FARMACOLOGÍA GENERAL

MORÓN • LEVY

FARMACOLOGÍA GENERAL

FARMACOLOGÍA GENERAL

Dr. Francisco J. Morón Rodríguez
Dra. Mayra Levy Rodríguez

La Habana, 2002

Datos CIP- Editorial Ciencias Médicas

Farmacología General. Francisco J. Morón Rodríguez...
[y otros]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002

X. 206p. Fig. Ilus. Tablas

Incluye índice general. Bibliografía al final de cada capítulo.
Cada capítulo tiene su autor.

ISBN:959-212-070-6

1.FARMACOLOGIA 2.LIBROS DE TEXTO
3. ESTUDIANTES DE MEDICINA l. Morón Rodríguez Francisco J.

QV18

Edición: Dra. Nancy Cheping Sánchez
Redacción: Lic. Marta Liana García Hernández
Diseño: Ac. Luciano Ortelio Sánchez Núñez
Ilustración: DI. José Manuel Oubiña González, Irán Tamayo Salcines y Eloísa Rizo Barzaga
Emplane: Xiomara Segura Suárez y Eloísa Rizo Barzaga

© Francisco J. Morón Rodríguez, 2001
© Sobre la presente edición
Editorial Ciencias Médicas, 2002

Editorial Ciencias Médicas
Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Calle I No. 202, esquina Línea, Vedado,
Ciudad de La Habana, 10400, Cuba
Correo electrónico: ecimed@infomed.sld.cu
Teléfono: 55 3375

AUTORES

Dr. Francisco J. Morón Rodríguez
Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Farmacología. Profesor Titular. FCM "Dr. Salvador Allende".
Autor principal.

Dra. Mayra Levy Rodríguez
Especialista de II Grado en Farmacología. Profesora Auxiliar. FCM "Dr. Miguel Enríquez".
Autora principal.

Lic. Mayra Álvarez Corredera.
Maestra en Ciencias. Profesora Auxiliar. FCM "Gral. Calixto García".

Dra. Roxana Borroto Regalado
Especialista de II Grado en Farmacología. Asistente. FCM "Finlay-Albarrán".

Dra. María Aida Cruz Barrios
Especialista de II Grado en Farmacología. Profesora Auxiliar. FCM "Dr. Miguel Enríquez".

Dr. Luis Enrique Salazar Domínguez
Especialista de I Grado en Farmacología. Instructor. FCM "Dr. Enrique Cabrera"

Dr. Eduardo J. Fernández Manchón
Especialista de I Grado en Farmacología. Instructor. FCM "Dr. Salvador Allende".

Dr. Juan A. Furones Mourelle
Especialista de II Grado en Farmacología. Maestro en Ciencias. Profesor Auxiliar. Escuela Nacional de Salud Pública.

Dr. Ernesto Groning Roque
Especialista de II Grado en Farmacología. Profesor Titular. FCM "Dr. Miguel Enríquez".

Dr. Alberto Hernández Rodríguez
Especialista de II Grado en Farmacología. Profesor Titular. FCM "Gral. Calixto García".

Dra. María de los Angeles Peña Machado
Especialista de II Grado en Farmacología. Asistente. FCM "Julio Trigo".

Dr. Bárbaro G. Pérez Hernández
Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Farmacología. Profesor Titular. FCM "Gral. Calixto García".

Dra. Alicia Zapata Martínez
Especialista de II Grado en Farmacología. Profesora Auxiliar. FCM "Dr. Enrique Cabrera".

Al profesor Dr. C. Miguel García Rodríguez *que se consagró a la docencia de Farmacología. Muchos de los autores de este libro, fuimos sus alumnos y somos continuadores de su magisterio, tanto en el pregrado como en la educación de posgrado en la Universidad Médica Cubana.*

PREFACIO

La farmacología es considerada, entre las ciencias médicas, una disciplina básica de la clínica. Estudia el efecto de los fármacos sobre el hombre y es eminentemente integradora, pues solo para comprender el mecanismo de acción de un fármaco es necesario tener conocimientos de bioquímica, fisiología, fisiopatología, patología y, según corresponda, de microbiología, parasitología, virología y otras ciencias. Es esencial relacionar la información farmacológica con la clínica, para poder presentarla adecuadamente a los estudiantes y a los médicos, lo cual implica que el proceso de enseñanza-aprendizaje tiende a ser una tarea difícil para docentes y alumnos.

El médico o el estomatólogo que no domine los principios de la farmacología, no podrá hacer una terapéutica de calidad con medicamentos, o lo que es lo mismo, racionalmente científica, y será un mal prescriptor.

Sin pretender un libro de terapéutica, este texto enfatiza los aspectos con interés clínico y práctico de los fármacos. Tampoco pretendemos hacer un tratado de farmacología, nuestro interés es transmitir los principios generales fundamentales para que el alumno aprenda a analizar críticamente la información sobre los medicamentos y ser capaz de autosuperarse una vez graduado.

Debemos destacar que este libro es el fruto de la experiencia de muchos docentes de esta asignatura, algunos de los cuales participaron en la redacción de los textos anteriores.

Sin dudas, lo más novedoso de esta edición es abordar los principios farmacológicos de los problemas de salud, que son los motivos más frecuentes de consulta en la atención primaria, o donde este profesional debe cooperar con los especialistas del segundo o tercer nivel en el sistema de salud.

Deseamos que el esfuerzo de este colectivo sea todo lo útil que esperamos, a nuestros estudiantes y otros lectores, que serán en definitiva los que dirán si hemos alcanzado nuestro propósito.

Los autores

CONTENIDO

1. Farmacología. Su historia y desarrollo/1
    Principales conceptos/1
    Clasificación/1
    Principales ramas/2
    Origen de las drogas/3
    Historia de la farmacología/3
    Bibliografía/8

2. Bases científicas para el desarrollo y la utilización de los medicamentos/9
    Etapas para desarrollar un nuevo medicamento/9
    Estudios farmacológicos preclínicos/10
    Curvas dosis-respuesta/11
    Curvas dosis-respuesta de frecuencia acumulada (poblacionales o cuantales)/12
    Importancia de las curvas dosis-respuesta graduales y cuantales/13
    Estudios toxicológicos preclínicos/13
    Limitaciones de los estudios toxicológicos preclínicos/14
    Estudios clínicos/15
    Eficacia y efectividad de un fármaco/15
    Farmacoepidemiología y su importancia en el desarrollo de nuevos medicamentos/15
    Utilidad clínica de conocer los principios del desarrollo de nuevos medicamentos/18
    Principales actividades de la farmacoepidemiología/19
    Bibliografía/21

3. Vías de administración de los medicamentos y sus formas farmacéuticas/22
    Generalidades/22
    Vía tópica/23
    Vía entérica/24
    Vía parenteral/28
    Otras vías de administración parenteral/31
    Vía inhalatoria/31
    Vía percutánea/32
    Bibliografía/33

4. Procesos a los que están sometidos los fármacos en el organismo/34
    Mecanismos de transporte de fármacos a través de las membranas celulares/34
    Absorción/35
    Distribución/36
    Metabolismo/38
    Excreción/40
    Aplicación de elementos de farmacocinética a la práctica médica diaria/42
    Bibliografía/43

5. Fundamentos de los ensayos clínicos/44
    Historia/44

Concepto/45
Pilares de los ensayos clínicos controlados/45
Buenas prácticas clínicas/48
Tipos de ensayos clínicos/49
Objetivo general/52
Bibliografía/54

6. Receptores farmacológicos/55
Interacción fármaco-receptor/55
Naturaleza de los receptores/55
Receptores fisiológicos/58
Afinidad y actividad intrínseca/62
Clasificación de los receptores/63
Antagonismo/66
Regulación de receptores/72
Alteraciones de los receptores en las enfermedades/73
Acciones de fármacos no mediados por interacción con receptores/73
Importancia médica del conocimiento de los receptores farmacológicos/74
Sistema receptor adrenérgico/74
Sistema receptor colinérgico/91
Bibliografía/99

7. Principios de la neurotransmisión en el sistema nervioso/100
Neurotransmisión autonómica/103
Neurotransmisión adrenérgica/106
Fármacos que afectan los procesos básicos de la neurotransmisión simpática/109
Neurotransmisión colinérgica/113
Neurotransmisión en el sistema nervioso central/121
Bibliografía/123

8. Reacciones adversas a los medicamentos y adicción a otras sustancias/124
Concepto/124
Reacciones adversas de tipo A/125
Reacciones adversas de tipo B/125
Reacciones adversas de tipo C/125
Reacciones adversas de tipo D/125
Clasificación/125
Determinantes de las reacciones adversas inherentes al paciente/137
Enfermedades intercurrentes/137
Profilaxis de las reacciones adversas/137
Bibliografía/137

9. Farmacovigilancia/139
Concepto y antecedentes/139
Reacciones adversas y nuevos medicamentos/139
Estudios posteriores a la comercialización de medicamentos/140
Métodos de la farmacovigilancia/140
Farmacovigilancia en la atención primaria de salud/144
Bibliografía/146

10. Mediadores químicos/147
Principales mediadores químicos/147
Bibliografía/164

11. Elementos para la prescripción racional de los medicamentos/165
Uso racional de medicamento. Medicamentos esenciales/165
Proceso de prescripción/166
Automedicación/169
Prescripción de medicamentos en situaciones especiales/170
Interacciones medicamentosas/174
Información sobre medicamentos/177
Bibliografía/178

12. Generalidades de la quimioterapia antimicrobiana/179
Microorganismo o agente causal/180
Antimicrobiano/183
Huésped o paciente/189
Causas comunes de fracaso del tratamiento antimicrobiano/191
Quimioprofilaxis/192
Probióticos/192
Políticas de antimicrobianos/193
Bibliografía/193

13. Plantas medicinales y medicamentos herbarios/195
Medicina tradicional y Organización Mundial para la Salud/195
Situación internacional/198
Principales características de la medicina tradicional y de las plantas medicinales relacionadas con el sistema de salud en Cuba/199
Principales plantas medicinales y sus usos en el sistema nacional de salud/200
Formas de administración de las plantas medicinales/202
Bibliografía/205

Farmacología. Su historia y desarrollo

DRA. MAYRA LEVY RODRÍGUEZ

La vida moderna expone a grandes sectores de la población al contacto diario con sustancias, muchas de las cuales son fármacos, de ahí que su interés se extienda más allá del uso terapéutico. Desde hace algunos años muchas personas utilizan fármacos aun sin estar enfermos, tal es el caso de las vitaminas o de los anticonceptivos orales, por solo citar algunos; el incremento de productos que se expenden en el ámbito mundial sin receta médica y, por último, el consumo de sustancias utilizadas por la industria alimenticia como preservantes o colorantes y por la agricultura como fertilizantes, sitúa a la farmacología en un importante lugar del conocimiento de diversas especialidades en la sociedad.

La farmacología es una ciencia en desarrollo muy rápido, que abarca áreas de interés para numerosas disciplinas afines, como el fisiólogo, químico, bioquímico, farmacéutico, ecólogo e incluso del jurista; aunque para todos resulta fundamental conocer los conceptos en que se basa y su desarrollo a través de la historia.

Principales conceptos

Farmacología. Es la ciencia biológica que estudia las acciones y propiedades de las drogas o fármacos en los organismos vivos.

Droga o fármaco. Del griego *pharmakon* es, en el más amplio sentido, toda sustancia química capaz de interactuar con un organismo vivo y desde el punto de vista médico es toda sustancia utilizada para el tratamiento, prevención, curación o diagnóstico de una enfermedad. Esta definición dada por la Organización Mundial para la Salud (OMS), en 1968, establece la sinonimia entre droga y medicamento, por lo que puede denominarse también agente farmacológico.

Además, se considera fármaco toda sustancia, cualquiera que sea su origen, con características apropiadas para constituir un medicamento, es decir, también se le llama fármaco al principio activo del medicamento.

Medicamento. Es la sustancia medicinal y sus combinaciones o asociaciones destinadas al uso humano o animal.

Especialidad farmacéutica. Es el medicamento de composición e información definida, de forma farmacéutica y dosificación determinada, preparado para su uso medicinal inmediato, dispuesto y acondicionado para ser entregado al paciente; o sea, que constituye la forma envasada o preparada que se obtiene en la farmacia.

Es fácil entender que la farmacología comprende todos los aspectos relacionados con la acción de los fármacos, su origen, síntesis, preparación, propiedades, acciones en el ámbito molecular o general, su transportación y biotransformación en el organismo, sus formas y vías de administración, indicaciones terapéuticas, efectos indeseables, etc., que hacen de la farmacología un campo multidisciplinario en el que participan desde un biólogo molecular hasta un médico clínico.

Clasificación

Como ocurre con la mayoría de las ciencias, la farmacología puede ser pura o aplicada. La primera comprende el estudio de las acciones de las sustancias sobre los seres vivos, sin discriminar entre los que pueden tener aplicación terapéutica o no, es completamente experimental y como ciencia pura se desarrolla mediante teorías e hipótesis de trabajo; mientras que la aplicada se ocupa fundamentalmente del estudio de aquellas sustancias con posible empleo terapéutico. Realmente no existe un límite preciso entre una y otra.

Una división más clara la constituyen la farmacología experimental y la clínica. El objeto esencial de estudio de la primera es el efecto de los fármacos sobre los diferentes sistemas orgánicos de los animales; se trata de un paso previo indispensable a la aplicación humana de un fármaco, pues nos provee de la base para su empleo terapéutico racional; cuando estas acciones se estudian en el hombre,

sano o enfermo, estamos en el campo de la farmacología clínica.

La farmacología clínica resulta indispensable, ya que los resultados obtenidos con la experimental no pueden aplicarse estrictamente a los seres humanos por las variaciones entre especies.

Las tareas de la farmacología clínica comprenden 2 partes:

1. Investigación de cómo las drogas afectan al organismo (sano, enfermo, joven o viejo) –farmacodinamia–, y cómo el organismo afecta a las drogas – farmacocinética– (absorción, distribución, metabolismo, excreción).
2. Investigación de si la droga es útil en el tratamiento de las enfermedades, es decir, la evaluación terapéutica de los resultados obtenidos de su empleo en los pacientes.

Una sustancia con interesantes propiedades farmacológicas en animales es un medicamento en potencia hasta tanto se demuestren sus acciones en el hombre, de forma eficaz sin producir importantes efectos adversos.

No existe por lo tanto disociación entre la farmacología experimental y la clínica y no constituyen disciplinas distintas; la farmacología es una ciencia que comprende diferentes ramas o especialidades; sin embargo, no debe confundirse la farmacología clínica con la terapéutica; la primera es una disciplina científica, basada en experimentos controlados y evaluaciones estadísticas, y no en meras impresiones clínicas; la terapéutica es el "arte" de aplicar los medicamentos y otros medios para el tratamiento de las enfermedades; como todo arte, la terapéutica es individual, se aplica a cada caso clínico y se basa en la farmacología, que como ciencia es de aplicación general.

Principales ramas

La farmacología abarca diversos campos, donde se destacan:

1. Farmacognosia.
2. Farmacodinamia.
3. Farmacocinética.
4. Terapéutica.
5. Toxicología.
6. Farmacoeconomía.
7. Farmacoepidemiología.
8. Farmacovigilancia.
9. Biofarmacia
10. Farmacología molecular.
11. Farmacogenética.

Farmacognosia. Estudia el origen, características, composición química de las drogas y de sus constituyentes en su estado natural, con lo que asegura su identificación. Estas drogas no sufren ningún proceso a no ser su recolección y secado. En la actualidad, y en los países de gran desarrollo, su interés es mayormente histórico, ya que han sido sustituidas por la síntesis química. No obstante, en países en desarrollo o en estados de emergencias, la farmacognosia tiene un lugar destacado.

Farmacodinamia. Es el estudio de cómo actúan las drogas sobre los seres vivos, en sus procesos fisiológicos y bioquímicos, así como el mecanismo por el cual los realiza; su conocimiento es esencial para su uso en la clínica.

Farmacocinética. Comprende el estudio de la absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y excreción de las drogas. Este conocimiento es esencial para la adecuada administración de un fármaco; su desconocimiento puede originar fracasos terapéuticos, carencia de beneficios en el paciente y, aun más, la producción de efectos dañinos en este.

La farmacodinamia y la farmacocinética constituyen las ramas más importantes de la farmacología.

Terapéutica. Es el "arte" de aplicar los medicamentos y otros medios físicos, dietéticos y psíquicos al tratamiento de las enfermedades. En el caso de la farmacología solo es de interés la farmacoterapia, la cual aparece comprendida bajo el epígrafe de indicaciones terapéuticas o simplemente indicaciones. Todas las indicaciones deben estar basadas en conocimientos científicos, lo que constituye la base racional de la terapéutica.

Toxicología. Constituye por sí misma una vasta disciplina que incluye el origen, acciones, investigación, diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones; guarda estrecha relación con la medicina legal y la medicina industrial.

Sin embargo, dado que al utilizar un fármaco, aun en dosis adecuadas, pueden presentarse reacciones adversas o indeseables, pues siempre que se utilizan corremos un riesgo, no puede dejar de mencionarse cuando se trata de describir farmacológicamente un compuesto.

Farmacoeconomía. Aplica análisis económicos al campo de los medicamentos, actualmente se le considera dentro de una disciplina más amplia, llamada evaluación de tecnologías sanitarias, y para ello utiliza conceptos muy bien establecidos como la eficacia, efectividad y disponibilidad. Se considera como eficacia el beneficio o utilidad de un medicamento para los pacientes de una determinada población bajo condiciones ideales de uso. Por su parte, la efectividad va encaminada a los resultados en la población a la que va dirigida, se apoya en su uso en la práctica habitual y, por tanto, mide utilidad. La disponibilidad se refiere a si el medicamento es asequible a los pacientes que pudieran beneficiarse de él.

Farmacoepidemiología. Se puede definir como la ciencia que estudia el impacto de los medicamentos en poblaciones humanas, utilizando métodos epidemiológicos, lo cual resulta entonces de la conjunción de la farmacología y la epidemiología. La farmacoepidemiología se ha desarro-

llado a partir de la farmacovigilancia, muy ligada a la etapa posterior de la comercialización (ensayos clínicos fase IV).

Farmacovigilancia. Está dada por el conjunto de métodos, que tienen como objetivo la identificación y valoración cuantitativa del riesgo que representa el uso agudo o crónico de un medicamento en el conjunto de la población o en subgrupos específicos de ella.

Biofarmacia. Se ocupa del diseño óptimo de formulaciones y de su influencia en los procesos de farmacodinamia y farmacocinética.

Farmacología molecular. Estudia las relaciones entre la estructura química de una droga y su actividad biológica, de forma tal que su conocimiento permite predecir en otras drogas, con estructuras similares, acciones farmacológicas, e incluso cambiarlas para obtener mejores resultados clínicos con menores efectos tóxicos, etc.

Farmacogenética. Se dedica al estudio de las alteraciones transmitidas por herencia que afectan la actividad de las drogas empleadas en dosis terapéuticas, para desarrollar métodos simples que permitan diagnosticar estas alteraciones antes de administrar el medicamento.

Origen de las drogas

Los fármacos se derivan de los 3 reinos de la naturaleza: vegetal, animal y mineral. Por el origen, las drogas pueden clasificarse en (independientemente del reino de procedencia) sintéticas o no sintéticas.

Drogas vegetales. Del reino vegetal se extrae una gran variedad de sustancias empleadas en la medicina, se puede utilizar directamente la parte de la planta más rica en el compuesto, o bien preparados de la planta o de sus partes. Entre ellas podemos citar la ipecacuana y la rauwolfia extraídas de raíces, la quina de la corteza, la belladona y la digital de hojas, la menta de las flores y el aceite de ricino a partir de semillas.

Drogas animales. Se emplean polvos de órganos desecados, por ejemplo los polvos de tiroides o principios activos extraídos de ellos como las hormonas.

Drogas minerales. Se utilizan sustancias purificadas como el azufre o sus sales (sulfato de magnesio).

En la actualidad la fuente más importante es la síntesis química –drogas sintéticas– estas se obtienen por síntesis total a partir de sustancias sencillas; no tienen relación estructural con las naturales, y deben distinguirse de las semisintéticas que se obtienen por síntesis parcial, o sea, por modificaciones en la estructura de los compuestos naturales; por ejemplo, el estradiol es un estrógeno natural, el etinilestradiol es un estrógeno semisintético obtenido a partir del primero.

Generalmente la síntesis orgánica permite la modificación de la estructura química de una sustancia, para obtener otro de mayor actividad farmacológica y con menores efectos indeseables. Los criterios para la selección racional de un medicamento son principalmente eficacia, seguridad y costo (capítulo 11).

Historia de la farmacología

El premio Nóbel Albert Szent-Györgyi expresó: “Si queremos ver lo que hay ante nosotros debemos mirar para atrás”. Es un llamado sabio a prestar atención a la historia en todo momento. En este capítulo solo pretendemos brindar algunos elementos históricos del desarrollo de la farmacología como ciencia.

El empleo de sustancias por el hombre es tan antiguo como el mismo hombre, ya que la necesidad de hallar solución a sus males ha sido siempre tan o más importante que su necesidad de buscar alimentos o cobijo. El hombre primitivo buscaba esas soluciones en supersticiones, que lo condujo a buscar en su ambiente objetos animados o inanimados que lo ayudaran a expulsar los males que le aquejaban; pero no debemos despreciarlo por ello, pues algunos de los fármacos actuales hunden sus raíces en esos absurdos de magia y de experimentación, con plantas del hombre primitivo.

Si bien no corresponde el análisis exhaustivo de los aspectos históricos de la farmacología, ya que se confunden con los del desarrollo de la medicina en general, pues en todas las épocas han existido hombres que han luchado contra el dolor y la enfermedad para preservar la vida –finalidad absoluta de la medicina–, sería injusto no mencionar algunas de las grandes figuras que con sus conocimientos e inquietudes intelectuales permitieron la evolución del pensamiento científico en nuestra área.

La farmacología es una ciencia joven y sus raíces históricas las encontramos en la llamada materia médica, conocimiento empírico de la farmacognosia y semilla de la actual ciencia farmacológica.

El empleo de plantas o sustancias de origen animal con fines curativos data del Paleolítico, primera etapa de la llamada Edad de Piedra, durante la cual se utilizaban también conjuros y ritos mágicos, aliándose a un fortísimo componente psicológico del paciente, lo que daba lugar a la medicina primitiva.

Más tarde, las civilizaciones que más aportaron al desarrollo de la medicina occidental se ubicaron en el valle del Nilo, la planicie del Tigre y del Éufrates, el Nilo fue asentamiento de los egipcios, la Mesopotamia de los sumerios y posteriormente de los babilonios y asirios; entre los 2 espacios se asentaron los fenicios y los hebreos.

Las escrituras de conocimiento médico más antiguas se encontraron en Mesopotamia y están constituidas por tablillas de arcilla grabadas en escritura cuneiforme; allí se describe el uso de plantas como la casia, el tomillo y la adormidera. En el código de Hammurabi (1700 a.n.e.) se describe el uso del regaliz entre otros remedios.

El documento más antiguo es una tablilla que contenía 15 recetas medicinales. En 1974 fue descubierta la biblioteca del Palacio Real de Ebla, con cerca de 20 000 tablillas con información de los tratamientos y medicamentos usados en la época.

En Egipto la información se acumulaba en papiros y monumentos, el papiro más importante lo constituye el de Ebers, que debe su nombre a su descubridor, data del 1500 a.n.e., tiene más de 20 m de largo con referencias de unas 7 000 sustancias medicinales y más de 800 fórmulas –a diferencia de las tablillas, aquí las fórmulas son cuantitativas–; el papiro se conserva en la Universidad de Leipzig. En él se describen el empleo de la escila, aceite de ricino, opio, sulfato de cobre, azufre y hierro con fines terapéuticos. Muchas de estas recetas muestran con claridad su origen mágico al incluir conjuros junto con ingredientes como sangre de lagarto, un libro viejo cocido en aceite, el fémur de un ahorcado y deyecciones u órganos de animales domésticos.

La medicina egipcia dio grandes clínicos y cirujanos que defendieron normas de conducta profesional, influyeron de forma destacada en el desarrollo posterior de la medicina y también desarrollaron la especialización médica, fundamentalmente la cirugía y la obstetricia.

Los aspectos mitológicos de las culturas mesopotámicas y egipcias surgen igualmente en la medicina grecorromana; de esta forma se utiliza la representación de la serpiente como signo médico y farmacéutico, que tuvo su origen en la leyenda del héroe Gilgamesh, que se basa en un rey sumerio del segundo milenio a.n.e.; según la leyenda Gilgamesh fue al fondo del mar para obtener la planta de la eterna juventud, al regresar, y en un momento de distracción, una serpiente le robó y comió su planta, la cual la rejuveneció al mudar la piel.

Otra figura mitológica con origen real fue Imhotep, médico y arquitecto egipcio de gran renombre, que fue deificado luego de su muerte como el dios egipcio de la medicina, fue considerado por los griegos como la representación de Asclepios.

En Grecia, Asclepios fue hijo del dios Apolo y la ninfa Coronis, su nacimiento del vientre materno, en el momento que esta se encontraba en la pira funeraria, viene cargado de un simbolismo que lo convierte en el dios de la medicina, debido a la victoria de la vida sobre la muerte. Sus artes médicas le fueron enseñadas por el centauro Quirón y una serpiente que le enseñó a su vez el arte de las plantas; cuenta la leyenda que Asclepios fue muerto por un rayo de Zeus, irritado por la disminución del número de muertes.

Hipócrates de Kos (460-307 a.n.e.) (Fig. 1.1) fue contemporáneo con Pericles, Empédocles, Sócrates y Platón, se le atribuye una vasta obra de 53 libros llamados *Corpus Hippocraticum;* según el autor, el organismo estaba regido por 4 humores: sangre, flema, bilis negra y bilis amarilla, cada uno de ellos con diferentes características, que de su predominio resultaría el carácter de los individuos, y de su desequilibrio las enfermedades, así como los alimentos serían la causa fundamental de estos desequilibrios; por tanto el papel de la terapéutica sería restaurar ese equilibrio con la dieta, los ejercicios corporales, el reposo, el clima y la utilización de ventosas, los medicamentos serían vistos como elementos de segundo orden en esta filosofía de tratamiento (Fig. 1.2).

Entre los fármacos citados aparecen: escila, opio, genciana, beleño, azufre y arsénico. Se considera que realmente Hipócrates liberó la medicina de la mística, basándola en una terapéutica racional.

Existe poca diferencia entre la medicina griega y la romana; el dios griego de la medicina, Asclepios, se convirtió en Esculapio para los romanos, y muchos de los más afamados médicos de la época como Galeno tuvieron su origen en Grecia, entre ellos podemos citar a Aulo Cornelio Celso (25 a.n.e.- 40 n.e.), el cual escribió un tratado de medicina dividido según criterio médico, terapéutico, dietético, farmacéutico y quirúrgico, que permaneció desconocido hasta su descubrimiento por el Papa Nicolás v en el siglo xv; que resultó ser el primer libro médico impreso en Florencia en 1478. En él se dividen los fármacos en purgantes, vomitivos, diuréticos, sudoríficos, narcóticos y estimulantes.

Plinio (23 al 79 n.e.), médico militar, escribió una enciclopedia sobre los reinos vegetal, animal y mineral, *Naturalis Historia*; por su parte Scribonius Largus, médico del emperador Claudio escribió *De Compositiones medicamentorum*, verdadero formulario farmacéutico con gran número de preparaciones simples y complejas.

Fig. 1.1. Demóstenes e Hipócrates. Detalle de las miniaturas de la portada de Epístoles de Hipócrates en la Biblioteca El Escorial, Madrid.

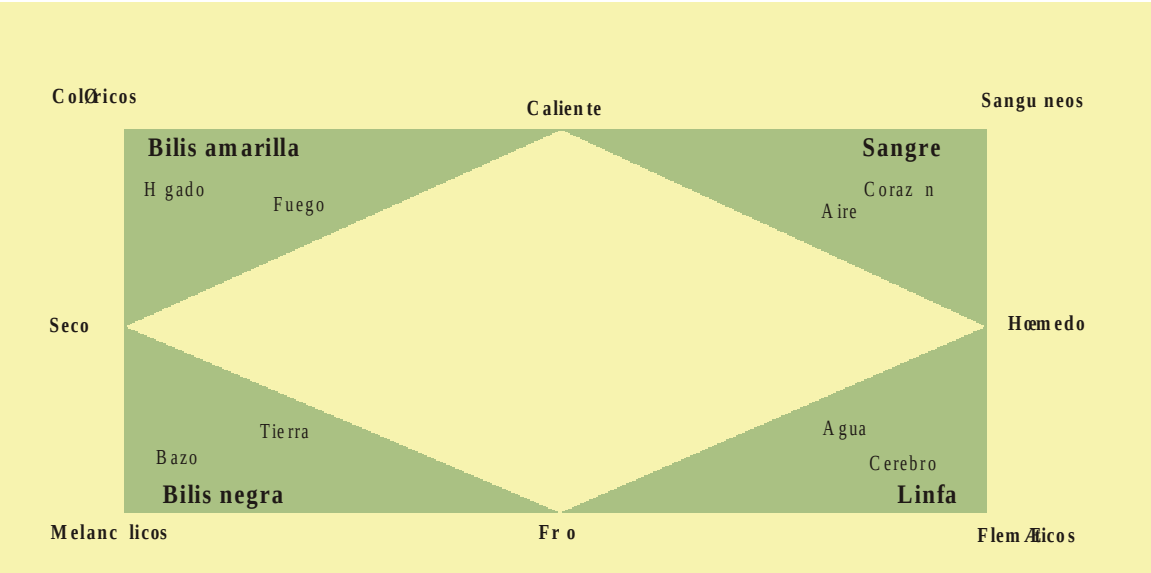


Fig. 1.2. Teoría de los humores.

Pedáneo Discórides, cirujano de Nerón, acompañó a las legiones romanas en sus conquistas y fue considerado el padre de la farmacognosia, por su obra *De Materia Médica*, dividida en 5 libros, donde describió cerca de 600 plantas, 35 fármacos de origen animal y 90 de origen mineral; clasificadas por primera vez por compuestos y no por enfermedades. Su obra influyó grandemente en el desarrollo de la medicina y la farmacología de siglos posteriores, ya que desarrolló un método científico de observación y clasificación de los fármacos, probándolos clínicamente y agrupándolos según la semejanza de sus acciones.

Galeno (129-200 n.e.), médico de gladiadores, llegó a ser el facultativo personal de Marco Aurelio; se fundamentó en las teorías de Hipócrates para construir un sistema de patología y terapéutica de gran complejidad y coherencia. Desde el punto de vista farmacéutico la importancia de Galeno radica en la transformación de la teoría humoral a la teoría racional y sistemática para la clasificación de los fármacos. Los clasificó en 3 grandes grupos según un criterio fisiopatológico humoral: en el primero incluía los medicamentos simples, o sea, que solo tenían una de las 4 cualidades (seco, húmedo, caliente o frío); medicamentos complejos que tenían más de una de estas cualidades, y por último, aquellos que tenían acciones propias como los purgantes o vomitivos. Fue tan grande la influencia de Galeno, que determinó una forma de hacer de la medicina hasta el mismo siglo XVIII, y aún hoy se utiliza el término de preparaciones galénicas.

La cultura médica griega se transmitió y expandió durante las sucesivas guerras e invasiones (Fig. 1.3) e influyó de forma importante en la medicina árabe luego de la cura del Califa de Bagdad en el año 765 por el médico Girgis ibn Gibril, este mandó a traducir las obras de la medicina griega al árabe, entre las traducidas estaban las de Aristóteles, Hipócrates, Dioscórides y Galeno. La gran extensión del Imperio islámico determinó la incorporación de importantes aportes a la medicina y farmacología; el profesor del hijo del califa, encargado de parte de las traducciones, contribuyó con un formulario organizado por formas farmacéuticas y estableció fórmulas matemáticas para el cálculo de la cualidad de un fármaco, la cual sería igual al logaritmo de base 2 entre esa propiedad y la opuesta, ejemplo,

$I = Q/Q_1$ donde:

I sería la intensidad de la cualidad.
Q sería número de partes de la cualidad (calor).
Q_1 sería número de partes de la cualidad opuesta (frío).

En los largos años que separan la medicina griega de Paracelso (1493-1541), ocurrió un estancamiento, lo cual no quiere decir que no se hicieran progresos. Durante la Edad Media, el tesoro de conocimientos acumulados y enriquecidos por los médicos árabes y judíos retornó a Europa con la migración árabe al Occidente y las cruzadas. La dedicación de monjes católicos en copiar manuscritos y hacer de sus monasterios depositarios de ese conocimiento les permitió conservarlo. Entre los médicos más destacados de esa época están el musulmán Abú Ali al Husein Ibn Sina (980-1037) conocido como Avicena y el judío Moisés Maimónides (1135-1204), sus escritos fueron empleados como textos autorizados hasta el siglo XVII. Además, Avicena y sus sucesores preservaron el arte farmacéutico de los siglos VI al XVI, mediante la compilación y descripción detallada para preparar cientos de fármacos.

Entre los siglos VII y XI los árabes hicieron aportes que resultaron de gran importancia para la farmacología. En química y alquimia los sarracenos desarrollaron el método experimental que 500 años más tarde debía estimular el crecimiento de la química en Europa.

Fig. 1.3. Médico griego curando un guerrero herido. Mosaico romano.

Los musulmanes al establecer las primeras boticas y dispensarios de medicamentos, y fundar la primera escuela de farmacia del Medioevo, separaron la práctica médica de la farmacéutica (Fig. 1.4).

Fig. 1.4. El boticario. Del *Libro de los Oficios* de Hans Sachs Frankfurt, 1568.

Los árabes elaboraron el fundamento de los primeros esfuerzos encaminados a la protección del consumidor, al someter a los farmacéuticos a reglamentos e inspecciones estatales, producir el primer formulario farmacéutico, determinar reglas para el correcto almacenamiento y preparación de fármacos, así como castigar a los boticarios que vendían medicamentos falsos o deteriorados.

Las farmacias, como establecimiento para la elaboración y venta de fármacos, comenzaron a expandirse por Europa solo después del siglo XIII.

Corresponde a la ciudad de Florencia en Italia, el mérito de haber publicado el primer libro europeo, que legislaba la preparación de fármacos. Este *Novo Receptario* fue publicado en 1498 y se destacó no solo como la primera farmacopea oficial de Europa, sino como la primera compilación impresa de preparados medicinales.

El siglo XVI llegó con una farmacia con méritos propios, que ha continuado su desarrollo hasta nuestros días.

No podemos olvidar a Paracelso, cuyo verdadero nombre era Phillipus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, que estudió medicina aunque no llegó a graduarse, ya que dejó los estudios para dedicarse a la alquimia y la química. Su principal aporte al desarrollo de la farmacología fue desechar la teoría humoral de Galeno. Popularizó el uso de tinturas y de extractos químicos; elaboró el láudano, tintura de opio utilizada hasta nuestros días; se pronunció en contra de la mezcla de fármacos derivados del reino animal y vegetal, y se dio cuenta que cualquiera que fuera la sustancia activa, esta se encontraba diluida en los ingredientes inertes hasta alcanzar concentraciones ineficaces. Además, resaltó el poder curativo de los compuestos aislados e introdujo el mercurio en el tratamiento de la sífilis.

Comprendió la relación que existe entre la cantidad de fármaco administrada y sus efectos beneficiosos o dañinos, por lo que postuló: *Todas las cosas son venenos, es únicamente la dosis lo que establece la diferencia.*

No fue hasta un siglo más tarde cuando William Harvey publicó sus estudios sobre la circulación de la sangre, que se inició el estudio científico de la acción de los fármacos, se abrió el camino de una nueva vía de administración –la endovenosa– que hizo posible la conexión temporal entre los efectos biológicos producidos y la administración de un fármaco **(**Fig. 1.5).

En los siglos XVII y XVIII ocurrieron otros acontecimientos notables que determinaron el desarrollo de la especialidad en el siglo XIX, se iniciaron estudios toxicológicos de los compuestos y finalmente se llegó a los estudios de Francois Magendie y Claude Bernard (Fig. 1.6), de que el punto de acción de un fármaco estaba situado en estructuras específicas del organismo. La importancia de los animales de experimentación en los estudios se conocía, pero la falta de métodos y técnicas adecuadas no permitía precisar los sitios de acción, de ahí la importancia de estos 2 científicos que influyeron en el desarrollo de la farmacología. Ellos proporcionaron los medios para descubrir lo que exactamente hace el fármaco al organismo viviente.

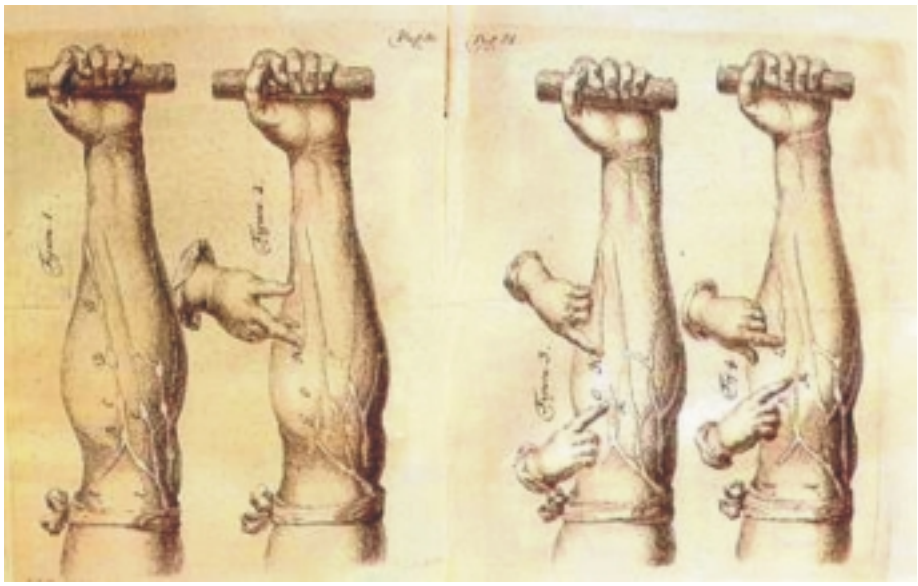


Fig. 1.5. Esquema de William Harvey acerca de la circulación de la sangre.

Fig. 1.6. Pintura de León Lhermite (1844-1945) en una lección de medicina, de Claude Bernard.

Al mismo tiempo, el desarrollo en el campo de la química permitió un rápido ascenso en la farmacología, que hasta ese momento utilizaba fundamentalmente preparados o extractos vegetales impuros. Todo esto cambió a partir de la separación de un polvo blanco del opio –la morfina–, por Frederick W.A. Serturner en 1806. Este hecho provocó tal entusiasmo que, ya en 1821, Magendie pudo publicar un formulario médico solo de sustancias puras. Después de este trascendental descubrimiento, la química farmacéutica comenzó su rápido desarrollo y con el advenimiento de la síntesis química pronto se comenzaron a producir derivados de los productos naturales. Paralelamente, el desarrollo de la química orgánica tuvo como consecuencia la producción de fármacos totalmente sintéticos, muchos de los cuales tienen estructuras diferentes a la de los compuestos que le dieron origen.

En este contexto, en el cual la química proporcionaba compuestos puros y la fisiología aportaba los métodos experimentales para su conocimiento, los farmacólogos encontraron una ciencia para desarrollar por derecho propio.

Por último, el pasado siglo XX pudiera, entre otros calificativos, llamarse el siglo de la farmacología, donde surgieron la mayoría de los fármacos actuales con el auxilio de la coincidencia, la experimentación y la mente prodigiosa de muchos hombres de ciencia, a los que la humanidad debe respeto y eterno agradecimiento. De manera sucinta no

podemos dejar de mencionar algunos hitos en la historia de la farmacología como la introducción de:

1. Morfina como hipnoanalgésico en 1805.
2. Hidrato de cloral como hipnótico en 1832.
3. La codeína como antitusígeno en 1833.
4. El ácido acetil salicílico como antipirético en 1874.
5. La papaverina como espasmolítico en 1948.
6. Los antimicrobianos.

El padre de la quimioterapia, el alemán Paul Erlich, fue quien inició la búsqueda de productos capaces de combatir los microorganismos infecciosos, luego de su descubrimiento del Salvarsán (arsénico que salva) para el tratamiento de la sífilis en 1911. En 1935, a partir de los trabajos experimentales de Gehrad Domagk con el prontosil, surge la sulfanilamida, y más tarde Alexander Fleming descubre la penicilina. Howard Florey y Ernst Chain descubrieron cómo producir a escala industrial la penicilina y, por este hecho, recibieron el Premio Nóbel de Medicina. A partir de aquí la marcha en el desarrollo de nuevos antibióticos ha sido indetenible, por lo que se han logrado compuestos cada vez más efectivos.

La psicofarmacología es otro ejemplo de lo logrado durante el siglo xx, a partir de los estudios del francés Henri Laborit con la prometacina, se descubre la clorpromacina en 1950; la reserpina y el metilfenidato en 1954, seguidos del meprobamato en 1955, los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) en 1957 y el haloperidol en 1958.

En 1922, por primera vez 2 científicos trataron a una paciente diabética con un extracto de páncreas, logrando la remisión de sus síntomas, por lo que denominaron insulina a esa sustancia salvadora y por este descubrimiento recibieron el premio Nóbel.

En la década de los 30, se aísla la testosterona y a partir de los años 60, la hormonoterapia revoluciona el mundo con los anticonceptivos orales.

No menos importante es el descubrimiento de las vitaminas, desde que en 1912 el polaco Casimir Funk publicó sus observaciones sobre algunas enfermedades por carencia de ellas.

Cada vez se encuentran e investigan más sustancias con posibilidades terapéuticas, así se llegó a la década de los 80 y se describieron las características de los antagonistas del calcio y su papel en el tratamiento de la hipertensión arterial, de la angina y de las arritmias cardíacas.

Por último, estamos en pleno desarrollo de la biotecnología, de los monoclonales como importantes armas en la lucha contra el cáncer, la inmunodeficiencia y las enfermedades infecciosas.

La ingeniería genética, mediante la utilización de la tecnología del ADN recombinante, logra en poco tiempo la síntesis o replicación de numerosas copias de una sustancia en cantidades elevadas, como ejemplo tenemos: la somastatina, la insulina, los interferones, la estreptoquinasa y la eritropoyetina, entre otras.

El 26 de junio del 2000 se informó oficialmente que se había logrado conocer el 97 % del mapa del genoma humano y la secuencia del 85 % de las bases del ADN, un paso definitivo en el desarrollo de la terapia génica, de la que se espera obtener tratamientos para enfermedades hasta ahora incurables.

Bibliografía

Carvajal García A. Farmacoepidemiología. Universidad de Valladolid, 1993.

Colectivo de autores. Farmacología Médica. Tomo I. Primera Parte ISCM-H, 1987.

http://odontologia.uchile.cl

http://www.geocities.com

http://www.ff.ul.pt

Florez J. Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas. 10ma. ed. Barcelona: Ed. Salvat, 1972.

Florez J. et al. Farmacología Humana. 2da. ed. Ediciones científico técnicas S.A., 1994.

Gálvez González A. Rev Cubana Salud Publ 1999;25(1): 81-5.

La Noticia de Managua. Artículo publicado el viernes 18 de febrero del 2000.

www.uv.es/ *fresquet/farmacologia/princcip.htm*

Laporte JR. Principios básicos de investigación clínica. Ediciones Ergon SA., 1999.

Levine R. Farmacología. Acciones y reacciones medicamento-sas. La Habana: Ed. Científico Técnica, 1994.

Quinto Reporte del Comité de Expertos de la OMS. Uso de medicamentos esenciales, 1992.

Velázquez BL. Farmacología y su proyección clínica. 16ta. ed. España: Mc Graw Hill Interamericana, 1993.

Bases científicas para el desarrollo y la utilización de los medicamentos

DR. JUAN ANTONIO FURONES MOURELLE

Para introducir una sustancia de origen natural o sintético en la práctica clínica habitual, con fines terapéuticos, se deben cumplir una serie de requisitos internacionalmente establecidos, los cuales avalan que dicha sustancia posee ese efecto farmacológico y que tiene una seguridad adecuada para su uso en seres humanos.

Existen diferentes métodos para desarrollar medicamentos nuevos. Al comienzo, los productos naturales fueron la única fuente de fármacos; los alcaloides de la cincona (quinina y quinidina), efedrina, digoxina y reserpina se descubrieron mediante estudios químicos sistemáticos de remedios populares. Los antimicrobianos son otro ejemplo de la importancia de las fuentes naturales, pues por medio del muestreo sistemático de miles de suelos, se investigaron microorganismos productores de sustancias con actividad antimicrobiana y antifúngica.

El inmunosupresor, ciclosporina, se descubrió porque la compañía solicitaba a sus empleados traer muestras de suelo de los países a donde viajaban. A veces, el descubrimiento de un medicamento nuevo depende del azar y no de un programa planificado, como sucedió con la penicilina y los alcaloides antileucémicos, vincristina y vinblastina, derivados de la planta *Vinca rosea* Linn. Muchos de los fármacos de origen natural han sido caracterizados químicamente y en la actualidad son producidos por síntesis, como el cloranfenicol, la neomicina y la eritromicina, por solo citar algunos.

Otra fuente de medicamentos nuevos es la modificación de la estructura química o manipulación molecular, con el propósito de mejorar la potencia y selectividad de la acción farmacológica, la farmacocinética y la duración de los efectos. Aunque menos frecuente, el estudio de la relación estructura-actividad puede aportar medicamentos novedosos como han sido los bloqueadores de los receptores histaminérgicos H_2(cimetidina) y los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina). También ha generado medicamentos nuevos el aprovechamiento de los efectos colaterales, tal es, que a partir de las sulfamidas se desarrollaron los diuréticos tiazídicos y los hipoglicemiantes del grupo de las sulfonilureas.

Las disposiciones legales que se deben cumplir para registrar y comercializar una sustancia como medicamento varían de un país a otro; estos requisitos resultan más exigentes en los países desarrollados, que generalmente son los productores de medicamentos nuevos. Al ser las exigencias menores en los países no productores de fármacos nuevos, los medicamentos de reciente producción se registran con más facilidad en países en vías de desarrollo, lo cual permite obtener ganancias rápidamente, pero con un mayor riesgo de efectos indeseados.

Etapas para desarrollar un nuevo medicamento

La demostración del efecto farmacológico, la eficacia y la seguridad de un compuesto, requieren un largo proceso que puede durar entre 10 y 15 años, con un costo elevado de más de 300 000 000 de dólares por cada producto. Una parte de estos estudios se realizan en animales de experimentación u otros modelos experimentales, y otra en el hombre (Fig. 2.1).

Precisamente la farmacología es la rama de las ciencias médicas que dispone de las técnicas y métodos para demostrar científicamente que una sustancia tiene actividad farmacológica y que posee efectos indeseables aceptables para el hombre. Además, asegura las bases científicas que regulan el desarrollo y utilización de un medicamento.

Cuando la farmacología estudia el efecto y la toxicidad en animales de experimentación se denomina farmacología preclínica o básica, y cuando lo estudia en el hombre se conoce como farmacología clínica. Cada una tiene sus propias características y metodologías que permiten diferenciarlas entre sí. Sin embargo, no son disciplinas separadas, sino que constituyen etapas de un mismo proceso cuyo

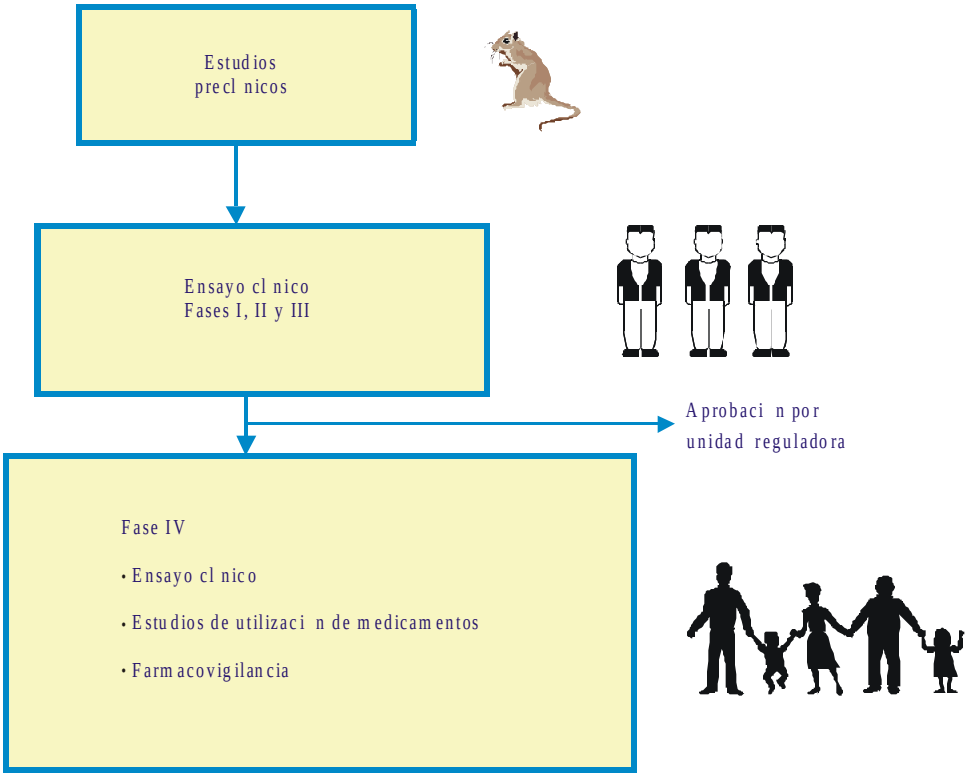


Fig. 2.1. Proceso de desarrollo de medicamentos nuevos y principales actividades de la farmacoepidemiología en la fase IV.

objetivo final es aumentar los conocimientos farmacológicos acerca de una determinada sustancia para elevar la calidad del arsenal terapéutico que dispone el hombre para prevenir, diagnosticar y tratar las enfermedades.

La farmacología preclínica o básica es la parte de la farmacología que determina las acciones farmacológicas y efectos tóxicos, así como las características farmacocinéticas de una sustancia en los animales de experimentación (animal total u órgano aislado) u otro sistema biológico (cultivo de bacterias, cultivo de tejidos, insectos, sistemas enzimáticos, etc.).

La farmacología básica alcanza sus propósitos mediante los modelos experimentales que son un conjunto de técnicas y procedimientos que permiten la caracterización de las sustancias antes de ser utilizadas en el ser humano, las que se van a accionar de acuerdo con el diseño experimental, que es la forma en que se articulan y funcionan las diferentes técnicas para alcanzar el objetivo trazado. Por ejemplo, para determinar el efecto antiulceroso de una sustancia existen múltiples técnicas de inducción de la úlcera péptica. Si el objetivo trazado fuera dilucidar el efecto antiulceroso y su posible mecanismo de acción, se evaluaría esa sustancia en modelos para provocar úlceras inducidas por diversos agentes y después se sometería un modelo de estudio de la secreción de ácido clorhídrico y pepsina. Sin embargo, la aclorhidria o la elevación del pH en el estómago se ha relacionado con el cáncer gástrico y sería de mayor beneficio encontrar sustancias citoprotectoras de la mucosa gástrica, que son aquellas que tienen acción antiulcerosa sin inhibir significativamente la secreción ácida parietal. Por tanto, el objetivo sería encontrar sustancias que en dosis bajas no inhiban dicha secreción y sí posean acción antiulcerosa, lo que habría que evaluarlo en los modelos experimentales que inducen secreción gástrica y después comprobar si tienen efecto protector de la mucosa gástrica en el modelo de inmovilización. El descubrimiento del papel del *Campylobacter pylori* en las úlceras pépticas y las gastritis crónicas obliga a buscar si la droga antiulcerosa puede tener efecto contra ese microorganismo. Como se puede apreciar, el diseño experimental varía en dependencia de los objetivos propuestos.

Estudios farmacológicos preclínicos

El tamizaje y el bioensayo farmacológico son los diseños experimentales esenciales de la farmacología básica.

El tamizaje (*screening*) permite detectar una determinada acción farmacológica o cualquier actividad biológica en un compuesto nuevo. Por ello se le considera una técnica cualitativa. Existen 2 tipos fundamentales de tamizaje: dirigido y a ciegas. El primero permite hallar una determinada acción farmacológica en uno o varios compuestos. Por ejemplo, cuantificar la glicemia para detectar efectos hipoglicemiantes, medir la presión arterial para *evaluar* efecto antihipertensivo. El tamizaje a ciegas realiza la pesquisa de múltiples actividades biológicas que pudieran estar presentes en uno o varios compuestos para orientar hacia la acción

a la que se van a dirigir los estudios posteriormente. Por ejemplo, cuando se hacen diferentes modificaciones químicas en una molécula precursora y se evalúan estos compuestos por diferentes modelos experimentales para hallar si tienen algún efecto de interés farmacológico.

El bioensayo constituye una de las técnicas más antiguas y a la vez más empleadas en farmacología, es un procedimiento biológico que permite valorar el efecto y la potencia de una sustancia, con el objetivo de garantizar la uniformidad de los efectos que se deben obtener con su administración. Es un método cuantitativo.

Curvas dosis-respuesta

Para estudiar la actividad farmacológica de un compuesto se emplean las curvas dosis-respuestas (curvas D-R) o curvas dosis-respuestas graduales, que permiten cuantificar o estimar el efecto de una dosis dada y nos dan la medida de la magnitud de la actividad del compuesto investigado en una dosis determinada. Se pueden hacer tantas curvas dosis-respuestas como efectos investigados para una misma sustancia, así pudiéramos tener curvas D-R broncodilatadora, hipotensora, analgésica y otras para un mismo fármaco.

Generalmente, las curvas D-R son de forma sigmoidal cuando el eje de las abscisas expresa el logaritmo de la dosis y tienen 4 variables características:

1. Pendiente.
2. Potencia.
3. Eficacia.
4. Variabilidad biológica (Fig. 2.2).

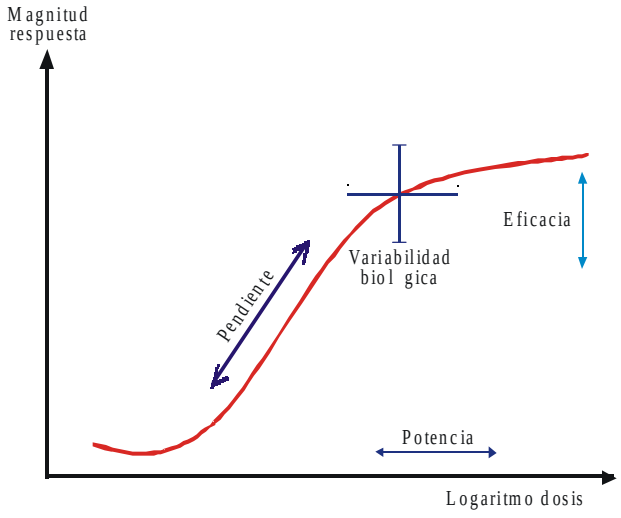


Fig. 2.2. Principales características en una curva representativa de la relación logaritmo de la dosis-respuesta (Modificado de Nies AS y Spielberg SP. Principios de terapéutica. En: Goodman y Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 1996:52).

La pendiente de la curva D-R caracteriza la unión del medicamento al receptor. Aquellos compuestos con una marcada pendiente reflejan que para producir la respuesta farmacológica deben unirse a la mayoría de los receptores, generalmente estos medicamentos tienen un estrecho margen de seguridad.

La potencia farmacológica es la dosis requerida de un fármaco para producir un efecto determinado. Es un término comparativo, el medicamento más potente es aquel que a menor dosis provoca igual o mayor efecto. La nizatidina se administra en dosis de 20 mg al día y la ranitidina en 300 mg al día, ambas alcanzan igual porcentaje de inhibición de la secreción ácida gástrica, por lo tanto la nizatidina es más potente que la ranitidina.

La potencia depende en parte de la afinidad (K_d) de los receptores por unirse con el fármaco, de la eficacia de la interacción droga-receptor y de la capacidad para alcanzar el sitio receptor, o sea de los procesos farmacocinéticos. La potencia de un fármaco es importante para determinar la dosis que se debe emplear, pero no hay razón para considerar la potencia relativa de 2 medicamentos para decidir cuál se va a administrar, excepto en aquellos medicamentos que por tener una potencia muy baja tienen que ser suministrados en cantidades muy grandes que resultan incómodas.

La potencia relativa es la relación de dosis equiefectivas; puede usarse para comparar un medicamento con otro. La clonidina es un antihipertensivo más potente que la alfa-metildopa, 6 mg de la primera equivalen a 1 500 mg de la segunda, esto significa que la clonidina es 250 veces más potente.

La eficacia es la capacidad del compuesto de producir el efecto máximo (meseta de la curva D-R). Un medicamento es más eficaz cuanto mayor sea la magnitud del efecto que produce, independientemente de la dosis que necesite para lograrlo. La eficacia tiene importantes repercusiones terapéuticas. La morfina alivia el dolor de cualquier intensidad y localización, mientras que el ácido acetilsalicílico (ASA) solo alivia el dolor de ligero a moderado; esto es consecuencia de que la morfina es más eficaz que el ASA en su acción analgésica. Los diuréticos del ASA, como la furosemida, producen mayor volumen de orina que los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, debido a que la furosemida es más eficaz, es decir tiene mayor capacidad para depletar volumen plasmático.

La eficacia máxima de un fármaco está limitada por la aparición de efectos indeseables; el inotropismo positivo de los cardiotónicos digitálicos está limitado por sus toxicidades como las arritmias cardíacas, entre otros.

El médico, para elegir un medicamento y determinar su dosis, debe conocer la potencia farmacológica y la eficacia.

La variabilidad biológica es la aparición de diferencias en la magnitud de una respuesta farmacológica al aplicar iguales dosis de un medicamento en individuos diferentes de una misma población. Este concepto clásico es la variabilidad biológica interindividual que constituye la forma más frecuente e importante para establecer los regímenes de dosis adecuados. Por otro lado, está la variabilidad biológica

intraindividual, que es la diferencia en la magnitud de la respuesta al aplicar la misma dosis en un individuo en momentos diferentes.

Existen medicamentos con una marcada variabilidad biológica interindividual: los antiepilépticos, antiarrítmicos, digitálicos, teofilina y otros, que han llevado a individualizar las dosis mediante el monitoreo de las concentraciones sanguíneas.

Las causas que determinan la variabilidad biológica no se conocen con exactitud, pero actualmente las variaciones farmacocinéticas son las causas que más se ofrecen para explicarla, aunque no son el único factor que la determina.

La variabilidad biológica es un importante factor que se debe tener en cuenta para evaluar los efectos de los medicamentos en animales de experimentación y en seres humanos, así como para extrapolar los resultados obtenidos en animales al hombre, particularmente los resultados cuantitativos debido a la variabilidad biológica de especie.

Las curvas D-R graduales tienen ciertas limitaciones en su aplicación a la hora de tomar decisiones clínicas, debido a que la relación cuantitativa que se obtiene entre la dosis y la respuesta farmacológica en un paciente, puede no ser reproducida cuando se aplica ese medicamento a un grupo de personas o a toda la población por la variabilidad biológica potencial en el efecto de ese medicamento. Teniendo en cuenta esa variabilidad, se hace necesario determinar qué dosis se requiere de un fármaco para que, al ser administrado a un grupo de individuos, la mayor cantidad de ellos responda con igual grado de magnitud de la respuesta farmacológica.

Este grado de magnitud de la respuesta se puede prefijar sobre la base de la relevancia clínica, lo que se denomina efecto cuantal, por ejemplo, alivio de la cefalea, prevención de convulsiones, disminución de 20 latidos/min de la frecuencia cardíaca e incluso la muerte en un animal de experimentación. Por tanto, se hace necesario determinar la dosis efectiva del medicamento en la población en términos de frecuencia, lo que se realiza por medio de las curvas dosis-respuesta de frecuencia acumulada.

Curvas dosis-respuesta de frecuencia acumulada (poblacionales o cuantales)

Cuando se suman las respuestas individuales, la distribución de frecuencias acumuladas que se obtiene constituye una curva cuantal de dosis-respuesta o una curva dosis-porcentaje de individuos que muestran el efecto cuantal en función del logaritmo de la dosis (Fig. 2.3).

A partir de la curva cuantal dosis-efecto, se puede identificar una serie de dosis que son fundamentales para determinar las dosis terapéuticas, entre ellas están:

1. Dosis efectiva (DE): aquella que produce una magnitud de respuesta cualquiera del efecto considerado en la curva D-R, que puede ser la terapéutica o no.
2. Dosis umbral: dosis mínima que produce el efecto estudiado.
3. Dosis máxima: es la mayor dosis que puede ser tolerada sin la aparición de efectos indeseables.
4. Dosis efectiva media (DE_{50}): dosis a la cual el 50 % de los individuos o animales presentan el efecto cuantal específico.
5. Dosis tóxica media (DT_{50}): dosis que se requiere para producir un efecto tóxico específico en el 50 % de la población estudiada; cuando el efecto tóxico es la muerte se denomina dosis letal media (DL_{50}).

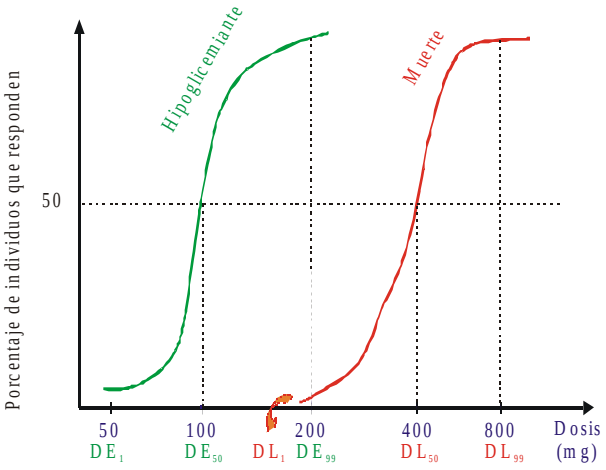


Fig. 2.3. Curva cuantal dosis-respuesta de un medicamento. Representación de diferentes dosis efectivas y dosis letales.

Pueden existir diferentes DE y dosis letales (DL) en dependencia del porcentaje del efecto observado en la población estudiada. La DE_{20} sería la dosis requerida que produce el efecto cuantal en el 20 % de los animales o personas observadas. La DL_{99} es aquella que provoca la muerte en el 99 % de los individuos estudiados (Fig. 2.3).

Mediante las DE_{50} se pueden comparar las potencias de 2 o más fármacos; si uno tiene una DE_{50} de 20 mg y el otro una DE_{50} de 100 mg para un mismo efecto, el segundo medicamento es 5 veces más potente. También se puede obtener un índice muy útil de la selectividad de la acción de un fármaco al comparar sus DE_{50} para 2 efectos diferentes producidos por el medicamento, por ejemplo efecto analgésico contra efecto sedante de los opiáceos, o efecto broncodilatador contra el taquicardizante de las aminas simpaticomiméticas utilizadas en el tratamiento del asma bronquial.

Las curvas cuantales dosis-efecto brindan información sobre el margen de seguridad de un medicamento por medio del índice terapéutico (IT), que es una medida que relaciona la dosis que se requiere para producir un efecto deseado con la dosis que se requiere para provocar el efecto indeseado. En los estudios con animales de experimentación, el IT se define como la relación que existe entre la DL_{50} y la DE_{50} del medicamento ($IT= DL_{50}/DE_{50}$). Cuanto mayor sea el IT, más seguro será el compuesto que se estudia, porque mayor rango de dosis existirá entre los efectos deseados y los indeseados. Se considera que un fármaco es seguro cuando su IT es mayor que 10. El IT no garantiza el margen de seguridad para efectos tóxicos como sedación, náuseas, alteraciones menstruales, excitación del sistema nervioso central, ictericia y otros, ya que estas reacciones adversas no causan muerte y no se reflejan en el IT que está en función de la letalidad.

En determinados niveles de dosis puede ocurrir superposición de dosis terapéuticas y tóxicas, en dichas situaciones se recomienda un IT de mayor exigencia dado por la relación DL_1/DE_{99} (Fig. 2.4).

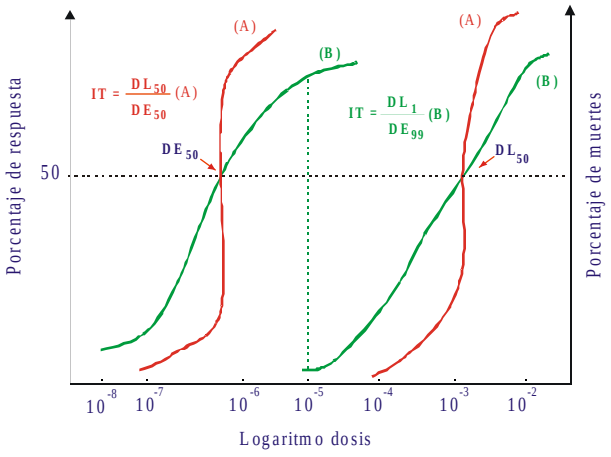


Fig. 2.4. Curva cuantal dosis-respuesta y diferentes índices terapéuticos con solapamiento o no de los efectos deseados e indeseados.

La utilidad clínica de un medicamento se relaciona con una definición conservadora de su índice terapéutico y depende, de forma esencial, de la gravedad de la enfermedad de que se trate. Se podría requerir un IT muy alto para el tratamiento de la cefalea definida como la relación de la dosis necesaria para producir un efecto indeseable grave en un porcentaje muy pequeño de pacientes ($DT_{0,001}$) con la dosis que se requiere para aliviar la cefalea en una proporción mucho mayor de pacientes (DE_{99}), es decir un $IT= DT_{0,0001} / DE_{99}$. Para enfermedades con alta tasa de letalidad como el SIDA, el cáncer y la enfermedad por el virus del Ébola se pudiera fijar un IT más flexible.

Importancia de las curvas dosis--respuesta graduales y cuantales

Las curvas D-R graduales y las curvas cuantales dosis-efecto nos brindan información para poder tomar decisiones terapéuticas adecuadas. Ambas ofrecen datos sobre la potencia y la selectividad de los medicamentos.

La curva D-R ofrece información sobre eficacia máxima, y la curva cuantal señala variabilidad potencial entre individuos.

Estudios toxicológicos preclínicos

Todo medicamento tiene el potencial de producir reacciones adversas; se deben conducir estudios de toxicidad siguiendo protocolos bien definidos.

La toxicología es una importante rama de la farmacología que estudia los efectos adversos o indeseables de los medicamentos en diferentes sistemas biológicos que incluyen al hombre. La evaluación toxicológica de una sustancia que se investiga con fines terapéuticos, tiene una importancia relevante que determina si esta se introduce en la práctica clínica habitual, aun después de introducida y de ser utilizada en el hombre, y se continúa vigilando la aparición de efectos indeseables inesperados o no identificados previamente; por tal motivo existe una toxicología preclínica y una clínica.

Tradicionalmente las pruebas toxicológicas preclínicas consisten en una serie de estudios agudos, subagudos y crónicos diseñados para determinar los efectos tóxicos del compuesto sobre sistemas animales (tabla 2.1).

Los estudios de toxicidad aguda implican la administración de una dosis única o unas pocas dosis administradas a intervalos repetidos en el lapso de 24 h fundamentalmente.

Los estudios subagudos y crónicos consisten en la administración diaria del medicamento durante varios días hasta años. Estos estudios de toxicidad de larga duración están dirigidos a identificar efectos tóxicos conductuales, fisiológicos e histológicos para compuestos que se dan repetidamente, también determina relación dosis-respuesta de esos efectos, el órgano blanco, la reversibilidad y otros factores que influyen en la aparición del efecto indeseable como edad, peso, estado nutricional y otros.

Actualmente se ha establecido como requisito evaluar la reproducción, el potencial mutagénico y carcinogénico. Estas evaluaciones son conocidas como estudios especiales, y la evaluación de carcinogénesis, por su larga duración, puede desarrollarse de forma paralela a los ensayos clínicos.

Los ensayos sobre reproducción comprenden:

1. Estudios de teratogenicidad, que permiten evaluar la capacidad de producir anomalías en el desarrollo fetal,

Tabla 2.1. Características generales de los estudios toxicológicos preclínicos

Principales características	Tipos de estudios Agudos	Subagudos	Crónicos
Duración	24 a 48 horas *	30 a 90 días	6 meses a 2 años
Objetivo	Determinar mortalidad a corto plazo	Determinar efectos tóxicos acumulativos	Determinar efectos tóxicos acumulativos
Mediciones	DL_{50}	- Pruebas de laboratorio (glicemia, orina, sangre, transaminasa y otros) - Alteraciones cardíacas por electrocardiograma - Temperatura, presión arterial, nutrición, otros. - Alteraciones macro y microscópicas de los tejidos y órganos - Estudios especiales	- Pruebas de laboratorio (glicemia, orina, sangre, transaminasa y otros) - Alteraciones cardíacas por electrocardiograma - Temperatura, presión arterial, nutrición, otros - Alteraciones macro y microscópicas de los tejidos y órganos
Requisitos para su realización	- Tres especies una no roedora. - Más de una vía de administración - Uno o más niveles de dosis	- No menos de 2 especies, una no roedora. - Vía de administración oral o por la que el medicamento se va a suministrar. - Tres niveles de dosis como mínimo	- No menos de 2 especies, una no roedora. - Vía de administración oral o por la vía que el medicamento se va a suministrar - Tres niveles de dosis como mínimo

* Pueden durar hasta 7 días

que se traducen en malformaciones congénitas o muertes.

2. Estudios de fertilidad, que miden la afectación de este factor por medio del porcentaje de cópulas que llegan a embarazos, de embarazos que alcanzan su término, de recién nacidos que arriban a las 4 semanas de vida y otras variables.
3. Estudios multigeneracionales, que evalúan efectos adversos que se expresan en la descendencia, por ejemplo el adenocarcinoma de células claras de vagina en las hijas de madres que tomaron etildietilbestrol durante el embarazo.

Los estudios para evaluar el potencial carcinogénico son necesarios cuando se pretende utilizar la sustancia en el hombre por períodos prolongados. Deben ser realizados en 2 especies, suelen durar hasta 2 años y en ellos se estudian alteraciones hematológicas e histológicas, y se efectúan necropsias.

Los estudios sobre actividad mutagénica o genotoxicidad valoran el efecto de los fármacos sobre la estabilidad genética en modelos *in vitro* como microorganismos (prueba de Ames) o células de mamíferos en cultivo; pero también *in vivo,* como en la determinación de micronúcleos en médula ósea, las malformaciones en espermatozoides o la letalidad dominante en ratones.

Otros estudios especiales pueden desarrollarse durante la etapa preclínica como son las evaluaciones farmacocinéticas y de interacciones medicamentosas, que permiten una mayor caracterización del compuesto estudiado.

Limitaciones de los estudios toxicológicos preclínicos

Los resultados obtenidos en la fase de investigación en animales de experimentación presentan limitaciones porque existen diferencias de especies que limitan la extrapolación de los resultados al hombre, particularmente los datos cuantitativos como dosis efectiva y tóxica, además pueden aparecer efectos adversos no detectados debido a la baja incidencia de presentación y se necesitarían muchos individuos expuestos al medicamento para que se manifieste; por ejemplo, la anemia aplástica por cloranfenicol aparece en un caso por cada 300 000 series de tratamiento, por lo tanto para diagnosticarla en la etapa preclínica se necesitaría tratar como mínimo a 300 000 animales, lo que es prácticamente imposible. Las toxicidades no relacionadas con la dosis, como las reacciones de hipersensibilidad y las de idiosincrasia, tampoco son detectadas en la etapa preclínica,

por tal motivo, la primera administración en el ser humano representa un riesgo potencial que debe ser considerado cuidadosamente.

A pesar de estas limitaciones, la caracterización preclínica de un medicamento nos permite contar con una base científica, ética y legal aceptables para comenzar a probarlos en el hombre.

Estudios clínicos

Al concluir toda la evaluación preclínica de un compuesto mediante los métodos de la farmacología básica, estamos en condiciones de continuar la investigación del fármaco aplicando los principios de la farmacología clínica que determina la eficacia, seguridad y características farmacocinéticas de los medicamentos en el hombre y tiene como modelo experimental el ensayo clínico.

Existen varias etapas de desarrollo del ensayo clínico conocidas como fases I, II, III y IV. Estas tienen diferentes objetivos y diseños; para su evaluación el medicamento debe pasar por ellas, y los resultados de la fase precedente son válidos para la subsiguiente.

Antes de iniciar los ensayos clínicos, fase I, la unidad reguladora de medicamentos del país debe dar su autorización a partir de la valoración de los resultados de la etapa preclínica.

Por la importancia que tiene el ensayo clínico para establecer la eficacia terapéutica de los medicamentos, sus características generales se abordan en otro capítulo que el lector debe consultar.

Características del uso de los medicamentos en las fases III y IV

Después que un medicamento obtiene la aprobación de la unidad registradora para ser comercializado, comienza la fase IV de desarrollo de un fármaco. Ella inicia la verdadera historia de dicha sustancia porque con su utilización en las condiciones de práctica clínica habitual y no en las condiciones ideales de investigación prerregistro, que ocurren aún en la fase III de ensayo clínico controlado, es que el medicamento debe mostrar su verdadera relación beneficio-riesgo.

Generalmente la mayoría de los ensayos clínicos que se realizan previos al registro de un medicamento se efectúan en condiciones bien controladas, en las que existen todos los factores materiales y humanos para el éxito del experimento, incluyendo la disponibilidad de recursos, la calidad de la asistencia médica y el deseo de los investigadores y del propio paciente de que todo marche según lo planificado. En esta etapa la dosis aplicada y el cumplimiento del tratamiento son bien controlados, los pacientes son muy parecidos entre sí y se les somete a un seguimiento riguroso casi siempre por períodos cortos, suficientes para demostrar el efecto que se desea comprobar para obtener la aprobación de registro, pero insuficientes para que se manifiesten los efectos indeseables de baja frecuencia o que aparecen con el uso crónico del medicamento.

Sin embargo, la práctica clínica habitual es bien diferente, son condiciones reales cotidianas en las cuales se produce la atención a pacientes que difieren de los participantes en los ensayos clínicos, pues tienen enfermedades asociadas y tratamientos concomitantes, son personas mayores de 60 años, o niños, o embarazadas, subpoblaciones que generalmente son excluidas de los ensayos clínicos, a los que no se les puede someter a un control tan estricto de su tratamiento porque son miles y hasta millones, con diferentes características y enfermedades asociadas, a los cuales se les aplican los tratamientos que demostraron ser eficaces en los ensayos clínicos, pero que deberán demostrar, en esas condiciones diferentes de la fase experimental, que ese medicamento es realmente efectivo (tabla 2.2).

Eficacia y efectividad de un fármaco

Existen aspectos comunes y diferentes entre *eficacia* y *efectividad*. Ambos términos tienen en común que implican la capacidad de cualquier intervención médica (medicamento o tratamiento) de producir un resultado beneficioso, y son diferentes porque la eficacia es demostrada en las condiciones ideales de investigación que se producen durante el ensayo clínico, mientras que la efectividad es establecida en las condiciones heterogéneas de la práctica clínica habitual.

La efectividad estará dada por la eficacia intrínseca del medicamento más los factores que caracterizan la práctica clínica habitual (Fig. 2.5).

Farmacoepidemiología y su importancia en el desarrollo de nuevos medicamentos

Existen factores de la práctica clínica que pueden modificar la respuesta beneficiosa y el perfil de seguridad de los medicamentos, por tal motivo se hace necesario estudiar cómo ellos actúan después que son registrados, precisamente la farmacoepidemiología tiene esa función.

La farmacoepidemiología es la aplicación del conocimiento, métodos y razonamientos epidemiológicos al estudio de los efectos (beneficiosos o perjudiciales) y los usos de los medicamentos en las poblaciones. Otros la han definido como “el campo de conocimientos relacionado con el impacto de los fármacos en las poblaciones humanas,

Tabla 2.2. Diferencias entre el uso de medicamentos en el ensayo clínico fase III y la práctica clínica habitual

Características	Ensayo clínico eficacia (fase III)	Práctica clínica efectividad (fase IV)
Número de pacientes	10^2 -10^3	10^4 - 10^7
Problema estudiado	Bien definido	No bien definido por factores asociados
Población	Homogénea	Heterogénea
Otros tratamientos	Se evitan	A menudo presentes
Dosis	Fijas	Variables
Forma de uso	Continua	A menudo intermitente
Control del paciente	Riguroso	Menos riguroso
Duración	Días-semanas	Días-años

Fuente: Modificado de Laporte L y Tognoni G. Principios de Epidemiología del medicamento, 1993:7.

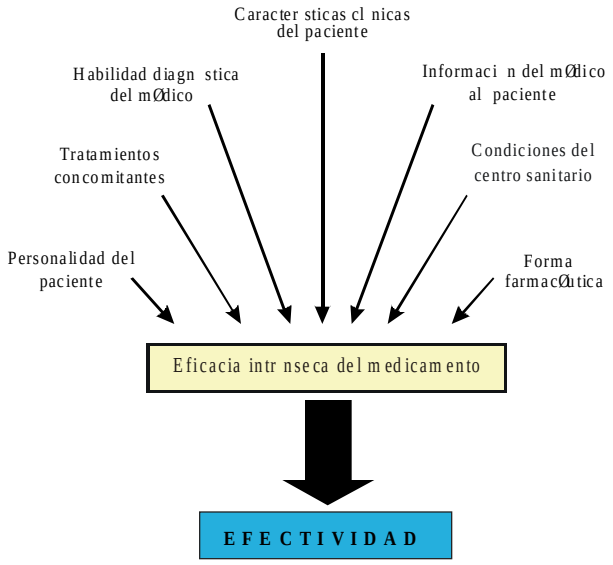


Fig. 2.5. Factores que determinan la efectividad de un medicamento.

utilizando para ello el método epidemiológico y la farmacología clínica". Existen otros conceptos que incluyen la accesibilidad de las poblaciones a los medicamentos.

El objetivo de la farmacoepidemiología es alcanzar un uso racional de los medicamentos, que no es más que lograr el mejor efecto, con el menor número de fármacos, durante el período más corto posible y a un costo razonable. Aunque parezca que esto es fácil de lograr y que cuando prescribimos un medicamento lo estamos haciendo teniendo en cuenta estas premisas, la realidad es bien diferente, lo predominante es el uso irracional de los fármacos.

Existen numerosos ejemplos de mal uso de los medicamentos, por ejemplo la prescripción de antimicrobianos para catarro común, un estado viral y autolimitado, o el uso de profilácticos en numerosas situaciones clínicas donde no se ha demostrado su eficacia como en los niños con secreciones nasales amarillo-verdínicas. También podemos mencionar el uso de la papaverina como analgésico, el consumo habitual de vitaminas para fortalecer el organismo y evitar enfermedades en poblaciones con buena alimentación, el de antihistamínicos H_1 en el tratamiento del asma bronquial, el de nifedipina y otros bloqueadores de los canales del calcio como fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes que no tienen contraindicaciones al uso de diuréticos tiazídicos y betabloqueadores, el de vasodilatadores cerebrales para mejorar la memoria de pacientes ancianos y el emplear benzodiazepinas (diazepam) como ansiolíticos por más de 21 días, porque desaparece su acción después de ese período. También resulta irracional la no-prescripción de la triple terapia antimicrobiana en la úlcera péptica con una prueba de *Helicobacter pylori* positivo y el no uso de ASA y betabloqueadores en pacientes que han sufrido un infarto del miocardio sin que existan motivos para no ser indicados.

El desarrollo de la farmacoepidemiología ha estado determinado por la diferencia del uso de los medicamentos en condiciones de investigación y de la práctica clínica habitual, pero también ha estado determinado por una verdadera explosión en el número de medicamentos y por una epidemia de efectos indeseables (Fig. 2.6).

Hoy existen más de 12 000 patentes de productos quimicofarmacéuticos en el mundo y la tendencia es a seguir creciendo, la mayoría de esos productos son fármacos denominados **yo también** (*me too*), es decir medicamentos de un mismo grupo farmacológico con mecanismos de acción y efectos indeseables comunes y pequeñas diferencias farmacocinéticas, que en algunos casos facilitan el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente al tener que administrarlos menos veces al día, pero en realidad tantos medicamentos de un mismo grupo, como más de 15 inhibidores de la enzima convertidora (IECA) y más de 20 blo-

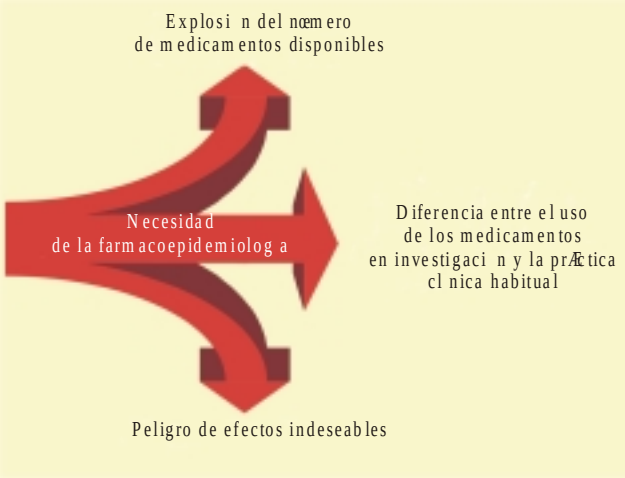


Fig. 2.6. Determinantes principales del desarrollo de la farmacoepidemiología.

queadores de los canales del calcio (BCC), generalmente aportan poco y confunden al médico para hacer la prescripción adecuada ante un diagnóstico.

Otra parte de esos productos farmacéuticos son las asociaciones en dosis fijas de medicamentos que invaden el mercado, como los preparados anticatarrales que contienen un antihistamínico, un expectorante, un analgésico, un vasoconstrictor y a veces hasta un antimicrobiano; las multivitaminas; la asociación de efedrina o teofilina y fenobarbital como antiasmático; ciprofloxacina y tinidazol para el tratamiento de las diarreas agudas y muchas más que harían la lista interminable.

Solo unas pocas combinaciones en dosis fijas de fármacos se consideran racionales como son el cotrimoxazol (sulfametoxazol más trimetoprima), L-dopa con benzeracida o carbidopa, amoxicilina (o ampicilina) y ácido clavulánico (u otro inhibidor de las penicilinasas), isonaciazida y rifampicina, los anticonceptivos hormonales orales (estrógeno y progestágeno), así como imipenem más cilastatina. Salvo estas excepciones y quizás alguna otra asociación, la mayoría de estos productos farmacéuticos son irracionales al no mostrar ninguna ventaja terapéutica. Sin embargo, la industria productora de medicamentos, en su información comercial, le atribuye beneficios no demostrados científicamente, pero que inducen a una demanda por parte de los pacientes de estas asociaciones irracionales.

Toda esta explosión de medicamentos en el mundo está determinada, en parte, por las fuertes ganancias que se derivan de las ventas por las grandes transnacionales farmacéuticas, a veces en áreas muy sensibles de la salud como es el SIDA (tabla 2.3). En estos momentos, esas ganancias solo son superadas por el narcotráfico y la industria bélica. Es lógico suponer que mientras más productos farmacéuticos se dispongan, más posibilidades de ventas y mayores ganancias habrá.

Tabla 2.3. Ingresos de las principales compañías farmacéuticas por medicamentos para el SIDA del año 1999

Compañía farmacéutica	Ingresos totales (en millones) ($)
Merck	32 714
Novartis	32 425
BMS	20 465
Pfizer	14 133
Glaxo Welcome	13 154
AHP	13 550
Abbot	13 178
Warner-Lambert	12 929
Smith Kline	12 622
Eli Lilly	10 003
Schering-Plough	9 176
Pharmacia	7 253
AMGEN	3 043
Genentek	1 039
Biogen	621

Fuente: *Pharmaceutical Company Profits and Salaries, Laing R. Departament of International Health, School of Public Health, Boston University.* Presentado en la Conferencia Mundial del SIDA en Durban, Sudáfrica el 11 de Julio del 2000 (Boletín de AIS-LAC 2000, 52).

De lo anterior se desprende que la industria transnacional farmacéutica dedica grandes recursos financieros a promover sus productos, y la información tiene una fuerte influencia mercantil que ejerce, a su vez, influencia sobre el prescriptor y los pacientes para el uso de medicamentos nuevos.

Hay que alertar que los fármacos nuevos no tienen bien establecido su perfil farmacológico, sobre todo el de su seguridad y que, además, son los de mayor costo.

La farmacoepidemiología enseña a obtener información confiable e independiente, que le permita al médico una lectura crítica de artículos científicos y llegar a sus propias conclusiones.

Los países en vías de desarrollo tienen una fuerte crisis económica que ha afectado la disponibilidad de recursos financieros para garantizar la accesibilidad y la cobertura de medicamentos de comprobada eficacia y seguridad a todos los sectores de la población. Las más afectadas son las personas de menor poder adquisitivo; las grandes masas de la población no pueden ponerse en contacto con los medicamentos esenciales, es decir, los de eficacia y seguridad demostrada para tratar los principales problemas de salud de una población.

Cuba es una excepción en este contexto, por el alto desarrollo del sistema de salud y por el acceso del 100 % de la población cubana a los medicamentos esenciales para

resolver los principales problemas de salud. Aunque en los últimos años ha sido afectada por una crisis económica, agudizada por el fuerte bloqueo económico de la mayor potencia capitalista a escala mundial, Cuba ha sido capaz de buscar vías y métodos alternativos para asegurar la accesibilidad y la equidad de los medicamentos esenciales para la población, prueba de ello es que se han mantenido los principales indicadores de salud alcanzados con la Revolución. Además, en esas difíciles condiciones se han introducido fármacos vitales como el captopril, estreptoquinasa recombinante, surfactante, entre otros, y se dan los pasos para la producción de los medicamentos contra el SIDA.

Ambas situaciones, la de exceso de medicamentos en los países desarrollados y el déficit de estos en los países en desarrollo, no son buenas para lograr un uso adecuado de los medicamentos.

La capacidad que tienen los medicamentos de producir efectos indeseables ha impulsado el desarrollo de la farmacoepidemiología; hay que tener en cuenta que existen reacciones adversas mortales, graves y otras irreversibles como son los efectos teratogénicos. Debido a la gran cantidad de especialidades farmacéuticas que circulan en el mundo se han estado produciendo epidemias de efectos indeseables, cuyo caso más connotado fue el de niños con tetramelia o focomelia, una rara malformación congénita asociada con la ingestión del sedante talidomida en 1961, que determinó el cambio de las exigencias sobre seguridad para la aprobación de la comercialización de nuevos fármacos. Existen otros ejemplos notables de epidemias de efectos indeseados (tabla 2.4).

No obstante, se han realizado algunos intentos para medir la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en la humanidad y aunque es difícil, algunos intentos indican que si estos desaparecieran se ganarían 37 min en la esperanza de vida, mientras que su introducción ha permitido alargarla en 15 años. Por ello, los efectos indeseables de los medicamentos no deben ser hiperbolizados, pero debemos estar alertas ya que asociado al beneficio que producen los fármacos existe el riesgo potencial de sus reacciones adversas.

Tabla 2.4. Algunas de las epidemias de efectos indeseables de medicamentos con mayor repercusión para la salud de las poblaciones expuestas

Año	Medicamento	Efecto indeseable
1880	Cloroformo	Depresión cardíaca
1922	Salvarsán	Necrosis hepática
1933	Aminopirina	Agranulocitosis
1938	Elixir de sulfonamida	Muerte
1953	Fenacetina	Daño renal
1961	Talidomida	Malformación congénita: focomelia
1967	Isoproterenol en aerosol a altas dosis	Muertes en asmáticos jóvenes
1972	Dietiletilbestrol	Adenocarcinoma de vagina de células claras en hijas de mujeres que lo tomaron du rante el embarazo
1974	Practolol	Síndrome oculocutáneo
1983	Indometacina	Perforación intestinal
1985	Cleboprida, metoclopramida	Distonías agudas
1988	Cinaricina	Extrapiramidalismo
1992	Droxicam	Hepatotoxicidad
1998	Terfenadina	Arritmias cardíacas
1999	Fenfluramina y dexfenfluramina	Valvulopatías cardíacas
2000	Cizaprida	Arritmias cardíacas
2001	Cerivastatina	Rabdomiólisis y nefropatías mortales

Modificado de Carvajal A. Farmacoepidemiología. En: Matos L. editor. Farmacoepidemiología. Santiago de Compostela. Junta de Galicia, 1995:21.

Utilidad clínica de conocer los principios del desarrollo de nuevos medicamentos

Ante toda la complicada información y situación relacionada con el estudio de nuevos fármacos, ¿qué debemos hacer los médicos? Debemos escoger cuidadosamente los recursos terapéuticos siguiendo los principios de selección de medicamentos (Fig. 2.7). Estos principios predominan unos sobre otros en ese orden de aparición. Por ejemplo, si 2 medicamentos son activos frente a una determinada enfermedad, se seleccionará el que tenga eficacia demostrada, si ambos tienen eficacia se escogerá el que haya demostrado efectividad. Si ambos son efectivos se seleccionará el que sea más seguro. Si son igualmente eficaces y seguros, escogeremos aquel más cómodo de administrar (conveniencia) o sea, el que menos veces al día se necesite suministrar y por supuesto el más barato para el paciente y para el sistema de salud.

Para aplicar los principios de selección de los medicamentos, el médico debe conocer los principales diseños de investigación clinicoepidemiológicos que establecen relaciones de causalidad y sus limitaciones, así como localizar las principales fuentes de información confiables, que generalmente son las independientes, que le permitan establecer la validez de los resultados para aplicarlos en su práctica clínica habitual. El profesional de la salud capacitado en estas metodologías, puede conocer que la eficacia de un medicamento o de cualquiera otra intervención médica se establece mediante el ensayo clínico controlado y que una

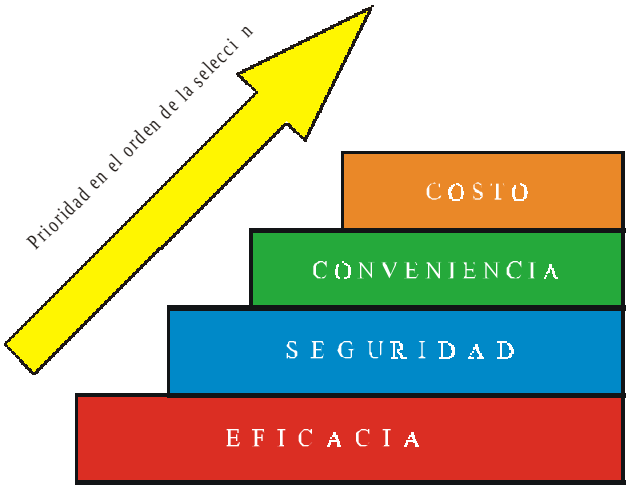


Fig. 2.7. Criterios de selección de los medicamentos.

serie de pacientes tratados con un producto farmacéutico que presente un alto porcentaje de mejoría o de curación, solo sirven para establecer una hipótesis que debe ser evaluada mediante un estudio controlado experimental como es el ensayo clínico. No obstante, existen situaciones en las que por diferentes motivos, como el ético, un ensayo clínico no se puede realizar y debemos acudir a diseños de investigación de menor poder para establecer la relación causal entre el medicamento y el efecto observado (Fig. 2.8).

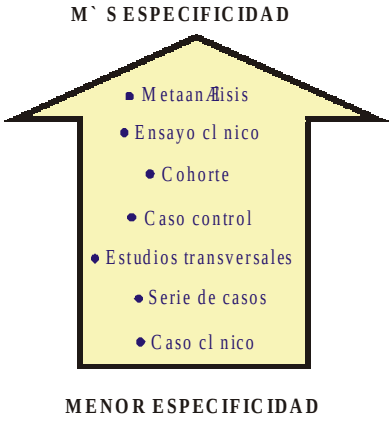


Fig. 2.8. Tipos de estudios que se utilizan en farmacoepidemiología ordenados de menor a mayor especificidad para establecer relaciones de causalidad.

Principales actividades de la farmacoepidemiología

Las actividades fundamentales de la farmacoepidemiología se desarrollan en la fase IV, después que el medicamento ha sido aprobado para su comercialización, en condiciones de la práctica clínica habitual. El laboratorio natural de esta disciplina son los consultorios del médico de familia, policlínicos, hospitales y demás instituciones de salud que prestan asistencia médica a la población.

El ensayo clínico fase IV tiene como objetivo establecer la efectividad de los medicamentos en la población en general y subpoblaciones especiales, así como el lugar en terapéutica de un tratamiento, es decir son ensayos clínicos pragmáticos dirigidos a comparar la eficacia con otras alternativas de tratamiento ya existentes, y a valorar la eficacia en variables duras, que son aquellas que no se pueden influir subjetivamente y que se reproducen de una investigación a otra, de un sujeto a otro. La variable más dura que existe es la mortalidad, y la menos dura es el síntoma, pues existe una gran variabilidad en su percepción. También tiene como propósito determinar las posibles interacciones medicamentosas, ajustar los rangos de dosis, establecer la eficacia en nuevas indicaciones y, por supuesto, la seguridad de los medicamentos.

La farmacovigilancia es una de las principales actividades de la farmacoepidemiología, a la cual este texto dedica un capítulo que recomendamos consultar.

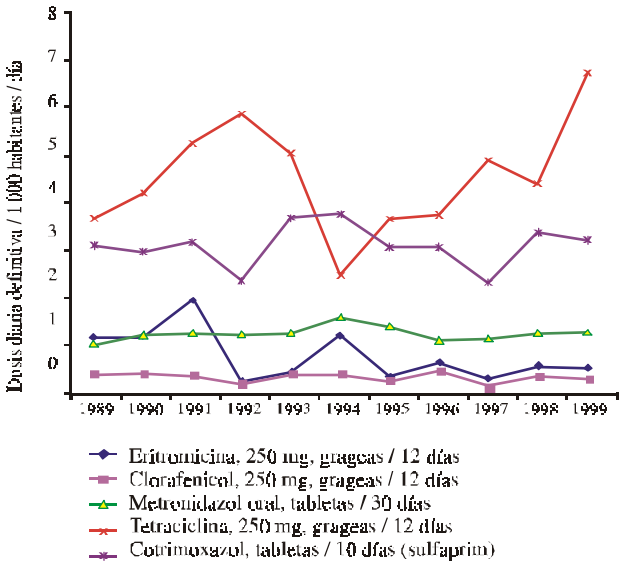
Los estudios de utilización de medicamentos (EUM), según la OMS, son aquellos que "analizan la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes". Estos estudios enfocan su atención en el momento de la prescripción de los medicamentos para evaluar la pertinencia, la cuantía, la variabilidad y los costos. Sirven como un control de calidad interno del uso de los fármacos cuando son planificados y realizados por los propios prescriptores (médicos y estomatólogos), o como un control de calidad externo cuando son diseñados por el personal sanitario que no prescribe medicamentos habitualmente, como administradores de salud, farmacólogos, farmacéuticos, entre otros.

Los EUM son un instrumento imprescindible para conseguir un uso racional de los recursos terapéuticos al permitir identificar problemas, así como diseñar y evaluar programas de intervención que modifiquen favorablemente los hábitos de prescripción.

Existen diferentes tipos de EUM de acuerdo con la variable principal que pretenden describir:

1. Estudios de consumo: describen los medicamentos que se utilizan y en qué cuantía, mediante una unidad técnica de medida, la dosis diaria definida (DDD)/1000 habitantes/día (Fig. 2.9).
2. Estudios de prescripción-indicación: identifican las indicaciones en las que se utiliza un determinado fármaco o grupo de fármacos.
3. Estudios de indicación-prescripción: caracterizan los fármacos empleados en una indicación o grupo de indicaciones.
4. Estudios sobre el esquema terapéutico: determinan las dosis, niveles plasmáticos de los medicamentos, duración del tratamiento, cumplimiento y otras características del uso práctico de los medicamentos.

5. Estudios de los factores que condicionan los hábitos de prescripción o dispensación: identifican las características de los prescriptores y dispensadores, de los pacientes o de otros elementos relacionados con los medicamentos, y su relación con los hábitos de prescripción o dispensación (tabla 2.5).
6. Estudios de las consecuencias prácticas de la utilización de medicamentos: describen los beneficios, efectos indeseables o costos reales del tratamiento farmacológico.
7. Estudios de intervención: determinan las características de utilización de los medicamentos en relación con un programa de intervención concreto sobre su uso.



Fuente: Base de datos de consumo de medicamentos del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología de Cuba.
Fig. 2.9. Comportamiento del consumo en DDD de algunos antimicrobianos por vía oral en Cuba desde 1989 hasta 1999.

Tabla 2.5. Ejemplo de un EUM de factores que condicionan los hábitos de prescripción para determinar contraindicaciones al uso de diuréticos tiazídicos y betabloqueadores en hipertensos tratados con nifedipina en 8 municipios de La Habana, 1988

Contraindicaciones A	No. de pacientes	%
Diuréticos tiazídicos	42	2,8
Betabloqueadores	281	18,7
Diuréticos + betabloqueadores	74	4,9
Subtotal	397	26,4
Sin contraindicaciones	1 106	73,6
Total	1 503	100

Fuente: Base de datos de investigaciones del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología de Cuba.

Para evaluar la calidad de la prescripción, los EUM elaboran patrones de referencia de medicamentos que han demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados en determinados problemas de salud. También los EUM se convierten en fuentes de nuevas indicaciones potenciales al identificar el uso de medicamentos en situaciones clínicas para las cuales no ha sido aprobada su utilización por la unidad registradora y que necesariamente tendrá que ser evaluada su eficacia mediante ensayos clínicos.

En relación con la información científica brindada por la farmacoepidemiología, esta se materializa de diferentes formas, como boletines, guías terapéuticas y el servicio de consulta terapéutica, esta última permite satisfacer las necesidades de información de pacientes concretos, ya que este tipo de información no se encuentra habitualmente disponible y es muy necesaria para los prescriptores.

La farmacoepidemiología pretende mejorar la calidad de los tratamientos con una nueva visión de la terapéutica, de manera tal que se pueda cambiar la prescripción inductiva o mimética a partir de lo que tradicionalmente se ve hacer o recomiendan los colegas y profesores, por una prescripción deductiva mediante la formación de conocimientos propios surgidos a partir del análisis de los datos disponibles de los mejores trabajos científicos, con conocimientos sólidos sobre los principales diseños para establecer las relaciones de causalidad en el binomio medicamento-enfermedad y sobre la base de que el ensayo clínico controlado es el patrón de oro para establecer la eficacia y la efectividad de cualquier intervención terapéutica. De forma tal que cada médico sea capaz de manejar su propia lista de medicamentos esenciales de probada eficacia, seguridad, con un costo aceptable y necesarios para resolver las principales enfermedades que enfrenta diariamente. Además, con la capacidad de buscar la información necesaria para mantener los conocimientos de terapéutica actualizados, aumentar la capacidad resolutiva de los problemas que enfrenta diariamente y evitar que el precio de nuestra obsolescencia la paguen nuestros pacientes.

En Cuba, en los últimos 12 años, se han dado pasos firmes para asegurar un mejor uso de los medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, en tal sentido se creó el Centro Estatal de Control de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), que es la unidad reguladora nacional que autoriza la comercialización de nuevos productos farmacéuticos y renueva los permisos de registro y producción de fármacos conocidos. También ha sido creado el Centro Coordinador Nacional de Ensayos Clínicos (CENCEC), que diseña y desarrolla ensayos clínicos de medicamentos nuevos y otras intervenciones terapéuticas producidas por los altos centros científicos que existen en el país y por la Industria Farmacéutica Cubana, para dar respuesta a las necesidades del sistema sanitario.

En 1996, se creó el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF), como unidad asesora del

Ministerio de Salud Pública de Cuba para alcanzar un uso más racional de los medicamentos en la práctica clínica habitual. Para lograr este propósito existen 169 centros municipales de farmacoepidemiología (un centro por municipio) denominados Farmacias Principales Municipales, por estar situados en una farmacia. Cuentan con un personal adiestrado, tanto médico como farmacéutico, en los conceptos del uso racional de los medicamentos, y entrenados para analizar y emitir información científica en el área de terapéutica.

La red de farmacoepidemiología, en sus 5 años de existencia, ha alcanzado importantes logros como disminuir el uso de medicamentos con una relación beneficio-riesgo dudosa, por ejemplo la nifedipina, y aumentar la prescripción de otros de eficacia y seguridad demostrada como son: el atenolol y la clortalidona en la hipertensión arterial; ha aumentado el uso del dinitrato de isosorbide en la cardiopatía isquémica; ha introducido en el mercado cubano los inhibidores de la enzima convertidora (captopril); ha estimulado la notificación de efectos indeseables, de apenas unos cientos de reportes de estos efectos a inicios de los años noventa, hasta más de 28 000 notificaciones en el 2000. También ha creado 3 centros regionales de consultas terapéuticas que permiten a los profesionales de la salud obtener información sobre sus pacientes para una selección más racional de los medicamentos, ha editado boletines de información terapéutica con cerca de 110 000 ejemplares en total, ha revitalizado la comisión del formulario nacional y ha formado numerosos profesionales en los principios de esta novedosa rama de la farmacología, así como ha realizado numerosas investigaciones que han sido patrones de utilización de medicamentos y diseñado políticas de intervención para mejorar la calidad de los tratamientos.

Bibliografía

Anónimo. Cizaprida y riesgo de alteraciones cardíacas. Bulletin Groc 2000; 11: 21-2.

——. Ingreso de las compañías por medicamentos para el SIDA. Boletín Acción Internacional para la Salud- LAC 2000, 52: 5.

——. Se confirman los riesgos de los anorexigénicos fenfluramina y dexfenfluramina. Bulletin Groc 1998; 11: 21-2.

Arnau JM. Estudios de utilización de medicamentos. En: Matos Luis editor. Farmacoepidemiología. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia, 1995:191-204.

Berkowitz B y Katzung B. Evaluación básica y clínica de nuevos fármacos. En: Katzung B. Farmacología básica y clínica. México DF: El Manual Moderno SA, 1994: 73-86.

Carvajal A. Farmacoepidemiología: Otra mirada a los medicamentos. En: Matos Luis editor. Farmacoepidemiología. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia, 1995:19-38.

Comité de Expertos de la OMS. Uso de medicamentos esenciales. Octavo Informe del Comité de Expertos de la OMS. Ginebra: OMS. Serie de Informes Técnicos 1998; 882.

Einarson TR, Bergman U and Wiholm BE. Principles and practice of pharmacoepidemiology. En: Speight TM and Holford NHG. Avery´s drug treatment. 4th ed. Aukland: Adis international, 1997:371-98.

Katzung B y Berkowitz B. Evaluación básica y clínica de nuevos fármacos. En: Katzung B. Farmacología básica y clínica. México DF: El Manual Moderno SA, 1987: 47-54.

Laporte L y Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilancia. En: Laporte L y Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento, 2da ed. Barcelona: Masson Salvat, 1993: 1-24.

Laporte RL. Principios básicos de la investigación clínica. Madrid: Ediciones Ergon SA, 1994: 82.

Martín Arias LH. Estudios de utilización de medicamentos. En: Carvajal A (ed.) Farmacoepidemiología. Valladolid: Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Valladolid, 1993:37-48.

Naranjo CA y Busto UE. Desarrollo de medicamentos nuevos y regulaciones sobre medicamentos. En: Naranjo CA, Souich P y Busto UE. Métodos en farmacología clínica. Programa de Desarrollo de los Servicios de Salud. Organización Panamericana de la Salud- Organización Mundial de la Salud. 1993: 1-16.

Nies Alan S y Spielberg SP. Principios de terapéutica. En: Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9na ed. México DF: McGraw-Hill Interamaericaca,1996: 47- 68.

Vías de administración de los medicamentos y sus formas farmacéuticas

LIC. MAYRA ÁLVAREZ CORREDERA

Generalidades

Las sustancias medicamentosas para poder ser administradas a un paciente deben sufrir una serie de transformaciones que las convierten en preparados farmacéuticos, formas farmacéuticas o formas de dosificación. Las formas farmacéuticas existen en diferentes estados físicos: sólidos, líquidos y gaseosos. Los fármacos se administran al organismo con el objetivo de obtener un efecto local (en el sitio de aplicación) o sistémico (en un sitio diferente al sitio de aplicación), para ello existen diferentes formas de aplicación que se denominan vías de administración.

Se define como *vías de administración* a las diferentes formas en que un medicamento se pone en contacto con el organismo para ejercer su efecto.

Las vías de administración pueden clasificarse en (tabla 3.1):

1. Externa, tópica o local.
2. Interna.
3. Percutánea.

Tabla 3.1. Clasificación de las vías de administración

Externa	Interna	Percutánea
Piel Mucosas: Fosas nasales Uretra Vagina Conjuntiva ocular Oído Orofaringe	Entérica (a través del tubo digestivo: Oral o bucal Sublingual Rectal Parenteral (por inyecciones): Intradérmica Subcutánea Intramuscular Endovenosa Intraarterial Intratecal Otras Inhalatoria	A través de la piel para ejercer su acción en otro sitio

Las *formas farmacéuticas* contienen al producto farmacéutico elaborado con una dosificación determinada de principios terapéuticamente activos y otras sustancias auxiliares. Según la forma de preparación pueden clasificarse en:

1. Formas de prescripción. Se denominan preparados galénicos cuando esta se refiere a formulaciones preestablecidas en farmacopeas o formularios, y preparaciones magistrales cuando el farmacéutico las elabora según las orientaciones del prescriptor.
2. Formas industriales. Se refiere a preparaciones fabricadas industrialmente.

Se dice que 2 productos farmacéuticos son *bioequivalentes* si tienen la misma biodisponibilidad, es decir que alcanzan la circulación general a la misma velocidad y en igual magnitud después de su administración en idéntica dosis molar, por lo que podría preverse que sus efectos serán esencialmente los mismos.

La *equivalencia farmacéutica* se plantea para 2 productos cuando contienen igual cantidad de principios activos en la misma forma farmacéutica, si cumplen iguales normas o normas equivalentes y si se administran por la misma vía. La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente la equivalencia terapéutica, pues diferencias en los excipientes -en el proceso de fabricación entre otras causas- pueden dar lugar a diferencias en el modo de actuar.

Los medicamentos pueden denominarse de 3 formas:

1. Nombre químico. Nos habla de la estructura molecular del compuesto y existen normas internacionales para denominarlos, se trata de nombres largos y complejos.

2. Nombre genérico. También llamado no patentado, son nombres establecidos por organizaciones internacionales, son relativamente sencillos, tienen la ventaja de facilitar la comunicación entre los científicos, médicos, farmacéuticos y demás personal de salud. Con este objetivo, la OMS ha establecido las denominaciones comunes internacionales (DCI) que han adquirido la condición de nombres genéricos y son generalmente aceptados.
3. Nombre registrado. Nombre patentado, es aquel que cada fabricante da a un producto. Un mismo compuesto ha llegado a tener hasta 50 nombres registrados diferentes, ejemplo, para el compuesto químico ácido N-(2-carboxi-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]hept-6-il)-3-tiofeno-malonámico en forma de sal disódica existe como nombre genérico ticarcilina y diferentes nombres comerciales como Ticar, Ticarpen, entre otros.

Como un elemento importante en el proceso de la prescripción y que influye en el éxito del tratamiento, si se incluye la rapidez en que este puede obtenerse, está la selección correcta de la vía de administración y la forma farmacéutica que se debe emplear en cada situación en particular.

Factores que se deben tener en cuenta al seleccionar la vía de administración y la forma farmacéutica:

1. Efecto terapéutico deseado.
2. Estado y características individuales del paciente.
3. Características físico-químicas del medicamento y las formas farmacéuticas en que este se presenta.

Mediante algunos ejemplos ilustraremos la importancia de estos factores: la lidocaína por vías tópica y subcutánea se emplea como anestésico local, sin embargo, por vía endovenosa puede ser utilizada como antiarrítmico. Si tenemos un paciente con diarrea, la vía rectal no debe ser empleada. En niños se prefiere la administración de preparados líquidos. Si el paciente se encuentra en *shock*, la vía de administración debe ser la endovenosa; la bencilpenicilina cristalina se puede emplear por la misma vía o intramuscular, mientras que la procaínica solo puede ser empleada por vía intramuscular. Antiguamente la morfina solo se administraba por vía parenteral debido a su baja biodisponibilidad por vía oral; sin embargo, ahora existen formulaciones sólidas y líquidas que permiten su administración mediante esta ruta.

Vía tópica

Consiste en la aplicación directa de medicamentos sobre la piel y mucosas de orificios naturales. El objetivo de esta vía de administración es obtener efecto local en el sitio de aplicación.

La capa epidérmica queratinizada de la piel permite el paso de las drogas liposolubles. La dermis es muy permeable y la penetración de las drogas se facilita mediante su incorporación a vehículos que penetren en la epidermis. Existen algunos factores que afectan la absorción de los medicamentos por la piel:

1. Características físico-químicas del principio activo: las sustancias liposolubles sin vehículo penetran fácilmente a través de la piel por las glándulas sudoríparas.
2. El pH del compuesto: los ácidos se absorben más fácil porque la piel es ligeramente ácida.
3. Concentración del principio activo en el sitio de aplicación: directamente proporcional, mientras mayor es la concentración mayor es la absorción.
4. Estado físico de la piel: la absorción es mayor cuando el estrato córneo se encuentra lesionado.
5. Edad: la piel de los niños es más permeable que la de los adultos.
6. Sitio de aplicación: mayor en aquellas zonas donde el estrato córneo no está reforzado, de esta forma podemos señalar una absorción decreciente en el orden siguiente: piel detrás de la oreja > escroto > cuero cabelludo > piel del dorso del pie > piel del antebrazo > piel de la región plantar.
7. Grado de hidratación: cuanto más hidratada esté la piel, como ocurre después del baño, mayor será el grado de penetrabilidad del principio activo vehiculizado.
8. Superficie de aplicación: a mayor superficie de aplicación, mayor absorción.

Debemos recordar que las mucosas son tejidos muy irrigados y no cubiertos por la queratina que posee la piel, lo que condiciona un mayor grado de penetración de los medicamentos aplicados sobre ellas, que en algunos casos puede provocar efectos no deseados de los medicamentos, y por otro lado son mucho más sensibles a sustancias irritantes que la piel.

Ventajas. Esta vía permite la aplicación directa en el sitio afectado; pueden aplicarse altas concentraciones del medicamento en la lesión y es una técnica sencilla, que generalmente permite la autoadministración del preparado farmacéutico.

Desventajas. Muchas veces resulta incómoda o poco estética para el paciente. No siempre se alcanzan las concentraciones requeridas del medicamento en las capas profundas de la piel y se precisa de la utilización concomitante de otra vía para obtener un efecto sistémico. Además, pueden aparecer efectos indeseables por absorción cutánea especialmente si la superficie tratada es extensa o si la piel está lesionada y en algunos casos puede provocar irritación local.

Formas farmacéuticas para la administración tópica:

1. Formas líquidas:
   a) Colirios: soluciones estériles isotónicas de pH entre 6,6 y 8, poco irritantes, que se aplican en forma de gotas directamente en los ojos; no se recomienda instilar más de 2 gotas en cada aplicación.

b) Gotas nasales y óticas: soluciones para aplicar en las fosas nasales o en el conducto auditivo externo.
c) Lociones: preparados líquidos en forma de suspensiones o emulsiones para su aplicación sobre la piel sin friccionar, al evaporarse el solvente deja sobre esta los principios activos; se recomienda que deben agitarse antes de usarse.
d) Linimentos: preparado líquido en forma de solución o de emulsión, con un vehículo acuoso, alcohólico u oleoso para la aplicación mediante fricción.
e) Tinturas: preparado líquido constituido por una solución alcohólica o hidroalcohólica de sustancias solubles y de origen químico, vegetal o animal.
f) Otras formas de aplicación de formas líquidas para esta vía incluyen los lavados, aerosoles, entre otros.

2. Formas semisólidas:
   a) Ungüentos o pomadas: preparados de consistencia blanda, intermedia entre las pastas y cremas, untuosas, adherentes a la piel y mucosas, están constituidos por uno o varios principios activos y un excipiente o base que le da masa y consistencia; están contraindicados en lesiones infectadas, ya que producen una película aislante que favorece el desarrollo de gérmenes anaerobios.
   b) Pastas: semisólido que contiene una elevada proporción, generalmente la mitad de su peso de polvos. Tienden a favorecer la absorción de secreciones cutáneas y maceran menos que las pomadas.
   c) Cremas: emulsiones de aceite en agua o agua en aceite, de consistencia semisólida o líquida muy espesa, pero más fluida que las anteriores.
   d) Gel: posee menor contenido en sólidos y mayor extensibilidad.
3. Formas sólidas:
   a) Polvos dérmicos: forma constituida por una o varias sustancias finamente divididas y mezcladas de manera homogénea para ser aplicada sobre la piel.
   b) Óvulos vaginales: supositorios de forma ovoidea que contienen el medicamento que se debe administrar en la vagina. Se recomienda aplicarlos de noche para obtener una acción más prolongada; la tableta vaginal a diferencia del óvulo se desintegra para liberar el principio activo.
   c) Otras: las espumas son una emulsión contenida en un paquete presurizado; cuando la emulsión es expelida del recipiente, el gas propelente se expande y origina la espuma emulsión.
   d) Comprimidos bucales: destinados a su disolución total en la boca con el objetivo de actuar localmente sobre la mucosa.

Las figuras 3.1- 3.3 muestran formas de administración tópica.

Fig. 3.1. Administración del medicamento en el ojo. Deben seguirse los pasos siguientes: lavarse las manos, no tocar la punta del gotero, el paciente debe mirar hacia arriba, instilar la gota, a continuación cerrar suavemente los párpados durante 1 o 2 min y secar el exceso de medicamento en la parte exterior del ojo. Si se aplica un ungüento se deja una "tira" delgada de él a lo largo del fondo del saco conjuntival (a la temperatura ambiente este se aplica con mayor facilidad). Si se administra más de un medicamento por esta vía se debe esperar 5 min entre cada aplicación.

Fig. 3.2. Administración de *spray* nasal. Los pasos que se deben seguir son: soplar la nariz, sentarse e inclinar ligeramente la cabeza hacia delante -en caso de gotas nasales, con la cabeza lo más extendida posible hacia atrás o acostarse boca arriba con una almohada bajo los hombros- agitar el *spray*, insertar la punta en una fosa nasal, tapar la otra y cerrar la boca, aplicar el *spray* y aspirar lentamente de manera simultánea. A continuación retirar la punta del aplicador y doblarse hacia delante, de manera que la cabeza quede entre las rodillas y respirar a través de la boca durante unos segundos.

Vía entérica

Vía oral. Consiste en la administración del medicamento por la boca y su introducción al organismo por deglución.

Fig. 3.3. Administración de medicamento en el oído. Debe sostenerse el frasco en la mano por varios minutos hasta alcanzar una temperatura adecuada, alrededor de 40,6 °, inclinar la cabeza o acostarse de lado, enderezar el conducto auditivo tomando la parte superior del pabellón auricular y tirar de él suavemente hacia arriba y atrás (en niños se tira el lóbulo hacia abajo y atrás) aplicar la cantidad de medicamento prescrita y esperar aproximadamente 5 min antes de voltearse para la aplicación en el otro oído.

Esta vía tiene la característica de que los medicamentos se absorben principalmente en el intestino delgado debido a la gran superficie de absorción (200 m^2), buena irrigación (20 % del gasto cardíaco) y la presencia de bilis, aunque existen fármacos que se absorben también en el estómago; es por ello que al utilizar esta vía de administración, se debe tener en cuenta que cualquier factor que acelere el vaciamiento gástrico y el peristaltismo intestinal como el hambre, ejercicio, comidas frías y algunos medicamentos generalmente aumenta la velocidad de absorción de los fármacos, así, la metoclopramida, al aumentar el vaciamiento gástrico, aumenta la velocidad de absorción de muchos medicamentos desde el intestino delgado. Por el contrario, durante la migraña se produce un retardo del vaciamiento gástrico y esto reduce la velocidad de absorción de la aspirina, sin embargo, un tránsito gastrointestinal muy rápido, como ocurre durante los estados de ansiedad o tirotoxicosis, no permite la completa disolución de formulaciones sólidas, por lo que se reduce de esta forma su absorción; por tanto la propia metoclopramida puede en estos casos reducir la absorción de digoxina contrariamente a los antidepresivos tricíclicos que, al tener efectos anticolinérgicos, reducen la motilidad del tracto gastrointestinal y aumentan la absorción de este medicamento.

La disolución es entonces el paso determinante en la absorción, en ello influyen también las características fisicoquímicas y la forma farmacéutica, por lo que los preparados líquidos se absorben mejor que los sólidos como se muestra en la figura 3.4.

Cuando esta vía se utiliza con el objetivo de lograr un efecto local o sistémico rápido, el medicamento se debe

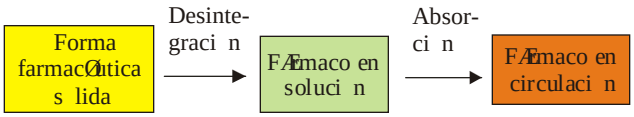


Fig. 3.4. Pasos en la absorción oral de formas farmacéuticas sólidas.

administrar con el estómago vacío, de media a una hora antes de las comidas o en ayunas, ya que los alimentos pueden modificar la absorción de muchos medicamentos (tabla 3.2).

Tabla 3.2. Efecto de los alimentos sobre la absorción de algunos fármacos administrados por vía oral

Medicamento	Modificación de la absorción por alimentos
Amoxicilina Paroxetina	No se modifica
Zolpidem Zafirlukast	Se reduce
Digoxina Zolpidem	Se retarda
Trazodona Propranolol	Se incrementa

La interacción con alimentos requiere de una buena interpretación en cada caso, ya que por ejemplo, en la práctica clínica puede recomendarse la administración de carvedilol conjuntamente con alimentos para disminuir la velocidad de absorción y el riesgo de hipotensión ortostática.

Ventajas. Es una técnica sencilla, cómoda, no dolorosa y económica, lo que permite en la mayoría de los casos la autoadministración del preparado farmacéutico, porque no requiere de técnicas especiales para su aplicación. También es una vía segura, pues su administración no altera ninguna protección del cuerpo como la piel en la vía parenteral y en caso de sobredosis, parte de la droga que permanezca en el estómago puede eliminarse mediante lavado gástrico.

Desventajas. El efecto del medicamento no aparece rápidamente, por lo que no puede emplearse en caso de urgencia o cuando se requiera un efecto rápido. Algunos medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos producen irritación gástrica, lo que impiden su empleo en muchos pacientes. Además, pueden existir medicamentos como la insulina que son destruidos por los jugos digestivos o inactivados en su paso a través de la mucosa intestinal y del hígado (efecto de primer paso). Muchos medicamentos que se absorben parcialmente o que no se absorben por el tracto gastrointestinal como bencilpenicilina, aminoglucósidos, generalmente, no pueden emplearse por esta vía si el objetivo es obtener un efecto sistémico. No se puede emplear en caso de personas con alteración de la

conciencia que presenten abolición del reflejo de deglución, tampoco en los casos de vómitos.

Formas farmacéuticas para la administración oral: líquidas y sólidas.

Formas orales líquidas (Fig. 3.5): soluciones, emulsiones, suspensiones y extractos que contienen uno o más principios activos en un vehículo apropiado:

1. Soluciones: mezcla homogénea que se obtiene por disolución de los principios activos en el vehículo.
2. Emulsiones: sistemas dispersos groseros de 2 o más líquidos no miscibles entre sí.
3. Suspensiones: preparados líquidos de aspecto turbio o lechoso, constituidos por la dispersión de un sólido insoluble en un vehículo apropiado; a menos que se indique otra cosa, deben agitarse bien antes de usarse.
4. Extractos: incluye tinturas y extractos fluidos.

Fig. 3.5. Formas orales líquidas.

Las formas farmacéuticas líquidas más usuales para la vía oral son los jarabes: solución acuosa concentrada con más del 80 % de sacarosa, son muy utilizados como correctivos del sabor; elíxir: solución hidroalcohólica, generalmente con 25 % de alcohol, edulcorada, para enmascarar el olor y sabor de algunos medicamentos; suspensiones: son preparados de aspecto lechoso para reconstituir con agua; si la suspensión es muy densa se le denomina magma o leche, y cuando las partículas están hidratadas se les llama gel. También existen las gotas orales, las infusiones, solución acuosa de principios hidrosolubles obtenida al dejar actuar sobre el material vegetal agua en ebullición por un corto tiempo; las decocciones o cocimientos, preparado obtenido al hervir material vegetal en agua por 10 o 15 min.; las tinturas, soluciones alcohólicas o hidroalcohólicas de los principios activos contenidos en vegetales, tejido animal o de sustancias químicas.

Formas orales sólidas:

1. Comprimidos: se obtienen aglomerando por compresión una determinada cantidad de partículas; contienen uno o varios principios activos y los excipientes. Existen varios tipos:
   a) Comprimidos de capas múltiples o de liberación retardada: constituidos por varios núcleos superpuestos, con distinta compactación de cada uno, con el objetivo de administrar 2 o más principios activos incompatibles u obtener un efecto más prolongado de uno de ellos o administrar un solo principio activo que sea liberado de la formulación a diferentes velocidades.
   b) Comprimidos recubiertos (grageas): comprimidos recubiertos con azúcar o un polímero para proteger al principio activo de la humedad y el aire, así como enmascarar malos sabores y olores.
   c) Comprimidos con cubierta gastrorresistente o entérica: comprimidos que a diferencia del caso anterior la cubierta resiste el pH ácido de las secreciones del estómago para pasar al intestino delgado y ahí desintegrarse; los hay de liberación retardada.
   d) Comprimidos efervescentes: contienen sustancias como el ácido cítrico y el bicarbonato de sodio, que en agua forman el dióxido de carbono gaseoso, que va descomponiendo la masa y liberando el principio activo.
   Pueden triturarse si fuese necesario los comprimidos no recubiertos, los ranurados dividirse, el resto no, pues esta práctica puede implicar errores en la dosificación, inactivación del medicamento, irritación gástrica y otros trastornos.
2. Cápsulas: preparación sólida que contiene una unidad posológica de uno o más principios activos acompañados o no de excipientes en el interior de una cubierta soluble dura o blanda. Las cápsulas pueden clasificarse en:
   a) Cápsulas duras: cubierta formada por 2 medias cápsulas cilíndricas que se cierran por encajado de ambas.
   b) Cápsulas blandas: cubierta por una sola pieza y de diferentes formas, son muy empleadas para la administración de líquidos oleosos.
   c) Cápsulas de cubierta gastrorresistente: pueden ser duras o blandas y se obtienen al recubrir estas con una película gastrorresistente o al rellenarlas con granulados o partículas que ya tienen recubrimiento gastrorresistente (pueden ser de liberación modificada).
   d) Cápsulas de liberación modificada: cápsulas duras o blandas que, como consecuencia del proceso de fabricación o por su contenido y/o su recubrimiento, contienen sustancias auxiliares que modifican la velocidad o el sitio de liberación de los principios activos.

Otras formas orales sólidas de uso común:

1. Polvos: el principio activo puede estar disperso o no en un excipiente pulverizado inerte, se administra previa preparación de una solución extemporánea.
2. Granulados: agregados de partículas de polvos que contienen principios activos y coadyuvantes; pueden ser efervescentes, recubiertos, gastrorresistentes o de liberación modificada.
3. Liofilizados: formas porosas e hidrófilas que son resultado de la liofilización de dosis unitarias previamente preparadas.

La figura 3.6 muestra ejemplos de formas sólidas para la administración oral.

Fig. 3.6. Formas orales sólidas.

Vía sublingual. Como su nombre lo indica es la colocación del medicamento debajo de la lengua hasta su absorción. Tiene la característica de que aunque la superficie de absorción no es amplia, debajo de la lengua existe una rica vascularización y el hecho de que el sistema venoso de la boca drene en la vena cava superior, hace que el proceso de absorción sea significativo para algunos medicamentos liposolubles y que se evite el efecto del primer paso.

Ventajas. Es una técnica sencilla, cómoda y no dolorosa; permite la autoadministración del medicamento, así como el efecto es más rápido que por vía oral y puede eliminarse de la boca un exceso del medicamento si el efecto es muy intenso.

Desventajas. Solo pueden administrarse medicamentos liposolubles potentes para garantizar el efecto deseado a partir de la absorción de pocas moléculas. Las características como acidez, mal sabor y otras, no permiten que muchos medicamentos se administren por esta vía.

Formas farmacéuticas para la administración sublingual:

1. Comprimidos.
2. Gotas.
3. Aerosoles.

Para lograr el mejor efecto debe advertirse al paciente que mantenga la formulación debajo de la lengua el mayor tiempo posible sin tragar saliva.

Vía rectal. Consiste en la colocación del medicamento en el interior del recto. Esta vía se emplea con el objetivo de ejercer acción local, como por ejemplo, anestésicos o producir efectos sistémicos después del proceso de absorción, por ejemplo, medicamentos antipiréticos como el paracetamol, pero también es empleada para provocar por vía refleja la evacuación del colon como es el caso de los supositorios de glicerina.

Tiene la característica de que en esta zona existe una rica vascularización, lo que hace que el proceso de absorción sea rápido y el hecho de que las venas hemorroidales inferiores drenen hacia la vena cava inferior, hace que se evite parcialmente el efecto del primer paso hepático; aunque en el caso de las preparaciones líquidas, estas pasan al colon y pueden alcanzar el íleon. Si la comparamos con la vía oral debemos señalar que la absorción no es tan regular ni completa, ya que la superficie de absorción es más reducida y el contenido líquido también, lo cual afectaría la disolución de las formulaciones sólidas (paso determinante para el proceso de absorción); además, las heces presentes en el recto también dificultan el proceso de absorción, y si el paciente no retiene el medicamento o si el medicamento provoca la defecación, la absorción se interrumpe; por otro lado, los microorganismos presentes pueden producir la degradación local del fármaco.

Ventajas. La absorción es más rápida que por vía oral, especialmente para las preparaciones líquidas; no es una vía dolorosa y puede emplearse en situaciones en que la vía oral no se pueda utilizar, como es el caso de medicamentos que se destruyen en el estómago y/o intestino, casos en que este órgano esté lesionado (gastritis o úlceras), en pacientes con vómitos o inconsciencia.

Desventajas. La absorción es irregular e incompleta; no es cómoda como la vía oral. En casos de fisura anal o hemorroides inflamadas se dificulta o impide el empleo de esta vía y en pacientes con diarreas no se puede emplear.

Formas farmacéuticas para la vía rectal:

1. Supositorios: forma sólida, constituida por una base fusible a la temperatura natural del cuerpo (menor que 37 ^{0}C) y los principios activos.
2. Soluciones y dispersiones rectales, enemas que pueden contener o no fármacos.
3. Pomadas. Semisólido que contiene el principio activo en una base apropiada.

Los supositorios no deben fraccionarse porque la distribución de principio activo no es uniforme; no obstante, si en una situación determinada se debe fraccionar un su-

positorio, hay que hacerlo en sentido longitudinal, así la cantidad de principio activo acumulado en la punta queda más uniformemente distribuida.

La figura 3.7 muestra la colocación de supositorio por vía rectal y la figura 3.8 muestra la vía de administración entérica de medicamentos.

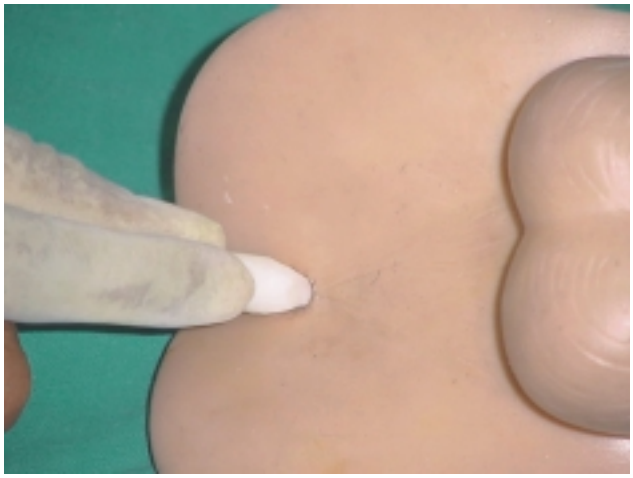


Fig. 3.7. Colocación del supositorio. El paciente se acuesta de lado con la pierna superior flexionada y se introduce el supositorio suavemente justo arriba del esfínter anal interno.

Vía parenteral

Consiste en la inyección de medicamentos en los tejidos o líquidos corporales. La administración por esta vía, a diferencia de las otras, permite conocer con exactitud la cantidad de medicamento administrada, sin embargo, no es la más empleada entre otras cosas, porque no es una técnica sencilla ni económica, al tiempo que requiere de determinadas condiciones que garanticen la seguridad del paciente.

Ventajas. Es la forma más precisa de administración de medicamentos. Su administración no depende de la conciencia o juicio del paciente y es muy útil cuando la vía oral no puede emplearse, como por ejemplo cuando se trata de principios activos que no se absorben por esta vía.

Desventajas. Puede comportar algunos riesgos al establecer una vía de comunicación con el exterior. Es costosa, ya que requiere de un personal entrenado para su aplicación y de condiciones asépticas, también es dolorosa.

Existen 4 categorías principales de inyección parenteral: endovenosa, intramuscular, subcutánea o hipodérmica e intradérmica. La figura 3.9 muestra las principales categorías de inyección parenteral.

Vía endovenosa. El medicamento se introduce directamente en la circulación, por lo que se elimina de esta forma el paso de absorción y permite de forma rápida obtener elevados niveles del medicamento en sangre, lo cual la convierte en una vía de elección en casos de urgencia.

Las preparaciones empleadas han de ser siempre soluciones acuosas o emulsiones de fase externa acuosa, nunca oleosas por el peligro de embolia.

Los sitios de inyección endovenosa incluyen las venas de la cara dorsal de las manos, de las muñecas, de la cara ventral de los antebrazos, subclavia, yugular externa e interna, las del cuero cabelludo (en lactantes), umbilical (en el neonato) y las venas superficiales de las piernas y pies cuando otros sitios no pueden ser empleados. La figura 3.10 muestra ejemplos de inyección endovenosa.

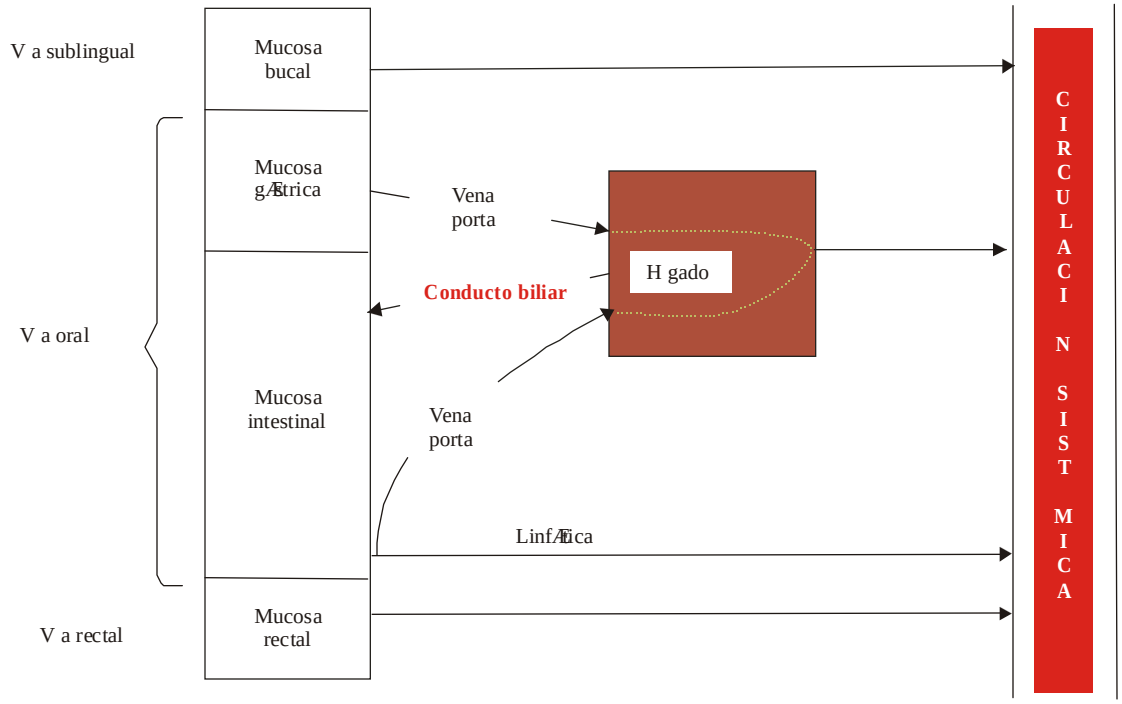


Fig. 3.8. Paso de los fármacos desde el tracto gastrointestinal a la circulación.

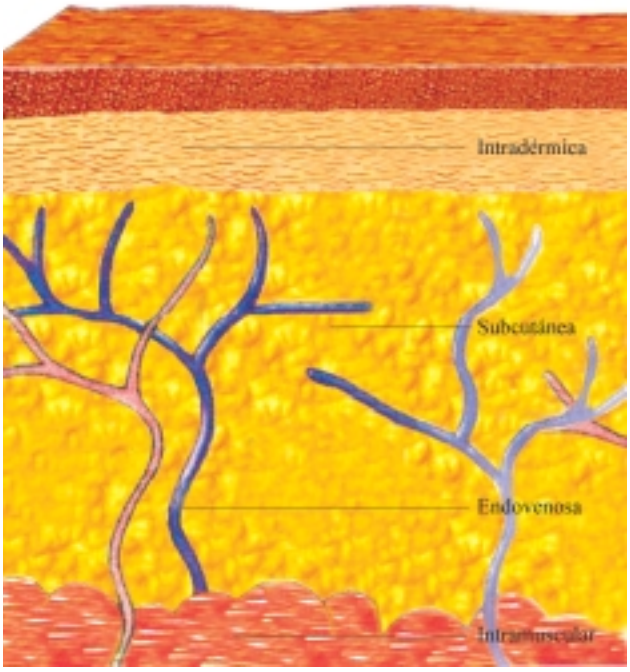


Fig. 3.9. Principales categorías de administración parenteral.

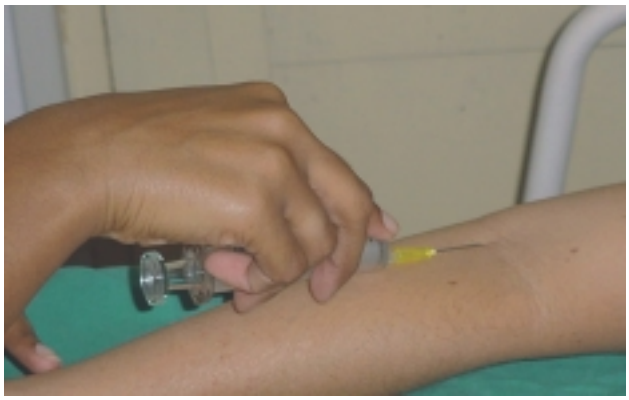


Fig. 3.10. Ejemplos de inyección endovenosa. La administración de medicamentos por esta vía requiere lavarse las manos, seleccionar el sitio de inyección más adecuado, desinfectar la piel, estabilizar la vena, insectar la aguja en un ángulo de 35 °, moverla suavemente dentro de esta (3 a 5 mm) y después de estabilizada, aspirar (si aparece sangre, indica que está en la vena, de lo contrario hay que repetir el procedimiento), inyectar lentamente el medicamento, retirar rápido la aguja y presionar con algodón estéril. En dependencia del sitio seleccionado puede aplicarse un torniquete.

Ventajas. Es el método más rápido para introducir un medicamento en la circulación, por lo que permite obtener un inicio de acción inmediato. Como la entrada del medicamento puede controlarse, si aparecen efectos indeseables se puede suspender su administración. Debido a que la dosificación es precisa, se emplea en condiciones donde se requiera un monitoreo constante de los niveles sanguíneos de droga. Por esta vía pueden administrarse grandes volúmenes a velocidad constante y es útil para medicamentos que son muy dolorosos, irritantes o de absorción errática por la vía intramuscular (ejemplo: diazepam).

Desventajas. La administración muy rápida puede provocar efectos indeseables, que en muchos casos suelen ser graves o mortales debido a las altas concentraciones que se alcanzan en el plasma y en tejido, y que una vez inyectado el medicamento no puede retirarse de la circulación.

Además si se produce extravasación de líquidos irritantes en tejido extravascular, pueden aparecer efectos indeseables como inflamación, dolor y necrosis. La administración de solución oleosa, suspensión o aire puede provocar un embolismo, y si se inyecta el medicamento en una arteria, puede causar espasmo de esta y posible gangrena periférica. Mediante esta vía es posible la transmisión de enfermedades como SIDA, hepatitis y otras, si no se toman las medidas correspondientes; también puede producirse fiebre por pirógenos.

Los preparados para esta vía se pueden administrar de 3 formas:

1. Infusión continua: su objetivo es mantener una concentración plasmática constante, puede hacerse mediante goteo o con una bomba de infusión.
2. Infusión intermitente: se emplea en el caso de fármacos inestables en solución o cuando los niveles séricos o hísticos del fármaco no se alcanzan de modo adecuado si se administra infusión continua.
3. Inyección directa intravenosa o bolo intravenoso: su objetivo es obtener rápidamente el nivel requerido del fármaco en plasma (siempre que sea posible debe utilizarse una vena distinta de la que se está administrando una infusión).

Al administrar fármacos por vía endovenosa es recomendable emplear un solo fármaco por cada recipiente, ser cuidadoso para elegir solo mezclas compatibles, por ejemplo, no añadir derivados sanguíneos a emulsiones grasas, vigilar que las preparaciones fotosensibles no se expongan a la luz, así como ante la aparición de turbidez y cambio de coloración u otro cambio, interrumpir la administración.

Vía intramuscular. Es la inyección de un medicamento en el tejido muscular. Los puntos de inyección que se emplean con mayor frecuencia son en los músculos glúteos, dorsoglúteo y ventroglúteo, el músculo vasto externo en la cara lateral de los muslos y el deltoides de los brazos. La figura 3.11 muestra un ejemplo de inyección intramuscular.

La inyección en esta zona tiene la característica de que la rica perfusión vascular facilita la absorción de las drogas;

es más rápida a partir del brazo que de glúteos y muslos, así como en el hombre más que en la mujer. En recién nacidos y niños muy pequeños se prefiere el músculo recto femoral y el vasto lateral para la inyección.

Fig. 3.11. Ejemplo de inyección intramuscular. Después de lavarse las manos se procede a desinfectar la piel en el sitio seleccionado y se deja secar, se indica al paciente que se relaje y se inserta la aguja en un ángulo de 90 °, se aspira brevemente, si no aparece sangre se inyecta lentamente, después se extrae la aguja con rapidez y se da masaje al área con una torunda antiséptica -si aparece sangre cuando se aspira, se extrae de inmediato la aguja y se prepara otra inyección.

Otra característica diferente con la vía intravenosa es que se pueden emplear vehículos acuosos u oleosos que sean soluciones, emulsiones o suspensiones; es muy empleada para la administración de preparados de absorción lenta y prolongada, ejemplo penicilina benzatínica.

Ventajas. La absorción es más rápida que por vía subcutánea y pueden administrarse sustancias más irritantes y volúmenes mayores de medicamentos (de 1 a 10 mL) que por vía subcutánea.

Desventajas. Aunque se pueden inyectar de 1 a 10 mL, volúmenes superiores a los 5 mL pueden producir dolor por distensión. Si se inyecta accidentalmente una sustancia en una vena o arteria, puede producirse embolismo si es una solución oleosa o una suspensión, o pueden presentarse efectos indeseables del medicamento si es una solución acuosa, ya que las dosis fueron calculadas para la administración intramuscular. La inyección de sustancias irritantes por esta vía puede producir escaras o abscesos locales, así como la inyección en el nervio ciático puede implicar parálisis y atrofia de los músculos en el miembro inferior.

Vía subcutánea. Es la inyección del medicamento en el tejido celular subcutáneo. Esta zona tiene la característica de ser poco vascularizada, por lo que la velocidad de absorción es menor que en la vía intramuscular; es también rica en grasa y terminaciones nerviosas libres, y aunque se emplea para provocar efectos sistémicos, también se utiliza con el objetivo de obtener efecto local (anestesia local); la velocidad de absorción por esta vía puede modificarse, por ejemplo, si se da masaje, esta aumenta, así como si se añade la enzima hialuronidasa al preparado (degrada la matriz intercelular), pero si se añade un vasoconstrictor como la adrenalina a un anestésico local, esta se retarda, lo cual resulta muy útil en la práctica clínica.

Los principales sitios de inyección subcutánea son la cara externa de los brazos, el tejido abdominal laxo, la cara anterior de los muslos y el área subescapular de la espalda. La figura 3.12 muestra un ejemplo de inyección subcutánea.

Fig. 3.12. Ejemplo de inyección subcutánea. Para aplicar medicamentos a través de esta vía es necesario lavarse las manos, seleccionar el sitio de inyección, desinfectar la piel y dejar que se seque, expulsar el aire de la aguja, hacer un pliegue en la piel e insertar la aguja en su base en un ángulo entre 20 y 30 °, liberar el pliegue y aspirar brevemente, si no aparece sangre, se inyecta lentamente y después se extrae la aguja con rapidez, se da masaje al área con una torunda antiséptica -si aparece sangre cuando se aspira, se extrae de inmediato la aguja y se prepara otra inyección.

Ventajas. Permite la administración de microcristales, suspensiones o *pellets* que forman pequeños depósitos a partir de los cuales se absorbe gradualmente el medicamento por largo período y así se logra un efecto sostenido de este, (implantes hormonales que se utilizan como anticonceptivos).

Desventajas. Solo permite la administración de pequeños volúmenes (de 0,5 a 2 mL) para no provocar dolor por distensión, no permite la administración de sustancias irritantes que puedan producir dolor intenso y destrucción de tejido.

Vía intradérmica. Por esta vía el fármaco se inyecta en la dermis, inmediatamente por debajo de la epidermis. Las áreas del cuerpo más empleadas son la parte media anterior de los antebrazos y la región subescapular de la espalda; la cantidad que se debe administrar suele ser muy pequeña (no más de 0,1 mL) y la absorción es lenta; tras la inyección debe aparecer una pequeña roncha en el sitio de aplicación.

Este método se utiliza para las pruebas cutáneas alérgicas y otras. La figura 3.13 muestra la inyección intradérmica.

Fig. 3.13. Inyección intradérmica. Para su aplicación se sigue un procedimiento semejante a los descritos anteriormente (vía parenteral) en este caso la aguja se introduce en un ángulo de 15 ° con el bisel hacia arriba.

Otras vías de administración parenteral

Vía intratecal o subaracnoidea. La droga es administrada directamente en el espacio subaracnoideo, para producir una acción local sobre las meninges o sobre las raíces de los nervios raquídeos, y se alcanzan más altas concentraciones en la médula que en otros sitios del sistema nervioso central, ejemplo: anestésicos locales para producir anestesia regional, antimicrobianos para el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central; su utilidad está dada por el hecho de que la barrera hematoencefálica y hematolíquido cefalorraquídeo no permiten alcanzar muchas veces las concentraciones requeridas en el sistema nervioso central.

Vía epidural. Cuando una droga es administrada por esta vía, su penetración en la médula espinal depende de su difusión a través de las meninges, así como del espacio subaracnoideo, por tanto, la concentración de droga en la médula espinal es menor que cuando se administra por vía intratecal; algunos anestésicos y analgésicos se aplican por esta vía.

Vía intraarterial. Esta vía suele emplearse cuando se desea localizar el efecto de un fármaco en un órgano determinado; en el hombre se emplea en ocasiones para la administración de medios diagnósticos y en el tratamiento del cáncer para la administración de drogas antineoplásicas.

Vía intraarticular. Es la inyección del medicamento en la articulación. No se emplea con frecuencia debido, entre otros factores, al elevado riesgo de infección al que se asocia; los corticosteroides pueden administrarse por esta vía.

Vía intraperitoneal. Es la introducción de soluciones en la cavidad peritoneal. Tiene la característica de que la difusión hacia la sangre es rápida debido a la gran superficie de absorción, y su empleo no evita el efecto del primer paso hepático. En el hombre no se emplea de rutina por el peligro de crear adherencias o provocar infecciones.

Formas farmacéuticas para la administración parenteral

Son formulaciones estériles para inyectarse o implantarse en el cuerpo humano. Se clasifican, según Montiel, en:

1. Preparaciones inyectables: aquellas en que el principio activo se encuentra ya disuelto, emulsionado o suspendido en agua o en un líquido no acuoso conveniente.
2. Preparaciones para diluir antes de la administración parenteral: son soluciones concentradas que deben ser diluidas convenientemente antes de inyectarse o administrarse mediante infusión.
3. Preparaciones inyectables para infusión: soluciones acuosas o emulsiones de aceite en agua, isotónicas con respecto a la sangre.
4. Polvo para preparaciones inyectables extemporáneas: sustancias sólidas dosificadas a las que se añade un volumen prescrito de líquido apropiado.
5. Implantes o *pellets*: pequeños comprimidos que se colocan subcutáneamente para garantizar la liberación del principio activo durante un tiempo prolongado.

Vía inhalatoria

Es la administración de un fármaco en forma de gas (oxígeno), polvo (beclometasona) o líquido (salbutamol)

vehiculizado por el aire inspirado, con el fin de ejercer efecto local sobre el árbol bronquial o sistémico después de la absorción.

La absorción de los medicamentos administrados por esta vía se produce de forma rápida debido a la gran superficie del epitelio alveolar, a su gran permeabilidad y a la buena irrigación de los pulmones; sin embargo, esta vía es muy empleada para la aplicación local de medicamentos como por ejemplo broncodilatadores.

Ventajas. Requiere de dosis pequeñas del medicamento debido a que los efectos aparecen rápidamente, así como en muchos casos permite la autoadministración.

Desventajas. No es posible la dosificación exacta, ya que parte de esta se pierde porque se queda en el aire, se deglute; además en las porciones altas del árbol respiratorio también quedan restos de ella. El alivio rápido de los síntomas en muchos casos estimula el abuso. Pueden producirse efectos indeseables debido a la rápida absorción de fármacos potentes y en niños no siempre resulta útil debido a su dificultad para una correcta técnica de inhalación.

Formas farmacéuticas para la administración por vía inhalatoria

Aerosoles medicinales: productos que contienen ingredientes terapéuticos activos, disueltos o suspendidos en un propelente o una mezcla de un solvente y un propelente, empleados para la administración por el sistema respiratorio; para una máxima acción terapéutica el tamaño de partícula debe ser entre 0,5 y 10 µm. Para su administración se emplean inhaladores y nebulizadores (convierten una solución de droga en un aerosol para inhalación; se usan para liberar más altas dosis de droga en las vías aéreas que con los inhaladores estándares; pueden ser de varios tipos: *jet*, ultrasonido, a veces se acoplan a un compresor), ejemplo, el salbutamol para ser administrado por esta vía se puede presentar en polvo para inhalación, solución para nebulizador e inhalador metrado. La figura 3.14 muestra un ejemplo de aplicación de aerosol medicinal. La figura 3.15 ejemplifica una aplicación de inhalador con cápsula.

La técnica inadecuada para el uso del inhalador presurizado puede traer como consecuencia la disminución del efecto de la droga, por ello se han desarrollado una variedad de dispositivos espaciadores que reducen la velocidad del aerosol y por tanto su impacto sobre la orofaringe, como además, el propelente tiene más tiempo para evaporarse, mayor cantidad de partículas pueden ser inhaladas y depositadas en el pulmón; de esta manera la coordinación entre la inspiración con la acción del aerosol es menos importante. Estos dispositivos son muy útiles para niños, pacientes que requieren de elevadas dosis y otros. La figura 3.16 muestra un dispositivo espaciador.

Vía percutánea

Es la administración de principios activos a través de la piel con el objetivo de ejercer una acción sistémica.

Fig. 3.14. Aplicación de inhalador metrado. Después de expectorar lo más posible, se agita el aerosol y se sostiene como indican las instrucciones del fabricante (generalmente como se muestra en la figura), se introduce en la boca y se aprietan los labios, se inclina ligeramente la cabeza hacia atrás y se expulsa el aire de manera lenta, vaciando los pulmones tanto como sea posible, se inspira profundo y se activa de manera simultánea el aerosol, manteniendo la lengua hacia abajo, se contiene la respiración de 10 a 15 s, se espira a través de la nariz y por último, se enjuaga la boca con agua tibia.

Fig. 3.15. Aplicación de inhalador con cápsula. Después de expectorar lo más posible, se coloca la cápsula según las instrucciones del fabricante, se expulsa el aire lentamente vaciando los pulmones tanto como sea posible y se introduce el inhalador en la boca, se aprietan los labios alrededor de este, la cabeza se inclina ligeramente hacia atrás y se inspira profundamente a través del inhalador, se contiene la respiración de 10 a 15 s, se espira a través de la nariz y por último se enjuaga la boca con agua tibia.

Los sistemas transdérmicos están diseñados para lograr el aporte percutáneo de principios activos a una velocidad programada o durante un período determinado.

Ventajas. Evita el efecto del primer paso; permite obtener niveles plasmáticos estables del fármaco y un mejor cumplimiento terapéutico. Reduce la aparición de efectos indeseables y permite el uso adecuado de principios activos de vida media corta.

Fig. 3.16. Dispositivo espaciador.

Fig. 3.17. Colocación de parches. Los sitios de aplicación aparecen en el prospecto del medicamento. No se deben aplicar sobre la piel dañada. Una vez limpia y seca el área de aplicción completamente, se quita la cubierta sin tocar el lado del medicamento, se pone sobre la piel y se presiona firmemente de forma que los bordes sellen bien, se quitan y reemplazan según las instrucciones del fabricante.

Desventajas. Solo debe utilizarse en el tratamiento de pacientes crónicos, ya que el estado de equilibrio en plasma demora algún tiempo en alcanzarse por la lenta difusión del principio activo. Es útil para fármacos liposolubles y de pequeña masa molecular, debido a que solo estos pueden penetrar a través de la capa córnea.

Sistemas transdérmicos:

1. Parche tipo matricial y reservorio: utilizan membranas microporosas que propician la liberación continua del fármaco mediante difusión pasiva, durante un período entre 24 h y una semana (estradiol).
2. Iontoforesis: consiste en la colocación sobre la piel de 2 electrodos, que por su orientación hacen que un fármaco cargado la atraviese a favor de un gradiente eléctrico al ser atraído por una carga contraria a la suya; algunos antiinflamatorios cargados son administrados por esta vía.

La figura 3.17 muestra la colocación de parches transdérmicos.

Bibliografía

Abad F. Pautas terapéuticas y ajuste de dosis: sus bases farmacocinéticas. En: García A (ed). Intercon 96. Madrid: EDIMSA, 1996:67-70.

Armijo J. Absorción, distribución y eliminación de fármacos. En: Flórez J. (ed). Farmacología Humana. 3ra. ed. Barcelona: Masson, 1997:47-72.

BMA. BNF 1994;27:108-136.

De Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. Guide to Good Prescribing. Geneva:WHO, 1994.

Gennaro A. Reminsgton's Pharmaceutical Sciences. 18 ed. Pensylvania: Mack Printing Company Easton, 1990.

Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9na. ed. Mexico DF:Mc Graw Hill Interamericana, 1996.

Iraizos A, Bilbao O, Barrios A. Conferencias de Tecnología Farmacéutica II. Facultad de Farmacia y Alimentos UH. Ciudad de La Habana: MES, 1990.

Montiel C. Formas farmacéuticas y vías de administración de fármacos. Precauciones e incompatibilidades en la administración endovenosa de fármacos. En: García A (ed). Intercon 96. Madrid: EDIMSA, 1996:71-86.

Océano Grupo Editorial. Farmacología y Farmacoterapia. En: Original Enciclopedia de la Enfermería (ed). Barcelona: ALVAGRAFT. SA, 1997:961-90.

OMS. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. 34 Informe. Ginebra: OMS,1996.

Physician Desk Reference. 54 ed. Medical Economics Company, 2000.

Vergel G. Vías de administración de los medicamentos y formas farmacéuticas. En: MINSAP (ed). Manual de Farmacología. Ciudad de La Habana: Pueblo y Educación, 1988:63-85.

WHO. International nonpropietary names for pharmaceutical substances (INN). WHO Drug Information 2000;14(1):39-75.

Wilson BA, Shanon MT, Stang CL. Nursing Drug Guide. Connecticut: Appletong-Lange, 2000.

Procesos a los que están sometidos los fármacos en el organismo

DR. ERNESTO GRONING ROQUE

El término farmacocinética fue introducido en 1953 por el pediatra alemán FH Dost, quien lo definió como "la ciencia de las relaciones cuantitativas entre el organismo y el medicamento".

La farmacocinética estudia los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de un medicamento, determina cuán a menudo, en qué cantidad, forma de dosificación y por cuánto tiempo debe administrarse para que **alcance** y **mantenga** las concentraciones plasmáticas requeridas.

Mecanismos de transporte de fármacos a través de las membranas celulares

Un fármaco, desde que es administrado hasta que es eliminado, sufre una serie de procesos en los que constantemente está atravesando membranas celulares. Este movimiento de moléculas a través de las membranas se denomina **biotransporte** y los mecanismos que utiliza se llaman **mecanismos de transporte.** Los mecanismos de transporte pueden ser de 2 tipos: pasivos o activos.

En los procesos pasivos la energía potencial necesaria para que el fármaco atraviese la membrana es el gradiente de concentración y/o cargas eléctricas a ambos lados de la membrana.

Generalmente, los fármacos no emplean canales celulares para atravesar las membranas, y solo en contadas ocasiones utilizan un transportador. Usualmente lo que ocurre es que se disuelven en la bicapa lipídica, atravesando más fácil la membrana mientras más liposoluble sea.

La liposolubilidad de una molécula depende de la cantidad de grupos polares que presente en relación con su tamaño. Como los fármacos poseen en mayor o menor medida estos grupos, se comportan como ácidos o bases **débiles.** Para una base débil, la reacción de ionización es:

$$BH^+ \rightleftharpoons B + H^+$$

Para un ácido débil, la reacción de ionización es:

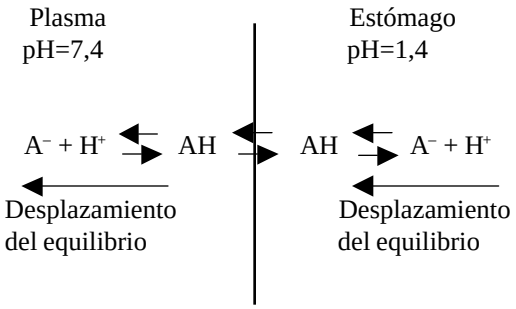
$$AH \rightleftharpoons A^- + H^+$$

El término ácido o base débil implica que la sustancia no se disocia totalmente en sus iones, sino que existe un equilibrio entre la forma no ionizada (B, AH) más liposoluble y la forma ionizada (BH^+, A^-) menos liposoluble.

Si se conoce el pKa del fármaco (pH al cual se encuentra ionizado el 50 % de dicho fármaco) se puede calcular la proporción $[AH]/[A^-]$;$[BH^+/B]$ aplicando la ecuación de Hendelson-Hasselbach:

$pKa = pH + \log (AH/A^-)$ (para ácidos débiles)
$pKa = pH + \log (BH^+/B)$ (para bases débiles)

Mediante esta fórmula podemos comprender un proceso muy importante denominado **atrapamiento iónico.** Cuando 2 medios biológicos separados por membranas tienen distinto pH, el fármaco, de acuerdo con su carácter ácido o básico, se concentrará preferentemente en el medio en el que se encuentre predominando la forma ionizada, es decir la menos liposoluble.



Así, cuando un ácido débil se administra por vía oral, al llegar al estómago, el equilibrio se desplaza hacia la forma no

ionizada, y se establece un gradiente de concentración entre el estómago y el plasma, difundiendo la forma no ionizada hacia el plasma hasta que se alcanza el equilibrio (la forma no ionizada es la que difunde con mayor facilidad). En el plasma se establece también un equilibrio entre la forma no ionizada y la ionizada, pero debido a su pH (7,4) el equilibrio se desplaza hacia la forma ionizada; la concentración del fármaco en forma ionizada es mayor en el plasma que en la luz del estómago.

Esta ecuación (Hendelson- Hasselbach) puede servir para comprender los movimientos de un fármaco en el organismo, pero es necesario aclarar que no es el único factor condicionante de la absorción o distribución. Estos procesos también están influidos por:

1. La forma ionizada también atraviesa las membranas, pero con menor facilidad.
2. Previo a la absorción, el fármaco necesita estar solubilizado en el medio y en forma libre.

En los procesos activos, el fármaco no atraviesa la membrana en virtud de su liposolubilidad. Estos procesos requieren energía proveniente del metabolismo celular y la presencia de una macromolécula de membrana que ejecute el "reconocimiento" y posteriormente su transporte al interior celular. Como las moléculas del transportador son limitadas, puede haber competencia para utilizar el mismo transportador. El calcio, el fluoruracilo y la L-dopa son sustancias cuya absorción depende de transportadores específicos.

Absorción

Se define como el paso de un medicamento desde su sitio de administración hacia el plasma. En la mayoría de los casos, el medicamento debe penetrar en el plasma antes de alcanzar su sitio de acción, aunque existen situaciones en que no es así, como ocurre cuando se administra un fármaco sobre la piel para obtener un efecto local.

Hay que considerar la velocidad de absorción, la cantidad absorbida y el mecanismo de absorción. En ocasiones la velocidad y/o cantidad del fármaco absorbido condicionan la duración e intensidad del efecto.

Factores generales que condicionan la absorción. Independientemente de la vía por la que se administre, la velocidad de disolución de un fármaco, el pH del medio, la liposolubilidad y el gradiente de concentración son factores que condicionan el paso a través de las membranas y, por lo tanto, condicionan la absorción.

Absorción de fármacos en relación con la vía de administración. La absorción de fármacos puede ser inmediata o mediata. Decimos que la absorción es inmediata cuando se utiliza la vía intravenosa, porque en este caso el fármaco no tiene que atravesar membranas celulares para alcanzar la circulación sistémica. Cuando se utilizan otras vías en las que el fármaco debe atravesar membranas biológicas, decimos que la absorción es mediata.

Absorción oral de fármacos. Los fármacos administrados por vía oral se absorben fundamentalmente en el intestino, aunque algunos pueden absorberse en el estómago.

La absorción por esta vía está determinada (al igual que otras en las que los fármacos tienen que atravesar barreras epiteliales mediante un transporte pasivo) por la liposolubilidad del medicamento y su grado de ionización. Solo en contadas ocasiones, como en el caso de la levodopa y el fluoruracilo, la absorción intestinal se lleva a cabo con la participación de un transportador.

Aproximadamente el 75 % de los fármacos administrados por esta vía son absorbidos entre 1 y 3 h, pero existen algunos factores que pueden afectar la absorción. Entre estos factores podemos citar:

1. Motilidad gastrointestinal.
2. Flujo sanguíneo esplácnico.
3. Tamaño de la partícula y formulación farmacéutica.
4. Factores fisicoquímicos.

Algunas enfermedades, como la migraña, o medicamentos como los anticolinérgicos (atropina, homatropina) pueden enlentecer la motilidad gastrointestinal e influir en la absorción. Un tránsito intestinal demasiado rápido también la puede afectar. Los estados hipovolémicos que reducen el flujo sanguíneo esplácnico, enlentecen la absorción de medicamentos. Como puede observarse en la figura 4.1, cuando se utiliza una forma farmacéutica sólida para la vía oral, esta debe desintegrarse y disolverse en los líquidos del tracto gastrointestinal, como paso previo a la absorción. La desintegración aumenta la superficie del fármaco que entra en contacto con los líquidos gastrointestinales y facilitan su disolución. La velocidad de disolución determina la cantidad de fármaco disponible. Cuando es más lenta que el proceso de absorción, la disolución es una limitante y es necesario hacer cambios en la formulación del producto, por ejemplo reducir el tamaño de las partículas. Los preparados farmacéuticos para la vía oral se formulan con la finalidad de que se absorban de una forma determinada. En ocasiones, las tabletas pueden tener una cubierta resistente al jugo gástrico que se disuelve al ponerse en contacto con el pH alcalino del intestino; en otros casos, se mezclan en una cápsula partículas de desintegración rápida y de desintegración lenta para obtener una absorción rápida, pero sostenida. También se diseñan formas de liberación sostenida que mantienen concentraciones plasmáticas uniformes, reducen la frecuencia de administración y contribuyen de esta manera a un mejor cumplimiento de la prescripción.

Algunos factores fisicoquímicos al actuar de manera diferente afectan la absorción de los fármacos. La neomicina, un antibiótico perteneciente al grupo de los aminoglucósidos (fármacos muy polares), prácticamente no se absorbe tras

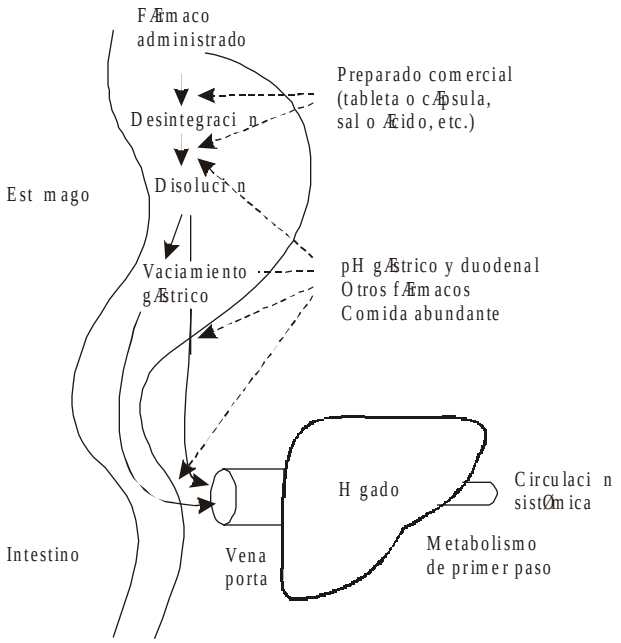


Fig. 4.1. Los preparados farmacéuticos sólidos deben desintegrarse y disolverse antes de ser absorbidos. Se aprecia cómo deben pasar primero por el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica, lo cual puede afectar, en ocasiones de forma sustancial, la biodisponibilidad. Otros fármacos pueden interferir la absorción.

su administración oral, se utiliza para lograr un efecto local de eliminación de bacterias gramnegativas en el intestino, previo a la cirugía de colon. La tetraciclina forma enlaces covalentes con los iones calcio de la leche y de otros alimentos ricos en este ion, de esta manera decrece la absorción de ambos.

Biodisponibilidad y efecto del primer paso. Para que un fármaco atraviese la luz intestinal y alcance la circulación sistémica no es suficiente que este penetre la mucosa; hay una serie de enzimas que pueden inactivarlo en la pared intestinal y el hígado. El término biodisponibilidad se utiliza para indicar la proporción de medicamento que pasa hacia la circulación sistémica y es distribuida hacia los sitios de acción después de haber sido administrada por vía oral, teniendo en cuenta la absorción y la degradación metabólica local. A la inactivación que puede sufrir una droga, antes de alcanzar la circulación sistémica (inactivación presistémica), se le denomina efecto del primer paso. Dos preparados que contengan la misma cantidad de principio activo, pero que posean diferentes características en cuanto a desintegración, disolución o tamaño de la partícula, van a tener diferente biodisponibilidad. La biodisponibilidad de un medicamento administrado por vía oral depende de la fracción de fármaco absorbido y de la fracción que escapa al efecto del primer paso. Si la capacidad metabolizadora o excretora del hígado para un determinado fármaco es elevada, la biodisponibilidad estará sustancialmente disminuida. Por eso, los medicamentos que sufren un importante efecto de primer paso necesitan dosis superiores cuando se utilizan por vía oral, en comparación con otras vías en las cuales el medicamento no pasa por el hígado (tabla 4.1).

Tabla 4.1. Fármacos con efecto de primer paso importante

Analgésicos	Anti-depresivos	Cardio-vasculares	Otros
Fenacetina	Desipramina	Lidocaína	Hidrocortisona
Meperidina	Imipramina	Labetalol	Pentazocina
Morfina	Nortriptilina	Metropolol	
Propoxifeno		Nitroglicerina	
Salicilamida		Propranolol	
		Verapamilo	

La absorción de los medicamentos administrados por esta vía puede aumentar, disminuir o no modificarse en presencia de alimentos. Algunos medicamentos pueden también modificar la absorción de otros.

Absorción sublingual de fármacos. La vía sublingual permite que los fármacos alcancen la circulación sistémica obviando el efecto del primer paso. La absorción se produce debido a la rica vascularización del suelo de la lengua (plexo sublingual). Puede ser algo irregular debido a que parte del medicamento puede ser deglutido con la saliva. Se utiliza generalmente para medicamentos con una alta liposolubilidad como la nitroglicerina o la metiltestosterona.

Absorción rectal de fármacos. Se producen efectos sistémicos tras la absorción del medicamento debido a la rica irrigación vascular del extremo inferior del recto. La absorción es más rápida que cuando el fármaco se administra por vía oral, aunque puede verse afectada por la escasa superficie de absorción, el contenido líquido, que puede dificultar la velocidad de disolución, y por la presencia de heces en la ampolla rectal.

Absorción intramuscular de fármacos. En esta vía de administración se deposita el medicamento mediante una inyección entre las fibras musculares de la región glútea o deltoidea. La rica irrigación de estas zonas facilita la absorción del fármaco.

Absorción subcutánea de fármacos. El medicamento se deposita en el tejido subcutáneo que tiene la característica de ser rico en grasa y estar poco vascularizado. Por este motivo, la absorción a partir de esta vía va a ser más lenta que cuando se utiliza la vía intramuscular.

Distribución

Mediante este proceso, el fármaco llega al organismo a través de la corriente sanguínea hacia el líquido extravascular, de modo reversible (distribución) o irreversible (eliminación). Esto se puede apreciar en la figura 4.2.

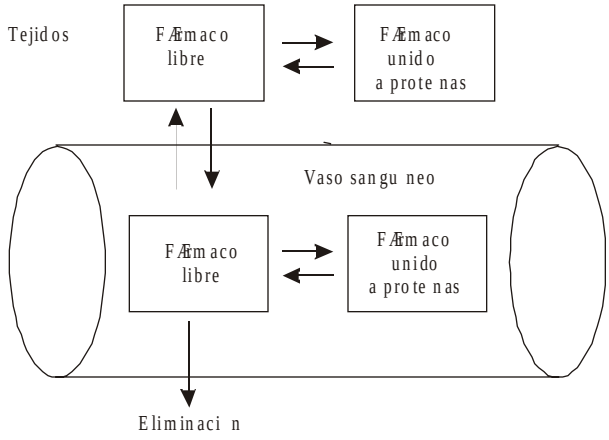


Fig. 4.2. Se muestra cómo, mediante el proceso de distribución, el fármaco alcanza el líquido extravascular, los tejidos y los sitios de eliminación.

Podemos dividir el proceso de distribución en 3 aspectos relacionados:

1. Transporte del fármaco en la sangre.
2. Abandono del torrente circulatorio.
3. Retorno del fármaco a la sangre.

Los fármacos pueden hallarse en la circulación fundamentalmente en forma libre o unidos a proteínas plasmáticas y hematíes, y se alcanza un equilibrio entre una y otra forma. Es importante conocer que **solo la forma libre puede difundir de la sangre hacia los sitios de acción e interactuar con estos para producir un efecto farmacológico, llegar a sitios de almacenamiento o sistemas de eliminación**.

Dos sustancias que tengan gran afinidad por las proteínas plasmáticas pueden unirse a 2 sitios diferentes de la proteína sin desplazarse entre sí o competir por el mismo lugar.

El fármaco (en su forma libre) puede acceder al espacio extravascular en dependencia del gasto cardíaco y del flujo de cada zona, y se establece un equilibrio de concentración entre este espacio y la sangre. A veces (como ocurre con los fármacos muy liposolubles que se acumulan en el tejido graso), un tejido puede actuar como reservorio, de forma tal que cuando la concentración plasmática va disminuyendo, el tejido cede lentamente el fármaco y prolonga su efecto.

Volumen de distribución. El volumen de distribución se concibe como el volumen de fluido al cual accede un fármaco, teniendo en cuenta la cantidad de medicamento en el organismo (dosis) y la concentración medida en el plasma al tiempo cero (C_0). Traduce el reparto del medicamento en un conjunto de tejidos y órganos, en particular en aquellos donde puede llegar y ejercer sus efectos terapéuticos. La extrapolación retrógrada al tiempo t=0 en la fase de eliminación nos permite determinar el valor de la concentración C_0, que es la concentración supuestamente observada en ausencia de cualquier metabolismo (Fig. 4.3).

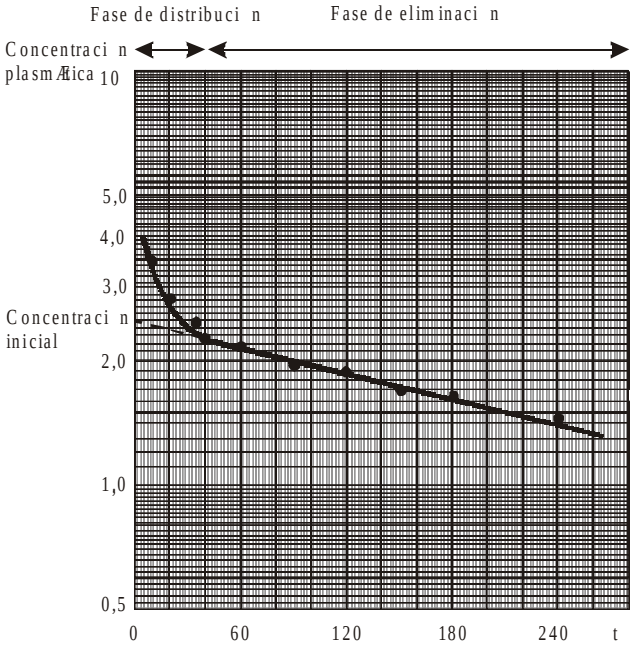


Fig. 4.3. En la figura, las concentraciones plasmáticas se expresan en una escala logarítmica y el tiempo en una escala lineal. Mediante la extrapolación retrógrada puede obtenerse el valor Co de la concentración inicial.

El volumen de distribución aparente (V_d) se calcula dividiendo la cantidad de sustancia administrada entre la concentración plasmática en el instante t_o.

$$V_d\,(L/kg) = \frac{\text{Dosis (mg/kg)}}{\text{Concentración plasmática (mg/L)}} = \frac{D}{Co}$$

El V_d es un volumen virtual y supone una distribución homogénea del fármaco en el organismo, lo que en la práctica no se observa porque las moléculas se unen a estructuras celulares. Por este motivo, el valor del V_d puede ser superior al volumen realmente accesible al fármaco.

Al volumen de distribución se le denomina volumen de distribución aparente porque comúnmente los fármacos no se distribuyen en volúmenes que tienen una connotación fisiológica (3 L para el plasma, 42 L para el agua corporal total). Esto pone de manifiesto que la distribución de un fármaco no es un simple proceso de dilución en un fluido, sino también de secuestro o unión en los tejidos. El pKa del fármaco, su coeficiente de partición en el tejido graso y el flujo sanguíneo regional también desempeñan su papel.

Interpretación del valor del volumen de distribución. El valor óptimo del V_d para un medicamento depende de los objetivos que se pretendan alcanzar, de la accesibilidad que deba tener el fármaco hacia sus sitios de acción terapéutica.

El valor 0,6 L/kg de peso corporal se toma como referencia. Ese es el valor del volumen del agua intercambiable

en el organismo es decir plasma, líquido intersticial y agua citosólica (líquido intracelular fácilmente movilizable).

Un V_d superior a 0,6 L/kg significa que el medicamento no sólo se reparte en el agua intercambiable, sino que se liga a estructuras celulares. Por lo tanto, la concentración en los tejidos será alta y en el plasma baja. Estos valores de V_d corresponden a fármacos liposolubles como la claritromicina (V_d = 2,6 L/kg). Un V_d inferior a 0,6 L/kg, pero superior a 0,1 L/kg indica que el fármaco difunde del plasma hacia los líquidos intersticiales, pero no penetra en las células. En estos casos, la concentración hística es baja y la plasmática alta. Los medicamentos cuyos V_d se comportan de esta manera son hidrosolubles, por ejemplo el antihistamínico H_1 cetirizina (V_d = 0,4 L/kg).

Cuando los medicamentos se unen de manera considerable a las proteínas plasmáticas, su transferencia a los tejidos está restringida, y tienen un V_d que se superpone al del volumen plasmático que es de 0,1 L/kg, como es el caso del piroxicam (V_d = 0,14 L/ kg).

El conocimiento del valor del volumen de distribución puede servir, entre otros, para calcular una dosis de ataque:

$$\text{Dosis de ataque} = \frac{V_d \times \text{concentración deseada}}{F}$$

F: fracción biodisponible de la dosis.

y se usa en ocasiones cuando la repuesta a un fármaco puede tardar horas o días si se empleara una dosis de mantenimiento regular. Esto ocurre con los digitálicos como la digoxina (Fig. 4.4).

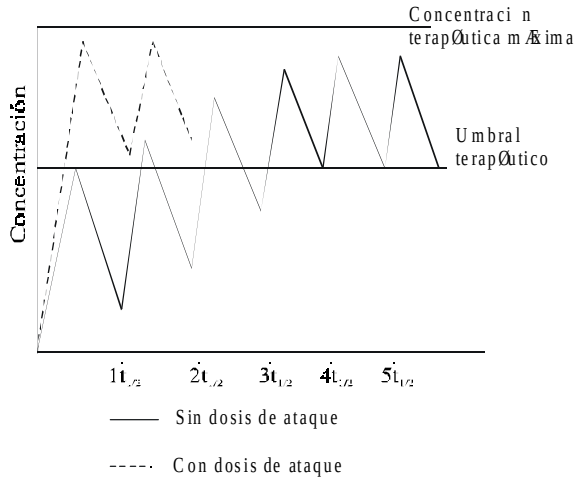


Fig. 4.4. Muestra de la ventaja de utilizar una dosis de ataque para alcanzar rápidamente una concentración en rango terapéutico, así como la llamada "ventana terapéutica".

Metabolismo

Los fármacos se eliminan del organismo por 2 mecanismos fundamentales: metabolismo hepático y excreción renal.

Los fármacos que son hidrosolubles se excretan generalmente en forma no modificada por el riñón, pero los liposolubles no, ya que cuando se filtran por el glomérulo, son reabsorbidos, debido a su liposolubilidad por el túbulo proximal.

Mediante el metabolismo, los fármacos se transforman en sustancias más polares, más hidrosolubles. Esto se lleva a cabo principalmente en el hígado mediante reacciones químicas de 2 tipos: de fase I o no sintéticas y de fase II o sintéticas.

Reacciones de fase I. En esta fase la reacción fundamental es la de oxidación, aunque también pueden ocurrir reacciones de reducción e hidrólisis.

La mayoría de las reacciones de oxidación y de reducción son catalizadas por oxidasas y reductasas que se encuentran en el retículo endoplásmico liso de la célula, que también se conoce como sistema microsomal y comprende al menos 4 tipos de enzimas (citocromos P 450 y b5 con sus correspondientes reductasas).

La principal función del sistema microsomal es la de oxidar fármacos, aunque también es capaz de reducir y conjugar. Este sistema es inespecífico para fármacos liposolubles (que pueden atravesar fácilmente la membrana del retículo endoplásmico liso) y puede oxidar medicamentos con estructuras químicas diversas: alifáticos, aromáticos, esteroides endógenos, prostaglandinas y ácidos grasos. Esto es posible porque existen unas 12 familias de citocromo P 450. El fármaco afectado por este proceso no siempre se inactiva, y puede transformarse en un metabolito activo. Por ejemplo:

diazepam → nordiazepam → oxacepam.

L- dopa → dopamina.

Pueden formarse también metabolitos tóxicos. Por ejemplo, el paracetamol, en altas dosis, durante la oxidación produce epóxidos que pueden conducir a una necrosis hepática.

Otros fármacos que son oxidados a nivel microsomal son: digoxina, barbitúricos, anfetaminas, morfina y codeína.

Existen también sistemas oxidativos a nivel mitocondrial, que son más específicos. Así, la noradrenalina es oxidada por la monoaminooxidasa (MAO), y los aldehídos son oxidados por la aldehidodeshidrogenasa.

En el citosol ocurren también oxidaciones específicas. Los alcoholes son oxidados por la acetildeshidrogenasa y las xantinas por la xantinoxidasa.

La reducción se realiza generalmente a nivel microsomal. Esta reacción ocurre en pocos fármacos, por ejemplo, el cloranfenicol.

La hidrólisis es llevada a cabo por enzimas no microsomales que se encuentran en el tubo digestivo, el hígado y

el plasma. Las esterasas hidrolizan a la acetilcolina, las amidasas a la lidocaína y las peptidasas hidrolizan enlaces peptídicos como en el caso de la insulina. Como estas enzimas se encuentran en cantidad considerable en el tubo digestivo, estos fármacos no pueden ser administrados por vía oral.

Los metabolitos que se producen como consecuencia de estas reacciones tienen pequeñas diferencias estructurales con el fármaco original, pero las acciones farmacológicas pueden ser totalmente diferentes.

Reacciones de fase II. Durante las reacciones de fase I el medicamento se hace más hidrosoluble, pero no siempre excretable o inactivo. Debido a esto, muchos fármacos pasan después a la fase II o sintética, en la que el fármaco o metabolitos producidos por reacciones de la fase I se conjugan con un sustrato endógeno como el ácido glucurónico, un aminoácido, un ion sulfato. El principal sitio de conjugación es el hígado, aunque puede ocurrir también en el intestino.

Los metabolitos formados a partir de estas reacciones aumentan su peso molecular y se dificulta su paso a través de la membrana, son inactivos y más polares, y se excretan con mayor facilidad por el riñón o a través del hígado por la bilis que los derivados de reacciones no sintéticas.

Las reacciones de conjugación más frecuentes son:

1. Glucuronoconjugación. Es la reacción de síntesis más común y la única que ocurre en el sistema enzimático microsomal hepático. La morfina y el cloranfenicol son ejemplos de fármacos metabolizados mediante esta vía.
2. Acetilación. Utilizada por fármacos como la isoniacida, la hidralacina, las sulfas y la procainamida, son metabolizadas por esta vía.
3. Sulfoconjugación. Reacción entre un sulfato inorgánico y grupo alcohol o fenol. Los ésteres de sulfato son muy polares y se eliminan rápidamente por la orina.
4. Metilación. El tiouracilo, la niacinamida y algunas catecolaminas se inactivan por esta vía.
5. Conjugación con un aminoácido como glutamina o glicina produce metabolitos que se eliminan fácilmente por la orina.

La biotransformación sigue una cinética de primer orden (la velocidad de biotransformación es proporcional a la cantidad de fármaco que se encuentre en la sangre).

A dosis terapéuticas, la mayor parte de los fármacos no saturan el sistema de enzimas, excepto el alcohol, la fenitoína y la aspirina en dosis elevadas, entre otros.

Múltiples factores pueden producir variaciones en el metabolismo de los fármacos. Estas variaciones pueden traducirse en un aumento o un enlentecimiento de la eliminación del fármaco.

Entre los factores más importantes que determinan cambios en el metabolismo se encuentran: edad, factores genéticos, inducción e inhibición enzimática.

Edad. La función hepática en general y el metabolismo en particular varían con la edad, y son numerosos los fármacos cuya biotransformación está disminuida en neonatos y ancianos. En los recién nacidos la capacidad metabolizadora alcanza solamente el 30 % y carecen de capacidad para la glucuronoconjugación. En el anciano la biotransformación es más lenta por disminución en el flujo sanguíneo hepático.

Factores genéticos. Las velocidades con las cuales las personas metabolizan son variables. Diversos estudios han demostrado que esta variabilidad tiene una fuerte base genética, aunque los factores ambientales también pueden contribuir. Un ejemplo que tiene relevancia desde el punto de vista clínico es el de la acetilación. La acetilación en el hígado, realizada por la N-acetiltransferasa, está determinada por un gen recesivo. Los acetiladores lentos son más propensos a presentar efectos adversos por incremento de las concentraciones del fármaco. Estos pacientes deben recibir dosis menores que los acetiladores rápidos o de ser posible evitar su uso.

Entre los medicamentos que son metabolizados por acetilación se encuentran: isoniacida, hidralacina, nitrazepam, dapsone, sulfasalazina y otras sulfonamidas.

Inducción e inhibición enzimática. El sistema de las enzimas oxidasas catalizan reacciones que biotransforman una gran cantidad de fármacos. Esto da lugar a que se produzcan interacciones de 2 tipos:

Inducción. Consiste en el incremento de la actividad enzimática como consecuencia de la síntesis de nuevas enzimas, estimulada por un incremento de la concentración de sustrato. Un fármaco puede inducir su propio metabolismo como lo hace el fenobarbital, o influenciar el metabolismo de otro que sea metabolizado por las mismas enzimas.

Así el fenobarbital, la fenitoína y la carbamacepina son metabolizados por las mismas enzimas que metabolizan los estrógenos y progestágenos constituyentes de la píldora anticonceptiva, de modo tal que una mujer que tenga tratamiento con alguno de estos anticonvulsivantes, y, además, utilice anticonceptivos orales tendrá un mayor riesgo de fallo anticoncepcional.

Sustancias no medicamentosas también pueden provocar inducción enzimática. Una de las más comunes es el humo del cigarro capaz de incrementar el metabolismo de la teofilina. Entre los medicamentos que inducen enzimas metabolizantes en el hígado se encuentran: carbamacepina, fenobarbital, rifampicina, griseofulvina y fenitoína.

Inhibición. La administración conjunta de 2 medicamentos puede producir inhibición de la actividad enzimática. Como ejemplo de esto podemos mencionar que la eritromicina inhibe el metabolismo de la carbamazepina con el consiguiente aumento de su concentración y la aparición de signos de toxicidad. Entre los medicamentos que inhiben enzimas metabolizantes en el hígado se encuentran: cloranfenicol, cimetidina, disulfiram, isoniacida, ciprofloxacina y eritromicina.

La inducción enzimática produce efectos clínicos en días o semanas, sin embargo, las consecuencias de la inhibición enzimática son usualmente inmediatas.

Excreción

La excreción es el proceso mediante el cual un fármaco o un metabolito se elimina del organismo sin que se modifique más su estructura química.

Los fármacos o sus metabolitos son eliminados del organismo mediante 2 mecanismos fundamentales: eliminación hepática (el fármaco es metabolizado en el hígado y excretado por las vías biliares) y excreción renal (los medicamentos pueden ser retirados de la circulación por filtración glomerular o secreción tubular activa o reabsorción tubular pasiva.

Excreción renal

Filtración glomerular. Es la ruta más común de eliminación renal. El fármaco en forma libre se elimina por filtración, mientras que la forma unida a proteína permanece en la circulación, donde parte de ella se disocia para restaurar el equilibrio.

Secreción activa. Ácidos y bases débiles tienen sitios secretorios en las células del túbulo proximal. Las penicilinas son ejemplos de fármacos que se eliminan por esta vía.

Reabsorción tubular pasiva. En los túbulos contorneados proximal y distal la fracción no ionizada de ácidos o base débiles experimentan una reabsorción tubular pasiva. Este proceso es pH dependiente. La alcalinización de la orina produce un aumento en la excreción de ácidos débiles (el equilibrio se desplaza hacia la forma ionizada y la reabsorción disminuye). Por este motivo la acidificación de la orina incrementa la excreción de bases débiles. *Ver al comienzo del capítulo reacciones de ionización.*

Excreción por la bilis y las heces fecales

Los metabolitos que se forman en el hígado y se excretan por las bilis pueden eliminarse por las heces fecales, pero lo que ocurre con mayor frecuencia es que estas sustancias son reabsorbidas hacia la sangre y posteriormente excretadas hacia la orina. Esto es particularmente válido para los fármacos que se conjugan con el ácido glucurónico. Los glucurónidos, mediante una hidrólisis enzimática en el intestino delgado, liberan el fármaco que es reabsorbido e ingresa de nuevo en la circulación. A este ciclo se le denomina circulación enterohepática.

Excreción por otras vías

La saliva, el sudor y las lágrimas carecen de importancia desde un punto de vista cuantitativo, como vías de eliminación. Esto también es aplicable a la excreción a través de la leche materna; sin embargo, su importancia recide en que pueden producirse efectos farmacológicos indeseables en el lactante cuando los fármacos se excretan por esta vía (capítulo 11).

La mayor parte de los medicamentos son eliminados mediante una cinética de primer orden (el índice de eliminación es proporcional a la concentración plasmática). Algunos fármacos se eliminan por una cinética de orden cero (la cantidad eliminada por unidad de tiempo es constante).

La eliminación puede valorarse mediante 2 mediciones: el aclaramiento y la vida media.

El aclaramiento se define como el volumen de plasma que es "depurado" de la sustancia por unidad de tiempo. El aclaramiento muestra la eficiencia del órgano o de los órganos para eliminar una sustancia de la sangre que fluye a través de ese órgano o de esos órganos (tabla 4.2).

Tabla 4.2. Aclaramiento de algunos medicamentos de uso común

Medicamento	Aclaramiento total (mL/min)	Aclaramiento total como aclaramiento renal
Amikacina	100	94-98
Digoxina	75	50-70
Fenobarbital	4	25
Gentamicina	60	>95
Teofilina	36-56	<10
Tobramicina	70	>95
Ácido valproico	7	<10

Si se determina el aclaramiento total, este es la suma de los aclaramientos individuales de los órganos. El aclaramiento (Acl_{tot}) del medicamento es la rapidez de eliminación a través de todos los procesos ($Elim_{tot}$) dividido entre la concentración plasmática del medicamento (C_p).

Como el aclaramiento renal y hepático son los 2 principales mecanismos de depuración, el aclaramiento total de un fármaco es la suma de los aclaramientos de cada órgano.

$$Acl_{tot} = Acl_{ren} + Acl_{hep}$$

$$Acl_{tot} = \frac{Elim_{tot}}{C_p}$$

Sin embargo, el aclaramiento no muestra con qué rapidez un fármaco se elimina del organismo. Es precisamente respecto a este punto en lo que difieren el aclaramiento y la constante de eliminación o la vida media.

El tiempo necesario para eliminar un fármaco del organismo depende de: el aclaramiento y el volumen de distribución.

El volumen de distribución es el nexo entre el aclaramiento y la eliminación.

$$Acl = k_e \cdot V_d$$

La constante de eliminación de primer orden (k_e) es la proporción del V_d aparente que es aclarado del fármaco por unidad de tiempo.

$$k_e = \frac{Acl}{V_d}$$

El tiempo necesario para eliminar el fármaco del organismo se puede valorar mediante el tiempo de vida media ($t_{½}$) que se define como el tiempo que tarda la concentración del fármaco en caer a la mitad de su valor inicial. Se calcula inyectando el medicamento por vía intravenosa a una dosis tolerable. Se extraen muestras de sangre cada cierto tiempo y se les determina la concentración del fármaco. Se construye una curva concentración contra tiempo, y se obtiene una curva exponencial negativa (Fig. 4.5).

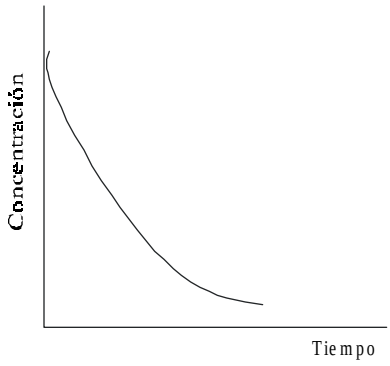


Fig. 4.5. Curva exponencial negativa.

La ecuación de esa curva exponencial negativa es:

$$C = C_0\, e^{-kt}$$

pero por definición de $t_{½}$ C = 0,5 Co (el tiempo que tarda la concentración C en caer a la mitad de su valor inicial Co).

Sustituyendo en la ecuación:

$$0{,}5\ Co = C_0\, e^{-k_e t1/2}$$

Aplicando ln a ambos miembros de la ecuación tenemos que:

$$\ln 0{,}5 = \ln e^{-k_e t1/2}$$
$$\ln 0{,}5 = -k_e\, t_{½} \ln e$$
$$-0{,}693 = -k_e\, t_{½}$$

$$t_{½} = \frac{0{,}693}{k_e}$$

Esta expresión tiene 2 implicaciones importantes:

1. El tiempo de vida media es inversamente proporcional a la k_e del fármaco.
2. El tiempo de vida media es independiente de la dosis.

Como:

$$k_e = \frac{Acl}{V_d}$$

Entonces: $$t_{½} = \frac{0{,}693\ V_d}{Acl}$$

Esta ecuación nos demuestra que el tiempo de vida media es directamente proporcional al V_d. En otras palabras, a un determinado valor de depuración, en la medida que aumente el V_d, aumenta el tiempo de vida media. También, a un determinado V_d, al aumentar el aclaramiento, disminuye el tiempo de vida media.

Diversas afecciones pueden afectar el volumen de distribución y el aclaramiento. Como la enfermedad puede afectar de distinta manera a estos factores, el tiempo de vida media puede aumentar, disminuir o no modificarse, por lo que la vida media no es una buena medida de la magnitud de las afectaciones en la eliminación.

La vida media es útil para calcular cuánto tiempo tarda un medicamento en ser eliminado del organismo. Cuando ha transcurrido un tiempo de vida media, la concentración plasmática ha declinado hasta el 50 % de su valor inicial; 2 tiempos de vida media=25 %; 3 tiempos de vida media = 12,5 %; 4 tiempos de vida media=6,25 %. Si la concentración plasmática original se encontraba dentro del rango terapéutico, una disminución hasta el 25 o 12,5 % de la concentración inicial estará alejada del umbral terapéutico. Por eso se dice que los medicamentos no tendrán efecto farmacológico 2 o 3 tiempos de vida media después de la última dosis.

Aplicación de elementos de farmacocinética a la práctica médica diaria

Durante un tratamiento, generalmente se administra una dosis del medicamento que se repite durante un determinado período. La concentración plasmática que se obtiene se puede graficar en lo que se llama una curva de concentración contra tiempo; la curva esta definida por factores farmacocinéticos.

Generalmente, la relación entre dosis y concentración plasmática es lineal. Esto significa que si la dosis se duplica, la concentración plasmática en estado de equilibrio también se duplica.

Si trazamos 2 líneas horizontales: una al nivel de la concentración a la cual se empieza a obtener un efecto terapéutico (umbral terapéutico) y otra a nivel de la concentración terapéutica máxima, obtenemos un espacio entre estas 2 líneas denominado "ventana terapéutica" (Fig. 4.4). El objetivo del tratamiento medicamentoso es obtener concentraciones plasmáticas dentro de esta ventana terapéutica.

La posición y la amplitud de la ventana terapéutica no son estáticas:

1. Puede desplazarse hacia arriba en caso de resistencia medicamentosa por parte del paciente o por antagonismo competitivo por otro fármaco. En estos casos se necesita una concentración plasmática mayor para obtener el mismo efecto.
2. Puede desplazarse hacia abajo en caso de sinergismo por otro fármaco. Aquí se necesita una concentración plasmática menor para obtener el efecto deseado.
3. La amplitud también puede variar. Puede ser más estrecha en casos de un margen de seguridad reducido. Por ejemplo, la ventana terapéutica de la teofilina es más estrecha en niños pequeños que en adultos.

Una ventana más amplia no tiene consecuencias prácticas.

El perfil de una curva concentración contra tiempo está determinado por los 4 procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y excreción) y a pesar de que la mayoría de los tratamientos consisten en más de una dosis de un medicamento, algunos parámetros farmacocinéticos pueden explicarse mejor observando lo que ocurre con una dosis única.

Tratamiento medicamentoso. La curva concentración contra tiempo está influenciada por 3 acciones del prescriptor:

1. El comienzo del tratamiento.
2. El tratamiento durante el estado de equilibrio.
3. El cese del tratamiento.

Comienzo del tratamiento. El aspecto más importante en el comienzo del tratamiento es la velocidad a la cual la curva alcanza el estado de equilibrio dentro de la ventana terapéutica.

Si se administra una dosis fija por unidad de tiempo, esta velocidad está determinada solamente por el tiempo de vida media del medicamento. En un esquema fijo de dosificación, el estado de equilibrio es alcanzado después de 4 tiempos de vida media (Fig. 4.6). En caso de que el medicamento posea un tiempo de vida media muy largo, puede tomarle algún tiempo alcanzar una concentración terapéutica. Si se pretende alcanzar la ventana terapéutica más rápido, habrá que usar una dosis de ataque (Fig. 4.4).

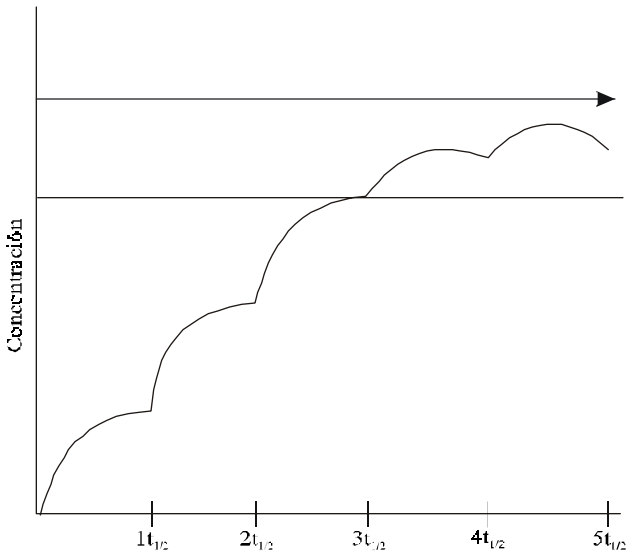


Fig. 4.6. Estado de equilibrio alcanzado después de 4 t½

Tratamiento medicamentoso en estado de equilibrio. Aquí existen 2 aspectos importantes:

1. La concentración plasmática está determinada por la dosis diaria. La relación entre dosis y concentración plasmática es generalmente lineal; a doble dosis, la concentración plasmática media se duplica.
2. Las fluctuaciones en la curva están determinadas por la frecuencia de administración. Con la misma dosis total/día, una mayor frecuencia de administración provoca menores fluctuaciones en la curva. Con una infusión continua no hay fluctuación alguna.

Si se decide incrementar la dosis, transcurren aproximadamente 4 tiempos de vida media antes de que se alcance el nuevo estado de equilibrio. Lo mismo ocurre cuando comienza a administrarse una dosis menor.

Cese del tratamiento. Para medicamentos con cinética de eliminación de primer orden (la velocidad de eliminación

es proporcional a la cantidad de fármaco en el organismo), la concentración plasmática decrece en el 50 % durante cada tiempo de vida media si no se administra medicamento nuevamente (Fig. 4.7). El efecto del medicamento cesa cuando la concentración cae por debajo del umbral terapéutico. Veamos un caso, si la concentración inicial es de 300 µg/mL, el umbral terapéutico 75 µg/mL y la vida media 8 h, este proceso debe tomar 16 h (2 tiempos de vida media). Este principio se aplica igualmente a medicamentos tomados en sobredosis.

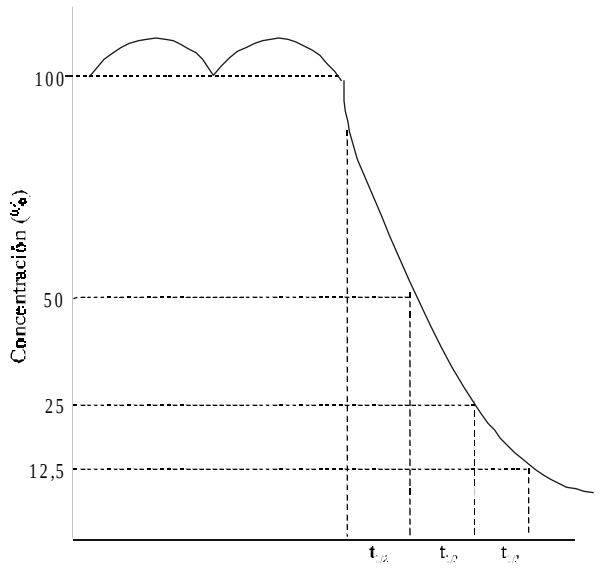


Fig. 4.7. Cese del tratamiento medicamentoso.

Algunos medicamentos son eliminados por procesos de eliminación de orden cero. Esto significa que **la misma cantidad del fármaco es eliminado durante un período.** Por ejemplo, si se eliminarían 100 mg/día, independientemente de que la cantidad total de fármaco en el organismo sea de 600 mg o 20 g. Tales medicamentos **no tienen un tiempo de vida media.** La concentración plasmática puede incrementarse siempre que la cantidad de medicamento administrada sea mayor que la que el organismo puede eliminar. Para mantener un estado de equilibrio, el médico tiene que administrar exactamente la cantidad de fármaco que el organismo elimina. La administración de medicamentos con este tipo de cinética requiere gran cuidado por el riesgo de acumulación en el organismo.

Afortunadamente, solo pocos medicamentos como la fenitoína, el dicumarol y el probenecid tienen este tipo de cinética. El ácido acetil salicílico en grandes dosis y el alcohol también tienen este comportamiento.

Bibliografía

Biotransformación de fármacos. Facultad de Medicina de Buenos Aires, www.lafacu.com/apuntes/medicina/biot farm/ 10/27/00:1-7.

De Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. Guide to Good Prescribing. A practical manual. WHO Action Programme on Essential Drugs. Geneva, 1998.

Diasio RB. Principios de la Farmacoterapia. En: Bennett JC, Plum F. (eds.). CECIL. Tratado de Medicina Interna. 20ma ed. Méxi-co: Mc Graw-Hill, 1996:103-116.

García AG, Horga de la Parte JF. En: Intercon 94. Indice de Especialidades Farmacéuticas. Editores Médicos S.A, 1994.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. 4th ed. Edimburg: Ed. Churchill-Livingstone, 1999.

Reid JL, Rubin PC, Whiting B. En: Lecture Notes on Clinical Pharmacology. 5ta ed. Blackwell Scientific Publications, 1998.

Ritter JM, Lewis LD, Mant GK. A Textbook of Clinical Pharmacology. 3rd ed. London: Arnold,1995:20-54.

Tillement JP. Volumen de distribución. Actualites. Innovations-Medicine. 1997;40:6-10.

Fundamentos de los ensayos clínicos

DR. ALBERTO HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

Con el advenimiento de la penicilina en los inicios de los años 40 del siglo pasado y el descubrimiento de otros antibióticos en esa misma década, comienza una avalancha desenfrenada en la búsqueda e introducción de nuevos medicamentos con el fin de incrementar el arsenal terapéutico y así poder combatir, entre otras, las infecciones que de forma general daban al traste con la vida de los pacientes. Se abría para la humanidad un camino en el que el avance de la ciencia iba a ser capaz de encontrar, gradualmente, un remedio para cada mal. La historia demostró que ese sendero no estaba exento de riesgos; sucesivamente fueron apareciendo productos, que no solo fueron eficaces, sino que, además, producían graves efectos adversos (por ejemplo, el *shock* anafiláctico por penicilina, la aplasia medular por cloranfenicol). Estos sucesos determinaron la necesidad de establecer pruebas cada vez más complejas, sofisticadas, costosas y de larga duración, para introducir un nuevo producto en el mercado.

Los requisitos se hicieron aún más necesarios con la llamada "tragedia de la talidomida" en Europa a comienzos de los años 60. Tanto en el Viejo como en el Nuevo Continente surgieron leyes (Medicines Act, Inglaterra, 1968; BPC, Estados Unidos, 1977, aunque la Enmienda Kefauer-Harris ya existía en este país desde 1962), que aumentaban la seguridad y la eficacia de los nuevos productos que se debían introducir en el mercado, lo que inevitablemente provocó un incremento notable de los costos de la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos.

Las disposiciones legales favorecieron, entre otros estudios, el perfeccionamiento de una metodología de investigación clínica, el ensayo clínico controlado, que se convirtió en el patrón de oro para las evaluaciones de los nuevos productos ensayados en humanos. Por ello, las autoridades sanitarias en todos los países desarrollados comenzaron a exigir para el registro de nuevos fármacos, que estos estuvieran avalados por ensayos en humanos que obedecieran a los criterios más estrictos, lo cual significó que debían estar controlados, aleatorizados y debidamente enmascarados (estos términos se definen más adelante). De esta forma, el ensayo clínico constituye actualmente la mejor herramienta para evaluar la eficacia y seguridad de un nuevo tratamiento.

Historia

Por supuesto, esta metodología no surgió con las disposiciones; muchos autores coinciden en señalar que el primer ensayo clínico planeado (ensayo planificado antes de ejecutarlo) de la historia, tal vez fuera el que realizó James Lind, cirujano de la marina británica en el año 1747, con el objetivo de averiguar el mejor tratamiento del escorbuto.

El término ensayo clínico aparece por primera vez en una publicación anónima de la revista británica Lancet, en 1931, y coincide con la constitución del Comité de Ensayos Clínicos por el *Medical Researh Council* del Reino Unido. Años más tarde, Sir Austin Bradford Hill, considerado el padre del ensayo clínico moderno, publicó el primer libro sobre el tema, *Principles of Medical Statistics*.

El primer ensayo clínico controlado (denominado así porque tiene un grupo control) se realizó en 1946, dos años después del descubrimiento de la estreptomicina, por el *Medical Research Council* británico, para probar la eficacia de este medicamento en el tratamiento de la tuberculosis. Unos años más tarde, en 1950, apareció por primera vez el término "doble ciego", debido a un ensayo clínico realizado por el grupo de Harry Gold, en pacientes con angina de pecho, aunque probablemente durante los años 30 fue este mismo grupo el primero en realizar un estudio debidamente enmascarado. Ferguson y colaboradores también fueron de los pioneros que utilizaron la técnica de "simple ciega" que la aplicaron en el estudio de una vacuna para el catarro común, comparada con suero salino en 1927.

Unos años antes, en 1923, el concepto de aleatorización había sido introducido por Fisher cuando lo aplicó en una investigación agraria. En 1931 Amberson y colaboradores publicaron un ensayo clínico sobre la eficacia de la sanocricina en la tuberculosis pulmonar, en el que se empleó por

primera vez un método de asignación aleatoria muy rudimentario.

Concepto

De igual forma que los elementos metodológicos básicos se han ido desarrollando y enriqueciendo a través del tiempo, el concepto sobre ensayos clínicos ha sufrido transformaciones, por ejemplo, T. Colton planteó que "un ensayo clínico controlado, científicamente idóneo, es aquel en el cual 2 series bajo investigación simultánea son tan parecidas como sea posible en todos los aspectos, excepto que en una de ellas los pacientes recibirán el nuevo tratamiento y en la otra el convencional".

Según Pocok Stuart, "un ensayo clínico es cualquier forma de experiencia planificada, la cual envuelve pacientes y se diseña para elucidar el tratamiento más apropiado para futuros pacientes, con una condición médica determinada".

Joan-Ramón Laporte definió el ensayo clínico como "aquel experimento cuidadoso y éticamente diseñado, en el que los sujetos participantes son asignados a las diferentes modalidades de intervención, de manera simultánea y aleatoria, y son supervisados también de manera simultánea".

Debido a que estas y otras definiciones más sobre este término tienen diferentes limitaciones, y se refieren fundamentalmente a los ensayos clínicos controlados, se aprobó en la Conferencia Internacional de Armonización (conocida como ICH en inglés) una definición mucho más amplia que no solo engloba los ensayos clínicos controlados, que expresa: "un ensayo clínico/estudio clínico es cualquier investigación en sujetos humanos, dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación, y/o a identificar cualquier reacción adversa al producto en investigación, y/o a estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto en investigación, con el objeto de determinar su seguridad y/o eficacia".

Pilares de los ensayos clínicos controlados

En los conceptos expuestos con anterioridad están contenidas algunas palabras que constituyen elementos metodológicos fundamentales sobre los que se debe desarrollar un ensayo clínico controlado, y que algunos estudiosos del tema les llaman pilares de los ensayos clínicos.

Existen 4 pilares básicos sobre los cuales se debe realizar un ensayo clínico controlado y que permiten garantizar la validez de los resultados, estos son:

1. Objetividad de la observación.
2. Comparación concurrente.
3. Asignación aleatoria de los tratamientos.
4. Enmascaramiento.

Objetividad de la observación. Hay innumerables evidencias de los sesgos (error sistemático que se introduce en una investigación) que pueden ser introducidos por la subjetividad del paciente o del médico, al emitir algún juicio sobre la variable principal de respuesta que se está utilizando para evaluar la eficacia de un tratamiento que está sometido a un ensayo clínico; por esa razón, uno de los principios básicos de la investigación científica se basa precisamente en la utilización de métodos objetivos y reproducibles, destinados a medir unas variables de respuesta lo más objetivas o "duras" posibles.

En el contexto de la metodología científica, se entiende por variable "dura" aquella que es sensible, es decir, que permite detectar pequeños cambios en la condición patológica estudiada y que es a su vez consistente, o sea, estable, permite que diferentes mediciones hechas por el mismo observador en circunstancias iguales proporcionen resultados parecidos, y/o que exista concordancia entre diferentes mediciones realizadas por distintos observadores. Según Laporte, son las variables más reproducibles de un sujeto a otro y de un observador a otro, mientras que las variables blandas, son las más difícilmente reproducibles, porque están sometidas a variabilidad de percepción. Así, por ejemplo, la variable "dolor anginoso" es más blanda que la variable "ECG sugestivo de isquemia miocárdica" y esta, a su vez, es más blanda que "diagnóstico positivo de infarto agudo del miocardio". Naturalmente, la más dura será "la muerte". Si se trata del estudio de un antiasmático, la variable "disnea" es menos dura que "número de crisis por semana" y esta menos que el "flujo pico" en los pacientes.

Por todo lo anterior, siempre que se pueda, la variable principal de respuesta debemos hacerla lo más dura posible, objetivizarla mediante métodos para mejorar su sensibilidad, por ejemplo, utilizar caracteres de tipo cuantitativos, por supuesto, siempre y cuando no sacrifiquemos la validez, al utilizar un criterio más indirecto respecto al efecto que queremos estudiar.

La consistencia de una variable mejora cuando utilizamos un único investigador avezado para que realice todas las mediciones, o alternativamente cuando entrenamos a cada uno de los observadores con el objetivo de mejorar la concordancia entre ellos. Existen muchos más métodos que disminuyen la variabilidad de las mediciones, como uniformar las condiciones en que se hallan los sujetos en el estudio, calcular la media de diferentes mediciones realizadas en un mismo acto o limitar el estudio a una época específica del año, entre otros.

Comparación concurrente. Un estudio experimental es aquel en que el investigador introduce activamente una intervención y a continuación observa el efecto provocado por la misma. En el ensayo clínico donde se cumple esta condición, generalmente la intervención consiste en un tratamiento farmacológico, pero como veremos más adelante, también lo puede ser una recomendación médica, una dieta, un acto quirúrgico u otro proceder.

Si a un único grupo de pacientes se les realiza una intervención y de inmediato se observa un determinado cambio, existen pocas garantías, desde el punto de vista científico, de que este se deba a la intervención realizada. Existen diferentes hechos y circunstancias que pueden dar lugar a que el paciente o el médico atribuya erróneamente ese cambio, a la intervención realizada, como por ejemplo: el efecto Howthorne, el efecto placebo, la regresión a la media y otros.

Está bien establecido que la tendencia de los pacientes evaluados es dar una respuesta acorde con lo que ellos esperan (o con lo que de ellos se espera) y no con lo que realmente les está sucediendo (esto se conoce como efecto de Howthorne, por referencia a un conocido estudio sociológico del rendimiento laboral realizado durante los años 20 en una fábrica de Chicago. El simple hecho de variar la iluminación de la fábrica de manera sistemática y de que se preguntara la opinión que ello les merecía a los trabajadores, dio lugar a un notable aumento de la producción, independientemente del grado de iluminación que tuvieran los diferentes grupos de trabajadores en sus puestos de trabajo). El hecho se atribuye a que el paciente tratado con la nueva intervención puede sentirse más inclinado a mejorar, que aquel que lo están tratando con la terapia habitual y no está sometido a una evaluación, o que el entusiasmo del médico repercute sobre el paciente y logra de diversas maneras que el paciente "sienta" lo que se espera de él.

Por lo anteriormente planteado y por algunos elementos más que expondremos, si la finalidad de una intervención es dilucidar cuán eficaz es un medicamento, el diseño óptimo es aquel en que se comparan en idénticas condiciones 2 grupos, uno con el medicamento estudio y el otro con el control, al que habitualmente se le denomina grupo control (grupo de pacientes designados o seleccionados para compararlos con los demás grupos del estudio y que pueden recibir un tratamiento activo, un placebo, etc.).

Existen diferentes tipos de controles que durante el tiempo se han utilizado en diseños de ensayos clínicos, pero que actualmente presentan diferentes limitaciones que los hacen poco aceptables, siempre que exista otra opción. Algunos de ellos se explican a continuación:

Controles históricos. Son una serie o grupo de pacientes que actúan como grupo de comparación, que se asume tuvieron la misma enfermedad y que fueron diagnosticados y tratados en un período anterior al del actual estudio clínico. Tienen muchas limitaciones porque en la mayoría de los casos no se puede precisar si los grupos son exactamente comparables, ya que los factores de confusión conocidos pueden o no haberse controlado en esa serie de control. También, en ocasiones, existen diferencias tecnológicas que tienden a introducir sesgos, como aquellas que hacen que el diagnóstico actual sea más preciso que el del control histórico; estos y otros elementos han hecho desestimar la utilidad del control histórico en este tipo de metodología de investigación.

Comparación con estudios reportados en la literatura. Estos controles tienen aún mayores limitaciones, ya que exclusivamente los datos que se reportan son los únicos que se pueden utilizar, por lo que se hace difícil lograr la comparabilidad de los grupos, aspecto que como ya hemos visto es de gran importancia para poder asumir que si existe algún cambio, este se deba fundamentalmente a la diferencia única existente, la intervención introducida.

El paciente, su propio control o ensayos autocontrolados. Es otro grupo de comparación que inadecuadamente se utiliza con frecuencia, en el cual se realiza una comparación de tipo, "antes-después", en los mismos pacientes. El principal error que se comete con este diseño es que se debilita la relación de causalidad que se establece cuando se utilizan los grupos controles, ya que la eficacia terapéutica que se obtenga como resultado del estudio no puede ser atribuida solamente al medicamento estudiado, porque como son múltiples los factores que pueden haber influido sobre ese grupo de estudio, y haber facilitado ese resultado, no puede concluirse que fue el medicamento el único que lo produjo. Mientras que si tuviera un grupo control, comparable al del estudio, y que solo se diferenciara en que este recibió el medicamento a ensayar y el otro el control (sea placebo o medicamento estándar), si resultase válida la conclusión de que el medicamento puede ser el responsable de los cambios observados, porque ambos grupos estuvieron expuestos a los mismos factores confusores.

Grupo control concurrente. Es la mejor opción en un ensayo clínico, ya que de esta manera pueden tratarse de controlar los factores de confusión, conocidos y desconocidos, y así los grupos son lo más parecido posible, excepto en la intervención que están recibiendo. El mejor ejemplo es el diseño de grupos paralelos, el cual queda definido más adelante en este capítulo.

Ensayos clínicos que no requieren grupo control. Los ensayos clínicos no necesitan siempre un grupo control, este es el caso de los diferentes diseños de ensayos clínicos fase I y algunos de fase II temprana, los que se describirán *a posteriori*.

Algunos elementos planteados con anterioridad, que justifican la necesidad del grupo control, son el efecto placebo y la regresión a la media.

Efecto placebo. El término placebo deriva del latín y significa literalmente *complaceré.* Apareció por primera vez en el contexto experimental, en la publicación de un estudio con una vacuna, realizado por Duhl y colaboradores en 1938, en el cual los controles fueron tratados con una solución salina.

El placebo puede definirse como un preparado sin sustancias farmacológicamente activas, pero de idéntica apariencia y otras características organolépticas que el preparado de experimentación, utilizado para tratar a los sujetos controles con el fin de enmascarar los tratamientos.

Idealmente, el placebo debe tener las mismas características organolépticas con respecto a los 5 sentidos. Ello se refiere tanto al aspecto visual (tamaño, forma, logotipo, color o viscosidad) como al sabor, olor, peso, textura, e incluso, en algunos casos, sonido (por ejemplo aerosoles). El gusto es más problemático, aunque existen técnicas farmacéuticas para disimular los sabores.

Desde siempre, los médicos han hecho uso de una infinidad de ritos, actitudes, intervenciones y remedios para complacer a sus pacientes y así aliviar sus enfermedades o molestias. Los placebos son una de las herramientas más versátiles y utilizadas por los médicos con estos fines.

El efecto placebo ha sido definido como el cambio en el estado del paciente que está causalmente conectado con el conocimiento (o la conciencia) personal que posee de encontrarse en una determinada situación clínica.

En el ámbito de la terapia y de la observación médica, el efecto placebo se manifiesta habitualmente como una mejoría de los síntomas de la enfermedad en una parte sustancial de los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes que manifiesta dicha mejoría varía considerablemente según el trastorno en estudio.

Con frecuencia se manejan cifras que indican la magnitud del efecto placebo entre el 30 y 40 % de los pacientes tratados, pero puede variar desde 0 hasta casi el 100 %, según las circunstancias. Las molestias subjetivas (dolor posoperatorio, cefaleas, angina de pecho, tos, etc.) están entre los síntomas más favorecidos, con porcentajes de mejoría de alrededor del 25 al 50 %.

Como el efecto placebo trabaja por hacer que los pacientes crean tener mejoría, el efecto nocebo puede hacer que el paciente retarde su recuperación. El término nocebo se utiliza con cierta frecuencia para señalar la importancia de los efectos nocivos del placebo.

Ningún tratamiento efectivo está exento de riesgos, y esta regla también es para los placebos.

El hecho de que los efectos nocebos estén causalmente vinculados a la administración de placebos, es cuestionable. Estos efectos son generalmente leves y su frecuencia depende de la influencia del efecto placebo.

En uno de los primeros artículos sobre el tema, Beecher (1955) señaló que los denominados efectos tóxicos del placebo podían ser subjetivos u objetivos. Entre los primeros se destacan la somnolencia, la fatiga, las dificultades de concentración, las náuseas y la cefalea. La urticaria y las alteraciones en la función adrenal son ejemplos de efectos objetivos que han sido atribuidos al placebo. Cabe mencionar que, independientemente de las enfermedades y de la utilización de fármacos, los sujetos sanos se aquejan a menudo de diversas molestias que, si coinciden con un determinado tratamiento, pueden llegar a atribuirse a este.

El uso del placebo en la investigación clínica abarca diferentes contextos, desde el de una enfermedad crónica y grave en el que se evalúa un presunto tratamiento curativo, hasta una breve experiencia destinada a estudiar el efecto sobre un síntoma leve o una variable de efecto intermedio, como parámetros bioquímicos o fisiológicos. Así, puede utilizarse un placebo al inicio del estudio para permitir al investigador observar la estabilización de la enfermedad o para acostumbrar al paciente a la rutina de la investigación, o emplearlo en la fase de lavado entre 2 períodos de tratamiento activo, en los diseños cruzados.

Finalmente, el uso de placebo facilita el enmascaramiento del ensayo clínico, lo que evita la introducción de sesgos en el seguimiento y la evaluación de los grupos de comparación. Además, no debe olvidarse nunca que para su uso, siempre debe existir una justificación ética y no primar los criterios científicos y metodológicos.

Regresión a la media. Es otro elemento importante, que se caracteriza porque los pacientes seleccionados por presentar un valor extremo de una distribución tenderán, por término medio, a presentar valores menos extremos en mediciones subsiguientes.

La regresión a la media es propia de las enfermedades agudas y también de las crónicas que evolucionan hacia brotes o de manera ondulante; el paciente tiende a ir al médico cuando está peor, pero en las visitas siguientes puede estar ya curado o haber mejorado, sin que ello pueda atribuirse necesariamente a alguna intervención, como ocurre en las enfermedades agudas.

Por otro lado, hay enfermedades crónicas como son la migraña, la rinitis alérgica o el asma, que suelen evolucionar con ataques o brotes irregulares. Incluso, otras como la hipertensión arterial, la artritis reumatoide y las demencias seniles tienen sus períodos de agudización.

Si se administra un medicamento ineficaz a un paciente que acude al médico en pleno brote agudo, cabe la posibilidad de que, por la evolución de la enfermedad, en la siguiente visita se encuentre mucho mejor, y que el paciente y el médico atribuyan este hecho al tratamiento. En el caso contrario, si en la siguiente visita todavía dura el brote, o si esta coincide con otro episodio, la observación se interpretará en el sentido de que el medicamento no ha cambiado el estado clínico.

Por último, la regresión a la media contribuye al efecto placebo y pone de relieve la necesidad de que cualquier intervención terapéutica sea evaluada con un grupo de comparación o control.

Asignación aleatoria de los tratamientos. Otro de los elementos esenciales para la confiabilidad de los resultados es la asignación aleatoria del tratamiento, la cual define y diferencia, entre otros elementos, al ensayo clínico controlado de los estudios de cohorte, y es la única medida que da lugar a una distribución equilibrada de los factores de confusión conocidos y no conocidos. Como consecuencia, asegura que los grupos incluidos en el ensayo clínico sean comparables en todas las características, excepto en la intervención recibida.

Otra ventaja importante de la asignación aleatoria es que las preferencias, subjetivas de los médicos o de los pacientes, pueden quedar neutralizadas a la hora de formar los grupos que serán comparados; cada paciente que entra en el estudio tiene *a priori* las mismas posibilidades de ser asignado a cada uno de los grupos.

Con el fin de evitar sesgos en la formación de los diferentes grupos, la asignación se debe realizar después de comprobar que el paciente reúne los criterios de inclusión y

exclusión preespecificados y que, una vez informado, haya dado su consentimiento para participar.

Existen distintos métodos de asignación de tratamientos y cada uno de ellos persigue diferentes objetivos, pero su descripción queda fuera de los límites de este capítulo, por lo que solo nos limitaremos a mencionar los tipos de aleatorización que entre otros son: simple, por bloques y estratificada.

Enmascaramiento. Independientemente de que la objetividad de la observación es un método que tiende a disminuir la influencia de la subjetividad en la evaluación de los resultados, no cabe dudas de que el enmascaramiento es la herramienta que más tiende a disminuir este tipo de sesgo en los ensayos clínicos.

Se ha comentado con anterioridad que la evaluación de la evolución clínica de una enfermedad puede ser influida por varios factores, como son los efectos placebo y Howthorne o la regresión a la media. Pero nada hemos dicho de la importancia que tiene no solo "cegar" al paciente, sino también al observador, a la persona que registra los resultados del ensayo, para ello nada mejor que reseñar la historia de Clever Hans.

Clever Hans era un caballo que parecía entender y responder preguntas sobre una increíble variedad de temas con una precisión inaudita. Debido a su popularidad, se creó una comisión que lo analizaría científicamente. Se comprobó que las personas se podían comunicar con Clever Hans sin ningún entrenamiento; este era capaz de resolver problemas matemáticos comunes, de reconocer el valor de diferentes monedas, señalar qué hora era y distinguía a personas concretas en una multitud, entre otras actividades más. Como no podía hablar, se comunicaba golpeando con su pata derecha el suelo o moviendo su cabeza; cuando sabía que el número de golpes que debía dar era elevado, comenzaba a galopear rápidamente, en caso contrario lo hacía más lento, etc.

Las investigaciones se comenzaron a conocer al cabo de unos meses. Se descubrió que Hans no necesitaba que se le pronunciara la pregunta, bastaba pensar en ella. Cuando una operación matemática le era preguntada por 2 personas que conocían todos sus términos (por ejemplo, los sumandos de una suma) contestaba correctamente, pero si cada una de las 2 personas aportaba un término de la operación, pero no conocía el aportado por la otra, Clever Hans se equivocaba irremediablemente. Además, se pudo comprobar que cuando la persona que preguntaba se alejaba del caballo, este comenzaba a cometer errores, tanto más cuanto más lejos estaba quien le preguntaba, y que en la oscuridad absoluta era un caballo torpe. Estaba claro que el misterio era de tipo visible y no una cuestión de poderes extrasensoriales.

En 1904, Oskar Pfungst pudo comprobar mediante registros en un quimógrafo, que las personas que recibían respuesta de Hans le transmitían a este la información a través de modificaciones mímicas de la posición de la cabeza, debido a cambios de la tensión muscular.

Esta historia muestra cuán sutil e irreconocible puede ser la comunicación entre las personas. Si un caballo pudo detectar las expectativas de quienes le hacían las preguntas, ¿cuántas perspectivas y aspiraciones del investigador no detectará un paciente incluido en un ensayo clínico? Parece innecesario explicar porqué resulta importante que en ciertas ocasiones sea conveniente que no solo el paciente, sino también el investigador u observador, desconozcan el tratamiento administrado mediante el uso de diferentes tipos de enmascaramiento, que más adelante serán explicados.

Hasta aquí, hemos dado sobrados argumentos de por qué estos 4 elementos conforman los pilares de los ensayos clínicos. Por razones de tipo práctico, como la naturaleza del tratamiento, la escasa experiencia con la seguridad del fármaco en las fases tempranas de su desarrollo, los objetivos del estudio, o por consideraciones de tipo éticas, no siempre es posible realizar todos los ensayos clínicos en condiciones ideales, o sea, cumplir los 4 pilares anteriormente referidos. En ocasiones pueden obtenerse conclusiones válidas, aun sin contar con todos los requisitos antes expuestos; no obstante, dichos elementos son tan esenciales que, si debido a alguna circunstancia se decide no incluir uno o varios de ellos en el diseño de determinado estudio, tal decisión requiere explicación y debe justificarse en el protocolo para que pueda ser analizado por el comité de ética y revisión correspondiente. Además, debe dejarse bien explícito en el momento de realizar el informe final o la publicación de los resultados.

Buenas prácticas clínicas

Tal y como hemos dicho, estos 4 pilares de los ensayos clínicos, junto con otros elementos más, no menos importantes que ellos (la población que se debe estudiar, la justificación del tamaño de la muestra predeterminada, un planeamiento estadístico adecuado, etc.), constituyen la estructura científico-metodológica mediante la cual este tipo de investigación clínica cumple uno de sus fines: evaluar la eficacia de un medicamento, pero no el otro, tan importante como este, que es garantizar a las personas (sanas o enfermas) incluidas en el estudio la seguridad del tratamiento a que serán sometidas. Para ello, esta estructura científico-metodológica necesita erguirse sobre una base sólida, que es la ética de la investigación clínica, representada para este tipo específico de metodología por las buenas prácticas clínicas (BPC).

Las BPC son normas internacionales de calidad científica y ética, establecidas para investigaciones donde participen sujetos humanos; el cumplimiento de ellas asegura públicamente la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en el ensayo, de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, además, garantiza la credibilidad de los datos obtenidos en un ensayo clínico.

Concepto de Buenas Prácticas Clínicas

Son el conjunto de normas para el diseño, dirección, cumplimiento, monitorización, auditoría, registro, análisis e información de ensayos clínicos, que aseguran que los datos obtenidos son correctos y creíbles, así como protegen los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del ensayo.

Aunque un postulado ético importante en los ensayos clínicos es su rigor científico, no debemos olvidar que, en este campo, lo ético lleva implícito lo científico, pero lo científico necesariamente no tiene que ser ético, por lo que el cumplimiento de las BPC garantiza de manera independiente la presencia de la ética en el desarrollo de los ensayos clínicos.

Existen 2 elementos fundamentales de las BPC, por supuesto no los únicos, que son expresión de garantía de la seguridad de los sujetos participantes en los ensayos clínicos, el Comité de Ética y Revisión y el consentimiento informado.

Comité de Ética y Revisión. Es un cuerpo independiente (un consejo de revisión, regional, nacional o supranacional), constituido por profesionales científicos/médicos y miembros no científicos/no médicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos humanos implicados en un ensayo clínico. Además, debe dar una garantía pública de esta protección, entre otras cosas revisando y aprobando el protocolo del ensayo, la calificación del investigador, las instalaciones y el material, así como los métodos que deben ser usados en la obtención y documentación del consentimiento informado de los sujetos participantes en el ensayo.

Consentimiento informado. Es el proceso por el cual un sujeto confirma voluntariamente su disposición de participar en un ensayo determinado, después de haber sido informado de todos los aspectos del ensayo que son relevantes para la decisión del sujeto. El consentimiento estará documentado de manera impresa por medio de un formulario que deberá ser firmado y fechado por el sujeto y el médico que brindó la información.

Como se explicaba con anterioridad, ambas definiciones expresan claramente que el cumplimiento de estos 2 elementos de las BPC garantiza la seguridad y el bienestar del paciente.

Hasta aquí hemos analizado los principales aspectos, aunque no todos, que garantizan la cientificidad y la ética de un ensayo clínico, plantearemos algunos elementos relacionados con las diferentes clasificaciones de los ensayos clínicos, que de manera muy general permitirán conocer los diferentes tipos de ensayos que existen.

Tipos de ensayos clínicos

Al analizar las definiciones de ensayo clínico, brindadas anteriormente, todas excepto una, la de JR. Laporte, pudieran llevar a una persona no conocedora de esta materia a un concepto erróneo, ya que en ellas se utilizan expresiones que pudieran interpretarse de manera que la metodología de ensayos clínicos solo es válida para evaluar medicamentos, pues se habla de evaluar o elucidar tratamiento (efectos clínicos, farmacocinéticos, farmacodinámicos, etc.). Nada más lejos de la realidad, esta metodología es válida para evaluar diferentes productos de investigación o tecnologías sanitarias que sean utilizadas en el humano. Por tanto, en dependencia del producto de investigación o tecnología sanitaria que se vaya a evaluar, podrán agruparse en ensayos clínicos con:

1. Medicamentos.
2. Fitofármacos, terapia tradicional o alternativa.
3. Inmunoterapia.
4. Procederes quirúrgicos.
5. Otros procederes (radioterapia, prótesis, etc.).
6. Recomendaciones médicas.
7. Manejos de pacientes.
8. Equipos médicos.
9. Diagnosticadores.

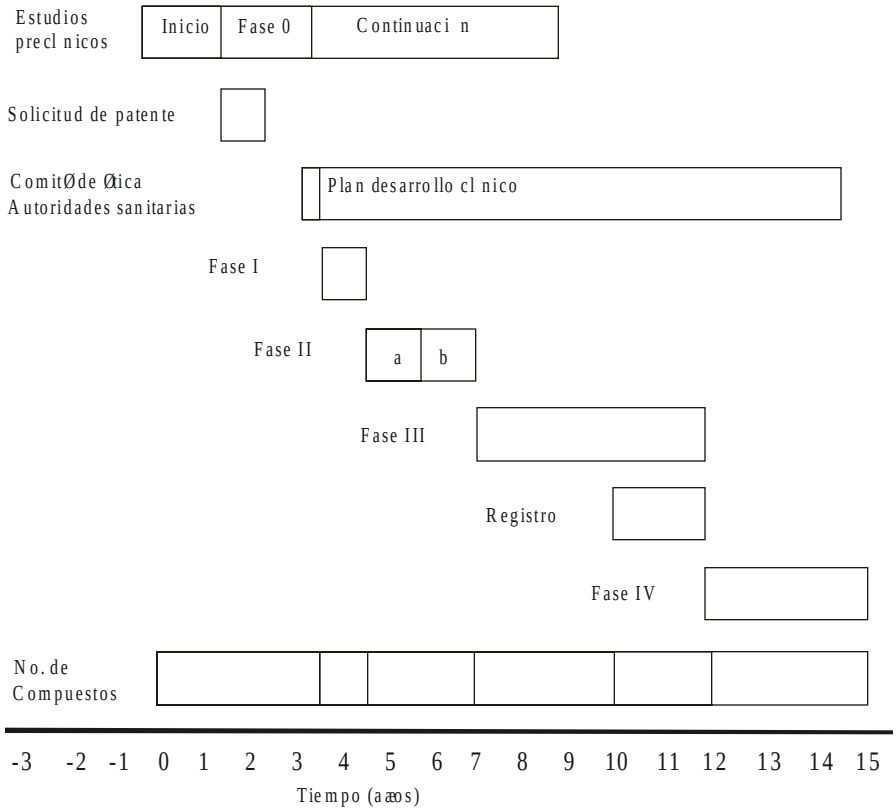
Ahora bien, los ensayos clínicos además de la clasificación anterior, pueden ser clasificados en dependencia de diferentes factores, como son:

1. Fases del desarrollo clínico del producto.
2. Centros participantes.
3. Grado de enmascaramiento.
4. Tipo de diseño.
5. Tipo de objetivo general que persiga.
6. Propósito o fin por el que se realiza el ensayo.

Fases del desarrollo clínico del producto. El desarrollo clínico de un producto consta de 4 fases que generalmente son consecutivas (aunque en ocasiones, debido a estrategias específicas del producto, pueden ser simultáneas), y que de manera ilustrativa aparecen reflejadas en la figura. Como puede observarse, la etapa de desarrollo clínico de un nuevo fármaco ocupa el mayor tiempo de la investigación, entre 11 y 12 años.

Existe cierta confusión para algunos que tienden a utilizar el término fase, tanto para describir el estado de desarrollo de un producto, es lo correcto, como para caracterizar un determinado estudio de acuerdo con su diseño metodológico, lo cual resulta un error.

Que en la fase I del desarrollo de un producto se realicen estudios donde por lo general el sujeto de investigación es un voluntario sano, no quiere decir que los estudios fase I se realicen únicamente en voluntarios sanos, ya que los estudios de fármacos muy tóxicos (antineoplásicos), se realizan en sujetos enfermos. Por el contrario, en la fase III del desarrollo clínico de un producto, los ensayos de forma general son controlados, y en sujetos enfermos, pero esto no quiere decir que un producto que se encuentre en esta etapa del desarrollo, y que ya se ha evaluado la eficacia para una indicación determinada, no se realicen otros tipos



Fuente: Bakke OM, Carné Cladellas X, Alonso F: Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica. DOYMA, 1994
Fig. Secuencia de actividades en el desarrollo de un nuevo fármaco.

de estudios que normalmente no corresponden a esa fase, como por ejemplo, de biodisponibilidad, que no son controlados ni en sujetos enfermos. Sencillamente en la fase III del desarrollo de ese medicamento se realizará un estudio que tiene ese tipo de diseño. A continuación se brinda una definición de cada uno de estos términos.

Fase I. Se caracteriza por ser la primera administración de un medicamento al ser humano, en la que generalmente se utilizan voluntarios sanos, aunque en determinadas ocasiones se utilicen enfermos directamente. Esto último se aplica, por ejemplo, con quimioterápicos antineoplásicos, donde las primeras pruebas se realizan en pacientes con cáncer, candidatos a fármacos contra el SIDA, etc. Su objetivo principal es verificar que el fármaco es tolerado de manera satisfactoria, aunque a veces también se pueden obtener datos farmacocinéticos y farmacodinámicos. El nuevo fármaco se suele administrar a diferentes grupos de individuos, al recibir este en dosis creciente y por períodos cada vez más largos, por lo que brinda información preliminar sobre el efecto terapéutico y seguridad del producto, así como de la administración más apropiada para los ensayos posteriores.

Fase II. Representa el segundo estadio en la evaluación de un nuevo medicamento en el ser humano, la cual se realiza de manera general en sujetos con la enfermedad o entidad clínica de interés. Se utilizan diseños de ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria a los tratamientos. En esta fase, siempre que sea éticamente aceptable, se utiliza como control un placebo. Tiene como objetivo principal comenzar a evaluar la eficacia. Se evalúa también la farmacodinamia y se continúa con la farmacocinética y se amplían los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Hay autores que dividen esta fase en 2: fase IIa y fase IIb. En la primera se evalúa el efecto farmacológico, el que puede realizarse en sujetos sanos o enfermos en dependencia del efecto que se pretenda demostrar, por ejemplo, se puede evaluar el efecto diurético en un voluntario sano, pero solo se podrá estudiar un efecto antiinflamatorio en un paciente aquejado de un proceso inflamatorio. La comparación contra el placebo se utiliza con mayor frecuencia en esta fase.

En la fase IIb lo que prima es la evaluación de la eficacia, y por lo general se realiza en sujetos enfermos. En ambos casos siempre que se pueda, los estudios deben ser controlados, aleatorizados y enmascarados.

Fase III. Constituye la última fase de la evaluación de un medicamento antes de su comercialización. El objetivo principal es establecer una relación beneficio-riesgo, en comparación con otras alternativas terapéuticas disponibles o con

placebo, si no hay tratamiento disponible. Se realiza en una muestra de pacientes mayor que en la fase anterior y representativa de la población general a la que iría destinado el medicamento. Esta fase permite definir la eficacia e identificar y cuantificar las reacciones adversas, otros efectos indeseables, interacciones entre medicamentos y factores externos que puedan alterar el efecto farmacológico.

La autoridad sanitaria regulatoria de los EE.UU., *Food and Drug Administration* (FDA), considera que los estudios fase I deben proporcionar datos suficientes para diseñar un protocolo adecuado para los estudios fase II. Al final de la fase II se debe disponer de datos farmacológicos suficientes para suponer, aunque no demostrar, que el fármaco es eficaz y valorar las reacciones adversas más frecuentes. Al terminar la fase III, se espera haber obtenido información suficiente sobre la seguridad y eficacia del fármaco para solicitar su registro.

Después de concluidos los estudios de las fases I, II y III, el laboratorio farmacéutico o el centro productor que ha desarrollado el nuevo fármaco reúne toda la información obtenida y la presenta en forma de expediente a la autoridad sanitaria, lo que en nuestro país se denomina Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED); en el caso de que el producto estudiado haya sido un fármaco, o Centro para el Control Estatal de Equipos Médicos (CCEEM), si el producto evaluado fue un equipo; esta autoridad es la encargada de notificar en un determinado tiempo la aceptación o rechazo del registro sanitario del producto evaluado. Si el producto es aceptado y obtenido el registro, se inicia su comercialización.

Fase IV. Son los estudios clínicos que se realizan con el medicamento después del registro y la obtención de una licencia para su comercialización. Estos estudios permiten conocer mejor el perfil de seguridad del fármaco durante su empleo generalizado y prolongado, en nuevas posibles indicaciones, dosificaciones, interacciones o la eficacia en las nuevas condiciones de uso, lo que constituye la efectividad del medicamento.

En esta fase se desarrollan estudios de farmacovigilancia, que tienen por objetivo la identificación y valoración cuantitativa del riesgo de los efectos derivados del uso agudo y crónico de los fármacos en la población o en subgrupos específicos de ella.

Centros participantes. De acuerdo con el número de centros involucrados en el estudio, estos pueden ser monocéntricos o multicéntricos.

Monocéntricos. Son ensayos que, como su nombre indica, se realizan en un solo centro asistencial o de investigación. Estos estudios tienen lugar casi siempre en fases tempranas (I o IIa) fundamentalmente, aunque en las fases tardías (IIb o III) pudieran realizarse cuando el tamaño de la muestra (n) es pequeño.

Multicéntricos. Son estudios en los que se requiere un número elevado de pacientes y participan varios hospitales u otros centros de salud, con el objetivo de acelerar el ritmo de inclusión de pacientes al ensayo. Todos los investigadores participantes utilizan el mismo protocolo, el cual fue estandarizado previamente en una reunión para la unificación de criterios.

Grado de enmascaramiento. De acuerdo con este aspecto, los ensayos pueden dividirse en 5 grupos: abierto, a simple ciegas, a doble ciegas, a triple ciegas y a ciegas por terceros.

Abiertos. Todos los participantes del ensayo (pacientes, investigadores y otros evaluadores) conocen el tratamiento que se administra a cada paciente.

Son los menos adecuados, como ya se explicó anteriormente; se diseñan cuando, por alguna razón no pudieron cegarse los tratamientos debido a:

1. Tipo de formulación de cada uno de los medicamentos involucrados en el estudio, como pueden ser tabletas contra inyectables (no obstante, en casos específicos, se pueden aplicar técnicas que permitan enmascarar 2 tratamientos con formas farmacéuticas diferentes).
2. Características organolépticas particulares de cada medicamento que no permiten lograr el enmascaramiento (por ejemplo, olor, color característico, etc.).
3. Que produzca una reacción farmacológica no deseada que lo identifique (por ejemplo, fiebre con escalofríos, como los interferones; la rifampicina que colorea de naranja diferentes fluidos del organismo como orina, heces, sudor y lágrimas).

Ensayos a simple ciegas. La técnica se refiere a que una de las partes involucradas, habitualmente los pacientes que participan en el estudio, desconoce el tratamiento que corresponde a cada paciente; este procedimiento pretende reducir la subjetividad de estos últimos. Sin embargo, cabe destacar que el conocimiento de la medicación por parte de los investigadores, también puede influir sobre sus actitudes y generar un entusiasmo o un escepticismo particular que a su vez se transmite a los pacientes, por tanto, en muchos casos un ensayo presuntamente a simple ciegas puede adquirir las características de un estudio abierto o no enmascarado, con sus conocidos sesgos.

Ensayos a doble ciegas. Es aquella técnica de investigación en la que tanto los pacientes como los investigadores de un estudio desconocen el tratamiento que corresponde a cada individuo. Este procedimiento pretende reducir al mínimo la subjetividad de los pacientes y de los investigadores, y es uno de los pilares de la metodología de un ensayo clínico óptimo, como ya se explicó. Sin embargo, en muchos estudios es sumamente difícil mantener un perfecto enmascaramiento para todos los involucrados. Es una buena costumbre comprobar al final del tratamiento hasta qué punto se ha mantenido el enmascaramiento en cada caso. La denominación de doble ciegas puede referirse a la intención, no necesariamente al logro de mantener un enmascaramiento completo.

Algunos autores utilizan el término de ensayo verdaderamente a doble ciegas cuando existe una confirmación posterior de un perfecto enmascaramiento.

Dada la posibilidad de un desenmascaramiento parcial o completo de los tratamientos, deben garantizarse todas las medidas de confidencialidad para mantener en secreto la asignación aleatoria y evitar que durante el desarrollo del ensayo y su posterior evaluación, la subjetividad influya sobre el juicio de los investigadores u otro personal involucrado.

A triple ciegas. Es el ensayo donde el paciente, el investigador y el analista de los datos no conocen el tratamiento que fue asignado a cada paciente, y se utiliza cuando las variables clínicas que se deben evaluar pueden ser interpretadas de maneras diferentes.

Evaluación a ciegas por terceros. En cualquier tipo de ensayo, especialmente cuando las circunstancias no permiten enmascarar los tratamientos, se puede recurrir a la técnica de evaluación a ciegas por terceros. Este procedimiento es una alternativa interesante cuando el tratamiento es complejo o difícil de enmascarar, o bien cuando el enmascaramiento no se puede mantener por razones éticas u otras relacionadas con la seguridad de los pacientes. Según esta modalidad, otro médico que no esté involucrado en el seguimiento y el control de los pacientes, y que ignora la medicación administrada, realiza la evaluación de la respuesta.

Tipos de diseño. Al ser los ensayos clínicos un tipo experimental de investigación, permite al investigador desde el punto de vista técnico posible y éticamente aceptable, plantear las condiciones en que se desarrollará el ensayo, por lo que podrá aplicar el diseño que más se ajuste a los objetivos planteados y a las condiciones prácticas existentes.

Los diseños de ensayos más utilizados son: con grupos paralelos, cruzados y secuenciales. Además de estos, existen otros diseños como: ensayos factoriales, cuadrado latino, etc.

Grupos paralelos. Teniendo en cuenta los objetivos de este texto, solo describiremos el diseño de grupos paralelos. Este es un diseño clásico y el más utilizado no solo en nuestro país, sino internacionalmente, porque es estándar para muchas de las situaciones clínicas a las que se pretende dar respuesta en los ensayos clínicos. El término paralelo indica que los grupos participantes, estudio y control, concurren al mismo tiempo en el estudio, o sea, las intervenciones son recibidas por unos y otros al mismo tiempo, lo que constituye el aspecto esencial.

Una de las ventajas de este diseño es que las pérdidas de pacientes y los datos incompletos que siempre ocurren, aunque se traten de minimizar, son menos dañinos para este tipo, que envuelve muchos pacientes, que para otros. El principal problema es la variación interindividual y la falta de comparabilidad de los grupos que se puede presentar en algunas circunstancias.

Objetivo general

Por último, se definirán los tipos de ensayos en dependencia del objetivo general que se planteen y así tenemos ensayos de: farmacología humana, exploración terapéutica, confirmación terapéutica y usos terapéuticos.

Este nuevo tipo de clasificación de los ensayos clínicos fue aprobado como uno de los acuerdos correspondiente a la última conferencia internacional de armonización; aunque de forma general cada uno de ellos coincide con cada una de las fases del desarrollo de un medicamento, por ejemplo, fase I con estudios de farmacología humana, fase II con ensayos de exploración terapéutica y así sucesivamente, no quiere decir que los términos son sinónimos, porque como ya fue explicado, las fases representan momentos del desarrollo de un fármaco y los ensayos según objetivos, representan tipos de ensayos que tienen su aplicación en cada una de esas fases.

Ensayos de farmacología humana. Estos son estudios que se realizan fundamentalmente en la fase I, aunque pudieran ser realizados en cualquier otra. Normalmente sus objetivos no son terapéuticos, son estudios de: tolerancia de dosis, farmacocinéticos/farmacodinámicos en dosis únicas o múltiples, interacción de drogas, absorción, distribución, metabolismo y excreción, etc., y pueden ser conducidos en sujetos voluntarios sanos o en sujetos enfermos con algunas características (poblaciones especiales, insuficientes renales, hepáticos, portadores de cáncer, SIDA, etc.).

Estos estudios pueden ser abiertos, pero también pueden realizarse con enmascaramiento y con asignación de tratamiento, lo que incrementa la validez de las observaciones.

Ensayos de exploración terapéutica. Son los estudios que por lo general inician la fase II, ya que persiguen explorar la eficacia del medicamento en estudio en una indicación "diana"; casi en la generalidad de los casos son realizados en sujetos enfermos, que son seleccionados con criterios de inclusión muy estrictos. Se utilizan los grupos controles y la asignación aleatorizada de tratamiento. Además del objetivo planteado, en estos ensayos se persigue como regla determinar las dosis y los regímenes de dosis para las investigaciones de la fase III.

Ensayos de confirmación terapéutica. Los estudios de confirmación terapéutica desarrollados en la fase III se realizan para confirmar las evidencias preliminares obtenidas en los estudios de fase II. Con estos tipos de ensayos queda establecida con suficiente confiabilidad, la relación riesgo/ beneficio, que permite el soporte necesario para el registro del medicamento y la obtención de la licencia de comercialización; son bien controlados, donde por lo general se pretende que el grupo control sea tratado con la mejor opción terapéutica que exista en el mercado. Los criterios de selección, aunque son algo más flexibles que en los estudios de exploración terapéutica, siguen siendo algo estrictos. El tamaño de la muestra es predeterminado para demostrar la hipótesis que se plantea y los tratamientos se asignan aleatoriamente a cada grupo participante. Siempre que sea posible, los tratamientos deben ser enmascarados y los pilares del ensayo clínico deben cumplirse de manera esmerada.

Ensayos de uso terapéutico. Estos son los estudios que se realizan en la fase IV; este tipo de ensayo tiene como objetivo esencial demostrar la seguridad, la efectividad y la dosis definitiva que debe ser utilizada en una indicación específica.

No son ensayos necesarios para que una droga sea aprobada, pero sí lo son para que el uso de ella pueda ser racional y efectivo, ya que a diferencia de los anteriores, los criterios de selección de pacientes para estos estudios, son muy amplios, tanto como la práctica médica lo permita. Estudios adicionales de uso terapéuticos son: los de interacción medicamentosa, los farmacoeconómicos de 2 productos aprobados, que permitan la toma de decisiones para la introducción de uno de ellos en un mercado nacional, etc.

No debemos dejar de hacer referencia a una nueva clasificación abordada por Piantadosi, en su libro *Ensayos clínicos. Una nueva perspectiva metodológica*, donde plantea agrupar los diseños de los ensayos de forma más generalizadora, que abarca no solo las terapias farmacológicas, sino también las no farmacológicas.

Piantadosi clasifica los ensayos clínicos de la manera siguiente:

1. Estudios de desarrollo temprano: comprenden los ensayos de mecanismos de acción de los medicamentos y búsqueda de dosis.
2. Estudios de desarrollo intermedio: ensayos de seguridad y eficacia.
3. Estudios comparativos: ensayos de eficacia para tratamientos comparados y los llamados estudios a gran escala.
4. Estudios de desarrollo tardío: son los llamados estudios de seguridad expandida.

Cada uno de estos 4 grandes grupos de ensayos el autor los relaciona con las diferentes fases del desarrollo de un producto, de manera que los de desarrollo temprano los enmarca en la fase I, los de desarrollo intermedio en la fase II, y así sucesivamente.

Se han realizado algunas reflexiones sobre varios de los elementos básicos que deben tenerse presente cuando se piensa desarrollar un ensayo clínico o cuando se enfrenta una publicación especializada que contiene los resultados de un estudio de estas características, ya que no siempre todo lo que se publica cumple con los requisitos científico-metodológicos necesarios, capaces de garantizar que las conclusiones tengan la suficiente validez y confiabilidad, para que podamos apropiarnos de ellas como un nuevo conocimiento científico.

Por último, se presentan de forma resumida las características generales de los diferentes tipos de ensayos revisados hasta aquí (tabla).

Tabla. Características principales de las fases del ensayo clínico

Fases	Objetivos	Sujetos	Diseño de los ensayos	Duración
I	Seguridad, farmacocinética y farmacodinamia en humanos	Voluntarios sanos: n = 30-100	Abiertos, simple o a doble ciegas	9-8 meses
IIa	Evaluación del efecto terapéutico. Continuar estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos	Pacientes: n = 100-300	Doble ciegas, controlados con placebo. Criterios de inclusión/exclusión estrictos	1-2 años
IIb	Exploración de la eficacia. Indicaciones, búsqueda de dosis, mecanismo de acción seguridad y farmacocinética de dosis múltiple	Pacientes: n = 100-400 Aleatorizados,	Doble ciegas, controlados con placebo. Criterios de inclusión/exclusión estrictos	1-3 años
III	Confirmación de la eficacia. Indicaciones, dosis y pauta de tratamiento, seguridad a largo plazo. Interacciones, farmacocinética clínica y biodisponibilidad. Formulación definitiva.	Pacientes: n = 1 000-3 000	Aleatorizados, doble ciegas controlados con placebo y/o fármaco de referencia. Criterios de inclusión/exclusión menos estrictos	2-4 años
IV	Nuevas indicaciones, nuevas formulaciones o vías de administración. Efectividad y seguridad en grupos especiales y en condiciones reales de la práctica clínica	Pacientes: n > 5 000	Aleatorizados, doble ciegas controlado con fármaco de referencia. Estudios observacionales	El tiempo que el producto está en el mercado

Fuente: Bakke OM, Carné Cladellas X, Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica. DOYMA, 1994.

Bibliografía

Armitage P. Bradford Hill and the randomized controlled trial. Pharmaceut Med 1992; 6: 23-7.

Bakke OM, Carné Cladellas X, García Alonso F. Ensayos Clínicos con Medicamentos. Fundamentos Básicos, Metodología y Práctica. Barcelona: DOYMA 1994:13-4.

Bradford Hill A. Memories of the British streptomycin trial in Tuberculosis. Contr Clin Trial 1990; 11:77-9.

Carvajal García-Pando A et al. Farmacoepidemiología. Secretariado de publicaciones. Universidad de Valladolid, 1993:85.

CECMED. Normas de Buenas Prácticas Clínicas Cubanas. La Habana: Ed. Ciencias Médicas, 2000.

Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials. 2da ed. Littleton:PSG Publishing Company, 1985.

ICH Organizator. General considerations for clinical trials. IFPMA. Suiza, 1996.

_____. Statistical principles for clinical trials. IFPMA. Suiza, 1997.

Investigación médica en medicina clínica: Aspectos Metodológicos. Selección 1983-1997. Barcelona: Ediciones Doyma, S.A, 1998.

Jiménez R. Metodología de la Investigación. Elementos básicos de la investigación clínica. La Habana: Ed. Ciencias Médicas, 1998.

Kasdan ML, Lewis K, Bruner A, Johnson AL. The nocebo effect: do no harm. J South Orthop Assoc 1999; 8(2):108-13.

Kramer M, Feinstein AR. Clinical Biostatistic. LIV. The biostatistic concordance. Clin Pharmacol Ther 1981; 29:111-22.

Laporte JR. Principios básicos de Investigación Clínica. Barcelona: Ergon SA, 1993.

Lyons JD. Use and abuse of placebo in clinical trials. Drug Information Journal 1999;33:261-4.

Margo CE. The placebo effect. Surv Ophthalmol 1999; 44(1): 31-44.

Mc Bride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1961; 2:1358.

OPS/OMS. Política de autorización de productos farmacéuticos. Documento de la reunión de expertos de la Sub-Región Andina. Quito: 1992:3-8.

Piantadosi S. Clinical trials. A methodology perspective. Jhon Wiley and Sons, 1997.

Pocok SJ. Clinical trials. A practical aproach. Chichester: John Wiley and Sons, 1983.

Spilker B. Guide to clinical trial. Raven Press, 1991.

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. ICH Topic E 10. Choice of Control Group in Clinical Trials. EMEA, 1999.

Receptores farmacológicos

DR. EDUARDO J. FERNÁNDEZ MANCHÓN

Los fármacos son sustancias capaces de modificar la actividad celular, es decir, no originan funciones nuevas ni tampoco alteran las características de las funciones del sistema sobre el que actúan, simplemente las modifican al aumentarlas o disminuirlas. De este modo, un fármaco no puede provocar la contracción de una célula nerviosa, ni que una célula cardíaca produzca secreción; todo lo que puede hacer es aumentar o disminuir la excitabilidad de la célula nerviosa o la fuerza de contracción cardíaca.

Para estimular o inhibir los procesos propios de la célula, los fármacos deben primero asociarse a moléculas celulares con las cuales establecen enlaces de unión que casi siempre son reversibles, aunque también pueden ser irreversibles.

En las células existen innumerables moléculas capaces de asociarse al fármaco y formar un complejo con este. Muchas de estas asociaciones no originan respuesta celular alguna, debido a que la molécula celular no es modificada por la molécula del fármaco en una forma que pueda repercutir sobre el resto de la célula, o porque la función de la molécula a la que se une el fármaco no es la de producir una modificación en la actividad celular. Se trata de sitios de fijación inespecíficos o "sitios de pérdida". Sin embargo, el fármaco puede unirse también a otro tipo de moléculas que, una vez modificadas por este, originan cambios esenciales en la actividad de la célula (equilibrio iónico, fenómenos de carácter metabólico, etc.), ya sea en el sentido de estimulación o en el de inhibición. Las moléculas con las que los fármacos son capaces de interactuar selectivamente, para generar una modificación constante y específica en la función celular, se denominan *receptores farmacológicos*.

Interacción fármaco-receptor

La unión del fármaco con la molécula receptora es dinámica y se produce por la formación de diversos tipos de enlaces. El más frecuente es el iónico, pero puede reforzarse con otros tipos de interacciones (fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno e interacciones hidrófobas). Todos estos enlaces son débiles y permiten la reversibilidad de la interacción fármaco-receptor. Excepcionalmente se forman enlaces covalentes que son los más firmes, y suelen originar interacciones irreversibles. Cuando la unión es covalente, con frecuencia, pero no necesariamente, se prolonga la acción del fármaco. Aunque no se conoce el mecanismo exacto, se supone que la interacción fármaco-receptor modifica la distribución de las cargas y la conformación del receptor y zonas limítrofes, lo cual desencadena una reacción multisecuencial (eventos bioquímicos y biofísicos) que conduce finalmente a la aparición del efecto.

Naturaleza de los receptores

Los receptores son estructuras macromoleculares localizadas, en número variable, en las membranas plasmáticas, en el citoplasma o en el núcleo celular. Desde un punto de vista cuantitativo, las proteínas de las células constituyen la clase más importante de macromoléculas con las cuales los fármacos se combinan para producir sus acciones. Además de las proteínas, los ácidos nucleicos también cobran importancia en la acción de los medicamentos, los cuales constituyen el eslabón primario en la acción de varios fármacos antitumorales (agentes alquilantes, cisplatino, etc.) y antimicrobianos (rifamicinas, quinolonas, etc.).

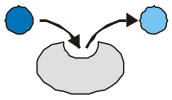
Las proteínas celulares que pueden comportarse en el organismo como receptores de fármacos se clasifican de modo general en 4 grupos (Fig. 6.1 y tabla 6.1):

1. *Enzimas*. Numerosos fármacos deben su poderosa y eficaz actividad a su capacidad de inhibir reacciones enzimáticas críticas para la función celular, al actuar sobre las enzimas que intervienen en la transformación de

a) ENZIMAS

Reacci n enzim Æica

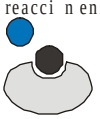
Sustrato end geno



Producto

Inhibici n de la reacci n enzim Æica

FÆm aco (*inhibidor competitivo*)

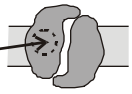


b) CANALES I NICOS

- *Canales voltaje-dependientes*

Activaci n por cambios en el potencial de membrana

Sitio accesorio o modulador



Reposo

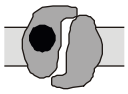
Despolarizaci n

Iones

Activo

Bloqueo por el fÆm aco

FÆm aco (*bloqueador*)



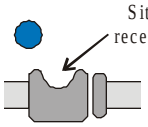
Reposo

- *Canales receptor-dependientes*

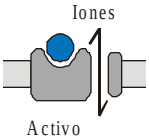
Activaci n por el ligando end geno

Ligando end geno

Sitio receptor



Reposo



Iones

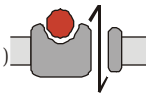
Activo

Bloqueo o activaci n por el fÆm aco

FÆm aco (*bloqueador*)

Reposo

FÆm aco (*activador*)



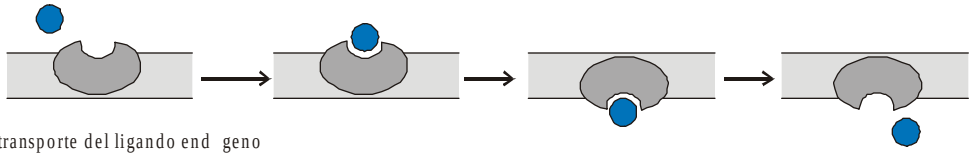
Iones

Activo

c) TRANSPORTADORES

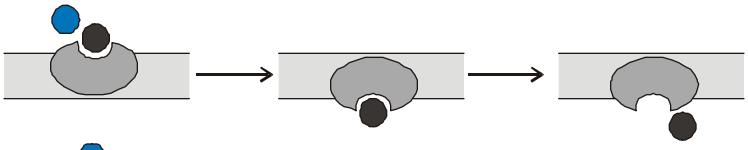
Transporte fisiol gico

Ligando end geno



Inhibici n del transporte del ligando end geno

FÆm aco (*inhibidor competitivo*)



FÆm aco (*inhibidor no competitivo*)

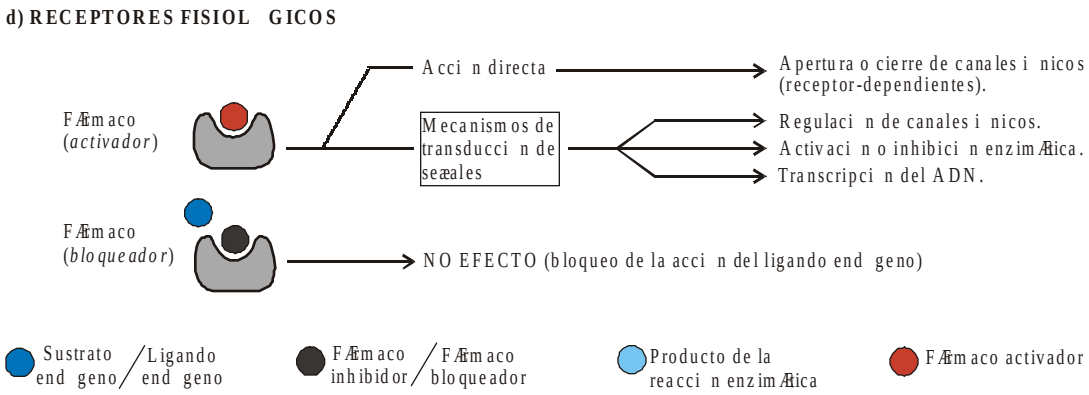


Fig. 6.1. Proteínas celulares que funcionan como receptores de fármacos. a) Enzimas. La inhibición de la enzima por el fármaco provoca el incremento o acumulación del sustrato endógeno y la correspondiente reducción del producto de la reacción enzimática; lo cual conducirá al surgimiento de una respuesta clínicamente útil. b) Canales iónicos. Los fármacos pueden modificar la función de los canales iónicos por 2 mecanismos: interacción con sitios accesorios o moduladores propios de las subunidades proteicas que conforman el canal, caso en que con frecuencia ejercerá la función de bloqueador del canal; interacción con el sitio receptor del ligando endógeno, como fármaco activador (aumenta la probabilidad de apertura del canal) o bloqueador (disminuye la probabilidad de apertura del canal). Además de estas acciones directas sobre los canales, los fármacos pueden también modificar su función mediante mecanismos indirectos (proteínas G, segundos mensajeros – ver figura 4). c) Transportadores. Algunos fármacos actúan inhibiendo el transporte de sustancias por su capacidad de unirse a sitios específicos de fijación en la proteína transportadora del ligando endógeno. El fármaco puede ser transportado en lugar del ligando o puede simplemente bloquear su transporte sin ser transferido a través de la membrana. d) Receptores fisiológicos. Los fármacos capaces de unirse y activar a los receptores fisiológicos imitan las acciones de las moléculas reguladoras endógenas. Aquellos fármacos capaces de unirse al receptor fisiológico sin producir su activación impiden la acción del ligando endógeno (acción bloqueadora). Existen 2 formas de interacción entre el receptor fisiológico y las proteínas efectoras. En algunos casos, la molécula receptora ejerce de manera directa su efecto regulador sobre la proteína efectora; mientras que en otros, el efecto regulador del receptor es transmitido a los efectores mediante moléculas transductoras (mecanismos de transducción).

los productos endógenos (bien del propio organismo o de un microorganismo patógeno invasor, ejemplo bacterias). Los procesos de inhibición enzimática pueden ser reversibles (ejemplo, inhibición de la enzima acetilcolinesterasa por la neostigmina) o irreversibles (ejemplo, inhibición de la enzima ciclooxigenasa por la aspirina). Los inhibidores reversibles pueden ser competitivos o no competitivos, según su punto de entrada en el esquema de la reacción enzima-sustrato. La mayoría de los inhibidores reversibles utilizados como fármacos son competitivos, debido a que su diseño está basado fundamentalmente en su parecido estructural con el sustrato endógeno, lo que posibilita que ambos se unan a un mismo sitio de la enzima.

2. *Canales iónicos.* Transportan agua e iones específicos (Na^+, K^+, Ca^{2+}, etc.) a favor de un gradiente de concentración y de potencial eléctrico (gradiente electroquímico). El canal iónico es una proteína transmembrana constituida por varias subunidades, cuyo modo de asociación conforma en su interior la estructura (conducto o canal) que permite el paso de un gran número de iones (hasta 10^8 iones/s).
   Los canales iónicos pueden encontrarse en uno de los siguientes estados:
   a) Cerrado y disponible para ser activado (*reposo*).
   b) Abierto (*activo*).
   c) Cerrado, pero sin poder ser activado (*inactivo o refractario*).
   La activación y apertura de los canales iónicos pueden ser por un proceso de despolarización previa (*canales voltaje-dependientes)* o por la interacción de un ligando endógeno con una pequeña zona especial del canal que constituye el sitio receptor del ligando fisiológico (*canales receptor-dependientes*). Tenga o no el canal una zona receptora para aceptar ligandos fisiológicos, puede presentar también otras superficies (*sitios accesorios o moduladores*) con estructuras moleculares capaces de asociarse a diversas moléculas farmacológicas.
3. *Transportadores.* Permiten el movimiento de iones y de moléculas orgánicas pequeñas (aminoácidos, azúcares, etc.) a través de las membranas celulares. Las proteínas transportadoras poseen sitios de reconocimiento con los cuales se combina el ligando endógeno que va a ser transportado. A diferencia de las proteínas canales, los transportadores solo pueden fijar una o unas pocas moléculas al mismo tiempo. La unión con el ligando ocasiona que la conformación del transportador se modifique y transfiera las moléculas al otro lado de la membrana; pero esto exige que la velocidad de transporte (10^2-10^4 iones/s) sea mucho más lenta que la del canal.
4. *Receptores fisiológicos* (proteínas receptoras de moléculas reguladoras fisiológicas). Ver acápite de receptores fisiológicos.

Es importante señalar que el término receptor farmacológico tiende a ser usado en ocasiones de manera imprecisa. Algunos autores lo utilizan, de modo práctico, para referirse

Tabla 6.1. Ejemplos de proteínas celulares que funcionan como receptores de fármacos

Tipo de proteína	Fármaco	
Enzimas	**Inhibidores**	
Acetilcolinesterasa	Neostigmina	
Ciclooxigenasa	Aspirina	
Enzima convertidora de angiotensina	Captopril	
Anhidrasa carbónica	Acetazolamida	
HMG-CoA reductasa	Lovastatina	
Dihidrofolato reductasa	Trimetoprima	
Xantina oxidasa	Alopurinol	
Transcriptasa inversa	Zidovudina	
Monoaminooxidasa B	Selegilina	
Enzimas de la cascada de la coagulación	Heparina	
Canales iónicos	**Bloqueadores / Activadores**	
Canales de sodio sensibles al voltaje	Lidocaína	
Canales de sodio del túbulo renal	Amiloride	
Canales de calcio sensibles al voltaje	Nifedipina	
Canales de potasio sensibles al ATP	Tolbutamida	
Canales de cloruro regulados por GABA	Diazepam	
Transportadores	**Inhibidores**	
H^+- K^+ - ATP asa (célula parietal)	Omeprazol	
Na^+- K^+ - ATP asa (célula cardíaca)	Digoxina	
Cotransportador de Na^+ / K^+ / $2Cl^-$ (Asa de Henle)	Furosemida	
Transportador de ácidos débiles (túbulo renal)	Probenecid	
Transportador de noradrenalina (vesicular)	Reserpina	
Transportador de noradrenalina (terminación nerviosa)	Amitriptilina	
Receptores fisiológicos	**Activadores**	**Bloqueadores**
Adrenérgico β_2	Salbutamol	Propranolol
Adrenérgico α_1	Adrenalina	Prazosina
Dopaminérgico D_2	Dopamina	Clorpromazina
Histaminérgico H_1	-	Difenhidramina
Histaminérgico H_2	-	Cimetidina
Receptor de angiotensina II (AT_1)	-	Losartán
Receptores de opioides (μ)	Morfina	Naloxona
Receptor de insulina	Insulina	-
Receptor de estrógenos	Etinilestradiol	Tamoxifeno
Receptor de andrógenos	Testosterona	Flutamida

Leyenda: GABA: Ácido gammaaminobutírico.

a cualquier macromolécula celular con la cual se combina un fármaco para iniciar sus efectos; sin embargo, otros autores en la actualidad lo reservan para referirse solo a los receptores fisiológicos, es decir, a las proteínas celulares que normalmente reciben y transforman las señales de los ligandos reguladores endógenos, que actúan como mediadores químicos de la comunicación intercelular (neurotransmisores y cotransmisores, hormonas, factores de crecimiento y autacoides). En el primer caso, el término receptor puede incluir cualquiera de los grupos de proteínas celulares mencionadas con anterioridad (enzimas, canales iónicos, proteínas de transporte y receptores fisiológicos).

Si bien cualquier componente macromolecular del organismo puede actuar en forma operativa como receptor de fármacos, no cabe dudas que un *grupo particularmente importante de estos lo constituyen los receptores fisiológicos*, pues una gran cantidad de fármacos ejercen sus acciones al interactuar con este tipo de macromoléculas.

Receptores fisiológicos

Los fármacos pueden ser sustancias muy potentes, es decir, solo pocas moléculas deben interactuar con sus receptores para obtener respuestas masivas en las que están implicadas enormes cantidades de moléculas secundarias, para lograr esto se requieren sistemas amplificadores. Precisamente, una propiedad importante de los receptores

fisiológicos que los convierte en "diana" excelente de los fármacos, es que actúan por mecanismos catalíticos y, por tanto, son amplificadores de señales bioquímicas. La naturaleza catalítica de estos receptores resulta evidente cuando presentan actividad enzimática (ejemplo, receptor de insulina), pero formalmente, todos los receptores fisiológicos conocidos son catalizadores. Por ejemplo, cuando una molécula aislada de hormonas esteroides se une a su receptor, desencadena la transcripción de innumerables copias de ARNm específicos, que a su vez originan múltiples copias de un tipo de proteína. De igual modo, cuando la molécula de un ligando se une a un receptor que regula la actividad de un canal iónico y produce su apertura, penetrará por este gran cantidad de iones que puede modificar el potencial de membrana de la célula (despolarización o hiperpolarización) o regular la actividad celular al interactuar con diferentes tipos de proteínas intracelulares (ejemplo, enzimas).

La función de los receptores fisiológicos consiste en fijar el ligando apropiado y propagar su señal reguladora al interior de la célula efectora. La identificación de estas 2 funciones (fijación del ligando y propagación del mensaje) ha llevado a pensar en la existencia de 2 dominios funcionales dentro del receptor: un dominio de unión con el ligando y un dominio efector. En la mayoría de los casos, se tienen conocimientos escasos acerca de las estructuras de ambos dominios, así como de la forma en que la unión con el ligando influye en la actividad reguladora del receptor.

La propagación de la señal reguladora del ligando al interior de la célula se efectúa a través de la *vía de transducción de señales o sistema receptor-efector*. Esta vía está constituida por las siguientes moléculas celulares: *receptor*, *transductor*, por ejemplo proteínas G y *efector* (canales iónicos, enzimas, etc.). Quizás ni la propia proteína efectora sea el componente final de la vía, ya que estas pueden dar lugar a la formación de *segundos mensajeros*, que comúnmente son metabolitos pequeños o iones (AMP cíclico, GMP cíclico, diacilglicerol, inositol trifosfato, calcio, etc.).

Un ejemplo bien conocido que muestra claramente las interacciones entre las diferentes moléculas que constituyen la vía de transducción de señales, es el sistema de la adenilciclasa sensible a hormonas (Fig. 6.2). En este caso, los receptores regulan la actividad de la enzima adenilciclasa, efector que sintetiza al segundo mensajero AMP cíclico. Este sistema es complejo, ya que 2 proteínas intermediarias (proteínas G) actúan como transductores entre los receptores y la enzima; una de ellas permite la transducción de señales estimuladoras (activación de la enzima), mientras que la otra posibilita la transducción de señales inhibidoras (inhibición de la enzima).

De acuerdo con el número total de moléculas mediadoras que se conocen, existen varios centenares de receptores fisiológicos, cada uno con su estructura molecular propia. Sin embargo, frente a esta extensa variedad de receptores contrastan la escasez y la constancia de los mecanismos moleculares de transducción de señales desencadenados por la interacción del ligando endógeno (mediador fisiológico) o exógeno (fármaco) con su receptor; por esta razón, las formas de respuesta de la célula son limitadas a pesar de estar expuesta a un número muy elevado de mediadores.

Familias de receptores

Los receptores fisiológicos pertenecen a varias familias funcionales cuyos miembros comparten estructuras homólogas y mecanismos bioquímicos comunes para ejercer sus funciones reguladoras. Atendiendo a la estructura molecular del receptor y al mecanismo de transducción acoplado a este, se distinguen 4 tipos o familias de receptores fisiológicos.

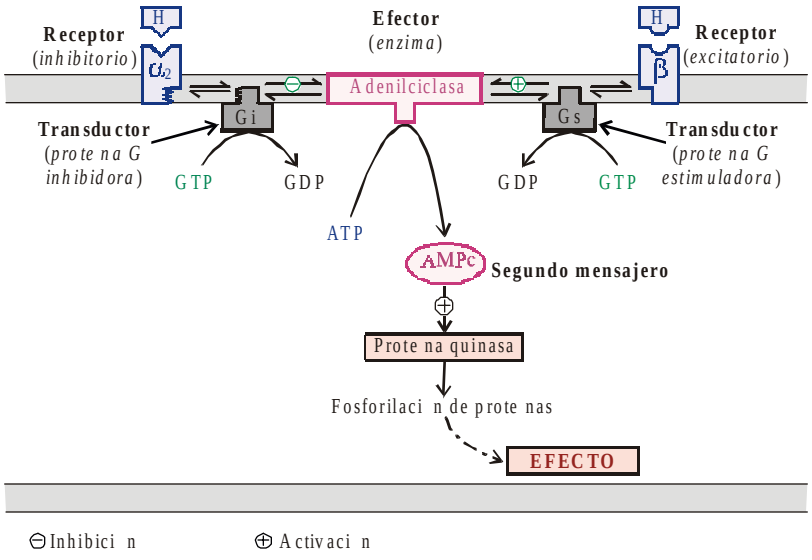


Fig. 6.2. Vía de transducción de señales o sistema receptor-efector. El AMPc se sintetiza por la enzima adenilciclasa en la superficie citoplasmática de la membrana celular, luego de la activación de los receptores beta adrenérgicos (β) por el neurotransmisor o la hormona (H); para lograr la estimulación de esta enzima, el receptor unido al ligando activa a una proteína transductora con función estimuladora (Gs), que a su vez interactúa con la adenilciclasa y la activa. Una proteína transductora con función inhibidora (Gi) interactúa con la adeniciclasa y la inhibe en respuesta a la activación de receptores alfa adrenérgicos (α_2). El AMPc activa de manera específica una proteína quinasa que fosforila diferentes proteínas celulares. La modificación funcional originada por la fosforilación de tales proteínas constituirá la respuesta celular a la acción del ligando.

Tipo 1. Receptores acoplados a canales iónicos. Se denominan también ionotrópicos o ionótropos. Se encuentran localizados en la membrana celular acoplados directamente a un canal iónico del que forman parte, es decir, el receptor forma parte de la estructura del canal. Los receptores ionotrópicos se encuentran en un lugar de fácil acceso al ligando, localizado en la porción extracelular de la proteína transmembrana (Fig. 6.3).

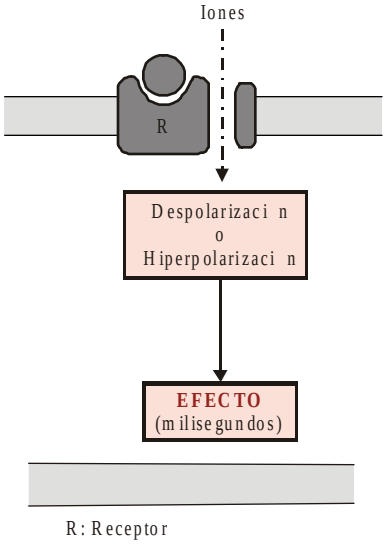


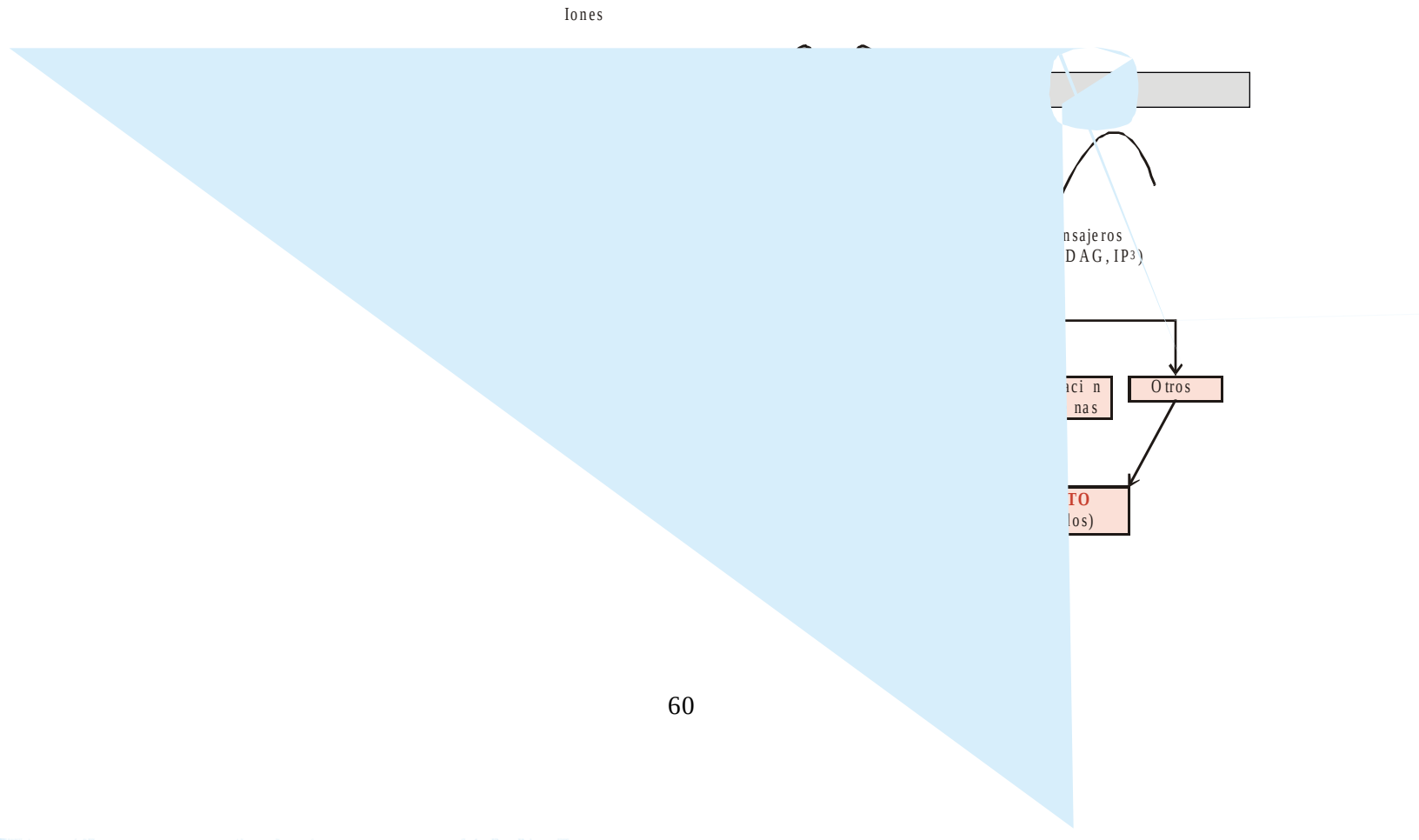
Fig. 6.3. Receptores acoplados a canales iónicos.

A través de estos receptores actúan los mediadores fisiológicos (neurotransmisores) que producen efectos celulares en milisegundos (transmisión sináptica). La unión del ligando con el receptor desencadena la apertura o el cierre del canal, lo que a su vez origina cambios en el potencial transmembrana (despolarización o hiperpolarización). A esta familia de receptores pertenecen el receptor colinérgico nicotínico, el receptor $GABA_A$ del ácido gammaaminobutírico, el receptor triptaminérgico $5\text{-}HT_3$ y los receptores de glutamato, aspartato y glicina.

Tipo 2. Receptores acoplados a proteínas G. Se les denomina también metabotrópicos o metabótropos. Están localizados en la membrana celular y regulan diferentes moléculas efectoras por mediación de un grupo de proteínas, con función transductora, denominadas proteínas G por su capacidad de fijar e hidrolizar al GTP. En los últimos años se ha comprobado la existencia de toda una familia de proteínas G, estas al ser activadas por los receptores metabotrópicos, convierten las señales de los ligandos reguladores en activación o inhibición de proteínas efectoras (Figs. 6.4 y 6.2), las cuales pueden ser: enzimas (adenilciclasa, fosfolipasas A_2, C y D), canales iónicos (canales de calcio, de potasio y de sodio), proteínas contráctiles y algunas proteínas de transporte.

A esta familia pertenecen los receptores siguientes:

1. Adrenérgicos α y β.
2. Dopaminérgicos.
3. Colinérgicos muscarínicos.



4. Histaminérgicos.
5. Triptaminérgicos.
6. Purinérgicos.
7. Receptor $GABA_B$.
8. Receptores de eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos).
9. Receptores de angiotensina II.
10. Receptores de bradiquinina.
11. Receptores de opioides.
12. Receptores de diversas hormonas (hipotalámicas, hipofisarias, glucagón, etc.).

Tipo 3. Receptores con actividad enzimática. Están localizados en la membrana celular, y en su estructura se distinguen 2 regiones o dominios: uno, para unirse al ligando (dominio de fijación) y otro, con actividad enzimática propia (dominio efector o catalítico). Estos dominios se distinguen también por su situación en relación con la membrana plasmática (Fig. 6.5); el dominio de fijación es extracelular y la unión con el ligando ocasiona la modificación necesaria para que el dominio catalítico, intracelular, actúe sobre sus sustratos específicos.

A esta familia pertenecen los receptores que tienen actividad de guanil ciclasa y las proteínas quinasas receptoras (receptores que son tirosina quinasa y receptores que son serina o treonina quinasa). Las proteínas quinasas actúan por fosforilación de proteínas efectoras (enzimas –incluidas otras quinasas–, proteínas estructurales, proteínas reguladoras, etc.), lo que puede modificar sus propiedades individuales o influir en sus interacciones con otras proteínas efectoras.

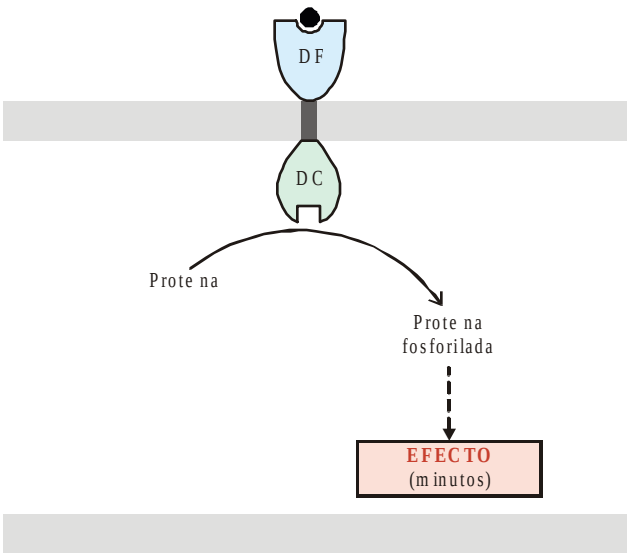


Fig. 6.5. Receptores con actividad enzimática. En su estructura se distinguen 2 regiones o dominios: dominio de fijación (DF) de localización extracelular y dominio catalítico (DC) de localización intracelular.

Los ligandos de las proteínas quinasas receptoras son moléculas peptídicas que pertenecen al grupo de los factores de crecimiento: insulina, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factores de crecimiento tipo insulina y algunas citoquinas.

Los ligandos de los receptores que tienen actividad de guanil ciclasa son una serie de hormonas peptídicas (ejemplo, péptido atrial natriurético) secretadas por las células del atrio del corazón, cuando la tensión arterial aumenta. Los receptores que son guanil ciclasa se localizan en células renales y en el músculo liso de los vasos sanguíneos. Su activación, en el riñón, estimula la excreción de sodio y agua, y en las células musculares ocasiona relajación (vasodilatación).

La activación de los receptores de esta familia genera en el organismo respuestas celulares inmediatas (demoran minutos en aparecer) y tardías, que suelen ser de duración prolongada.

Tipo 4. Receptores que regulan la transcripción de genes. Se les conoce también con el nombre de factores de transcripción. Son proteínas intracelulares que actúan por medio de la regulación de la transcripción de genes y pueden estar localizadas en el núcleo o en el citoplasma celular; por lo que, el ligando endógeno o el fármaco, para interactuar con ellas, debe primero penetrar al interior de la célula (Fig. 6.6).

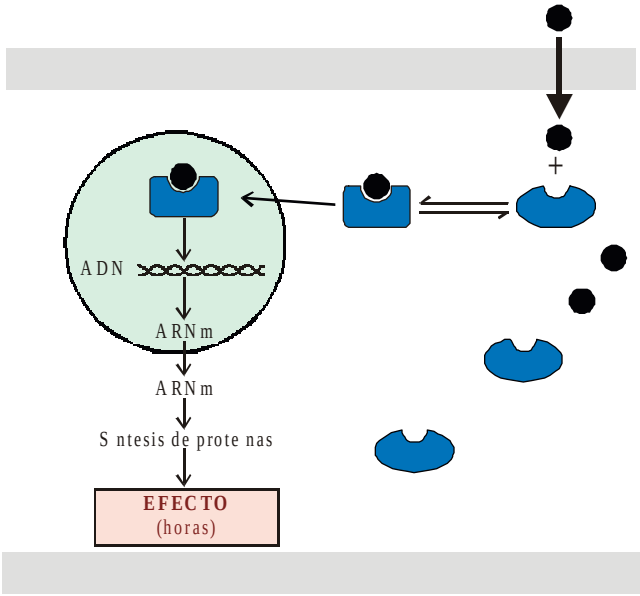


Fig. 6.6. Receptores que regulan la transcripción de genes.

En la estructura de estos receptores se distinguen 2 regiones o dominios diferentes: un dominio de unión con el ligando y un dominio para la unión del receptor con secuencias específicas del ADN, denominadas elementos de respuesta hormonal, que son indispensables para la correcta transcripción de algunos genes.

La interacción del ligando con el receptor modifica de forma sustancial la molécula receptora, lo que posibilita que

esta pueda asociarse al ADN del cromosoma (Fig. 6.6). El complejo receptor-ligando se considera un factor de transcripción nuclear, capaz de reconocer y unirse al elemento de respuesta hormonal específico, y actuar sobre este como regulador transcripcional positivo (activa la transcripción de genes) o, en determinadas situaciones, como regulador transcripcional negativo (reprime la transcripción de genes). El resultado final será la modificación de la síntesis de proteínas específicas codificadas por dichos genes.

Un conjunto de ligandos parcialmente homogéneos ejerce sus acciones al interactuar con receptores de esta familia, entre ellos se encuentran:

1. Sustancias de naturaleza esteroide (glucocorticoides, mineralocorticoides, esteroides gonadales, vitamina D y sus metabolitos activos).
2. Hormonas tiroideas (T_3 y T_4).
3. Retinoides (retinol o vitamina A, carotenoides, tretinoína, isotretinoína y etretinato).
4. Sustancias inductoras del metabolismo de fármacos (fenobarbital).

La activación de los receptores que regulan la transcripción de genes produce en el organismo respuestas celulares tardías (demoran horas en aparecer), que suelen ser de duración prolongada.

Afinidad y actividad intrínseca

Para que un fármaco produzca un efecto biológico necesita reunir 2 propiedades fundamentales: afinidad y actividad intrínseca.

Afinidad. Es la capacidad que posee un fármaco de unirse al receptor y formar el complejo fármaco-receptor.

Actividad intrínseca. Es la capacidad que tienen los fármacos, una vez unidos al receptor, de generar un estímulo y desencadenar la respuesta o efecto farmacológico. Esta propiedad se representa por la letra griega α y permite diferenciar qué fármacos se unen al mismo sitio receptor y no producen efectos iguales.

Los fármacos provistos de gran afinidad por el receptor y alta actividad intrínseca se conocen con el nombre de *fármacos agonistas.* Cuando un fármaco posee afinidad por el receptor, pero no actividad intrínseca, se le denomina *fármaco antagonista*, debido a que bloquea los efectos normalmente inducidos por los agonistas. Los antagonistas no desarrollan ningún efecto por sí mismos y su acción solo se pone de manifiesto en presencia de un agonista (Fig. 6.7).

Existen también fármacos dotados de afinidad, pero con actividad intrínseca pequeña; estos fármacos se comportan, en presencia de un agonista potente, a la vez como agonistas y antagonistas y se denominan *agonistas*

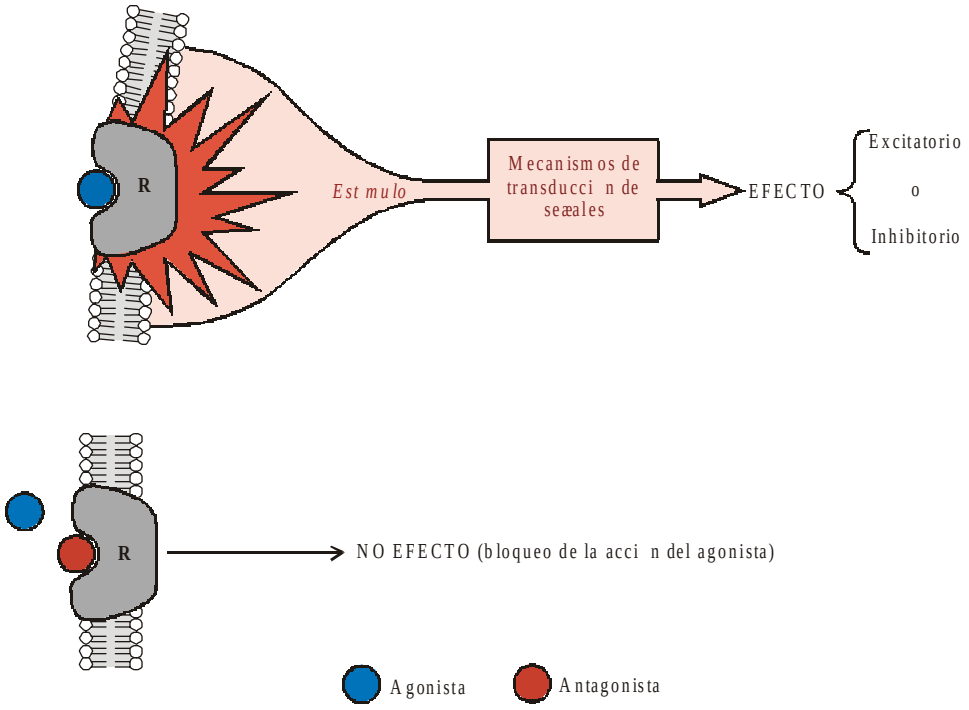


Fig. 6.7. Agonistas y antagonistas. La unión del agonista (mediador fisiológico o fármaco) con el receptor ocasiona un cambio conformacional en la molécula receptora, lo cual desencadena una reacción multisecuencial que finalmente conduce a la aparición de un efecto de carácter excitatorio o inhibitorio. El fármaco antagonista, al carecer de actividad intrínseca, no desarrolla ningún efecto por sí mismo y su acción solo se pone de manifiesto en presencia de un agonista, debido a que al ocupar el receptor impide el efecto normalmente inducido por el agonista (acción bloqueadora).

parciales. Algunos autores también los denominan antagonistas parciales o fármacos de acción dual, ya que al ocupar el receptor impiden la acción del fármaco capaz de generar el efecto farmacológico máximo, o sea, impiden la acción del agonista total.

En términos simples, la actividad intrínseca de un agonista total o completo puede considerarse igual a 1 ($\alpha = 1$), la de un antagonista igual a 0 ($\alpha = 0$) y la de un agonista parcial entre 0 y 1 ($0 < \alpha < 1$).

En la figura 6.8 se resumen los pasos que tienen lugar desde que se administra un fármaco al organismo hasta que aparece el efecto final. La concentración del fármaco que, en un momento dado, se alcanza en los receptores, está condicionada por su absorción, distribución, metabolismo y excreción. Dependiendo de la concentración, de la afinidad del fármaco por su receptor y de su actividad intrínseca, se origina el estímulo que desencadena los mecanismos de transducción de señales, los que conducen finalmente a la aparición del efecto farmacológico. En el organismo, la intensidad y calidad de las respuestas a los fármacos pueden verse afectadas por la puesta en marcha de mecanismos reflejos de ajuste homeostático.

Clasificación de los receptores

El estudio de los receptores mediante diferentes tipos de técnicas y métodos de investigación (método farmacológico, técnica de fijación de radioligandos marcados, técnicas de producción de anticuerpos monoclonales, técnicas de clonado molecular, entre otras) ha permitido no solo la identificación y caracterización de grupos distintos de receptores, también de subtipos dentro de cada grupo. La reciente aplicación de técnicas de clonado molecular al análisis de la multiplicidad de receptores ha contribuido a descubrir nuevos subtipos muy relacionados en aquellos casos donde se pensaba que existía una sola especie (tabla 6.2). Se estudia intensamente la posible aplicación de este conocimiento en la terapéutica; sin embargo, la identificación de innumerables subtipos de receptores por medio de clonación molecular también plantea dudas sobre la importancia de estos, en particular, cuando son prácticamente idénticos en sus mecanismos de transducción de señales. La tabla 6.2 muestra una clasificación general de los principales tipos y subtipos de receptores.

Desde el punto de vista práctico, la clasificación de receptores farmacológicos constituye una *base útil para resumir los efectos de los fármacos*. Si se clasifican los receptores y se definen los efectos farmacológicos que estos median en los diferentes tejidos, afirmar que un fármaco activa un tipo específico de receptor equivale a resumir su espectro de acciones y los agentes que lo antagonizan. De manera similar, la afirmación de que un medicamento bloquea un tipo particular de receptor, especifica también los agentes que lo antagonizarán y los sitios precisos de acción.

Los esquemas de clasificación de receptores facilitan también la obtención de innumerables agonistas y antagonistas con mayor selectividad por tipos y subtipos específicos de receptores. La síntesis de estos fármacos (*agonistas y antagonistas selectivos*) ofrece a médicos y estomatólogos, *compuestos que poseen proporciones mayores de efectos terapéuticos que de efectos indeseables*.

Resulta oportuno destacar que la "selectividad" de los denominados agonistas y antagonistas específicos es demostrable, casi siempre, con concentraciones relativamente bajas del fármaco; pero a medida que estas aumentan, la especificidad de la acción se va perdiendo debido a la activación de otros receptores.

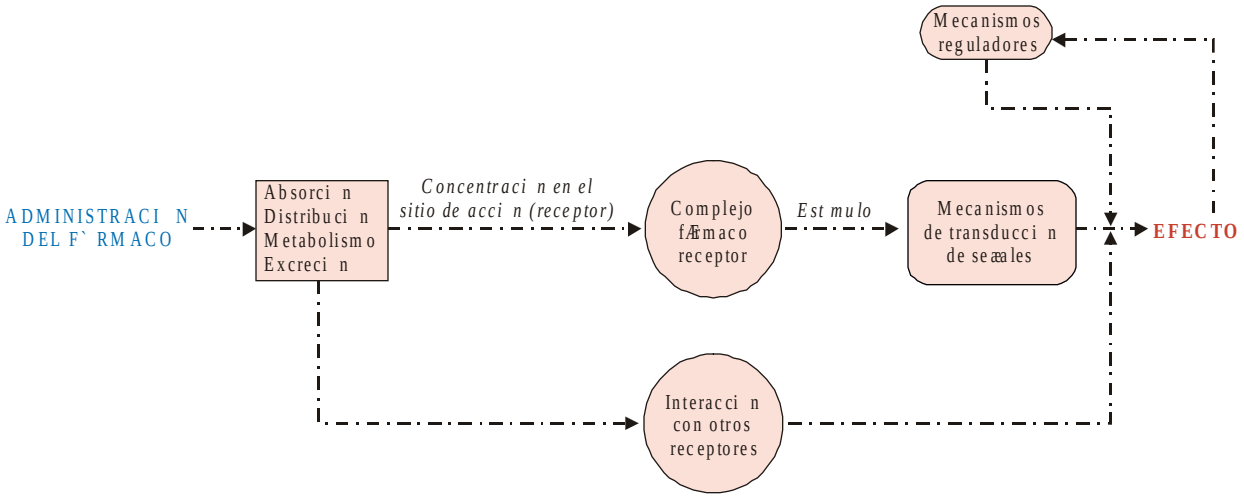


Fig. 6.8. Factores que condicionan el efecto de los fármacos.

Tabla 6.2. Clasificación general de los receptores

Receptores	Tipos	Subtipos
Adrenérgicos	Alfa (α)	α_1 (A, B, D) α_2 (A, B, C)
	Beta (β)	β_1, β_2, β_3
	Dopaminérgicos (D)	D_1, D_2, D_3, D_4, D_5
Colinérgicos	Nicotínicos (N)	Nm, Nn
	Muscarínicos (M)	M_1, M_2, M_3 m_1, m_2, m_3, m_4, m_5
De autacoides	Histaminérgicos (H)	H_1, H_2, H_3
	Triptaminérgicos (5-HT) (o serotoninérgicos)	5-HT_1 (A,B,D,E,F) 5- HT_2 (A,B,C) , 5-HT_3, 5-HT_4 5-HT_5 (A,B) , 5-HT_6, 5-HT_7
	Angiotensina II (AT)	AT_1, AT_2
	Cininas (bradiquinina y calidina)	B_1, B_2
	Prostaglandinas (P)	DP, FP, IP, TP, EP (1,2,3,4)
	Leucotrienos (LT)	LTB_4, LTC_4, LTD_4 / LTE_4
	Endotelinas (ET)	ET_A, ET_B
	Vasopresina (V)	V_{1A}, V_{1B}, V_2
De opioides	Mu (μ)	μ_1, μ_2
	Kappa (κ)	κ_1, κ_2, κ_3
	Delta (δ)	δ_1, δ_2
Purinérgicos	Adenosina (A o P_1)	A_1, A_2, A_3, A_4
	ATP (P_2)	P_2 (X, Y, Z)
	UTP (P_2)	P_2U
	ADP (P_2)	P_2T
De neurotransmisores centrales aminoacídicos	Glutamato y aspartato	Ionotrópicos (NMDA, AMPA) Metabotrópicos
	Ácido gammaaminobutírico	$GABA_A$, $GABA_B$
	Glicina	-
De hormonas	Hipotalámicas Hipofisarias Insulina Glucagón Glucocorticoides Mineralocorticoides Andrógenos Estrógenos Progesterona	-

Receptores presinápticos y possinápticos

Para comprender los efectos de algunos fármacos resulta útil diferenciar la localización de los receptores en relación con las neuronas; en estas pueden distinguirse receptores somadendríticos (localizados en o cercanos al cuerpo celular y las dendritas), que al ser activados provocan modificación de las funciones de estas estructuras (síntesis de proteínas o generación de potenciales de acción). En las neuronas son los equivalentes a los receptores localizados en estructuras no neurales, pero que reciben inervación (músculo liso y glándulas), este tipo de receptor es denominado *possináptico* (Fig. 6.9).

En las neuronas existen también receptores localizados en las terminaciones axónicas, que al ser activados facilitan o inhiben la liberación del neurotransmisor; por su ubicación, a estos receptores se les denomina *presinápticos* (Fig. 6.9).

Los receptores presinápticos constituyen un importante sistema de regulación fisiológica de las sinapsis en el sistema nervioso, que modula la liberación del neurotransmisor desde la terminación nerviosa (*modulación presináptica*) en respuesta a múltiples influencias reguladoras de carácter facilitador o inhibidor.

Diversos tipos de terminaciones nerviosas (noradrenérgicas, colinérgicas, dopaminérgicas, triptaminérgicas, etc.) están sujetos a este tipo de modulación, y diferentes mediadores (catecolaminas, acetilcolina, angiotensina II, prostaglandinas, neuropéptidos, etc.) pueden influir sobre ellas al interactuar con receptores presinápticos específicos.

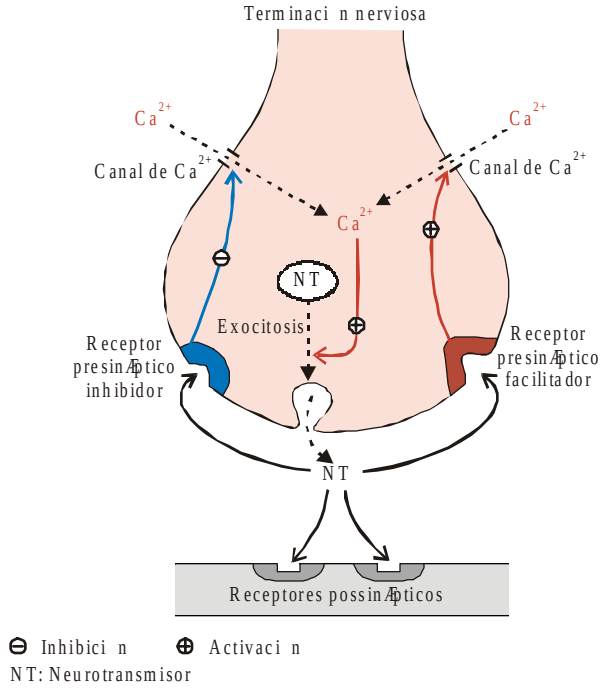


Fig. 6.9. Receptores presinápticos y possinápticos.

La mayoría de los receptores presinápticos están acoplados a proteínas G (receptores metabotrópicos) y regulan la liberación del neurotransmisor, modificando principalmente la entrada de calcio en la terminación nerviosa (Fig. 6.9).

Clasificación e importancia de los receptores presinápticos

Según el tipo de mediador con el que interactúan, los receptores presinápticos pueden ser clasificados en heterorreceptores y autorreceptores (Fig. 6.10).

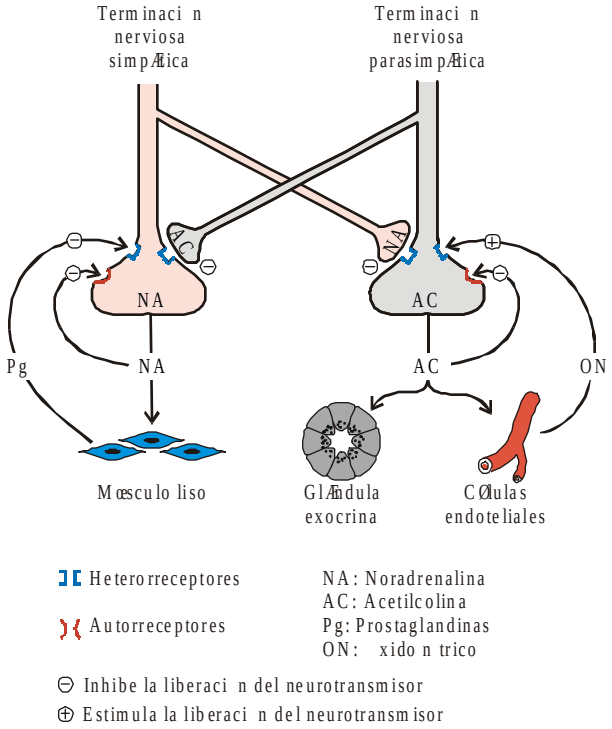


Fig. 6.10. Receptores presinápticos. Autorreceptores y heterorreceptores.

Los *heterorreceptores* inhiben o facilitan la liberación del neurotransmisor en respuesta a señales de neurotransmisores y cotransmisores (ATP, neuropéptido Y, péptido intestinal vasoactivo, sustancia P, óxido nítrico, etc.) procedentes de otras terminaciones nerviosas, o al interactuar con sustancias producidas localmente en los tejidos (óxido nítrico, prostaglandinas, angiotensina II, histamina, etc.).

Los *autorreceptores* interactúan con el propio neurotransmisor liberado por la neurona. Existen autorreceptores que al ser activados inhiben la liberación del neurotransmisor (sistema de retroalimentación negativa), mientras que otros

al ser estimulados, facilitan la liberación del transmisor (sistema de retroalimentación positiva).

En la figura 6.11 se muestra a manera de ejemplo un resumen de los principales receptores presinápticos reguladores de la liberación de noradrenalina (NA) desde una terminación nerviosa adrenérgica. Como se puede apreciar, el proceso de liberación de noradrenalina está sujeto a múltiples influencias reguladoras de carácter facilitador e inhibidor. El principal elemento regulador es la propia noradrenalina liberada, que al actuar sobre autorreceptores α_2 adrenérgicos inhibe la liberación de más noradrenalina. En esta terminación nerviosa influyen además otros mediadores de origen humoral y nervioso que actúan sobre sus correspondientes heterorreceptores. Son *facilitadores* de la liberación de noradrenalina la adrenalina (A), la angiotensina II, el GABA (mediante receptores $GABA_A$) y la acetilcolina (mediante receptores colinérgicos nicotínicos). Los *inhibidores* de la liberación son la prostaglandina E_2 (PgE_2), los péptidos opioides (encefalinas), la dopamina, la adenosina, el GABA (mediante receptores $GABA_B$) y la acetilcolina (mediante receptores colinérgicos muscarínicos).

Por último, es importante destacar que los receptores presinápticos constituyen un *sistema de regulación fisiológica que puede ser muy utilizado con fines farmacológicos.* Diferentes fármacos ejercen sus acciones al inhibir o facilitar la liberación de neurotransmisores por activación o bloqueo de receptores presinápticos. De modo general, los fármacos antagonistas incrementan la liberación del neurotransmisor por bloqueo de receptores presinápticos inhibidores, y la disminuyen al bloquear los facilitadores. Por el contrario, los fármacos agonistas disminuyen la liberación del transmisor por activación de receptores presinápticos inhibidores, y la aumentan al estimular los facilitadores.

Antagonismos

El antagonismo es la interferencia (disminución o anulación) de la acción de una sustancia química mediante la acción de otra. La importancia de los antagonismos en el campo farmacológico y terapéutico es extraordinaria; basta señalar que la interferencia de la acción de los neurotransmisores fisiológicos, noradrenalina y acetilcolina, o la de autacoides como la histamina, constituye la base de intervenciones terapéuticas tan importantes como el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial, el tratamiento de la intoxicación por organofosforados y el empleo de antihistamínicos en el tratamiento de procesos alérgicos (antihistamínicos clásicos o H_1), así como en el tratamiento de la úlcera péptica (antihistamínicos H_2). Además, en la práctica clínica se presentan con frecuencia casos de sobredosificación de fármacos que pueden ser controlados si se dispone de antagonistas específicos. De acuerdo con su naturaleza y mecanismo, el antagonismo puede ser clasificado en 3 tipos: químico, fisiológico y farmacológico.

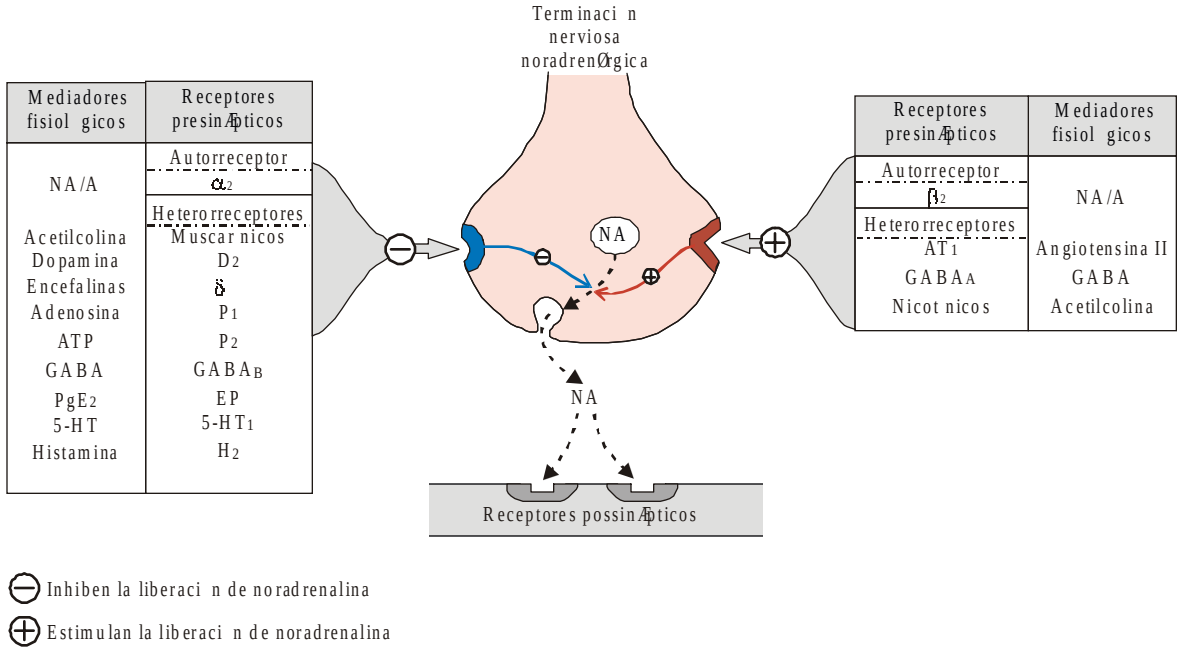


Fig. 6.11. Receptores presinápticos reguladores de la liberación de noradrenalina.

Antagonismo químico

Se produce como resultado de una reacción química entre 2 sustancias, lo que origina la pérdida del efecto farmacológico o tóxico de la sustancia activa (*antagonismo por neutralización*). Este tipo de antagonismo se produce previo a la interacción agonista-receptor y presenta gran importancia dentro del campo de la toxicología (Fig. 6.12).

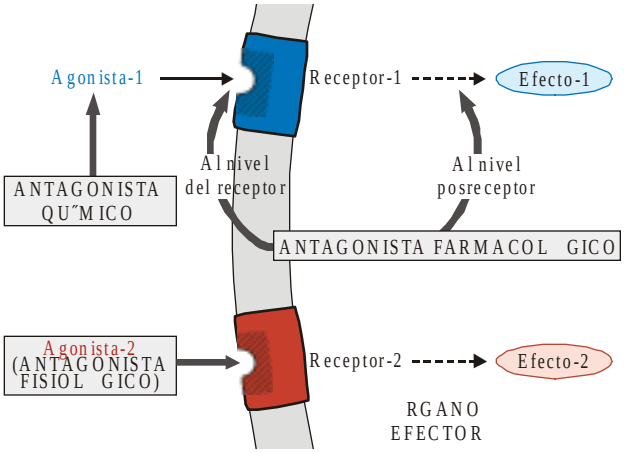


Fig. 6.12. Relaciones fundamentales entre agonistas y antagonistas en los diferentes tipos de antagonismos.

Diferentes ejemplos clásicos permiten comprender mejor el concepto de antagonismo químico.

Empleo de agentes quelantes en el tratamiento de la intoxicación por metales pesados. Los agentes quelantes (ácido etilendiaminotetracético –EDTA–, dimercaprol, penicilamina, deferoxamina, etc.) evitan o revierten los efectos tóxicos de los metales pesados (plomo, mercurio, hierro, arsénico, oro, bismuto, cobre, etc.) por la capacidad que tienen de reaccionar con estos cationes para formar complejos cíclicos (*quelatos*) más estables que los correspondientes a la combinación del metal con ligandos del organismo (ejemplo, enzimas), esenciales para los procesos metabólicos celulares (Fig. 6.13). Los quelatos formados tendrán una toxicidad muy pequeña por ser complejos poco disociables (no existe prácticamente metal ionizado), solubles y de rápida excreción.

Entre las intoxicaciones por metales pesados resulta particularmente importante la producida por el hierro, ya que este metal a menudo puede ser causa de envenenamiento en niños de corta edad que ingieren, por error o por accidente, dosis masivas de sales ferrosas utilizadas para combatir la anemia ferropénica. En estos casos, con la finalidad de eliminar el metal del organismo, se utiliza el antagonista deferoxamina (Fig. 6.14), que posee la propiedad de combinarse con el hierro trivalente (férrico) de los depósitos orgánicos (excepto de la hemoglobina), para formar un quelato (ferrioxamina) de bajo peso molecular, soluble y de fácil excreción renal.

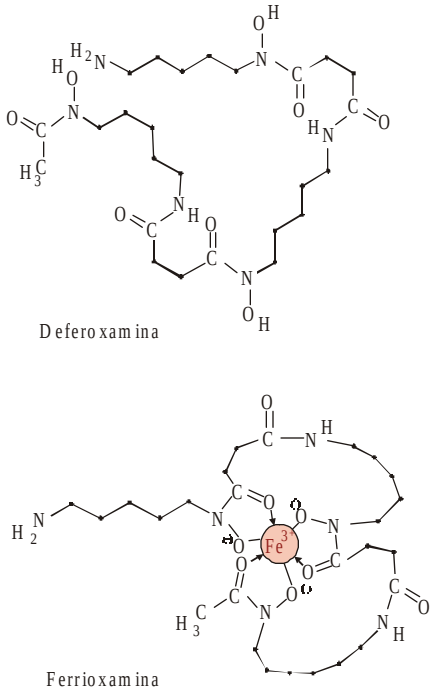


Fig. 6.14. Deferoxamina y su complejo quelado con hierro (ferrioxamina).

Empleo de protamina en el tratamiento de las hemorragias por sobredosificación de heparina. La hemorragia leve causada por la heparina por lo general puede controlarse sin la administración de su antagonista específico,

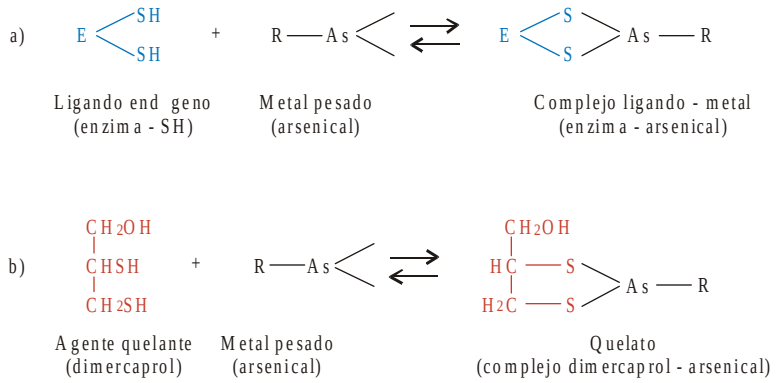


Fig. 6.13. Empleo de agentes quelantes en el tratamiento de la intoxicación por metales pesados. a) Inhibición de una enzima sulfhidrílica (enzima-SH) por un compuesto arsenical. b) Unión del arsenical con el dimercaprol, que da lugar a un quelato pentagonal más estable que el complejo enzima-arsenical.

pero si la hemorragia es grave y pone en peligro la vida del paciente, será necesario revertir con rapidez su efecto anticoagulante mediante la administración del antídoto sulfato de protamina.

El sulfato de protamina es la sal de una proteína de bajo peso molecular con propiedades muy básicas (elevada carga electropositiva) por su alto contenido en arginina; mientras que la heparina es un ácido fuerte con una elevada carga electronegativa por la presencia de grupos aniónicos en su estructura. Esta diferencia de cargas eléctricas posibilita que la protamina se combine firmemente con la heparina y la inactive al neutralizar la electronegatividad de su molécula, necesaria para ejercer su acción anticoagulante (Fig. 6.15).

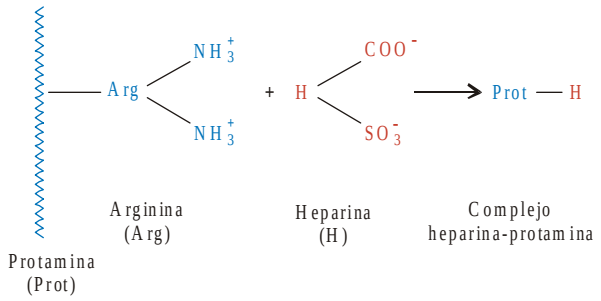


Fig.6.15. Mecanismo de acción de la protamina. La protamina, proteína básica por la presencia sobre todo de arginina, se combina con la heparina que posee grupos ácidos y da lugar al complejo heparina-protamina.

Empleo de antiácidos para neutralizar la acidez de la secreción gástrica. Los antiácidos (ejemplo, hidróxidos de aluminio y magnesio) son sustancias básicas e inorgánicas que neutralizan el ácido clorhídrico en la luz gástrica, por medio de reacciones químicas que forman sales (cloruros) y agua (Fig. 6.16). El resultado de esta reacción es la alcalinización del contenido del estómago (elevación del pH intragástrico), lo que constituye la base del uso de estos fármacos en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la acidez de la secreción gástrica (úlcera péptica y reflujo gastro-esofágico).

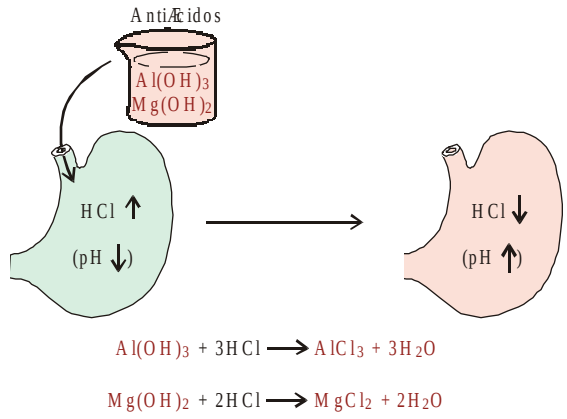


Fig. 6.16. Empleo de antiácidos para neutralizar la acidez de la secreción gástrica.

Empleo de fragmentos Fab específicos contra digoxina en el tratamiento de la intoxicación digitálica que pone en peligro la vida del paciente. Las dosis muy elevadas de glucósidos cardíacos (digoxina, digitoxina, etc.) inhiben la enzima Na^+, K^+- ATP asa en las células de todo el organismo, de modo que se produce un aumento progresivo de la concentración plasmática de potasio que siempre es mortal; esto puede ser revertido mediante la administración de fragmentos Fab purificados de anticuerpos específicos contra la digoxina. Estos fragmentos se combinan con la digoxina y la digitoxina disminuyendo la concentración del fármaco libre, capaz de reaccionar con la enzima ATP asa de la membrana de las células. El complejo formado (Fab-digital) es eliminado fácilmente por la orina. Esta forma de inmunoterapia contra la digoxina es relativamente costosa y se reserva para los casos de toxicidad por digital que ponen en peligro la vida del paciente (ejemplo, la ingestión masiva del fármaco en intentos suicidas).

Antagonismo fisiológico

Este tipo de antagonismo ocurre cuando 2 agonistas actúan en un mismo órgano efector a través de receptores diferentes, produciendo acciones opuestas que se contrarrestan (Fig. 6.12). Algunos autores lo denominan también antagonismo funcional, término utilizado originalmente para describir la relación antagónica entre los impulsos nerviosos simpáticos y parasimpáticos en un mismo órgano efector. El antagonismo fisiológico, en general, ocurre en la mayor parte de los órganos que reciben doble inervación, simpática y parasimpática, cuyas influencias de manera habitual se contraponen desde el punto de vista fisiológico.

Ejemplos de antagonismo fisiológico:

1. La noradrenalina aumenta la frecuencia cardíaca al estimular receptores β_1 adrenérgicos en el corazón. La acetilcolina se opone a esta acción (disminuye la frecuencia cardíaca) por estimulación de receptores colinérgicos muscarínicos M_2 localizados en el mismo órgano.
2. La histamina provoca broncoconstricción al estimular receptores histaminérgicos H_1 en el árbol traqueobronquial. El salbutamol contrarresta esta acción al producir broncodilatación por activación de receptores adrenérgicos β_2 bronquiales. Este antagonismo constituye, en buena medida, la base del tratamiento sintomático del asma bronquial.

Antagonismo farmacológico

Los fármacos antagonistas disminuyen o anulan, según la dosis, el efecto de un fármaco agonista al impedir la formación del complejo fármaco-receptor o la puesta en marcha de las reacciones secundarias a la formación de dicho complejo (Fig. 6.12). El agonista puede ser una sustancia fisiológica (acetilcolina, noradrenalina, etc.) o un fármaco administrado al organismo.

Este tipo de antagonismo, sin lugar a dudas, es el que presenta mayor interés por ser el más trascendente desde el punto de vista terapéutico; además, es importante señalar que la identificación de los receptores se ha basado, en gran medida, en el estudio de las respuestas a determinados agonistas y en la posibilidad de su bloqueo específico por medio de fármacos antagonistas.

Existen 2 tipos fundamentales de antagonismo farmacológico: antagonismo no competitivo y antagonismo competitivo, este último puede ser reversible o irreversible.

Antes de pasar al estudio de los tipos de antagonismo farmacológico, es necesario recordar las curvas *dosis-efecto* o *dosis-respuesta*. Estas gráficas muestran las relaciones de magnitud entre la dosis administrada del fármaco agonista y la intensidad de la respuesta obtenida.

Si representamos gráficamente en el eje de las abscisas la dosis administrada (dosis a escala aritmética) y en las ordenadas la respuesta, se obtiene una curva con forma de hipérbola rectangular similar a la de la figura 6.17, que resulta poco útil en la práctica, ya que dificulta los cálculos. Por esta razón, suele representarse poniendo en las abscisas el logaritmo de la concentración del fármaco (dosis a escala logarítmica) y en las ordenadas el efecto (frecuentemente expresado como porcentaje del efecto máximo); de esta manera, la curva adquiere una forma sigmoide (Fig. 6.17) y en ella pueden estudiarse una serie de características importantes (capítulo 2).

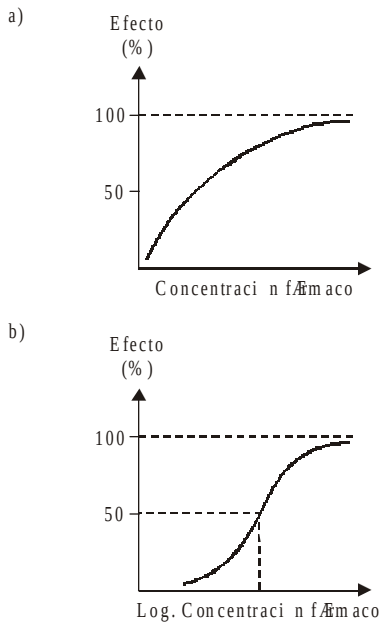


Fig. 6.17. Configuración de las curvas dosis-respuesta. a) Curva hiperbólica que relaciona la dosis (a escala lineal) del fármaco con la intensidad de la respuesta. Las dosis del fármaco se representan en la abscisa como concentraciones. b) Curva sigmoide que relaciona la dosis (a escala logarítmica) del fármaco con la intensidad de la respuesta. Las dosis del fármaco se representan en la abscisa con el logaritmo de las concentraciones. La línea horizontal interrumpida indica el punto en el que se alcanza el 50 % del efecto máximo. La perpendicular trazada a partir de la intercepción indica la dosis que provoca eñ 50 % de la respuesta máxima.

Antagonismo farmacológico competitivo

En este tipo de antagonismo, las moléculas del fármaco agonista y del antagonista compiten por un mismo receptor (Fig. 6.18). A los antagonistas farmacológicos que actúan sobre los receptores a menudo se les denomina *bloqueadores*. El antagonismo competitivo, según el carácter de la unión del antagonista al receptor, se clasifica en reversible e irreversible.

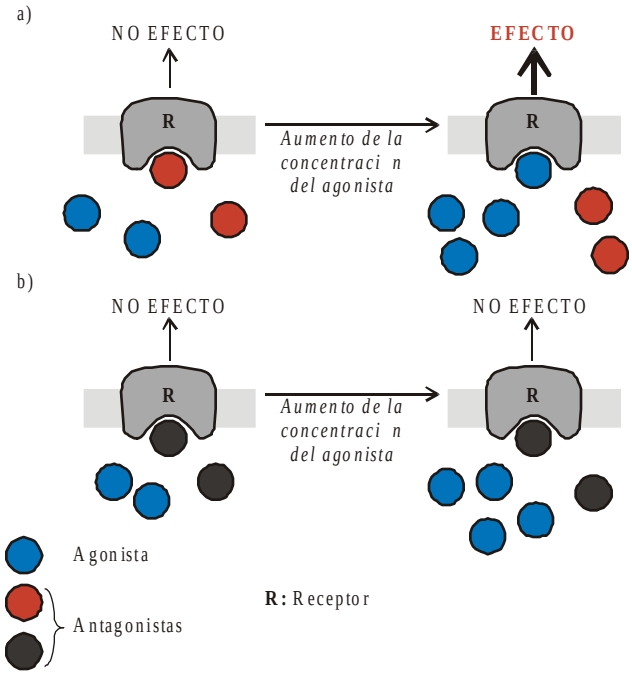


Fig. 6.18. Representación esquemática del antagonismo farmacológico competitivo. a) Antagonismo competitivo reversible. La unión del antagonista con el receptor es reversible y puede lograrse el desplazamiento del antagonista al aumentar la concentración del agonista. b) Antagonismo competitivo irreversible. La unión del antagonista con el receptor es irreversible (formación de enlaces químicos covalentes) y no se logra desplazar al antagonista con concentraciones mayores del agonista.

Cuando la unión tiene carácter reversible puede lograrse el desplazamiento del antagonista, utilizando mayores concentraciones del agonista, o sea, el antagonismo es superable y se denomina *competitivo reversible*; (Fig. 6.18) entonces, en presencia del fármaco antagonista, se requerirán mayores concentraciones del agonista para obtener el mismo efecto máximo. Gráficamente esto se traduce en un desplazamiento de la curva dosis-respuesta hacia la derecha (Fig. 6.19) en presencia del antagonista.

Como ejemplo, si el receptor muscarínico de una célula muscular lisa o glandular, inervada por el parasimpático, es ocupado por la acetilcolina (agonista), se produce el efecto típico de este neurotransmisor (contracción muscular o secreción glandular); pero, si el receptor es ocupado por la atropina (antagonista competitivo) no se produce respuesta

alguna porque este fármaco, al ser un antagonista, carece de actividad intrínseca y "bloquea" al receptor, es decir, impide que el agonista se una a este y produzca sus efectos. En este caso, al ser reversibles las interacciones de los ligandos (acetilcolina y atropina) con el receptor, cualquiera de los 2 puede ser desplazado de su unión con la molécula receptora por elevadas dosis del otro; este ejemplo constituye la base del uso de elevadas dosis de atropina en el tratamiento de la intoxicación por organofosforados (capítulo 7).

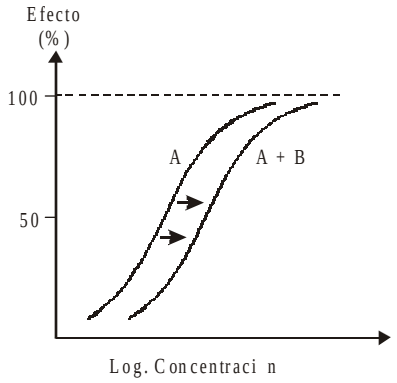


Fig. 6.19. Curva dosis-efecto del agonista A en presencia del antagonista competitivo B. A: agonista en ausencia del antagonista. A+B: agonista en presencia del antagonista competitivo. Obsérvese como en presencia del antagonista, la curva dosis-efecto se desplaza paralelamente hacia la derecha sin disminuir el efecto máximo.

Múltiples ejemplos ponen de manifiesto la importancia del antagonismo competitivo reversible en el campo de la terapéutica (ver aplicaciones terapéuticas de los agonistas y antagonistas de receptores adrenérgicos y colinérgicos).

Cuando la unión del fármaco antagonista al receptor es irreversible, debido a la formación de enlaces químicos covalentes, el complejo fármaco-receptor será estable y no podrá lograrse el desplazamiento del antagonista, utilizando mayores concentraciones del agonista; en este caso, el antagonismo se denomina *competitivo irreversible* (Fig. 6.18), aunque algunos autores también lo llaman antagonismo no competitivo; sin embargo, se prefiere reservar este término para el antagonismo que no involucra la ocupación del receptor (ver antagonismo no competitivo).

En general, el antagonismo competitivo irreversible se observa con fármacos que poseen grupos químicos capaces de formar enlaces covalentes con el receptor. Estos fármacos se utilizan principalmente para el estudio de receptores y muy pocos presentan aplicaciones terapéuticas, por ejemplo.

Empleo de fenoxibenzamina en el tratamiento del feocromocitoma. Los feocromocitomas son tumores de la médula suprarrenal y de las neuronas simpáticas que secretan enormes cantidades de catecolaminas hacia la circulación, como consecuencia se produce hipertensión que puede ocurrir en forma de crisis y ser grave. La mayor parte de estos tumores se tratan quirúrgicamente y con frecuencia se utiliza la fenoxibenzamina para la preparación prequirúrgica del paciente. Este fármaco es un antagonista competitivo que "bloquea" a los receptores α_1 y α_2 adrenérgicos de manera irreversible, e impide que las catecolaminas se unan a estos para producir sus efectos (vasoconstricción, aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad miocárdica, etc.). De este modo la fenoxibenzamina controla las crisis de hipertensión grave y reduce otros efectos indeseables de las catecolaminas.

Empleo de ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetario. En las plaquetas, el principal producto de la enzima ciclooxigenasa (COX) es el tromboxano $\mathbf{A_2}$ (TXA_2), inductor de agregación plaquetaria y potente vasoconstrictor (capítulo 10). El ácido acetil salicílico (aspirina) impide la formación del TXA_2 al inhibir de forma irreversible a la COX por acetilación covalente de su sitio activo (Fig. 6.20). Dado que las plaquetas no sintetizan proteínas nuevas, el efecto de la aspirina en la ciclooxigenasa plaquetaria es permanente y persiste durante toda la vida media de la plaqueta (7 a 10 días).

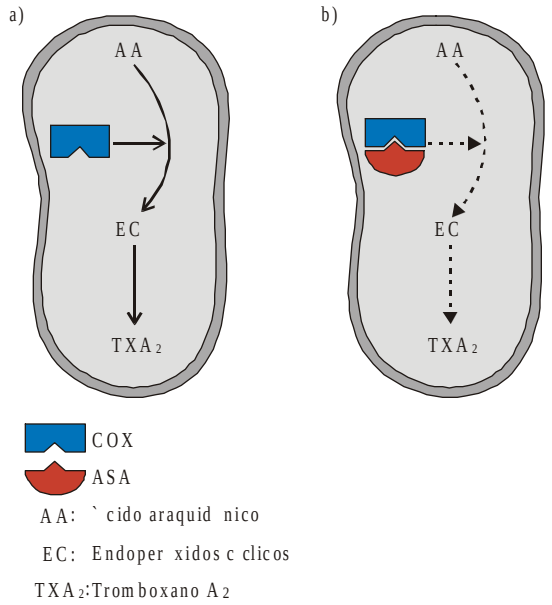


Fig. 6.20. Empleo de ácido acetil salicílico como antiagregante plaquetario. a) En las plaquetas, el principal producto de la enzima ciclooxigenasa es el tromboxano A_2, inductor de agregación plaquetaria y potente vasoconstrictor. b) El ácido acetil salicílico impide la síntesis de TXA_2 al inhibir de forma irreversible la ciclooxigenasa.

Antagonismo farmacológico no competitivo

En este caso el fármaco antagonista no actúa en el receptor, sino en otro sitio diferente que forma parte del mecanismo de transducción de señales. La unión del antagonista a este sitio puede ser reversible o irreversible (Fig. 6.21).

Este tipo de antagonismo no puede ser contrarrestado al aumentar la concentración del agonista, por lo tanto se produce una caída progresiva del efecto máximo en las curvas dosis-respuestas a medida que se aumenta la concentración del antagonista (Fig. 6.22).

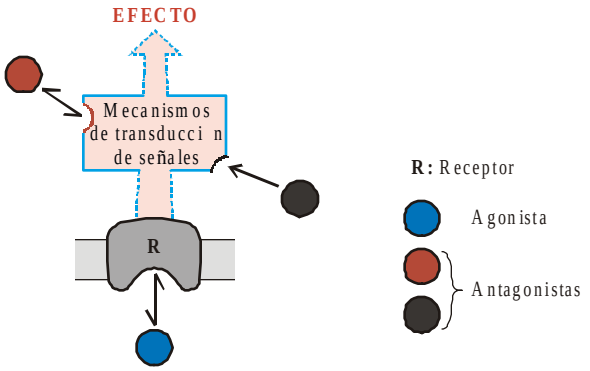


Fig. 6.21. Representación esquemática del antagonismo farmacológico no competitivo.

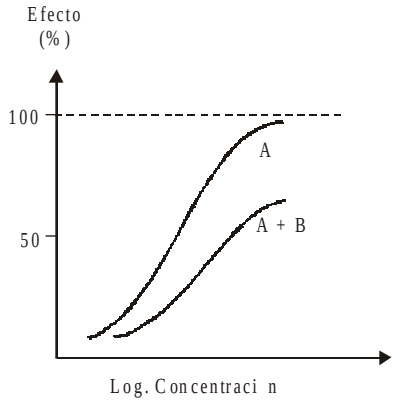


Fig. 6.22. Curva dosis-efecto del agonista A en presencia del antagonista no competitivo B. A: agonista en ausencia del antagonista. A+B: agonista en presencia del antagonista no competitivo. Obsérvese la disminución del efecto máximo en presencia del antagonista no competitivo.

Diferentes ejemplos permiten comprender mejor el concepto de antagonismo farmacológico no competitivo.

Empleo de inhibidores de la "bomba de protones" en el tratamiento de la úlcera péptica. La vía final común de la secreción gástrica ácida es la enzima H^+, K^+- ATP asa ("bomba de protones") localizada en la membrana apical de las células parietales de la mucosa gástrica. Se han desarrollado fármacos (omeprazol, lansoprazol, etc.) capaces de producir una reducción marcada de la secreción de ácido gástrico como consecuencia de la inhibición específica e irreversible de dicha enzima, lo que los hace útiles en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica.

Estos fármacos actúan como antagonistas no competitivos, debido a que inhiben la proteína efectora (H^+, K^+ -ATP asa) de la vía de transducción de señales de los agonistas (ligandos endógenos) que incrementan la secreción gástrica ácida por activación de receptores fisiológicos específicos (Fig. 6.23).

Antagonismo de los fármacos bloqueadores de los canales de calcio frente a mediadores fisiológicos que provocan contracción del músculo liso vascular. Como se observa en la figura 6.24, la entrada de calcio al interior del músculo liso vascular se efectúa a través de canales de calcio sensibles al voltaje (cuya apertura se produce por la rápida despolarización de la membrana celular) y a través de canales regulados por receptor. Muchos mediadores fisiológicos (angiotensina II, agonistas α-adrenérgicos, etc.) ocasionan vasoconstricción al incrementar la entrada de calcio a la célula muscular lisa, a través de canales voltaje sensibles y, en parte, a través de canales regulados por receptor. El incremento de la concentración intracelular de calcio genera finalmente la contracción de la célula muscular. Los bloqueadores de los canales de calcio (nifedipina, nimodipina, diltiazem. etc.) al interactuar con los canales voltaje sensibles impiden la entrada del calcio a la célula y, por tanto, su participación en el mecanismo contráctil.

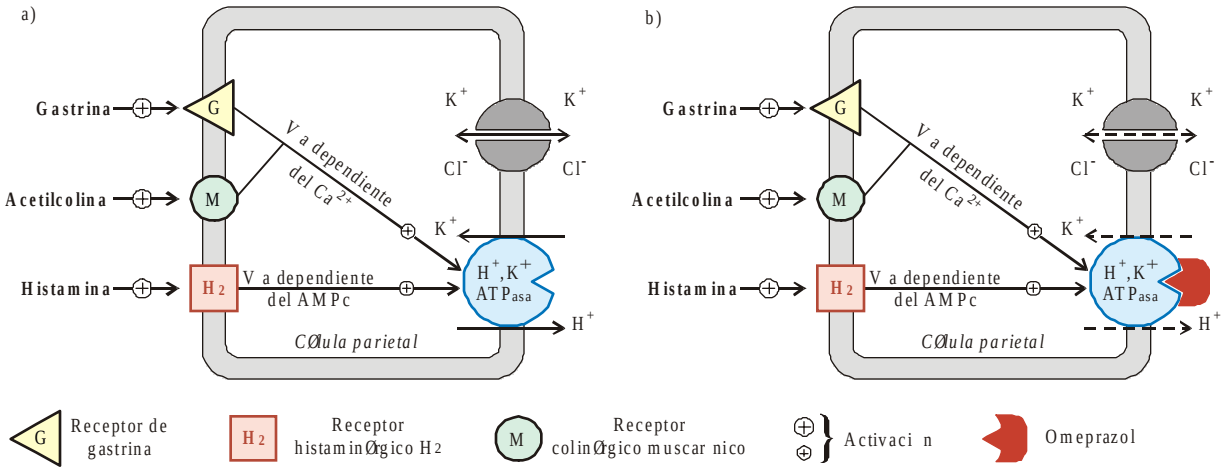


Fig. 6.23. Empleo de inhibidores de la bomba de protones en el tratamiento de la úlcera péptida. a) Secreción de ácido clorhídrico. Diferentes mediadores fisiológicos (histamina, acetilcolina y gastrina) estimulan la secreción parietal de HCl por activación de receptores fisiológicos específicos (receptores histaminérgico, colinérgico muscarínico y de gastrina). La vía final común de la secreción gástrica ácida es la enzima H^+, K^+ -ATPasa (bomba de protones), localizada en la membrana apical de la célula parietal; esta enzima cataliza el intercambio entre el H^+ intracelular y el K^+ extracelular. La activación de la bomba de protones implica un incremento en la permeabilidad de la membrana apical al Cl^- y al K^+. b) Inhibición de la secreción de HCl. El omeprazol disminuye la secreción de HCl al inhibir de forma irreversible a la enzima H^+, K^+ -ATPasa.

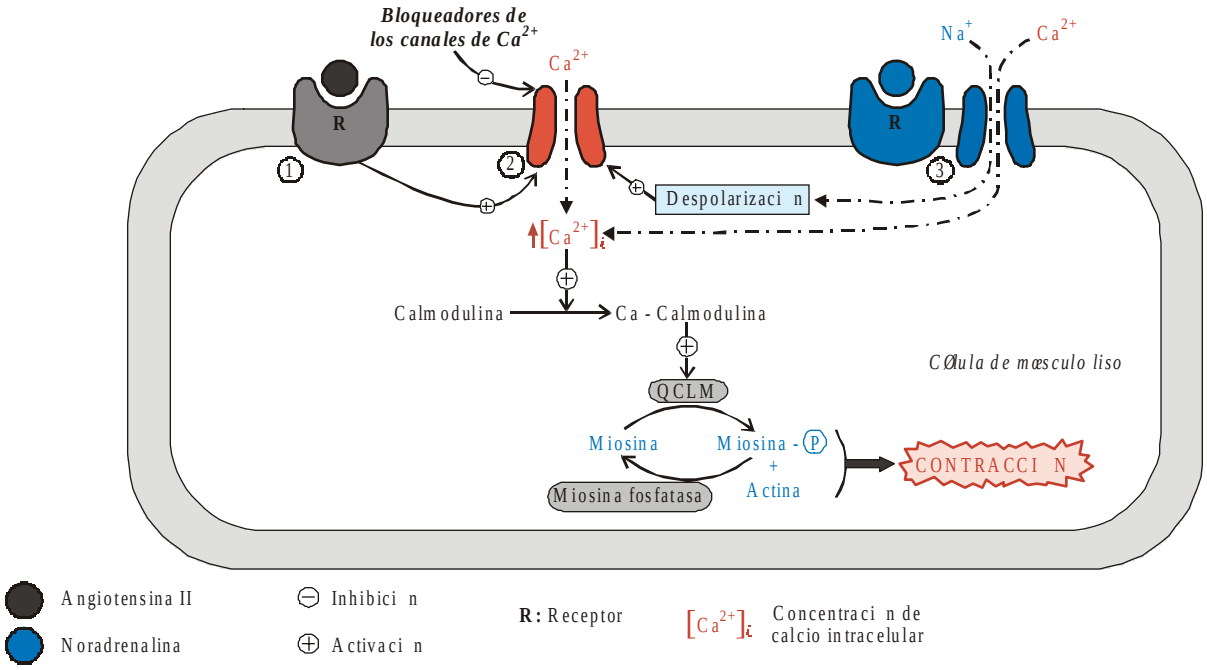


Fig. 6.24. Antagonismo farmacológico no competitivo de los bloqueadores de los canales de calcio frente a agonistas que provocan contracción del músculo liso vascular. La entrada de calcio al interior del músculo liso vascular se efectúa a través de canales voltaje sensibles (2) y de canales iónicos receptor-dependientes (3). Aunque los canales de calcio voltaje sensibles son activados por cambios de potencial (despolarización), su actividad también puede ser regulada (activación o inhibición) por numerosos mediadores (ejemplo, angiotensina II) mediante mecanismos proteína G dependientes o por medio de la producción intracelular de segundos mensajeros, que luego actúan sobre la porción intracelular del canal. La angiotensina II y los agonistas α adrenérgicos (ejemplo, noradrenalina) al interactuar con sus receptores (1) y (3), respectivamente, provocan la apertura de los canales de calcio voltaje sensibles, lo cual favorece la entrada del calcio extracelular. El aumento en la concentración de calcio intracelular produce finalmente contracción de la célula muscular, debido a la activación de la quinasa de la cadena liviana de la miosina (QCLM) Ca^{2+}/ calmodulina-dependiente; esta enzima fosforila la cadena liviana de la miosina, lo que posibilita la interacción actina-miosina y el desarrollo de la tensión. Los bloqueadores de los canales de calcio (nifedipina, nimodipina, etc.), al interactuar con los canales voltaje sensibles, impiden la entrada de calcio a la célula y su participación en el mecanismo contráctil, de este modo, antagonizan de forma no competitiva la acción vasoconstrictora de la angiotensina II y de los agonistas α adrenérgicos.

Regulación de receptores

Es importante reconocer que los receptores no solo inician la regulación de fenómenos fisiológicos y bioquímicos, también ellos están sujetos a mecanismos de control homeostático y de regulación. Las bases moleculares de estos mecanismos son múltiples y poco conocidas. Teóricamente al menos, la regulación de receptores puede ser explicada por modificaciones en el *número de receptores*, en la *afinidad* o en la *eficacia de los mecanismos efectores.*

El proceso de regulación de los receptores está gobernado en gran medida por los propios fármacos; en este sentido puede decirse que los fármacos regulan la sensibilidad de la célula, o mejor dicho, la respuesta farmacológica mediante la modificación de sus receptores específicos, por ejemplo, la exposición sostenida de una célula a una concentración elevada de un fármaco agonista ocasiona la disminución e incluso, la pérdida total de su capacidad de respuesta a ese agente, lo cual recibe el nombre de *estado de desensibilización* (también llamado estado refractario o de regulación sustractiva).

La desensibilización es un componente importante de la capacidad homeostática en los procesos de activación celular, ya que posibilita que la célula quede protegida frente a la estimulación excesiva o prolongada. Este fenómeno aparece con el uso de *fármacos agonistas*, cuando se desarrolla de manera rápida se le denomina *tolerancia aguda* o *taquifilaxia* y si lo hace de forma lenta, durante días, *tolerancia crónica*.

El proceso de desensibilización puede adquirir enorme importancia en situaciones terapéuticas, un ejemplo serían las respuestas atenuadas al empleo repetido de agonistas β_2 adrenérgicos (broncodilatadores) para el tratamiento del asma bronquial.

Entre los mecanismos moleculares propuestos para explicar la desensibilización se encuentran los siguientes:

1. Disminución en la afinidad del receptor como consecuencia de modificaciones conformacionales inducidas por la acción del fármaco.
2. Disminución en el número de receptores (regulación por disminución o *down regulation*) debido a:
   a) Internalización de receptores: los receptores son transportados hacia el interior de la célula y posteriormente degradados.

b) Inactivación de los receptores como consecuencia de cambios conformacionales.
c) Degradación *in situ* de los receptores por enzimas proteolíticas.
d) Liberación de receptores al espacio extracelular.

3. Inhibición de la síntesis de nuevos receptores.
4. Modificaciones en la eficacia del sistema receptor-efector por cambios en algunos de los componentes de la vía de transducción de señales, por ejemplo, en el caso de los receptores asociados a proteínas G puede producirse un desacoplamiento entre cualquiera de los 3 elementos constitutivos del sistema (receptor, proteína G y efector) o incluso, un desacoplamiento entre las subunidades (α, β y γ) de la propia proteína G.

Los fármacos también pueden conducir al desarrollo de un fenómeno, totalmente opuesto al anterior, conocido por hiperreactividad, supersensibilidad o *estado de hipersensibilización*; este consiste en el incremento de la respuesta de una célula a la acción de un ligando como resultado de la falta temporal de acción de dicho ligando sobre la célula. Este fenómeno se ha descrito con el uso de *antagonistas* y se hace evidente al suprimir este tipo de fármacos. La supersensibilidad también se produce cuando se depleta el neurotransmisor de una vía nerviosa o se denerva la vía. Entre los mecanismos propuestos para explicar la supersensibilidad se destacan el *aumento del número de receptores* (regulación por aumento o *up regulation*) como consecuencia de un incremento en el proceso de síntesis o de una disminución de la degradación, y el *incremento de la afinidad.* El estado de supersensibilidad pudiera explicar el *fenómeno de rebote o de retirada* observado con la supresión brusca, por ejemplo, de los β-bloqueadores.

Alteraciones de los receptores en las enfermedades

Con frecuencia se detectan modificaciones en la densidad o en las propiedades de los receptores en diversas enfermedades. En muchas ocasiones la alteración del receptor es de *carácter secundario,* bien como respuesta reguladora a cambios en la concentración de su ligando natural o como consecuencia de alteraciones en las poblaciones celulares en las que los receptores se encuentran. Un ejemplo de la primera situación es la disminución de receptores β-adrenérgicos cardíacos en la *insuficiencia cardíaca congestiva*, como consecuencia de la hiperestimulación simpática mantenida. La pérdida de receptores colinérgicos y noradrenérgicos cerebrales en algunas enfermedades neurodegenerativas, como la *enfermedad de Alzheimer*, ilustra la segunda posibilidad; pero existen otras enfermedades que están causadas *primariamente* por alteraciones en los receptores o en la vía de transducción de señales, entre ellas se incluyen la *miastenia gravis*, causada por un déficit inmunitario de receptores colinérgicos nicotínicos, o algunas formas de *diabetes mellitus insulinorresistente*, en las que existe una depleción de receptores insulínicos de origen autoinmune.

Además de la disfunción de las moléculas receptoras, también las alteraciones de los sistemas receptor-efector pueden ser causa de enfermedades, por ejemplo, la deficiencia heterocigótica de proteína G_s (la proteína G que activa a la enzima adenilciclasa en todas las células) ocasiona múltiples trastornos endocrinos; la enfermedad se denomina *seudohipoparatiroidismo tipo Ia*; se presupone que la deficiencia homocigótica de proteína G_s sea letal.

Existe también una estrecha relación entre la disfunción de receptores y el desarrollo de *enfermedades neoplásicas*. Prácticamente cualquier tipo de sistema de transducción de señales (sistema receptor-efector) puede tener capacidad oncógena. Varios productos de oncogenes, capaces de transformar células normales en neoplásicas son formas aberrantes de diversos receptores, por ejemplo, el producto oncogénico *erb A* es una forma alterada de un receptor para la hormona tiroidea, que es constitutivamente activo por la pérdida de su dominio fijador del ligando. Los productos oncogénicos *ros* y *erb B* son formas activadas no controladas de los receptores de insulina y del factor de crecimiento epidérmico, que intensifican la proliferación celular. Por último, incluso las propias proteínas G pueden volverse oncógenas cuando están "sobreexpresadas" o cuando son activadas constitutivamente por mutación específica.

Acciones de fármacos no mediadas por interacción con receptores

A pesar de que la interacción con receptores constituye el eslabón primario en la acción de los fármacos, resulta difícil aplicar esta concepción general en algunos compuestos. Por ejemplo, ciertos agentes diuréticos como el manitol y algunos expansores del plasma, como el dextrán, deben su efecto farmacológico a una acción osmótica, es decir, a las propiedades que tienen de retener determinadas cantidades de agua en la luz tubular y en el torrente circulatorio, respectivamente, algo similar ocurre con algunos laxantes. En otras oportunidades la acción del fármaco depende de su carácter ácido o básico (antiácidos y acidificantes) o de la reacción con algunas sustancias, como lo hacen los agentes quelantes empleados para tratar las intoxicaciones por metales pesados (ver antagonismo químico). En estos casos, la acción del fármaco se relaciona con la fijación o neutralización de componentes iónicos endógenos o exógenos, pero aplicar la noción de un receptor es poco concebible.

No obstante, para la mayoría de los fármacos es posible demostrar, al menos teóricamente, la posibilidad de interacción con macromoléculas celulares del organismo como paso

primario para explicar su acción y, por tanto, los receptores deben considerarse más una regla que como una excepción.

Importancia médica del conocimiento de los receptores farmacológicos

El conocimiento de los receptores farmacológicos permite aplicar una terapéutica más racional, ya que posibilita establecer una relación más adecuada entre los fármacos administrados a un individuo y los efectos producidos en su organismo. En gran medida, dichos efectos deben corresponderse con interacciones de los fármacos con receptores específicos localizados en diferentes tejidos, y de esta manera, pueden predecirse tanto los resultados deseados de la terapéutica como algunos de los efectos indeseables (colaterales) que puedan presentarse. Esta afirmación se podrá comprender mejor al estudiar las aplicaciones terapéuticas de los fármacos (agonistas y antagonistas) que actúan sobre 2 grandes grupos de receptores, que se estudian a continuación: receptores adrenérgicos y colinérgicos.

Sistema receptor adrenérgico

Los receptores adrenérgicos son complejos moleculares que en las células del organismo reciben selectivamente la señal de la adrenalina, noradrenalina, dopamina y otros agonistas relacionados, y responden transformándola en una respuesta celular específica.

Receptores adrenérgicos α y β

A partir de las respuestas obtenidas en diversos órganos efectores a las catecolaminas naturales (adrenalina y noradrenalina) y sintéticas (isoproterenol), Ahlquist en 1948 clasificó a los receptores adrenérgicos en 2 tipos: *receptores alfa (α)* y *receptores beta (β).* La existencia de estos 2 tipos fue confirmada posteriormente por la aparición de fármacos antagonistas que bloquean de manera selectiva las acciones α (fentolamina) o las β (propranolol).

La clasificación inicial formulada por Ahlquist ha sido ampliada en la actualidad. Los receptores alfa fueron subdivididos en 2 subtipos: *alfa-1(α_1)* de localización possináptica y *alfa-2* (α_2) considerados inicialmente como presinápticos; sin embargo, hoy se ha demostrado que también se localizan en sitios possinápticos y extrasinápticos.

Pruebas recientes indican una mayor heterogeneidad de los receptores alfa. La clonación molecular ha permitido identificar subtipos adicionales de receptores α_1 (α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}) y de receptores α_2 (α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}), sin embargo, sus propiedades funcionales no están aún definidas.

Los receptores beta fueron también subclasificados en 2 tipos: receptores *beta-1* (β_1) de localización possináptica y receptores *beta-2* (β_2) de localización presináptica, possináptica y extrasináptica. Recientemente se ha identificado un nuevo subtipo, designado *beta-3*(β_3), que predomina en el tejido adiposo y cuyas funciones no están totalmente definidas.

Los *receptores α_2 y β_2 presinápticos* desempeñan funciones importantes en la regulación de la liberación del neurotransmisor noradrenalina desde las terminaciones nerviosas adrenérgicas. Los β_2 presinápticos facilitan la liberación de noradrenalina, mientras que los α_2 presinápticos la inhiben (Fig. 6.11); estos últimos también pueden mediar la inhibición de la liberación de otros neurotransmisores (acetilcolina, 5 hidroxitriptamina, etc.) en el sistema nervioso central y periférico.

Los *receptores* α_2 y β_2 *possinápticos* se localizan tanto en el SNC como en tejidos periféricos. En el SNC están localizados en diversos tipos de neuronas (tabla 6.3) y desempeñan importantes funciones, por ejemplo la estimulación de receptores α_2 possinápticos, presentes en las neuronas del núcleo del tracto solitario (bulbo raquídeo), ocasiona disminución de la actividad simpática periférica y ello constituye en gran medida la base del mecanismo de acción antihipertensivo de algunos fármacos agonistas como la clonidina (Fig. 6.25). En *tejidos periféricos*, los receptores α_2 y β_2 possinápticos se localizan en células de músculo liso (vascular y de otros tipos), adipocitos, hepatocitos y diversas clases de células epiteliales secretoras (intestinales, renales, endocrinas, etc.). En algunos tejidos periféricos (músculo liso vascular) los receptores adrenérgicos α_2 y β_2 se localizan en regiones possinápticas relativamente alejadas de las terminaciones nerviosas que liberan noradrenalina; estos *receptores extrasinápticos* son activados principalmente por las catecolaminas circulantes, en particular la adrenalina; en cambio, todos los adrenorreceptores α_1 y β_1 están bien localizados en la membrana possináptica de las sinapsis noradrenérgicas y son activados por la noradrenalina liberada en la terminación nerviosa adrenérgica. Aún no se ha logrado identificar bioquímica ni estructuralmente la existencia de receptores α_1 y β_1 presinápticos ni extrasinápticos.

En un mismo órgano efector *coexisten diferentes tipos y subtipos de receptores adrenérgicos*, sin embargo, la densidad y proporción de estos varían según el órgano, por ejemplo, el corazón posee receptores tanto β_1 como β_2, pero el número de receptores β_1 es mayor que el de receptores β_2; por esta razón la respuesta que predomina es de tipo β_1. Por el contrario, en el músculo liso uterino el número de receptores β_2 supera al de los receptores β_1 y la respuesta en este tejido efector es de tipo β_2. También coexisten en diversa proporción receptores α_1 y α_2, por ejemplo, en hepatocitos y células de la glándula parótida existen más receptores α_1 que α_2; mientras que diversas estructuras con músculo liso (vasos sanguíneos) presentan una proporción similar de estos receptores.

Tabla 6.3. Receptores adrenérgicos α y β

Localización y efectos	α_1	α_2	β_1	β_2	β_3
Músculo liso					
Vascular (arterial y venoso)	Contracción	Contracción		Relajación	
Traqueal y bronquial	Contracción			Relajación	
Gastrointestinal	Relajación	Relajación	Relajación[1]	Relajación[1]	
Esfínteres gastrointestinales	Contracción				
Vesícula y conductos biliares				Relajación	
Ureteral	Contracción				
Detrusor vesical				Relajación	
Trígono y esfínter vesical	Contracción				
Uterino	Contracción			Relajación	
Conducto deferente	Contracción			Relajación	
Músculo radial del iris	Contracción				
Músculo ciliar				Relajación	
Músculos pilomotores	Contracción				
Cápsula esplénica	Contracción			Relajación	
Músculo estriado				Aumento de la contractilidad Estimulación de la glucogenólisis Captación de potasio	
Corazón					
Nodo sinoauricular			Aumento de la frecuencia[2]		
Tejido de conducción			Aumento de la velocidad de conducción[2]		
Células contráctiles	Aumento de la contractilidad		Aumento de la contractilidad[2]		
Hígado	Aumento de la glucogenólisis Aumento de la gluconeogénesis			Aumento de la glucogenólisis Aumento de la gluconeogénesis	
Celulas grasas[3]		Inhibición de la lipólisis	Estimulación de la lipólisis		Estimulación de la lipólisis Termogénesis
Páncreas					
Islotes (células β)		Inhibición de la secreción de insulina		Estimulación de la secreción de insulina	
Acinos	Disminución de la secreción exocrina[4]				
Riñón (células yuxtaglomerulares)[5]	Inhibición de la secreción de renina		Estimulación de la secreción de renina		
Glándulas lagrimales	Estimulación de la secreción de potasio y de agua				
Glándulas salivales	Estimulación de la secreción de potasio y de agua		Estimulación de la secreción de amilasa		
Glándulas bronquiales	Disminución de la secreción			Aumento de la secreción	
Glándulas sudoríparas	Secreción localizada[6]				
Plaquetas		Inducción de la agregación			

Tabla 6.3 (continuación)

Localización y efectos	α_1	α_2	β_1	β_2	β_3
Mastocitos				Inhibición de la liberación de autacoides	
Células ciliares				Estimulación del movimiento ciliar	
Sistema nervioso periférico					
Terminación noradrenérgica		Inhibición de la liberación de noradrenalina		Estimulación de la liberación de noradrenalina	
Terminación colinérgica		Inhibición de la liberación de acetilcolina			
Ganglios simpáticos		Hiperpolarización (inhibición de la transmisión)			
Sistema nervioso central	Estimulación de la actividad de neuronas noradrenérgicas de la neocorteza y del tálamo	Inhibición de la actividad eferente simpática (núcleo del tracto solitario) lo que ocasiona disminución de la FC y TA Inhibición de la liberación de noradrenalina	Inhibición de la actividad de las células de Purkinje	Inhibición de la actividad cortical noradrenérgica	
Neurohipófisis			Estimulación de la liberación de ADH		
Glándula pineal			Estimulación de la liberación de melatonina		
Agonistas no selectivos (orden de potencia agonista)	A≥NA>>ISO	A ≥ NA>>ISO	ISO>A=NA	ISO>A>>NA	ISO=NA>A
Agonistas selectivos	Fenilefrina Oximetazolina	Clonidina Metildopa	Dobutamina	Salbutamol Fenoterol	
Antagonistas no selectivos	Labetalol Fentolamina Fenotiazinas	Fentolamina Fenotiazinas	Labetalol Propranolol Timolol	Labetalol Propranolol Timolol	
Antagonistas selectivos	Prazosina Doxazosina	Yohimbina	Atenolol Metoprolol	Butoxamina	

Leyenda: A: Adrenalina. NA: Noradrenalina. ISO: Isoproterenol.

[1] No está claramente definido el subtipo de receptor β (β_1 o β_2) que media la relajación del músculo liso gastrointestinal.
[2] Aunque los receptores β_1 adrenérgicos predominan en el corazón humano, pruebas recientes indican cierta participación de los receptores β_2 adrenérgicos.
[3] Recientemente fue clonado un nuevo subtipo de receptor β (β_3) que puede mediar la lipólisis, la termogénesis o ambos procesos en las células grasas (tejido adiposo pardo).
[4] No precisado el subtipo de receptor.
[5] No existe acuerdo unánime respecto a los subtipos de receptores α y β que intervienen en la secreción de renina.
[6] Sudación en las palmas de las manos y en las plantas de los pies ("sudación adrenérgica").

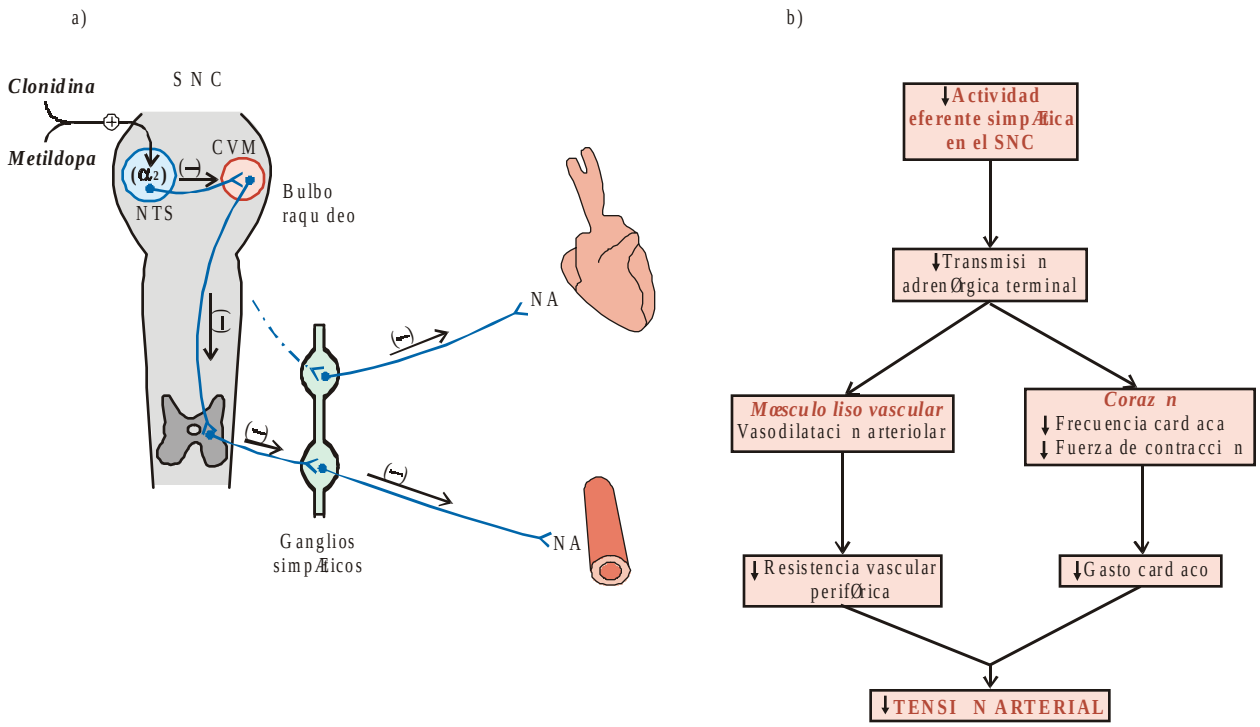


Fig. 6.25. Mecanismo de acción antihipertensivo de los agonistas adrenérgicos α_2 selectivos. a) La clonidina y la metildopa estimulan ⊕ de manera selectiva receptores α_2 possinápticos, localizados en neuronas del núcleo del tracto solitario (NTS), lo que ocasiona disminución ⊖ de la actividad eferente simpática en el SNC (centro vasomotor bulbar-CVM- vías bulboespinales y centros simpáticos espinales); como consecuencia, disminuye ⊖ la transmisión adrenérgica terminal. b) La disminución de la estimulación simpática en la periferia (músculo liso vascular y corazón) reduce la resistencia vascular periférica, el gasto cardíaco y la tensión arterial.

Diferentes ejemplos muestran la coexistencia en un mismo órgano efector de receptores adrenérgicos α y β (tabla 6.3); en la mayoría de estos órganos los efectos mediados por la activación de receptores α son opuestos a los mediados por la estimulación de los β:

– **Músculo liso.** Todos los tipos de músculo liso, excepto el del tracto gastrointestinal, se contraen en respuesta a la estimulación de receptores α adrenérgicos (principalmente los α_1). Por el contrario, todos los tipos de músculo liso se relajan en respuesta a la activación de receptores β adrenérgicos (principalmente los β_2).

- *Músculo liso vascular.* La contracción del músculo liso vascular está mediada por ambos subtipos de receptores α (α_1 y α_2). Los α_1, localizados en los sitios de liberación de la noradrenalina, median la vasoconstricción producida por estimulación nerviosa, mientras que los α_2, localizados en sitios extrasinápticos de la superficie de la fibra muscular, producen vasoconstricción en respuesta a las catecolaminas circulantes. La vasoconstricción arteriolar por activación de receptores alfa produce aumento de la resistencia vascular periférica con la consecuente elevación de la tensión arterial, mientras que la venoconstricción producida por estimulación de estos receptores facilita el retorno venoso y la repleción ventricular durante la diástole.

  La relajación del músculo liso vascular está mediada por receptores β_2. La activación de estos receptores produce vasodilatación en diversos lechos vasculares, lo que aumenta el flujo sanguíneo hacia los tejidos, con disminución de la resistencia vascular periférica y la tensión arterial.

- *Músculo liso gastrointestinal.* El poderoso efecto inhibitorio del sistema simpático sobre el músculo liso gastrointestinal está mediado tanto por receptores α como por receptores β; este es el único tipo de músculo liso donde los α receptores producen relajación. Parte del efecto inhibitorio es causado por la estimulación de receptores α_2 presinápticos (localizados en las terminaciones nerviosas del plexo mientérico) los que inhiben la liberación del neurotransmisor excitatorio acetilcolina; pero también puede ser producido por la activación de receptores α_1 (localizados en las propias células musculares) los que ocasionan hiperpolarización e inhibición de la descarga de potenciales de acción en el músculo liso.

  No se ha identificado aún el subtipo de receptor β (β_1 o β_2) que media la relajación del músculo liso gastrointestinal.

- *Músculo liso bronquial y uterino.* La activación de los receptores β_2 adrenérgicos en el músculo liso de los bronquios produce broncodilatación con

disminución de la resistencia de las vías aéreas, lo cual explica la utilidad que tienen los agonistas β_2 selectivos en el tratamiento de la crisis de asma bronquial. La estimulación de receptores α_1 adrenérgicos en la musculatura lisa bronquial produce broncoconstricción. En el músculo uterino la activación de receptores β_2 inhibe la contracción de la fibra muscular. En el útero grávido la estimulación de estos receptores disminuye el tono (relajación), la amplitud y la frecuencia de las contracciones, lo que constituye en obstetricia la base del uso de agonistas β_2 selectivos para el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino y de otras situaciones relacionadas con la gestación. La activación de receptores α_1 adrenérgicos en el músculo liso uterino estimula su contracción (acción excitadora).

De manera general en el músculo liso, las respuestas dependientes de los receptores α son de tipo estimulante; mientras que las respuestas dependientes de la activación de los receptores β son de tipo inhibidor; sin embargo, este patrón de respuesta no es una regla absoluta. En otros tejidos los receptores α adrenérgicos pueden mediar respuestas de tipo inhibidor y los β respuestas excitatorias:

– **Corazón.** La activación de receptores β_1 cardíacos produce poderosos efectos estimulantes, aumenta la fuerza de contracción sistólica (*acción inotrópica positiva*) y la frecuencia cardíaca (*acción cronotrópica positiva*). Estos efectos aumentan el gasto cardíaco, la presión arterial sistólica y el consumo de oxígeno del miocardio. El estímulo de receptores β_1 en los tejidos de conducción aumenta la velocidad de conducción del impulso cardíaco (*acción dromotrópica positiva*).
– **Células β del páncreas.** La activación de receptores β_2 estimula la secreción de insulina, mientras que la estimulación de los α_2 la inhibe. En el organismo cuando se administran fármacos agonistas que activan ambos subtipos de receptores (ejemplo, adrenalina), la acción que predomina es la inhibidora (acción α_2), por lo que disminuye la secreción de insulina y se favorece la hiperglicemia.
– **Aparato yuxtaglomerular.** La estimulación de receptores β_1 en las células yuxtaglomerulares incrementa la secreción de renina; por el contrario la activación de receptores α_1 la inhibe.
– **Hígado y músculo estriado esquelético.** La activación de receptores β_2 y α_1 en los hepatocitos estimula la conversión de glucógeno en glucosa (glucogenólisis) y la síntesis de glucosa a partir de compuestos no glucídicos (gluconeogénesis). El incremento de estos procesos metabólicos aumenta la salida de glucosa del hígado a la sangre (hiperglicemia) (Fig. 6.26).
En la célula muscular esquelética, la activación de los receptores β_2 también estimula la conversión del glucógeno almacenado en glucosa (glucogenólisis), la que es utilizada para obtener energía (Fig. 6.26).

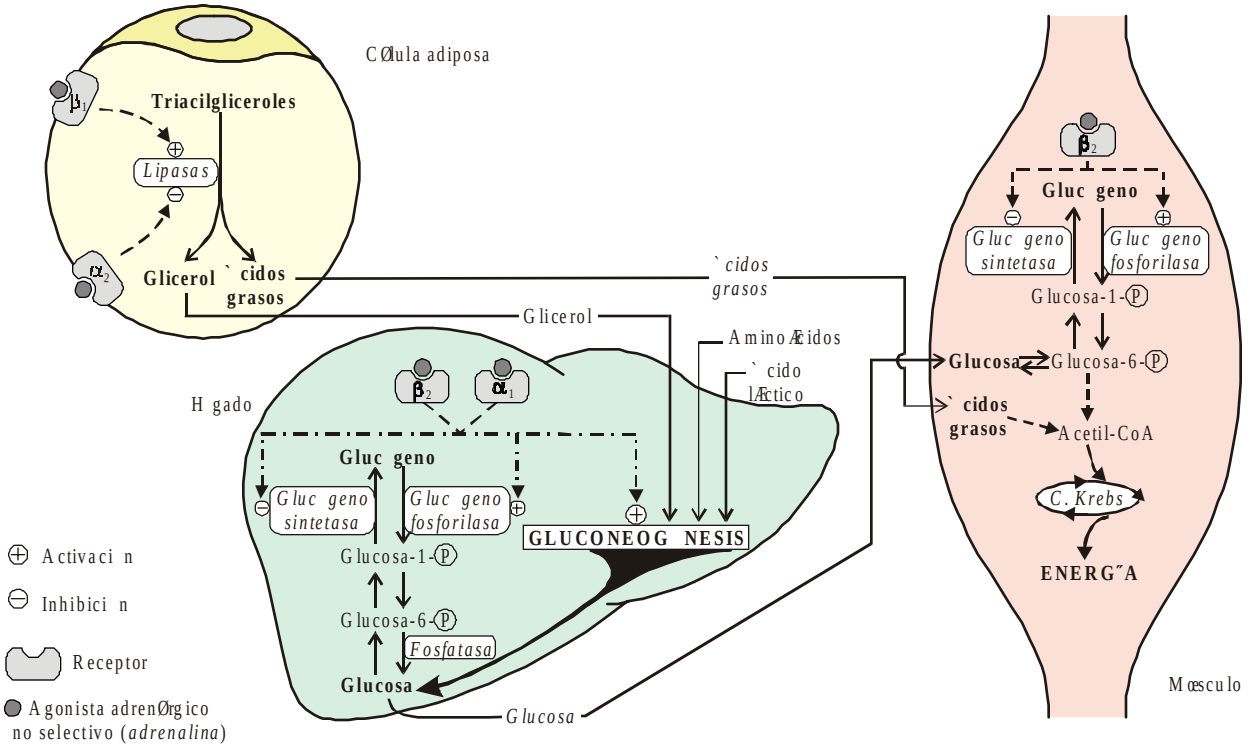


Fig. 6.26. Efectos metabólicos producidos por la activación de receptores adrenérgicos alfa y beta. La activación de receptores β_2 y α_1 en la célula hepática y de receptores β_2 en la célula muscular esquelética incrementa la glucogenólisis por estimulación ⊕ de la enzima glucógeno fosforilasa, e inhibición ⊖ de la enzima glucógeno sintetasa. La activación de receptores β_2 y α_1 en el hígado incrementa también la gluconeogénesis. En la célula adiposa, la activación de receptores β_1 aumenta la lipólisis por estimulación ⊕ de la enzima triacilglicerol lipasa; mientras que la activación de los α_2 la reduce por inhibición ⊖ de dicha enzima.

– **Tejido adiposo.** La activación de receptores β_1 en el adipocito estimula la conversión de triacilgliceroles en ácidos grasos libres y glicerol (lipólisis) (Fig. 6.26); en cambio, el estímulo de los receptores α_2 inhibe la lipólisis. Recientemente se aisló un gen humano que codifica un tercer subtipo de receptor β-adrenérgico (designado β_3), el cual se expresa principalmente en el tejido adiposo pardo (grasa parda), y su función puede estar relacionada con la regulación de la lipólisis y de la termogénesis sin escalofríos (termogénesis química).
La disminución del funcionamiento del receptor adrenérgico β_3 pudiera estar asociada con el deterioro de la lipólisis en la grasa blanca y/o con el deterioro de la termogénesis en la grasa parda, por lo que la función reducida de este receptor quizás esté implicada en el desarrollo de la obesidad.
La mutación del gen que codifica al receptor b_3 se ha encontrado asociada con obesidad abdominal, resistencia a la insulina, comienzo temprano de diabetes mellitus no insulinodependiente y tendencia aumentada a ganar peso en un determinado grupo de pacientes obesos.
Los agonistas del receptor b_3 se encuentran en investigación y pudieran tener utilidad en el tratamiento de la obesidad.

En la tabla 6.3 se exponen las localizaciones de los receptores adrenérgicos y los principales efectos que derivan de su activación.

Agonistas y antagonistas de los receptores adrenérgicos α y β

Los *agonistas adrenérgicos* inducen respuestas similares a las obtenidas por estimulación de fibras posganglionares adrenérgicas, como resultado de la activación de receptores adrenérgicos α y β de las células efectoras autonómicas; a estos agonistas también se les conoce como *aminas simpaticomiméticas* por ser, químicamente, aminas y tener la capacidad de imitar los efectos producidos por la estimulación de los nervios posganglionares simpáticos.

CLASIFICACIÓN DE LOS AGONISTAS ADRENÉRGICOS EN FUNCIÓN DE LA SELECTIVIDAD DE SU ACCIÓN

1. Agonistas no selectivos (α y β):[1] adrenalina, noradrenalina e isoproterenol.
2. Agonistas α_1 selectivos: fenilefrina, nafazolina y oximetazolina.
3. Agonistas α_2 selectivos: clonidina y metildopa.
4. Agonistas β_1 selectivos: dobutamina.
5. Agonistas β_2 selectivos: salbutamol, salmeterol, terbutalina y fenoterol.
6. Agonistas β_3 selectivos: se encuentran en fase experimental (BRL 37344) con el propósito de ser utilizados en el tratamiento de la obesidad.

Los *antagonistas adrenérgicos* se oponen a los efectos producidos por la estimulación de las fibras posganglionares adrenérgicas al bloquear los receptores adrenérgicos α y β de las células efectoras autonómicas, por esta razón se les denomina también *bloqueadores adrenérgicos*.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS EN FUNCIÓN DE LA SELECTIVIDAD DE SU ACCIÓN

1. Antagonistas no selectivos (α y β) o mixtos: labetalol.[2]
2. Antagonistas α no selectivos (α_1 y α_2): fenoxibenzamina, fentolamina, fenotiazinas (clorpromazina), butirofenonas (haloperidol) y derivados ergóticos.[3]
3. Antagonistas α_1 selectivos: prazosina, doxazosina, terazosina y trimazosina.
4. Antagonistas α_2 selectivos: yohimbina.[4]
5. Antagonistas β no selectivos (β_1 y β_2): propranolol, timolol, nadolol, sotalol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, etc.
6. Antagonistas β_1 selectivos: atenolol, acebutolol, metoprolol, esmolol, bisoprolol y celiprolol.
7. Antagonistas β_2 selectivos: butoxamina.[5]

---

[1] De manera general, el orden de potencia agonista de estas catecolaminas es el siguiente:

Receptor	Orden de potencia agonista
α	Adrenalina ≥ noradrenalina > > isoproterenol
β	Isoproterenol > adrenalina ≥ noradrenalina

[2] El labetalol presenta actividad antagonista α_1, β_1 y β_2 y actividad agonista parcial en los receptores β_2.

[3] El término derivados ergóticos incluye a un conjunto de alcaloides naturales (ergotamina, grupo de la ergotoxina,etc.) presentes en el cornezuelo del centeno (producto de un hongo que crece en el centeno y otros granos) y a los derivados semisintéticos de estos alcaloides (dihidroergotamina, grupo de la dihidroergotoxina, bromocriptina, metisergida, etc.).

[4] La yohimbina, probablemente por sus acciones vasodilatadoras, tuvo fama como afrodisíaco y en el pasado se utilizó ampliamente para tratar la disfunción sexual masculina, aunque nunca se demostró con claridad su eficacia se ha renovado el interés por su empleo para el tratamiento de este trastorno, también se ha ensayado su uso en el tratamiento de la neuropatía diabética y de la hipotensión postural.

[5] La butoxamina carece de aplicaciones terapéuticas.

Agonistas adrenérgicos

Asma bronquial. El asma bronquial constituye una de las indicaciones fundamentales de los agonistas adrenérgicos. La adrenalina y el isoproterenol son capaces de suprimir el ataque de asma, al producir broncodilatación por activación de receptores β_2 en el músculo liso bronquial. La adrenalina disminuye también la congestión de la mucosa bronquial por su acción vasoconstrictora, al activar receptores α del músculo liso vascular, sin embargo, estos efectos beneficiosos se acompañan de taquicardia, hipertensión arterial y otras reacciones indeseables por estímulo de receptores β_1 (cardíacos) y α (vasculares), lo que hace difícil el tratamiento de pacientes asmáticos con afecciones cardiovasculares (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, etc.).

Con el descubrimiento de los agonistas selectivos de receptores β_2 (salbutamol, salmeterol, terbutalina, etc.) se dio un paso de avance en el tratamiento de esta afección, pues estos fármacos con dosis habituales producen el efecto deseado (broncodilatación), sin la aparición de los efectos indeseables propios de los agonistas no selectivos (taquicardia, palpitaciones, dolor precordial en pacientes anginosos, hipertensión arterial y arritmias cardíacas).

Descongestión nasal. Los agonistas α-adrenérgicos se utilizan, tanto por vía tópica como oral, en el tratamiento de la congestión nasal que acompaña a la rinitis alérgica o vasomotora, la fiebre del heno, la sinusitis y los catarros agudos. Estos fármacos disminuyen la resistencia al flujo aéreo al reducir el edema de la mucosa nasal (descongestión), y facilitan el drenaje de los senos paranasales por apertura de los orificios de los meatos; estas acciones se deben a la activación de los receptores α_1 adrenérgicos en las venas de los tejidos nasales.

Resulta importante señalar que los receptores α_2 pueden mediar la vasoconstricción de las arteriolas que irrigan la mucosa nasal, y que la constricción intensa de estos vasos puede generar lesión estructural de la mucosa, por esta razón, los agonistas que son selectivos de los receptores α_1 (oximetazolina, nafazolina, fenilefrina, etc.) tienen menor probabilidad de producir lesión de la mucosa nasal.

Una limitación importante del tratamiento con descongestionantes nasales es que el uso continuado de estos da origen a una hiperemia de rebote por vasodilatación, con empeoramiento de los síntomas, lo que lleva al paciente a repetir la administración del fármaco. Los descongestivos orales (fenilefrina, pseudoefedrina, etc.) tienen mucha menor tendencia a producir este fenómeno, sin embargo, presentan un riesgo mayor de ocasionar efectos adversos generales, y deben emplearse con gran precaución en pacientes con hipertensión arterial y en aquellos con hipertrofia prostática benigna, por sus acciones estimulantes α y β.

Reacciones alérgicas. En el *shock* anafiláctico (descenso brusco de la presión arterial, broncoconstricción, edema, pérdida de la conciencia, etc.) y en las reacciones anafilácticas agudas afines, el fármaco de primera elección es la adrenalina. La inyección subcutánea o intramuscular de esta amina simpaticomimética alivia rápidamente las manifestaciones clínicas de la reacción alérgica, por su acción vasoconstrictora (activación de receptores α adrenérgicos) y broncodilatadora (activación de receptores β_2 adrenérgicos). Esta medida terapéutica puede salvar la vida del paciente cuando el edema de la glotis pone en peligro la permeabilidad de las vías respiratorias, o cuando hay hipotensión marcada o *shock*.

Además de sus efectos cardiovasculares, la adrenalina parece activar los receptores β_2 que suprimen la descarga de mediadores químicos como histamina y leucotrienos desde los mastocitos o células cebadas. En el tratamiento de estos procesos alérgicos los antihistamínicos y los glucocorticoides constituyen medidas complementarias, pero la adrenalina continúa siendo la piedra angular del tratamiento.

Shock. Se define como una insuficiencia circulatoria aguda y severa, caracterizada por descenso de la presión arterial acompañado de debilidad, postración, extremidades frías, palidez, sudación y taquicardia. Este cuadro puede ser producido por diversas causas (hemorragia, lesión del miocardio, toxinas bacterianas, alergenos, traumatismos, etc.) pero, independientemente del origen, su denominador común es la reducción del flujo sanguíneo hacia los órganos vitales, debido a un gasto cardíaco insuficiente o a una distribución anormal del flujo sanguíneo periférico que comprometen la oxigenación celular y la vida. Inicialmente se desencadena hiperactividad simpática como consecuencia del estímulo que la hipotensión arterial produce en los barorreceptores carotídeos y aórticos. Si la hiperactividad simpática no compensa de forma rápida el trastorno hemodinámico, repercute gravemente sobre la fisiología celular.

El objetivo fundamental del tratamiento del *shock* consiste en la reanimación cardiovascular rápida, restableciendo la perfusión hística mediante la administración de líquidos y sustancias vasoactivas (Fig. 6.27.). Resulta esencial restablecer de inmediato el volumen intravascular con líquidos intravenosos. Si esta medida no produce estabilización hemodinámica adecuada, es necesario utilizar fármacos vasoactivos (*agonistas adrenérgicos*), para mejorar las anomalías de la presión arterial y la perfusión. Los agonistas de receptores adrenérgicos, al aumentar la resistencia vascular periférica y la contractilidad cardíaca, evitan en ocasiones la entrada a una fase de hipotensión refractaria (*shock* irreversible). En términos generales los *agonistas* α *adrenérgicos* aumentan la resistencia vascular periférica (vasoconstricción por estímulo de receptores α vasculares), mientras que los *agonistas* β *adrenérgicos* aumentan la frecuencia y fuerza de la contracción cardíaca (al activar receptores β_1 cardíacos). En la práctica se han utilizado agonistas con acción selectiva sobre receptores α (ejemplo, fenilefrina); sin embargo, se considera que más utilidad podrían tener los *agonistas adrenérgicos no selectivos*

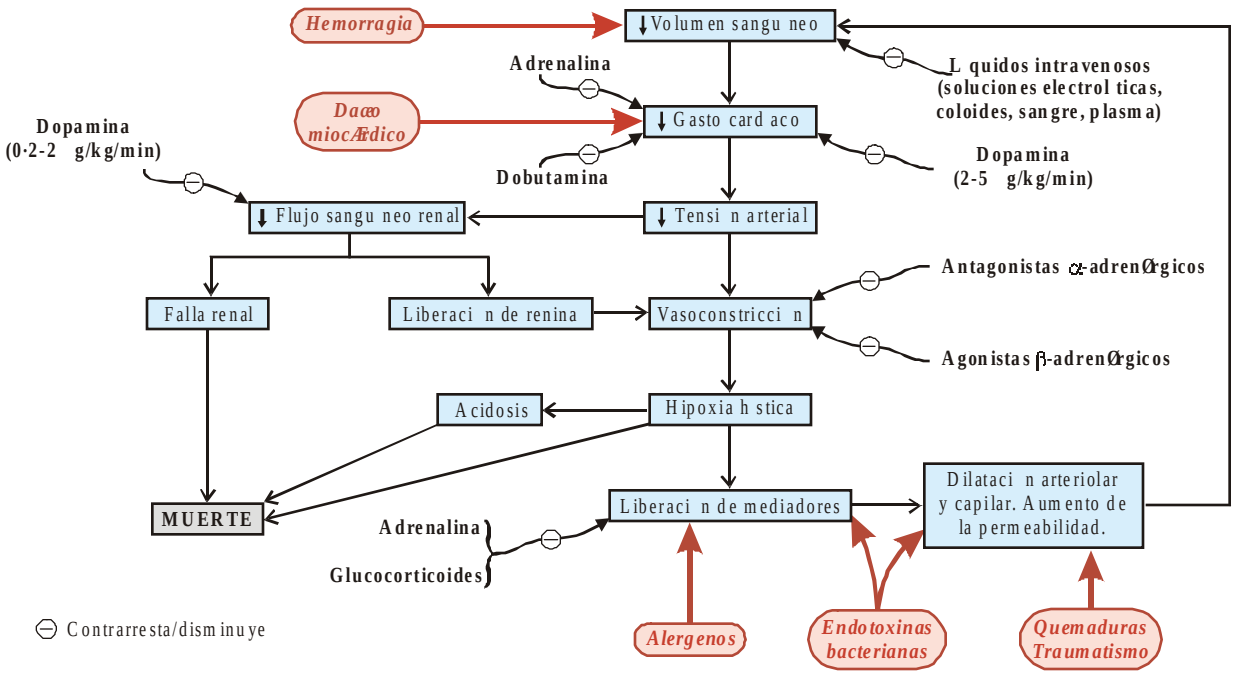


Fig. 6.27. Fisiopatología y tratamiento farmacológico del *shock*.

(adrenalina y noradrenalina) debido a que aumentan tanto la resistencia vascular periférica (acción α) como el gasto cardíaco (acción β).

Si la volemia se reemplaza adecuadamente, la necesidad de la terapéutica vasopresora no es frecuente y no debe constituir una medida de rutina en el *shock*. La restauración de una perfusión arterial normal con el uso de vasoconstrictores (*agonistas α adrenérgicos*) puede contribuir a la irreversibilidad del cuadro, y el uso de estos fármacos queda hoy limitado a una primera fase del proceso. La tendencia del *shock* a la irreversibilidad se evita con el empleo de fármacos vasodilatadores que contrarrestan la excesiva hiperactividad simpática refleja y mejoran el riego de los tejidos. Se han utilizado diferentes fármacos adrenérgicos con acción vasodilatadora: *antagonistas α adrenérgicos* (fenoxibenzamina y fentolamina) que antagonizan el efecto α_1 vasoconstrictor de las catecolaminas endógenas; *agonistas β adrenérgicos* (ejemplo, isoproterenol), que al activar receptores vasculares β_2 ocasionan vasodilatación.

La *dopamina* es un agonista adrenérgico de gran utilidad en el tratamiento del *shock* y algunos autores plantean que es la amina simpaticomimética de elección en el tratamiento de esta afección. Sus acciones hemodinámicas son complejas y se explican más adelante (ver aplicaciones terapéuticas de agonistas dopaminérgicos).

La *dobutamina* es otro agonista adrenérgico con acciones farmacológicas complejas mediadas por sus estereoisómeros. En los estados de *shock* está indicada, principalmente, si el índice cardíaco es bajo en relación con el deseado para el aporte de oxígeno (descompensación cardíaca), como sucede en el *shock cardiogénico* debido al infarto del miocardio. La dobutamina aumenta la contractilidad miocárdica (acción β_1) y por consiguiente el gasto cardíaco, con poco aumento de la frecuencia cardíaca. En los pacientes con *shock* cardiogénico, la asociación de dobutamina y dopamina parece dar mejores resultados que cada uno de los fármacos por separado.

En el tratamiento del *shock* no parece ser tan importante el agente farmacológico que se usa, sino su empleo en el momento oportuno y en la dosis adecuada. La respuesta del paciente dictará lo que deba hacerse, es decir, el empleo de los fármacos dependerá del predominio de los signos clínicos y de la valoración de sus ventajas e inconvenientes.

Hipertensión arterial. Los agonistas α_2 adrenérgicos (clonidina, metildopa, etc.) se utilizan en el tratamiento de la hipertensión arterial debido a que estimulan de manera selectiva receptores α_2 possinápticos inhibitorios en el SNC (núcleo del tracto solitario), esto disminuye la salida de señales adrenérgicas hacia el sistema nervioso simpático periférico. La disminución de las eferencias simpáticas produce vasodilatación arteriolar y reducción de la frecuencia cardíaca, así como de la contractilidad miocárdica; estas acciones explican la disminución de la presión arterial que producen estos medicamentos (Fig. 6.25).

Usos en obstetricia. En la mujer embarazada, los agonistas β_2 selectivos (fenoterol, ritodrina, etc.), disminuyen el tono y las contracciones uterinas durante el parto (acción tocolítica) por activación de receptores β_2 adrenérgicos. La acción depresora uterina es de utilidad en las situaciones siguientes: amenaza de parto pretérmino, amenaza de aborto, contractilidad uterina excesiva durante el parto que puede ser perjudicial para la madre y el feto, sufrimiento fetal por dicha hipercontractilidad o por otras

causas en las que la inhibición de las contracciones y del tono uterino mejora la circulación placentaria, hasta que pueda extraerse el feto mediante la operación cesárea, operaciones obstétricas e intervenciones quirúrgicas durante el embarazo.

Usos oftalmológicos. La aplicación local de aminas simpaticomiméticas (ejemplo, fenilefrina y adrenalina) en las conjuntivas permite el examen adecuado del fondo del ojo, debido a la producción de midriasis (dilatación de la pupila) por activación de receptores α_1 adrenérgicos en el músculo radial del iris; por esta misma razón, pueden también utilizarse para prevenir la formación de adherencias (sinequias) entre el iris y el cristalino en las uveítis (inflamación de la úvea). Los agonistas adrenérgicos, a diferencia de los agonistas y antagonistas muscarínicos, tienen la ventaja de no producir cicloplejía (bloqueo del reflejo de la acomodación); sin embargo, existe un pequeño riesgo de inducir un ataque de glaucoma agudo o de ángulo estrecho en pacientes susceptibles, debido a la producción de midriasis. Todo lo contrario sucede en el glaucoma de ángulo abierto, en el cual estos fármacos pueden ser de utilidad al reducir la presión intraocular (ver aplicaciones terapéuticas de los agonistas colinérgicos muscarínicos en glaucoma).

Antagonistas adrenérgicos

Hipertensión arterial. Una aplicación importante de los antagonistas adrenérgicos es el tratamiento de la hipertensión arterial. Los *antagonistas* α *adrenérgicos no selectivos* (ejemplo, fentolamina), al bloquear receptores α vasculares (α_1 y α_2 possinápticos) producen vasodilatación arteriolar, disminución de la resistencia vascular periférica y descenso de la tensión arterial. A este efecto, con frecuencia se le desarrolla tolerancia porque estos fármacos bloquean también receptores α_2 presinápticos inhibitorios en las terminaciones posganglionares simpáticas. El bloqueo de estos receptores incrementa la liberación de noradrenalina, la cual estimula receptores β_1 cardíacos (incremento de la frecuencia cardíaca) y receptores β_1 renales (aumento de la secreción de renina), ambos mecanismos tienden a elevar las cifras tensionales y explican la aparición de tolerancia al efecto antihipertensivo.

Como efecto colateral la fentolamina puede producir diarreas, que se explican porque al quedar bloqueados los receptores α_2 presinápticos, inhibidores de la liberación de acetilcolina en las terminaciones posganglionares parasimpáticas, se producirá un aumento en la liberación de este neurotransmisor, el que será responsable del incremento del tono y la motilidad intestinal.

Los *antagonistas* α *adrenérgicos selectivos*, como la prazosina, permiten obtener el efecto antihipertensivo con menor desarrollo de tolerancia y menos efectos indeseables. La prazosina es un antagonista muy potente y selectivo de receptores α_1 adrenérgicos, y su efecto antihipertensivo se debe al bloqueo de estos receptores en arterias y venas, lo que ocasiona disminución de la resistencia vascular periférica y del retorno venoso. Como la prazosina tiene poco o ningún efecto de bloqueo en los receptores α_2, no promueve la liberación de noradrenalina desde las terminaciones simpáticas en el corazón y riñón, por lo que se desarrolla menos tolerancia a su efecto antihipertensivo. La selectividad del antagonismo también explica que no aparezcan efectos adversos colaterales por bloqueo de receptores α_2 presinápticos en las terminaciones posganglionares parasimpáticas.

Los *antagonistas* β *adrenérgicos* (β bloqueadores) son fármacos muy eficaces en el tratamiento de la hipertensión arterial. El efecto antihipertensivo de estos medicamentos se produce por un mecanismo complejo que incluye: reducción del gasto cardíaco (por bloqueo de receptores β_1 cardíacos), reducción de la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares (por bloqueo de receptores β_1), reducción de la liberación de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas adrenérgicas (por bloqueo de receptores β_2 presinápticos facilitadores) y reducción de la actividad simpática por acción sobre el SNC. Los β *bloqueadores no selectivos* (ejemplo, propranolol) están contraindicados en pacientes hipertensos con asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica debido a que, al ser antagonistas inespecíficos, bloquean receptores β_2 bronquiales e impiden el efecto broncodilatador mediado por estos; como consecuencia predominan anormalmente los efectos broncoconstrictores mediados por otros receptores (α adrenérgicos, muscarínicos, histaminérgicos H_1, etc.), que pueden ser los responsables de desencadenar o agravar un broncospasmo en estos pacientes. Aunque los bloqueadores selectivos β_1 (ejemplo, atenolol) presentan la ventaja teórica de que no aumentan (debido a su mayor selectividad) la resistencia de las vías aéreas, las dosis utilizadas en la hipertensión arterial pueden producir broncospasmo; por ello, no se recomienda su uso en pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los β bloqueadores no selectivos también están contraindicados en pacientes hipertensos con diabetes mellitus insulinodependiente, ya que retardan la recuperación de la hipoglicemia en estos pacientes por bloqueo de receptores β_2 hepáticos mediadores de la glucogenólisis. En estos casos, se debe utilizar con precaución un antagonista β_1 selectivo, puesto que estos fármacos tienden menos a retardar la recuperación de la hipoglicemia. Todos los β bloqueadores enmascaran la taquicardia (bloqueo de receptores β_1) que se observa típicamente con la hipoglicemia, lo cual niega al paciente un importante signo de advertencia. Aunque los agonistas β adrenérgicos potencian la secreción de insulina, el bloqueo de receptores β_2 solo afecta rara vez la liberación de esta hormona.

Angina de pecho. Los antagonistas β adrenérgicos son eficaces para reducir la gravedad y frecuencia de los ataques de angina de pecho inducida por el esfuerzo. El efecto beneficioso de estos fármacos se atribuye principalmente a la disminución del consumo de oxígeno por el miocardio, como consecuencia de la reducción de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad miocárdica y de la tensión arterial, debido al bloqueo de receptores β_1 cardíacos.

Hiperplasia prostática benigna. Los antagonistas adrenérgicos α_1 selectivos (doxazosina, terazosina, etc.) tienen utilidad en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, ya que reducen la resistencia al flujo de orina hacia el exterior, lo cual mejora el vaciamiento vesical alterado por la obstrucción prostática; este efecto se produce por la relajación del músculo liso del trígono de la vejiga, de la cápsula prostática y de la uretra prostática, debido al bloqueo de receptores α_1 localizados en estas estructuras.

Glaucoma de ángulo abierto. Los β bloqueadores disminuyen la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto (ver aplicaciones terapéuticas de los agonistas colinérgicos muscarínicos en glaucoma).

Receptores dopaminérgicos

La dopamina, además de ser la precursora de la noradrenalina, se comporta como un neurotransmisor independiente en diversos sitios del sistema nervioso, tanto central como periférico, y sus efectos son mediados por una familia de proteínas denominadas receptores dopaminérgicos.

Dos tipos de receptores de dopamina fueron inicialmente identificados mediante técnicas farmacológicas y bioquímicas: receptores D_1, asociados con la activación de la enzima adenilciclasa y receptores D_2, asociados con la inhibición de dicha enzima. La aplicación reciente de la genética molecular al estudio de estos receptores ha revelado subtipos adicionales (D_1, D_2, D_3, D_4 y D_5) que pueden ser agrupados, sobre la base de sus propiedades farmacológicas y estructurales, en 2 familias diferentes (D_1 y D_2) (Fig. 6.28). La *familia* D_1 incluye los subtipos **D_1 y D_5;** mientras que la *familia* D_2 comprende los subtipos **D_2, D_3 y D_4**, todos ellos pertenecen a la superfamilia de receptores de membrana acoplados a proteínas G (tipo 2 o metabotrópicos).

Receptores dopaminérgicos en el SNC

Salvo excepciones, en general, los receptores D_1 predominan sobre los D_2 en todo el cerebro; ambos subtipos se localizan en áreas que reciben abundante inervación dopaminérgica (cuerpo estriado, sistema límbico y tálamo). En la hipófisis anterior solo existen receptores D_2. El receptor D_3 se localiza preferentemente en estructuras límbicas (núcleo *accumbens* y tubérculo olfatorio), pero su número es escaso en el cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen). Los receptores D_4 y D_5 son en gran medida extraestriatales, se localizan principalmente en diversas áreas corticales que reciben abundante inervación dopaminérgica, y en el sistema límbico. Los receptores D_4 presentan un gran polimorfismo en humanos y son de gran inter

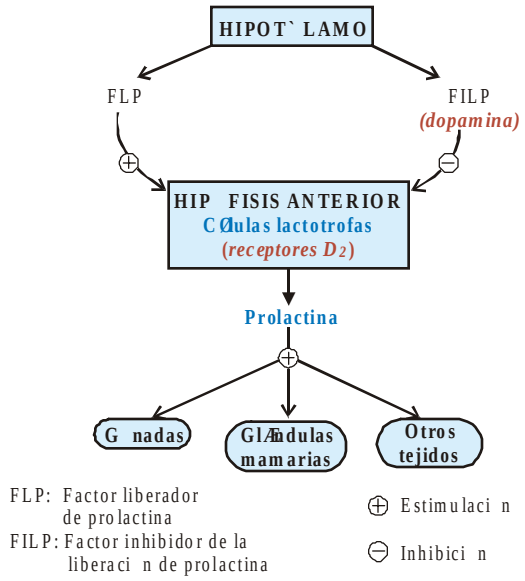


Fig. 6.29. Secreción de prolactina.

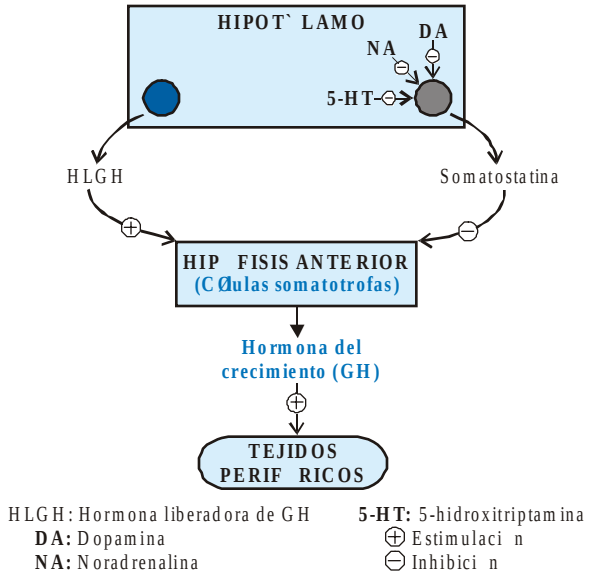


Fig. 6.30. Secreción de hormona del crecimiento.

hormona del crecimiento al inhibir la secreción hipotalámica de somatostatina. Por este motivo, en *condiciones normales*, los agonistas dopaminérgicos *incrementan la secreción de GH* por las células somatotrofas de la adenohipófisis; sin embargo, en pacientes con tumores hipofisarios que producen *acromegalia*, los agonistas dopaminérgicos *reducen la secreción de la hormona del crecimiento*; este efecto aparentemente paradójico se debe a que las propias células tumorales poseen receptores D_2 inhibitorios que, al ser activados, producen inhibición de la liberación de GH (ver aplicaciones terapéuticas de los agonistas dopaminérgicos en acromegalia).

3. *Fisiología de los ganglios basales*. La función normal de los ganglios basales (inhibición del tono muscular e integración y regulación de la actividad motora) requiere un equilibrio funcional entre la acción excitadora de la acetilcolina y la acción inhibidora de la dopamina; esta última es el resultado de la activación de los receptores D_2 localizados en neuronas del cuerpo estriado (interneuronas estriatales colinérgicas). Con el bloqueo de estos receptores el cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen) queda liberado de la influencia inhibidora de la dopamina, lo que origina movimientos involuntarios (discinesias), aumento del tono muscular (rigidez) y trastornos de la postura. Por su parte, la acción excitadora de la acetilcolina sobre el putamen y el núcleo caudado está mediada por receptores colinérgicos muscarínicos. Se han identificado 5 subtipos de receptores muscarínicos, de los cuales 4 se localizan en el cuerpo estriado, cada uno con una distribución diferente. No se precisa aún el subtipo de receptor muscarínico que media la respuesta a la acelticolina liberada por las interneuronas estriatales colinérgicas. En condiciones normales, la acción excitadora de la acetilcolina es contrarrestada por la dopamina; se cree que la dopamina liberada por la vía nigroestriada inhibe, por activación de receptores D_2, las interneuronas estriatales colinérgicas que liberan acetilcolina para frenar la actividad de este neurotransmisor (Fig. 6.31). Se supone que el déficit de secreción de dopamina en el núcleo caudado y putamen produzca una actividad excesiva de estas interneuronas (predominio de la influencia colinérgica excitatoria sobre el cuerpo estriado), lo que origina los trastornos extrapiramidales antes señalados (trastornos de los movimientos, del tono muscular y de la postura).
4. *Vómito*. A ambos lados del suelo del 4to. ventrículo, cerca del área postrema, existe una pequeña zona quimiorreceptora cuya activación por sustancias de naturaleza química muy diversa provoca vómito; por esta razón se le denomina *zona quimiorreceptora "gatillo"* (ZQG) (figura 6.32). Como la barrera hematoencefálica está muy poco desarrollada en el área postrema, la ZQG es fácilmente accesible a sustancias eméticas y antieméticas que se encuentran en la circulación y que no pueden difundir a través de barreras lipídicas (Fig. 6.32). Diferentes sustancias transmisoras, en especial dopamina y serotonina, actúan como mediadores de las señales eméticas al interactuar con receptores específicos en estructuras que participan en la producción del vómito (ZQG, núcleo del tracto solitario, etcétera). La dopamina, al activar receptores D_2 en la ZQG y en el núcleo del tracto solitario, actúa como un importante mediador de señales eméticas. La activación de los receptores D_2 localizados en la ZQG desencadena la estimulación de la vía que conecta esta región con el centro del vómito, el cual integra la serie completa de movimientos que constituyen la emesis (Fig. 6.32).

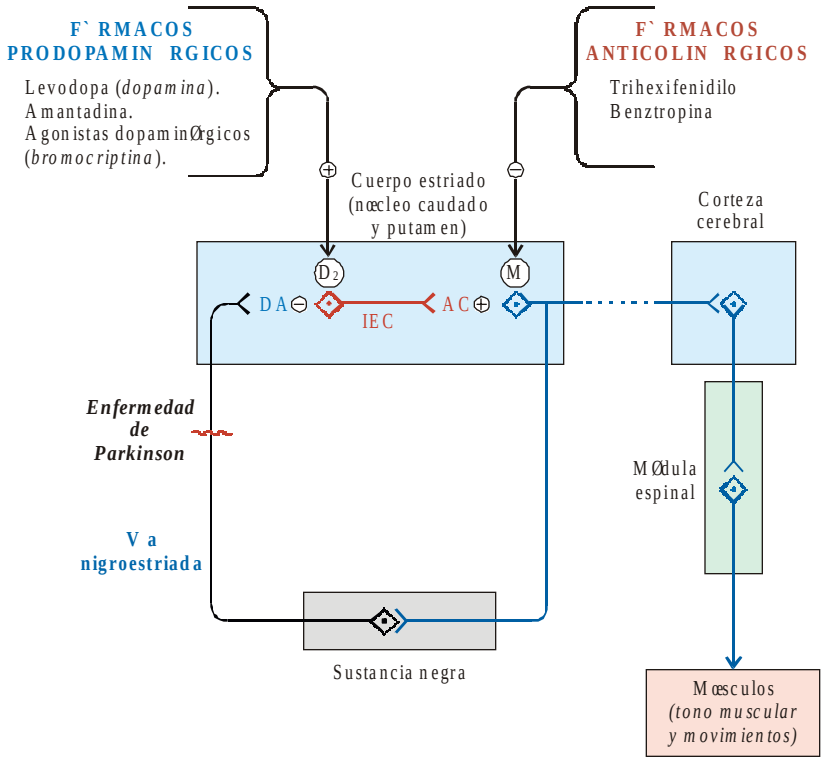


Fig. 6.31. Organización simplificada del sistema motor extrapiramidal y mecanismo de acción de los fármacos empleados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La dopamina (DA) liberada desde las terminaciones nerviosas de la vía nigroestriada inhibe ⊖, por activación de receptores D_2, las interneuronas estriatales colinérgicas (IEC) que liberan acetilcolina, lo que disminuye la acción excitadora ⊕ de este neurotransmisor en el cuerpo estriado. La deficiencia de dopamina en el núcleo caudado y putamen, debido a la degeneración (~) de la vía nigroestriada (enfermedad de Parkinson), conduce al incremento de la actividad colinérgica excitatoria, lo que origina trastornos del tono muscular, de los movimientos y de la postura. Los fármacos prodopaminérgicos aumentan la actividad dopaminérgica inhibitoria por estímulo ⊕, directo o indirecto, de los receptores D_2 possinápticos localizados en las IEC. Por su parte, los fármacos anticolinérgicos disminuyen la actividad colinérgica excitatoria mediante el bloqueo ⊖ de los receptores colinérgicos muscarínicos M presentes en el cuerpo estriado.

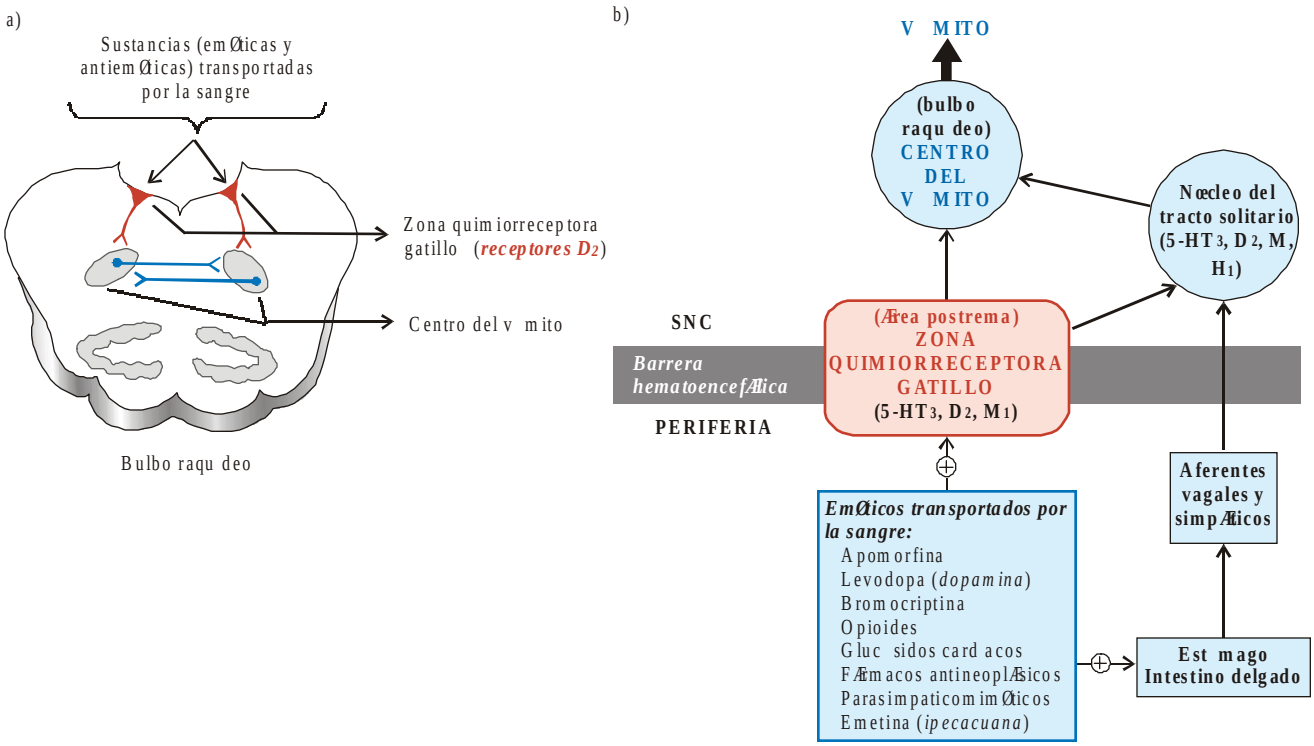


Fig. 6.32. Mecanismo del vómito y centros respectivos. a) Localización del centro del vómito y de la zona quimiorreceptora "gatillo" en el bulbo raquídeo. b) Modo de acción de los fármacos que producen vómito. Algunos medicamentos producen vómito no solo por acción directa sobre la ZQG, sino indirectamente por irritación ⊕ de la mucosa gastrointestinal, que por vía refleja (aferentes vagales y simpáticos) ocasiona la estimulación del centro del vómito. Los fármacos eméticos estimulan la ZQG mediante la activiación ⊕ de receptores específicos (D_2, M_1, 5-HT_3).

Entre los fármacos que inducen vómito por activación de receptores D_2 en la ZQG se destacan los *agonistas dopaminérgicos*: apomorfina, levodopa (al convertirse en *dopamina*), bromocriptina y demás derivados ergóticos. La ZQG también puede ser estimulada por otros medicamentos (opioides, digitálicos, teofilina, salicilatos, ipecacuana y antineoplásicos) mediante la activación de receptores apropiados (D_2, serotoninérgicos $5HT_3$, muscarínicos M_1). Algunos de estos medicamentos estimulan la ZQG, no solo de manera directa, sino también indirectamente, al activar en la mucosa gastrointestinal la liberación de sustancias endógenas (péptidos opioides y serotonina) que pueden llegar al área postrema por vía sanguínea (Fig. 6.32).

5. *Fisiopatología de los trastornos psicóticos*. Aún se admite la posibilidad de que la *hiperactividad dopaminérgica* en ciertas estructuras del SNC (sistema mesolímbico) sea la responsable de algunas manifestaciones clínicas (alucinaciones, delirios e hiperactividad) de los pacientes con enfermedades psicóticas (Fig. 6.33). Esta hipótesis dopaminérgica se basa en que los fármacos activadores de receptores dopaminérgicos D_2 localizados en estructuras límbicas (amígdala, núcleo *accumbens*, núcleo septal lateral, tubérculo olfatorio) agravan reacciones psicóticas; mientras que los fármacos que bloquean dichos receptores mejoran las manifestaciones clínicas de la enfermedad psicótica; sin embargo, también se admite que la hiperactividad dopaminérgica no parece tener carácter absoluto, sino más bien relativo, ya que en los pacientes psicóticos no se ha podido demostrar de forma constante un aumento en la concentración o velocidad de recambio de la dopamina cerebral ni un aumento claro y mantenido de los receptores dopaminérgicos.

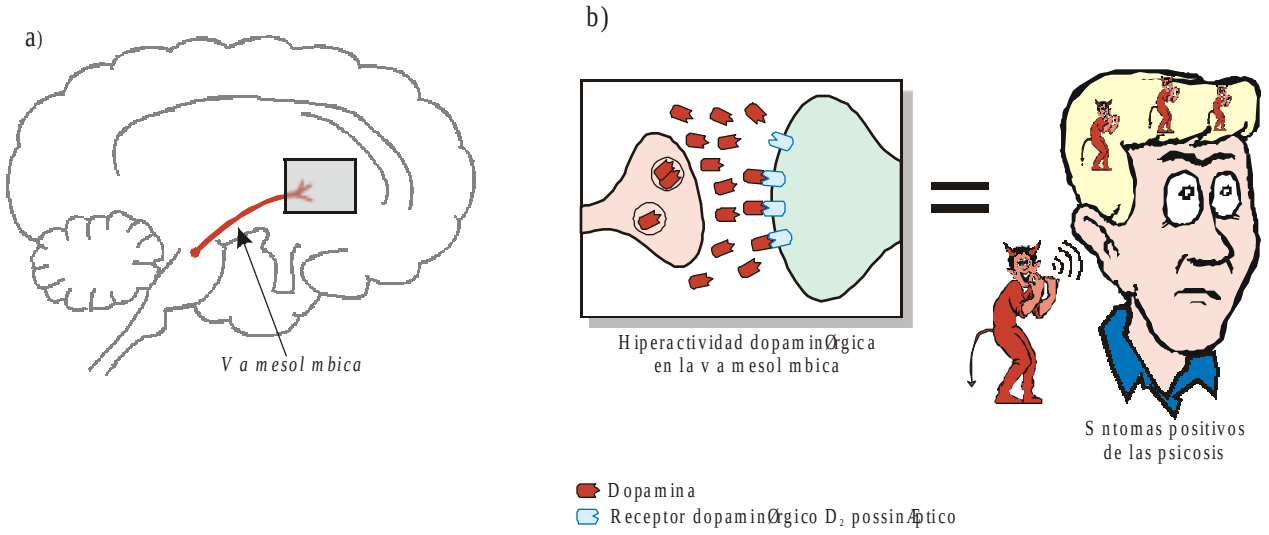
Receptores dopaminérgicos periféricos

En la periferia existen también receptores dopaminérgicos, su presencia fue reconocida al estudiar las acciones periféricas de la dopamina (vasodilatación de la arteria renal) que no eran inducidas ni bloqueadas por fármacos adrenérgicos, en cambio eran antagonizadas por fármacos que se comportaban como antagonistas de receptores dopaminérgicos en el SNC.

Los efectos periféricos de la dopamina están mediados, principalmente, por receptores D_1 (*possinápticos*), los que se localizan en la *fibra muscular lisa de algunos vasos sanguíneos* (renales, mesentéricos y coronarios), y su activación produce vasodilatación.

Los receptores D_2 (*presinápticos*) también median las acciones de la dopamina en la periferia, se localizan en gran medida en las *terminaciones simpáticas posganglionares* de algunos órganos: aparato cardiovascular (fibras simpáticas del corazón, vasos renales y mesentéricos), conducto deferente y bazo. La activación de estos receptores presinápticos (heterorreceptores) produce inhibición de la liberación de noradrenalina (Fig. 6.11) y por tanto reducción indirecta de la actividad simpática. Este efecto ha sido ampliamente estudiado con fines terapéuticos, para controlar la hipertensión arterial o aliviar la insuficiencia cardíaca congestiva.

En los *ganglios autónomos* existen receptores dopaminérgicos que al ser estimulados producen hiperpolarización de la neurona posganglionar (generación del potencial



Fuente: Modificado del Psychopharmacology of antipsychotics. Stephenol M., 1999.

Fig. 6. 33. Hiperactividad dopaminérgica en las enfermedades psicóticas. a) Sistema dopaminérgico mesolímbico. La vía mesolímbica nace en el mesencéfalo y se distribuye por áreas del sistema límbico (núcleo *accumbens*, núcleo central de la amígdala, tubérculo olfatorio y núcleo septal lateral). b) Hipótesis dopaminérgica de las psicosis. La hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico da origen a los síntomas positivos de las psicosis (alucinaciones, delirios, agitación, agresividad e ideación paranoide).

possináptico inhibitorio) y, por lo tanto, deprimen la transmisión a través del ganglio. La activación de estos receptores constituye una *vía moduladora de la neurotransmisión* ganglionar (Fig. 6.34).

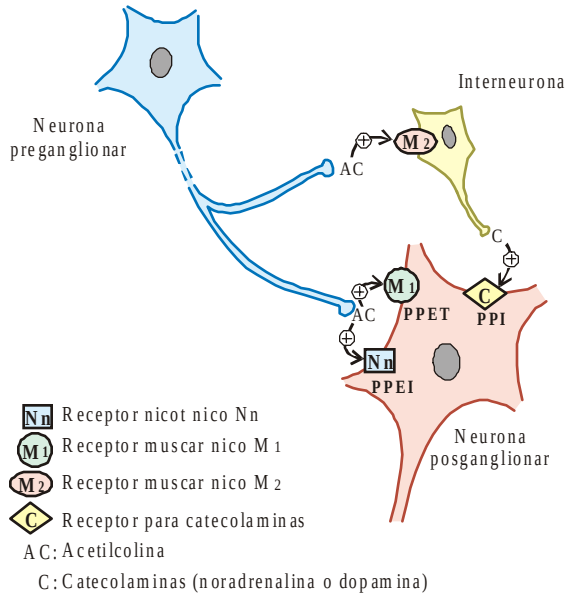


Fig. 6.34. Neurotransmisión ganglionar. El impulso nervioso en la neurona preganglionar provoca liberación de acetilcolina, este neurotransmisor estimula receptores nicotínicos Nn (vía principal de la neurotransmisión) y receptores muscarínicos M_1 (vía secundaria de la transmisión), localizados en la membrana de la neurona posganglionar. La activación de los receptores Nn da lugar a la generación del potencial possináptico excitatorio inicial (PPEI) y la activación de los receptores M_1 a la generación del potencial possináptico excitatorio tardío (PPET). La AC liberada en la terminación preganglionar puede también activar receptores muscarínicos M_2, localizados en interneuronas que contienen catecolaminas, lo cual estimula la liberación de noradrenalina o dopamina. La catecolamina liberada por la interneurona produce hiperpolarización (potencial possináptico inhibidor-PPI-) de la neurona posganglionar al interactuar con receptores para catecolaminas, y deprime la transmisión ganglionar (vía moduladora de la neurotransmisión).

Los receptores dopaminérgicos del *estómago*, al parecer, median la inhibición de la motilidad gástrica que se produce durante la náusea y el vómito, además pueden constituir un sitio de acción de los antagonistas antieméticos del receptor de dopamina. Estos receptores participan también en los reflejos que culminan en la relajación de la porción superior del estómago y retraso del vaciamiento gástrico por efecto de la distensión gástrica causada por los alimentos, lo cual constituye la base para el empleo de antagonistas de la dopamina como agentes procinéticos (ver tratamiento de la hipomotilidad gástrica).

Agonistas y antagonistas dopaminérgicos

En la práctica no se encuentran agonistas plenamente selectivos de un tipo u otro de receptor dopaminérgico, no obstante, la propia dopamina, la apomorfina y los derivados del ergot (ergotamina, bromocriptina, etc.) presentan mayor potencia agonista sobre la familia de receptores D_2 (tabla 6.4).

Los principales antagonistas dopaminérgicos pertenecen a los grupos de fármacos denominados en conjunto *antipsicóticos*:

1. Fenotiazinas: clorpromazina, trifluoperazina, tioridazina.
2. Butirofenonas: haloperidol, droperidol, espiperona.
3. Tioxantenos: tiotixeno.
4. Dibenzepinas: clozapina.
5. Benzamidas: sulpirida.

El grupo de las benzamidas incluye también a la metoclopramida, un antagonista dopaminérgico que no presenta efectos antipsicóticos, pero tiene gran utilidad clínica como fármaco antiemético y procinético. La selectividad del antagonismo de algunos de estos fármacos se muestra en la tabla 6.4.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Agonistas dopaminérgicos

Shock e insuficiencia cardíaca. La dopamina es de gran utilidad en el tratamiento del *shock* y la insuficiencia cardíaca congestiva grave, sus acciones hemodinámicas son complejas y se encuentran mediadas por varios tipos de receptores. Este fármaco se administra en infusión endovenosa continua y sus efectos dependen de la dosis utilizada (Fig. 6.27).

En *dosis bajas* (0,2-2 µg/kg/min), la dopamina estimula principalmente receptores dopaminérgicos D_1 vasculares y produce vasodilatación renal, mesentérica y coronaria; la vasodilatación renal aumenta el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y la excreción de sodio. Estas dosis son las que se utilizan para inducir la diuresis (por ejemplo, en los estados de bajo gasto cardíaco asociados con deterioro de la función renal, como en el *shock* cardiogénico y el *shock* hipovolémico).

En *dosis intermedia* (2-5 µg/kg/min), la dopamina ejerce un efecto inotrópico positivo sobre el miocardio, al estimular los receptores β_1 cardíacos; el resultado es un aumento de la contractilidad y del gasto cardíaco. Estas dosis son utilizadas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

En *dosis altas* (>10 µg/kg/min), la dopamina activa también los receptores vasculares α_1 adrenérgicos, y produce vasoconstricción; el resultado es un aumento de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Estas dosis son las que se utilizan en pacientes con hipotensión y *shock* que amenaza la vida, pero en estos casos la administración de dopamina irá siempre precedida de una reposición adecuada de la volemia, de lo contrario el gasto cardíaco y el flujo renal no aumentan, y pudiera producirse una vasoconstricción excesiva y necrosis hística.

Tabla 6.4. Receptores dopaminérgicos en el sistema nervioso central

Distribución	Funciones	Familia D_1		Familia D_2		
		D_1	D_5	D_2	D_3	D_4
Corteza cerebral	Reacción de atención y de vigilia (reacción de despertar)	++	-	++	-	-
Sistema límbico	Control de la conducta y de las manifestaciones afectivas (emociones)	+++	-	+++	+	+
Ganglios basales	Control motor	++	+	+++	+	+
Hipotálamo	Control endocrino y autonómico	++	+	-	-	-
Hipófisis anterior	Control endocrino	-	-	+++	-	-
Efectos		Principalmente inhibición possináptica		Inhibición pre y possináptica Estimulación / Inhibición de la liberación de hormonas		
Familia de receptores		Receptores acoplados a proteínas G (metabotrópicos)				
Agonistas	Dopamina	+ (potencia baja)		+ (potencia alta)		
	Ergotamina	+ (potencia baja)		+ (potencia alta)		
	Apomorfina	AP (potencia baja)		+ (potencia alta)		
	Bromocriptina	AP (potencia baja)		+ (potencia alta)		
Antagonistas	Clorpromazina	+	+	+++	+++	+
	Haloperidol	++	+	+++	+++	+++
	Espiperona	-	-	+++	+++	+++
	Sulpirida	-	-	+++	++	-
	Clozapina	+	+	+	+	++

Leyenda: AP: agonista parcial.

Síndrome de Parkinson. Entre las enfermedades del sistema extrapiramidal, la más frecuente es el síndrome de Parkinson (parkinsonismo), caracterizado por lentitud y pobreza de los movimientos intencionales, temblor al reposo, rigidez muscular e inestabilidad postural. Este cuadro puede ser producido por múltiples causas (fármacos, infecciones, tóxicos, accidentes cerebrovasculares, traumatismos, tumores cerebrales, etc.); pero en la mayoría de los casos se desconoce su causa (parkinsonismo idiopático o enfermedad de Parkinson). En todas las formas de parkinsonismo, independientemente de la causa, el denominador común es el déficit dopaminérgico en el cuerpo estriado.

En el cuerpo estriado, en condiciones normales, existe un equilibrio funcional (Fig. 6.35) entre los efectos excitatorios de la acetilcolina (mediados por receptores muscarínicos) y los efectos inhibitorios de la dopamina (mediados por receptores D_2). La *enfermedad de Parkinson*, forma más común de parkinsonismo, es producida por una degeneración de las neuronas dopaminérgicas, que van desde la sustancia negra hasta el cuerpo estriado (*vía nigroestriada*), lo que explica la reducción de los niveles de dopamina en este último (Fig. 6.31). Como consecuencia se produce un predominio colinérgico excitatorio y se altera el equilibrio fisiológico entre ambos neurotransmisores (*estado hipodopaminérgico-hipercolinérgico*) (Fig.6.35); por lo tanto, el objetivo del tratamiento farmacológico de esta enfermedad será restablecer el equilibrio hacia la normalidad mediante fármacos que incrementan la actividad dopaminérgica (agonistas dopaminérgicos, levodopa) o por medio de fármacos que reduzcan la actividad colinérgica (agentes anticolinérgicos) (Fig. 6.35).

En el orden práctico se le confiere también gran importancia al *parkinsonismo producido por medicamentos*, por la gran frecuencia conque este cuadro se observa en pacientes que llevan tratamiento con fármacos que agotan las reservas presinápticas de dopamina (reserpina), o con fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos D_2 (antipsicóticos y antieméticos). Estos fármacos pueden causar un síndrome parkinsoniano no diferenciable clínicamente de la enfermedad de Parkinson y su tratamiento, de forma general, se basa en el empleo de *fármacos anticolinérgicos.*

Acromegalia. Más del 90 % de los casos de acromegalia son causados por tumores de células somatotrofas de la adenohipófisis (Fig. 6.36); se caracteriza principalmente por desarrollo exagerado de las porciones terminales del esqueleto, desarrollo excesivo de las vísceras (esplacnomegalia) y trastornos metabólicos. El tratamiento de elección es la

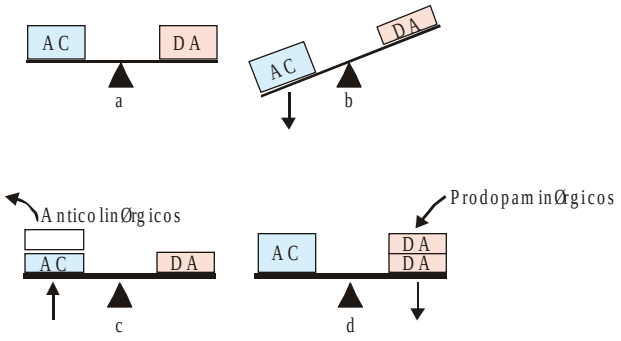


Fig. 6.35. Fisiopatología del síndrome de Parkinson y modo general de acción de los fármacos antiparkinsonianos. a) Condiciones fisiológicas. Equilibrio funcional entre los efectos excitadores de la acetilcolina y los efectos inhibidores de la dopamina. b) Síndrome de Parkinson. La disminución de los niveles de dopamina ocasiona un predominio colinérgico excitatorio (estado hipodopaminérgico-hipercolinérgico). c) y d) Reestablecimiento del equilibrio funcional. Este se logra mediante fármacos que reducen la actividad colinérgica (agentes anticolinérgicos) o de fármacos que incrementan la actividad dopaminérgica (agentes prodopaminérgicos).

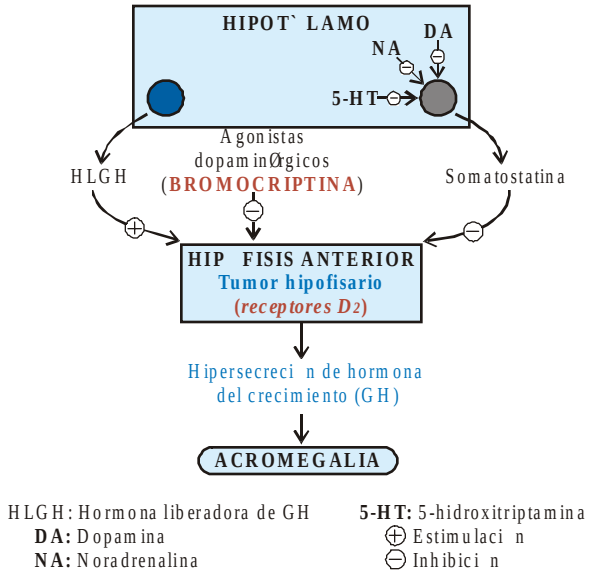


Fig. 6.36. Agonistas dopaminérgicos en el tratamiento de la acromegalia. La bromocriptina, al activar receptores D_2 en las células tumorales de la adenohipófisis, disminuye ⊖ la secreción de GH y mejora las manifestaciones clínicas que caracterizan a esta enfermedad (reducción del espesor de las partes blandas en las manos y los pies, mejoría de los rasgos faciales acromegálicos, etc.).

radioterapia o la cirugía (extirpación del tumor hipofisiario), pero en los casos en que la cirugía falla o no está indicada, la secreción de la hormona del crecimiento puede suprimirse con agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina. Este efecto es paradójico, ya que los agonistas dopaminérgicos incrementan la secreción de GH en individuos normales, y quizás se deba al posible origen de las células tumorales a partir de células troncales del propio tumor que, al igual que las células lactotrofas, expresan la regulación dopaminérgica inhibitoria de la secreción de GH.

Hiperprolactinemia. Una de las causas más frecuentes de hipersecreción de prolactina son los tumores de la adenohipófisis, secretores de esta hormona (prolactinomas). A menudo evolucionan con galactorrea e hipogonadismo, acompañados de alteraciones menstruales, infertilidad masculina y femenina, impotencia y reducción de la libido. Los agonistas dopaminérgicos (bromocriptina) son los fármacos de elección en el tratamiento de los microprolactinomas. En los macroprolactinomas estos fármacos sirven como terapéutica coadyuvante a la cirugía, ya que pueden transformar un tumor invasivo en un tumor con mayor acceso quirúrgico.

La administración de bromocriptina en estos pacientes produce, al activar receptores D_2 en la adenohipófisis, un rápido descenso del nivel de prolactina en el plasma sanguíneo (Fig. 6.37) con desaparición de la galactorrea y normalización de la función gonadal.

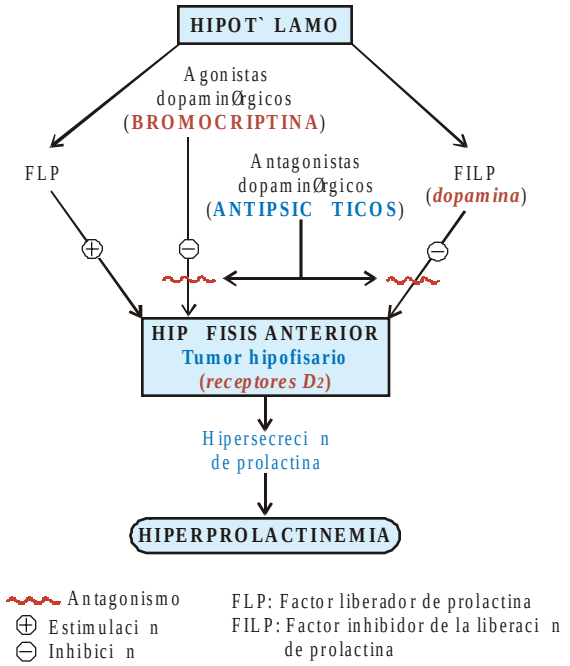


Fig. 6.37. Agonistas dopaminérgicos en el tratamiento de la hiperprolactinemia. La bromocriptina, al activar receptores D_2 en las células tumorales de la adenohipófisis, disminuye ⊖ la secreción de prolactina y mejora las manifestaciones clínicas que caracterizan a estos tumores (prolactinomas). Los fármacos antipsicóticos, al bloquear los receptores D_2 en la adenohipófisis, incrementan la secreción de prolactina (hiperprolactinemia funcional) y antagonizan el efecto terapéutico de la bromocriptina en la hiperprolactinemia de origen tumoral.

Antagonistas dopaminérgicos

Tratamiento del vómito. Es probable que el papel de la dopamina en la función de la ZQG y como mediadora de reflejos motores en el estómago sea la base para explicar el

hecho de que los fármacos con propiedades antagonistas dopaminérgicas prominentes sean útiles en el tratamiento del vómito (tabla 6.5). Todos estos fármacos tienen la propiedad común de bloquear receptores D_2 localizados en las neuronas de la ZQG que están implicadas en la proyección de los impulsos emetizantes hacia el centro del vómito; de este modo inhiben la emesis inducida por agonistas dopaminérgicos (opioides, bromocriptina, ergotamina, apomorfina, etc.).

Tabla 6.5. Antagonistas dopaminérgicos empleados en el tratamiento del vómito

Antagonistas D_2	Antagonistas D_2/5-HT_3
Fenotiazinas	**Benzamidas sustituidas**
Clorpromazina	Metoclopramida
Prometazina	Trimetobenzamida
Perfenazina	
Proclorperazina	
Trietilperazina	
Trifluopromazina	
Butirofenonas	
Haloperidol	
Droperidol	
Derivados del benzimidazol	
Domperidona	

Las fenotiazinas pueden actuar como fármacos antieméticos en dosis relativamente bajas. El compuesto prototípico es la clorpromazina, cuya acción antiemética potente y selectiva es útil para controlar el vómito que caracteriza a diversas enfermedades (gastroenteritis, uremia, carcinomatosis), a las radiaciones y a la quimioterapia antineoplásica moderadamente emetógena. Aunque los efectos antieméticos de las fenotiazinas se incrementan con la dosis, limitan su actividad efectos adversos como la hipotensión, la sedación y las reacciones extrapiramidales (síndrome parkinsoniano, movimientos discinéticos, etcétera) debidas al bloqueo de receptores D_2 en los ganglios basales.

Existe una tendencia generalizada a emplear las benzamidas (*metoclopramida*) y la *domperidona* en el tratamiento de los vómitos, ya que ejercen menos efectos secundarios sobre el SNC y suprimen la inhibición de la motilidad gástrica (mediada por receptores D_2) que se produce durante la náusea y el vómito, promoviendo la normal contracción anterógrada. Esto explica la actividad antiemética que muestran frente a vómitos inducidos por estímulos que actúan sobre el tubo digestivo (vómitos de causa digestiva). También son de utilidad en el tratamiento de los vómitos producidos por fármacos (opioides, digitálicos, anestésicos, antineoplásicos, etcétera). En los vómitos por levodopa y bromocriptina es preferible emplear domperidona pues, al no atravesar la barrera hematoencefálica, su acción bloqueadora de receptores D_2 en la ZQG o en el tubo digestivo no compromete la actividad de dichos fármacos en los ganglios basales y, por tanto, no interfiere en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Tratamiento de la hipomotilidad gástrica (gastroparesia). La hipomotilidad gástrica con vaciamiento retrasado del contenido líquido, sólido o de ambos tipos es un componente de diversos trastornos gastrointestinales. Los síntomas de estas alteraciones pueden incluir náuseas, vómitos, pirosis, distensión abdominal, plenitud posprandial y reflujo gastroesofágico. Por lo general, la atención médica de los pacientes con hipomotilidad gástrica incluye la administración de fármacos que aceleran el vaciamiento gástrico (agentes procinéticos); los antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida y domperidona) pueden ser empleados con esta finalidad. Estos fármacos producen un aumento sustancial del peristaltismo gástrico que implica rápida evacuación gástrica, y contraen el esfínter esofágico inferior con desaparición del reflujo gastroesofágico. Los efectos beneficiosos de estos medicamentos se atribuyen al antagonismo del receptor D_2; aunque en el caso de la metoclopramida su mecanismo de acción como agente procinético no se ha dilucidado por completo. Se plantea que su acción gastrocinética puede deberse al aumento de la liberación de acetilcolina desde las neuronas posganglionares del plexo mientérico.

Tratamiento de las psicosis (Fig. 6.38). El efecto beneficioso de los antipsicóticos típicos o clásicos (fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos, etc.) en el tratamiento de las enfermedades psicóticas se debe al bloqueo de los receptores dopaminérgicos D_2 en el sistema mesolímbico (ver papel de los receptores D_2 en la fisiopatología de los trastornos psicóticos). Estos fármacos no son específicos para el tratamiento de un determinado tipo de psicosis. Tienen clara eficacia en la psicosis aguda de causa desconocida, como manía, psicosis idiopática aguda y exacerbaciones agudas de la esquizofrenia, pero también se utilizan de manera empírica en muchos trastornos idiopáticos u orgánicos, en los que predominan los síntomas psicóticos y la agitación grave.

Se considera que un tratamiento exitoso con antipsicóticos típicos casi siempre implica algún trastorno extrapiramidal (distonía aguda, parkinsonismo, acatisia y discinesia tardía), estos efectos neurológicos colaterales se deben al bloqueo de receptores dopaminérgicos D_2 en los ganglios basales, y en general aparecen con dosis elevadas y continuadas, pero también con las dosis usuales.

Los antipsicóticos típicos también incrementan la secreción de prolactina (hiperprolactinemia funcional) debido al bloqueo de receptores dopaminérgicos D_2 localizados en las células lactotrofas de la adenohipófisis (Fig. 6.37).

Algunos fármacos antipsicóticos, por ejemplo clozapina, no presentan una incidencia tan elevada de reacciones extrapiramidales y elevan poco o nada los niveles de

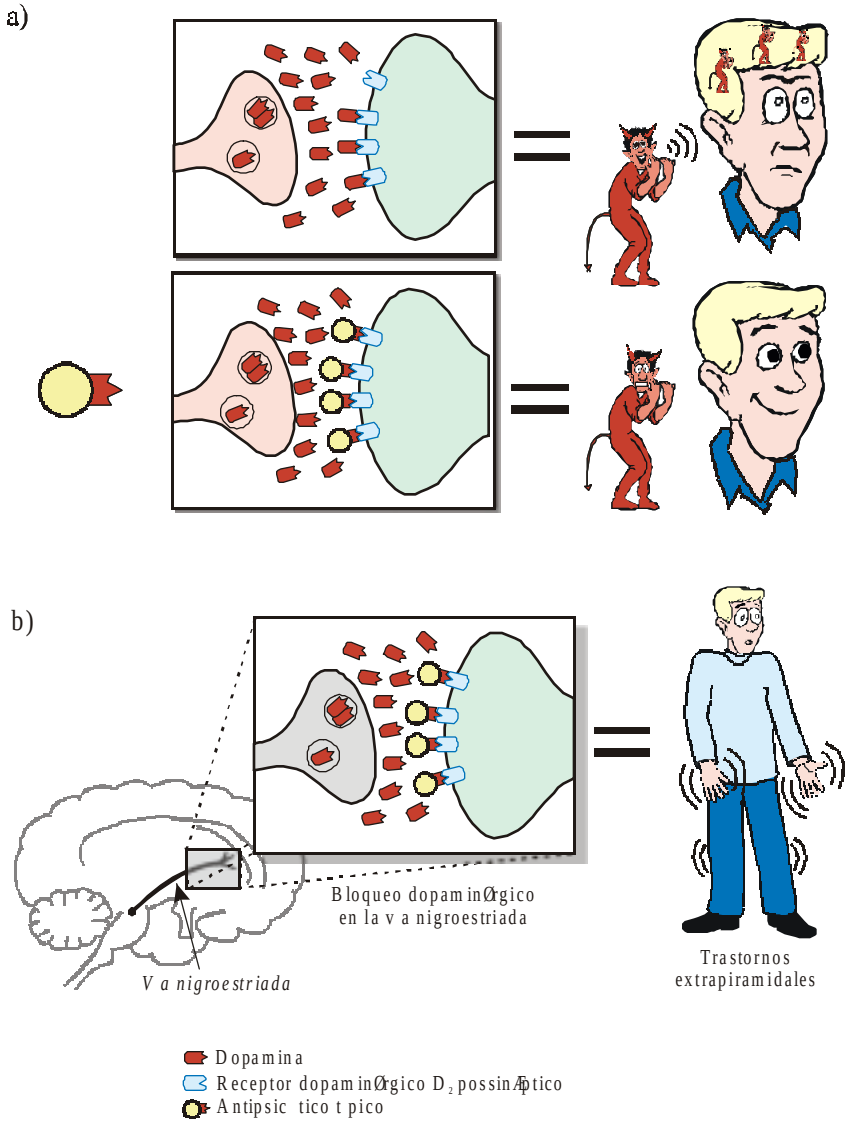


Fig. 6.38. Mecanismo de acción y efectos colaterales indeseables de los fármacos antipsicóticos. a) Mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos. Los antipsicóticos típicos o clásicos (fenotiazinas, butirofenonas tioxantenos, etc.), al bloquear los receptores dopaminérgicos D_2 postsinápticos en el sistema mesolímbico, reducen o suprimen los síntomas positivos de las psicosis. b) Efectos colaterales indeseables de los fármacos antipsicóticos. Estos fármacos ocasionan trastornos extrapiramidales (ejemplo, parkinsonismo) debido al bloqueo de receptores dopaminérgicos D_2 postsinápticos en la vía nigroestriada, la que nace en la sustancia negra mesencefálica y proyecta sus fibras hasta el núcleo caudado y putamen.

prolactina. A estos fármacos se les denominan atípicos; con ello se elimina el concepto de que acción antipsicótica, extrapiramidalismo y aumento de prolactina son propiedades inherentes y necesarias de todos los antipsicóticos. La clozapina muestra mayor selectividad por la vía mesolímbica y mesocortical que por la vía nigroestriada, presenta baja afinidad por los receptores D_2 y alta afinidad por los D_4; además, bloquea receptores α_1 adrenérgicos, muscarínicos, 5-HT_2 e histaminérgicos H_1. Estas propiedades pueden explicar la actividad atípica de este fármaco.

Sistema receptor colinérgico

Los receptores colinérgicos son complejos moleculares que en las células del organismo reciben selectivamente la señal de la acetilcolina y de otros agentes relacionados con ella, y responden transformándola en una respuesta celular específica. Se clasifican en 2 tipos: muscarínicos y nicotínicos. Inicialmente esta distinción se realizó sobre la base de las respuestas de órganos efectores a fármacos agonistas y antagonistas; de esta forma se observó que la acetilcolina producía, cuando se inyectaba, una variedad de respuestas que podían ser reproducidas total o parcialmente por algunas sustancias relacionadas químicamente, por ejemplo, los efectos de la acetilcolina en la unión neuroefectora colinérgica, producidos por excitación de fibras posganglionares parasimpáticas, eran reproducidos por la administración de muscarina y bloqueados selectivamente por la atropina; en cambio, los efectos de la acetilcolina sobre los ganglios autónomos y la unión neuromuscular eran imitados por la inyección de nicotina y bloqueados selectivamente por la tubocurarina; a los receptores responsables del primer tipo de efectos se les denominó *muscarínicos*, y a los del segundo tipo, *nicotínicos.*

La biología molecular ha confirmado la existencia de estos 2 tipos de receptores cuya estructura, naturaleza, localización y funciones son completamente diferentes.

Los receptores muscarínicos pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G (metabotrópicos),

Tabla 6.6. Receptores colinérgicos

Receptor	Localización	Respuestas	Agonistas No selectivos	Agonistas Selectivos	Antagonistas No selectivos	Antagonistas Selectivos
Nicotínico						
Nm (muscular)	Unión neuromuscular	Transmisión neuromuscular	Acetilcolina	Succinilcolina Decametonio	d-tubocurarina Propantelina	Atracurio Pancuronio Vecuronio
Nn (neuronal)	Ganglios autonómicos	Transmisión ganglionar *(vía primaria)*	Acetilcolina	Nicotina	d-tubocurarina Propantelina	Trimetafán Mecamilamina
	Médula suprarrenal	Secreción de catecolaminas				
	SNC	No definidas				
Muscarínico						
M_1 (neuronal)	Ganglios autonómicos[1]	Transmisión ganglionar (*vía secundaria*)				Pirenzepina Telenzepina
M_2 (cardíaco)	SNC	No definidas				
	Corazón					
	Nodo SA	Disminución de la frecuencia cardíaca				
	Aurícula	Disminución de la fuerza contráctil				
	Nodo AV	Disminución de la velocidad de conducción	Acetilcolina[3] Muscarina[3] Betanecol[3] Pilocarpina[3]		Atropina[3] Metilbromuro de homatropina[3] Propantelina[3] Ipratropio[3] Trihexifenidilo[3]	
	Ventrículo	Disminución leve de la fuerza contráctil				
	Terminación nerviosa					
	Noradrenérgica	Reducción de la liberación de noradrenalina				
	Colinérgica	Reducción de la liberación de acetilcolina				
M_3 (glandular/ músculo liso)	Músculo liso	Contracción[2]				
	Glándulas exocrinas	Incremento de la secreción				

[1] La activación de receptores M_1 localizados en neuronas posganglionares del plexo mientérico de la pared gástrica produce aumento de la secreción gástrica ácida por estimulación de las células parietales.
[2] La activación de receptores M_3 produce relajación del músculo liso vascular (vasodilatación) y de los esfínteres de las vías urinarias y digestivas.
[3] Fármacos (agonistas y antagonistas) que interactúan de manera inespecífica con los receptores M_1, M_2 y M_3.

mientras que los nicotínicos forman parte de la familia de receptores acoplados a canales iónicos (ionotrópicos). En la tabla 6.6. se resumen las principales características (subtipos, localización y efectos) de los receptores colinérgicos.

Receptores muscarínicos

Los receptores muscarínicos son elementos esenciales en la transmisión colinérgica de diversos procesos fisiológicos: transmisión interneuronal en el SNC, ganglios autonómicos y plexos nerviosos (ejemplo, gastrointestinales), génesis y conducción de estímulos cardíacos, contracción del músculo liso y secreción de glándulas exocrinas.

Hasta hace pocos años se consideraba que los receptores muscarínicos eran de una sola especie, pero la aparición del antagonista selectivo *pirenzepina* inició un proceso de diferenciación de estos receptores que ha seguido 2 líneas: la *farmacológica*, que ha permitido caracterizar 3 subtipos de receptores muscarínicos (M_1, M_2 y M_3), y la *molecular*, que ha culminado en el clonaje de 5 subtipos

(m_1, m_2, m_3, m_4 y m_5). Esta doble vía de clasificación ha creado cierto grado de confusión en la nomenclatura. Afortunadamente, los subtipos M_1, M_2 y M_3 se corresponden bien con los subtipos m_1, m_2, m_3 y cubren de manera suficiente las peculiaridades de acción muscarínica en todo el organismo, por lo que para evitar confusiones, la exposición siguiente se limitará a describir los subtipos M_1, M_2 y M_3. Existe poca información sobre la naturaleza y localización celular de los receptores m_4 y m_5.

Los 3 subtipos de receptores muscarínicos se encuentran ampliamente distribuidos, aunque de forma irregular, en neuronas del SNC.

Los *receptores* M_1 (*subtipo neuronal)* se localizan preferentemente en neuronas del SNC (ganglios basales y núcleo del tracto solitario) y en las neuronas ganglionares del sistema vegetativo (ganglios autonómicos), incluidas las de los plexos mientéricos de la pared gástrica. La activación de los receptores M_1 produce *efectos excitatorios*:

1. Ganglios autónomos: despolarización de neuronas posganglionares (generación del potencial possináptico excitatorio tardío). La activación de receptores M_1 ganglionares constituye una vía secundaria de la transmisión ganglionar (Fig. 6.34).
2. Plexo mientérico: aumento de la actividad de las neuronas del plexo mientérico. La activación de receptores M_1, en las neuronas del plexo mientérico de la pared gástrica, produce aumento de la secreción gástrica ácida por estimulación de las células parietales (Fig. 6.39).

Los *receptores* M_2 (*subtipo cardíaco*) predominan en el corazón (nodos sinoauricular y auriculoventricular, músculo auricular) y en las terminaciones presinápticas de neuronas centrales y periféricas. La activación de estos receptores produce *efectos inhibitorios*:

1. Terminaciones nerviosas colinérgicas: reducción de la liberación de acetilcolina; este efecto se debe a la activación de receptores M_2 presinápticos que se comportan como autorreceptores.
2. Terminaciones nerviosas adrenérgicas: reducción de la liberación de noradrenalina debido a la activación de

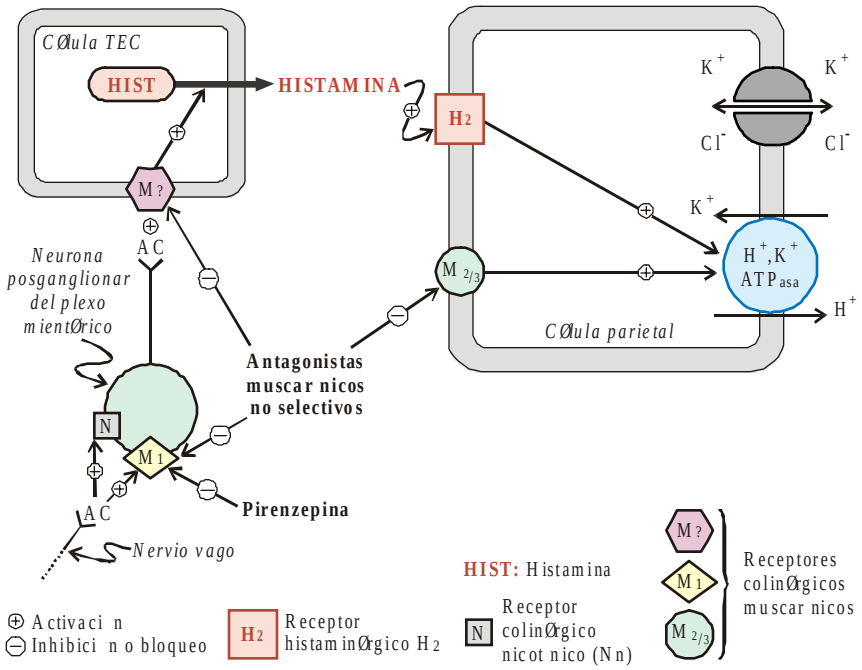


Fig. 6.39. Receptores colinérgicos que participan en la regulación de la secreción gástrica ácida y antagonistas muscarínicos empleados en el tratamiento de la úlcera péptica. La histamina responsable de la estimulación de la secreción ácida es secretada por células paracrinas de tipo enterocromafín (TEC), presentes en la mucosa gástrica; estas células expresan receptores muscarínicos que al ser estimulados aumentan la secreción de histamina. No se ha definido aún el subtipo de receptor muscarínico (M?) localizado en las células paracrinas. La histamina, al activar receptores H_2 en las células parietales, transmite y facilita la estimulación de la secreción ácida por la acetilcolina, liberada por las neuronas posganglionares del plexo mientérico. Los agonistas muscarínicos pueden ejercer también poderosos efectos estimuladores de la secreción ácida mediante la interacción con receptores muscarínicos localizados en las células parietales; no se ha establecido con firmeza el subtipo de receptor que media esta respuesta ($M_{2/3}$). El aumento de la secreción de histamina y de ácido gástrico, por estimulación del nervio vago, puede ser suprimido por la pirenzepina debido al bloqueo selectivo de receptores M_1 localizados en las neuronas posganglionares del plexo mientérico de la pared gástrica; el poderoso efecto bloqueador de la secreción ácida producida por este fármaco no está totalmente explicado, debido a que aún no se ha definidio el subtipo de receptor muscarínico presente en las células paracrinas y por no estar claro cómo se efectúa la transmisión desde el vago a las neuronas posganglionares del plexo mientérico. Los antagonistas muscarínicos no selectivos (ejemplo, propantelina) bloquean de manera inespecífica receptores muscarínicos localizados en las células parietales, en las células paracrinas y en las neuronas posganglionares del plexo mientérico.

receptores M_2 presinápticos que en este caso se comportan como heterorreceptores.

3. Corazón: reducción de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico negativo), enlentecimiento de la velocidad de conducción en los nodos sinoauricular y auriculoventricular (efecto dromotrópico negativo) y reducción de la fuerza de contracción cardíaca (efecto mayor en el músculo auricular que sobre el ventricular). Todos estos efectos se deben principalmente a la activación de receptores M_2 possinápticos, aunque pueden ser también producidos por reducción de la liberación de noradrenalina desde fibras adrenérgicas cardíacas, como resultado de la activación de receptores M_2 presinápticos (heterorreceptores).

Los *receptores* M_3 (*subtipo glandular/músculo liso*) se localizan en mayor medida en células secretoras y células musculares lisas. La activación de estos receptores produce principalmente *efectos excitatorios*:

1. Glándulas exocrinas: aumento de las secreciones lagrimal, nasofaríngea, salival, traqueobronquial, digestiva, pancreática y sudorípara.
2. Músculo liso: contracción de casi todos los tipos de músculo liso (traqueobronquial, gastrointestinal, detrusor vesical, esfínter pupilar y músculo ciliar).
3. Hígado: aumento de la síntesis de glucógeno hepático (glucogenogénesis).
4. Órganos sexuales: erección masculina.

La activación de receptores M_3 puede también producir *efectos inhibitorios*: relajación de algunos tipos de músculo liso (vascular, esfínteres del tracto gastrointestinal, trígono y esfínter vesical).

Agonistas y antagonistas de los receptores colinérgicos muscarínicos

Los *agonistas muscarínicos* inducen respuestas similares a las obtenidas por estimulación de fibras posganglionares colinérgicas como resultado de la activación de receptores muscarínicos en las células efectoras autonómicas; a estos agonistas también se les conoce como *agentes parasimpaticomiméticos*, por su capacidad de imitar los efectos producidos por la estimulación de nervios posganglionares parasimpáticos.

A pesar de existir serios intentos por obtener fármacos agonistas muscarínicos selectivos, todavía no ha sido posible hacer una clasificación que tenga en cuenta la especificidad de estos agentes por los diferentes subtipos de receptores muscarínicos, por tanto, se hace necesario mantener la clasificación siguiente:

1. Ésteres de la colina: acetilcolina, metacolina, carbacol y betanecol.
2. Alcaloides naturales y sus derivados sintéticos: pilocarpina, muscarina, arecolina y su derivado sintético aceclidina.

En la actualidad, los principales agonistas muscarínicos con aplicaciones terapéuticas son la *pilocarpina* y el *betanecol*.

Los *antagonistas muscarínicos* se oponen a los efectos producidos por la estimulación de las fibras posganglionares colinérgicas al bloquear los receptores muscarínicos de las células efectoras autonómicas, por esta razón se les denomina *bloqueadores colinérgicos*, fármacos antimuscarínicos o simplemente anticolinérgicos.

La mayoría de los antagonistas muscarínicos disponibles para uso clínico son no selectivos, solo la pirenzepina y la telenzepina presentan afinidad distintiva por el receptor M_1. Los adelantos recientes en la comprensión de la estructura molecular de los receptores muscarínicos quizás permitan el desarrollo futuro de otros antagonistas selectivos.

En la tabla 6.7 se muestra la clasificación de los antagonistas colinérgicos muscarínico.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Agonistas muscarínicos

Glaucoma. Es una afección del ojo caracterizada por aumento de la presión intraocular; esta presión depende principalmente de la hidrodinámica del humor acuoso, el cual se forma en los procesos ciliares (cuerpo ciliar) y se reabsorbe por el sistema trabecular del ángulo iridocorneal y el canal de Schlemm hacia las venas (Fig. 6.40). El aumento de la presión intraocular se debe a un exceso de producción de humor acuoso o a un trastorno de su reabsorción. El incremento de presión se transmite a todo el ojo a través del cristalino y del humor vítreo, y ocasiona dolor, compresión de los vasos oculares (incluidos los de la retina), lesión de las fibras del nervio óptico, atrofia óptica y ceguera consecutiva.

Existen 3 tipos de glaucoma (primario, secundario y congénito). El primario es el más común y se subdivide, según la configuración del ángulo iridocorneal, en glaucoma de ángulo estrecho (congestivo agudo) y glaucoma de ángulo abierto (crónico simple).

El glaucoma de ángulo estrecho puede precipitarse, debido a la estrechez del ángulo iridocorneal (Fig. 6.41), por cualquier factor que provoque midriasis o ingurgitación de los vasos intraoculares (uso indebido de un agente midriático, emociones intensas o dolor intenso). La midriasis hace que aumente el volumen del iris frente al trabéculo, lo que obstaculiza el drenaje de humor acuoso a través de este en pacientes con ángulo iridocorneal estrecho; como consecuencia se produce hipertensión ocular, ya que el humor acuoso se sigue produciendo pero no puede salir de la

Tabla 6.7. Clasificación de los antagonistas colinérgicos muscarínicos

Antagonistas muscarínicos no selectivos		
Naturales (alcaloides de la belladona)	Atropina o hiosciamina (amina terciaria)	
	Escopolamina o hioscina (amina terciaria)	
Semisintéticos y sintéticos	Aminas terciarias	Trihexifenidilo Benztropina Ciclopentolato Tropicamida Oxifenciclimina
	Compuestos de amonio cuaternario	Metilbromuro de homatropina Ipratropio Propantelina Metantelina
Antagonistas muscarínicos selectivos (M1): pirenzepina y telenzepina		

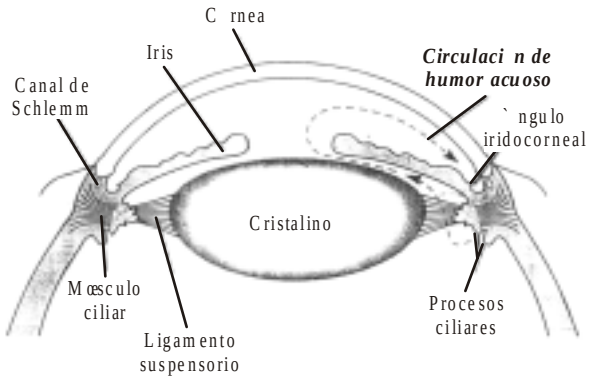
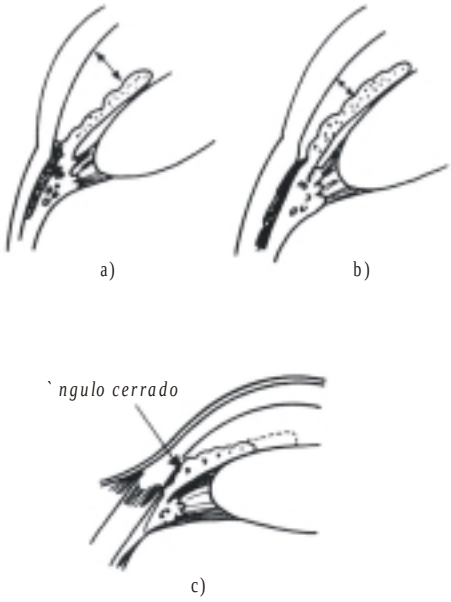


Fig. 6. 40. Circulación de humor acuoso. El humor acuoso es producido por los procesos ciliares, pasa por la pupila y sale del ojo por el ángulo de la cámara anterior (ángulo iridocorneal) a través del trabéculo, el canal de Schlemm y las venas acuosas.



Fuente: Glaucoma. García Moreno D., 1998.
Fig. 6.41. Ángulo iridocorneal. a) Abierto. b) Estrecho. c) Cerrado por la midriasis (glaucoma congestivo agudo).

cámara anterior por estar bloqueada mecánicamente la zona trabecular (Fig. 6.41). En el glaucoma de ángulo abierto, el ángulo iridocorneal es normal o prácticamente normal (Fig. 6.41) y la deficiencia radica en el sistema de drenaje del ojo, o sea, del trabéculo en adelante.

En sentido general, el tratamiento farmacológico del glaucoma incluye diferentes tipos de medicamentos: agonistas muscarínicos (pilocarpina), fármacos anticolinesterásicos (fisostigmina, ecotiofato), agonistas adrenérgicos (adrenalina, fenilefrina), antagonistas β adrenérgicos (timolol, betaxolol, levobunolol), inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida) y agentes osmóticos (manitol, glicerina).

La *pilocarpina* disminuye la presión intraocular en ambos tipo de glaucoma al reducir la resistencia al drenaje del humor acuoso. Este fármaco, al estimular receptores muscarínicos M_3, produce contracción del esfínter de la pupila (miosis) y de los músculos ciliares (bloqueo del reflejo de la acomodación); la primera acción se utiliza en el tratamiento de los 2 tipos de glaucoma, mientras que la

segunda se emplea en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto.

En el *glaucoma de ángulo estrecho*, la pilocarpina facilita el drenaje acuoso al liberar la entrada de la zona trabecular del bloqueo por el iris, como resultado de la contracción del músculo esfínter pupilar.

En el *glaucoma de ángulo abierto* no existe ninguna obstrucción física a la entrada de las trabéculas, en su lugar las trabéculas (red de poros de pequeño diámetro) pierden su permeabilidad. En esta circunstancia la pilocarpina, por contracción del músculo esfínter del iris y del músculo ciliar, aumenta el tono y la alineación de la red trabecular, y mejora de este modo la reabsorción y el drenaje del humor acuoso a través de la red hasta el canal de Schlemm.

Las diferencias entre ambos tipos de glaucoma primarios son de gran importancia para el tratamiento. El glaucoma de ángulo estrecho es casi siempre una emergencia médica en la que los fármacos son esenciales para controlar el ataque agudo; pero el tratamiento a largo plazo muchas veces es quirúrgico. El tratamiento incluye la administración intravenosa de un inhibidor de la anhidrasa carbónica, como acetazolamida, para reducir la producción de humor acuoso; la administración de un agente osmótico, como manitol (intravenoso) o glicerina (por vía oral) para inducir deshidratación ocular, y la producción de miosis, la que se logra con la aplicación tópica de pilocarpina.

El glaucoma de ángulo abierto tiene un inicio gradual e insidioso y generalmente no mejora con la cirugía; en este caso, el control de la presión intraocular depende casi siempre del tratamiento medicamentoso permanente, y la selección del fármaco o de la combinación de fármacos que se debe emplear requiere una cuidadosa evaluación de las necesidades individuales de cada paciente. Las elecciones disponibles para el tratamiento farmacológico del glaucoma de ángulo abierto son las siguientes:

1. Agonistas muscarínicos (pilocarpina).
2. Agentes anticolinesterásicos de acción corta (fisostigmina) o de acción prolongada (ecotiofato) (capítulo 7).
3. Agentes adrenérgicos (adrenalina, fenilefrina, dipivefrina, apraclonidina). Estos fármacos reducen la presión intraocular al disminuir la producción de humor acuoso e impiden la ingurgitación de los pequeños vasos sanguíneos (por estimulación de receptores α adrenérgicos).
4. Antagonistas beta adrenérgicos (timolol, betaxolol, levobunolol). Estos fármacos no afectan directamente la apertura pupilar, pero reducen la producción de humor acuoso por bloqueo de receptores β_2 del epitelio ciliar (cuerpo ciliar).

Los *agonistas colinérgicos* y los *fármacos anticolinesterásicos* producen bloqueo del reflejo de la acomodación (cicloplejía) con enfoque resultante para la visión cercana, es decir, producen *trastornos transitorios en la visión lejana*. Este efecto indeseable se debe a la contracción del músculo ciliar por activación de receptores muscarínicos M_3. Los agonistas adrenérgicos y los bloqueadores β adrenérgicos carecen de este efecto, pero pueden ocasionar efectos sistémicos que limitan su uso en algunos trastornos respiratorios y cardiovasculares.

Íleo paralítico y atonía vesical. En el tratamiento de estos trastornos, siempre que no exista obstrucción mecánica, se pueden emplear agonistas muscarínicos (ejemplo, betanecol) con la finalidad de estimular la contracción del músculo liso del tubo digestivo y de la vejiga; esta acción estimulante se produce por la activación de receptores muscarínicos M_1, localizados en las neuronas posganglionares del plexo mientérico, y de receptores M_3, localizados en la propia fibra muscular.

El betanecol, al aumentar el peristaltismo intestinal y relajar los esfínteres del tubo digestivo, facilita el transporte y la expulsión del contenido intestinal, lo que resulta útil en los casos de parálisis y atonía del intestino, con distensión abdominal, que aparecen principalmente en el posoperatorio y en los procesos infecciosos agudos. Este fármaco también favorece la micción, al estimular el músculo detrusor vesical y relajar el trígono y el esfínter de la vejiga, por tanto permite combatir la disuria y la retención urinaria que pueden presentarse en el posoperatorio y posparto.

Xerostomía. Los agonistas muscarínicos (pilocarpina y betanecol) se utilizan como sialagogos (estimulantes de la salivación) en el tratamiento de la xerostomía (disminución o supresión de la secreción salival), trastorno muy molesto que puede ser de origen primario u ocasionado por la administración de fármacos anticolinérgicos en altas dosis. El incremento de la secreción salival se debe a la estimulación de receptores muscarínicos M_3 localizados en las glándulas salivales.

Antagonistas muscarínicos

Úlcera péptica. Los antagonistas muscarínicos no selectivos (propantelina, metantelina, etcétera) fueron muy utilizados en el tratamiento de la úlcera péptica. Estos fármacos, por bloqueo de receptores muscarínicos, reducen la motilidad gástrica y la secreción de ácido por el estómago (Fig. 6.39), pero debido a la no selectividad del antagonismo, las dosis antisecretoras producen habitualmente efectos colaterales indeseables (sequedad de la boca, taquicardia, dificultad para orinar, constipación, visión borrosa, etc.); como consecuencia, el paciente frecuentemente incumple el tratamiento. Los antagonistas muscarínicos selectivos (pirenzepina, telenzepina) son tan eficaces como la atropina y otros antimuscarínicos no selectivos, pero es menos probable que tengan los efectos adversos característicos del bloqueo colinérgico; esta clara ventaja se debe al bloqueo selectivo de los receptores muscarínicos M_1 localizados en las neuronas posganglionares del plexo mientérico (Fig. 6.39).

Asma bronquial. Los antagonistas muscarínicos fueron muy utilizados en el tratamiento del asma bronquial, por su capacidad de producir broncodilatación al bloquear receptores muscarínicos M_3 en el músculo liso bronquial; sin embargo, con la introducción de los agonistas β adrenérgicos inhalados, casi se extinguió el empleo de los anticolinérgicos en el tratamiento del asma, debido a sus

efectos colaterales indeseables (reacciones adversas características del bloqueo colinérgico). Además, la mayoría de los fármacos antimuscarínicos producen espesamiento de las secreciones bronquiales (bloqueo de receptores M_3 en glándulas bronquiales) y reducción de la depuración mucociliar, lo cual favorece la obstrucción bronquial y la aparición de infecciones.

La renovación del interés en los anticolinérgicos para el tratamiento del asma se debe a la observación más reciente de que las vías parasimpáticas son importantes en el broncospasmo de algunos asmáticos y también a la posibilidad de contar con el bromuro de ipratropio, un agente antimuscarínico con mejores propiedades farmacológicas que la de los restantes anticolinérgicos. Este fármaco, a diferencia de la atropina y otros antagonistas muscarínicos, no produce efectos adversos en la depuración mucociliar (por razones aún inexplicadas) y presenta escasa absorción por vía inhalatoria, por lo que se produce la broncodilatación con poco o ningún efecto colateral anticolinérgico sistémico.

Síndrome de Parkinson. Ver aplicaciones terapéuticas de los agonistas dopaminérgicos. Para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se utiliza el trihexifenidilo y la benztropina (Fig. 6.31). Estos fármacos producen los efectos colaterales sistémicos propios del bloqueo colinérgico debido a la no selectividad del antagonismo.

Usos oftalmológicos. Los fármacos anticolinérgicos administrados localmente en el ojo se utilizan para producir midriasis (dilatación de la pupila) y cicloplejía (bloqueo del reflejo de la acomodación). La midriasis, producida por bloqueo de receptores M_3 en el músculo esfínter pupilar, con frecuencia se necesita para realizar un examen detallado de la retina y el disco óptico, así como para el tratamiento de las uveítis (inflamación de la úvea) y de la queratitis (inflamación de la córnea). La atropina puede alternarse con mióticos (ejemplo pilocarpina) para romper o prevenir el desarrollo de adherencias (sinequias) entre el iris y el cristalino. La cicloplejía, producida por el bloqueo de receptores M_3 en los músculos ciliares, se necesita para el tratamiento de las uveítis y para la medición exacta de los errores de refracción, especialmente en niños y en adultos menores de 40 años. Los *antagonistas muscarínicos* bloquean el reflejo de la acomodación con enfoque resultante para la visión lejana (a diferencia de los agonitas muscarínicos), es decir, producen *trastornos transitorios en la visión cercana.* Este efecto se produce por la relajación del músculo ciliar debido al bloqueo de los receptores M_3.

Receptores nicotínicos

Los receptores nicotínicos se encuentran en la unión neuromuscular, en las neuronas posganglionares simpáticas y parasimpáticas y en diversas localizaciones del SNC. Los estudios farmacológicos iniciales mostraban ciertas diferencias entre los receptores de la unión neuromuscular y los de las células nerviosas, debido a que la afinidad y especificidad por agonistas y antagonistas eran algo diferentes. Estas diferencias se han confirmado por clonación molecular, y actualmente se acepta la existencia de 2 subtipos de receptores nicotínicos: el Nm (subtipo muscular) y el Nn (subtipo neuronal).

El *subtipo Nm* se localiza en la membrana de la placa motora terminal (*unión neuromuscular*) y su activación desencadena el proceso de transmisión neuromuscular (despolarización de la placa terminal y generación del potencial de acción muscular), que conduce a la contracción del músculo estriado esquelético (Fig. 6.42).

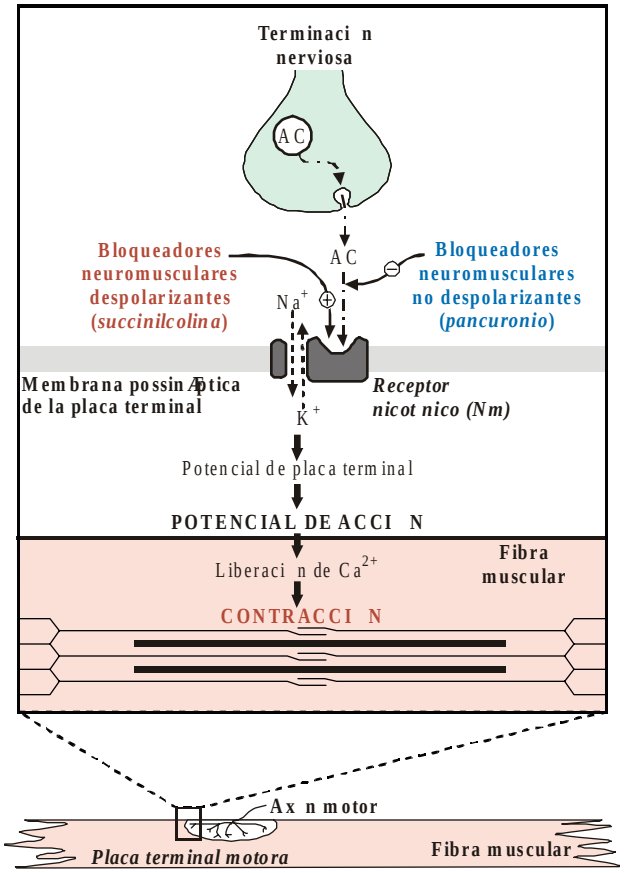


Fig. 6.42. Representación simplificada de los eventos desencadenados por la activación del receptor colinérgico nicotínico en la unión neuromuscular y mecanismo de acción de los fármacos bloqueadores neuromusculares. La acetilcolina liberada por la terminación nerviosa, al activar los receptores nicotínicos N_m en la membrana possináptica de la placa terminal, ocasiona la despolarización de dicha membrana (potencial de placa terminal). Cuando esta despolarización alcanza un nivel crítico, actúa sobre la membrana muscular adyacente a la placa motora terminal, lo cual provoca su despolarización y la aparición de un potencial de acción muscular. Este potencial se difunde a lo largo de la fibra muscular y hacia su interior donde ocasiona la liberación de iones de calcio, que a su vez inician los acontecimientos químicos del proceso contráctil. Los bloqueadores despolarizantes, al interactuar con los receptores Nm producen una despolarización persistente que lleva a la inexcitabilidad de la membrana muscular contigua a la placa motora, y por tanto a un fracaso de la transmisión neuromuscular. Los bloqueadores no despolarizantes bloquean de manera competitiva la acción transmisora de la acetilcolina e impiden de este modo la despolarización de la placa motora terminal.

El *subtipo Nn* se localiza en diferentes sitios:

Ganglios autónomos. La activación de los receptores Nn localizados en la membrana de las neuronas posganglionares desencadena el primer acontecimiento de la neurotransmisión ganglionar (despolarización rápida de los sitios possinápticos y generación del potencial possináptico excitatorio inicial). El estímulo de estos receptores constituye la vía primaria de la neurotransmisión en los ganglios del sistema vegetativo. (Fig. 6.34).

Médula suprarrenal. La activación de los receptores Nn localizados en la membrana de las células cromafines (neuronas posganglionares modificadas que secretan adrenalina y noradrenalina al torrente sanguíneo) produce aumento de la secreción de catecolaminas.

Neuronas del SNC. No están claramente definidos los efectos producidos por la activación de receptores Nn en estas neuronas.

Agonistas y antagonistas de los receptores colinérgicos nicotínicos. Aplicaciones terapéuticas

Diversos fármacos tienen por acción principal imitar o interrumpir la transmisión del impulso nervioso en la unión neuromuscular esquelética, los ganglios autonómicos o en ambos sitios. Estos fármacos se pueden clasificar en un solo grupo, ya que todos interactúan con un grupo común de receptores, los colinérgicos nicotínicos.

La mayoría de los agonistas de los receptores nicotínicos estimulan de manera no selectiva a ambos subtipos de receptores (Nm y Nn), pero algunos muestran cierta selectividad.

La nicotina y la lobelina activan preferentemente a los receptores Nn, pero estas sustancias no son empleadas en terapéutica y solo presentan utilidad para la experimentación farmacológica. La nicotina presenta, además, importancia médica considerable por su toxicidad, su presencia en el tabaco y su tendencia a producir dependencia en quienes consumen este último. En el capítulo 8 se exponen los efectos de la nicotina y los efectos indeseables del uso crónico del tabaco.

La *succinilcolina* (suxametonio) y el *decametonio* son agonistas selectivos de los receptores Nm. Estos fármacos, al interactuar con los receptores Nm de la unión neuromuscular, producen inicialmente la despolarización de la membrana de la placa motora terminal; sin embargo, dado que persisten en la unión neuromuscular, la despolarización tiene mayor duración y provoca un breve período de excitación repetitiva que puede manifestarse por fasciculaciones musculares transitorias. Esta fase es seguida por bloqueo de la transmisión neuromuscular y parálisis fláccida (bloqueo neuromuscular por despolarización persistente). A estos fármacos se les denomina *bloqueadores neuromusculares despolarizantes* (Fig. 6.42), y algunos autores lo consideran como antagonistas nicotínicos (Nm).

Entre los antagonistas selectivos del receptor Nm se encuentran el *pancuronio*, el *vecuronio*, el *atracurio* y el *mivacurio*; estos fármacos son *bloqueadores neuromusculares no despolarizantes*, competitivos o estabilizantes, ya que al interactuar con los receptores Nm de la membrana possináptica, bloquean de manera competitiva la acción transmisora de la acetilcolina (Fig. 6.42) e impiden de este modo la despolarización de la membrana de la placa motora terminal (bloqueo de la transmisión neuromuscular).

La d-tubocurarina es un antagonista no selectivo que bloquea tanto a los receptores nicotínicos de la unión neuromuscular (bloqueo de la transmisión neuromuscular) como a los receptores nicotínicos de las neuronas posganglionares (bloqueo de la transmisión ganglionar).

Los bloqueadores neuromusculares tienen su principal aplicación clínica como *coadyuvantes de la anestesia quirúrgica* para lograr relajación del músculo estriado esquelético, sobre todo en la pared abdominal, de modo que se faciliten las manipulaciones quirúrgicas. Con el uso de estos agentes, la relajación muscular ya no depende de la profundidad de la anestesia, lo que permite emplear menos dosis del anestésico general. Esta situación es una ventaja evidente porque se minimiza el riesgo de depresión respiratoria y cardiovascular, además se acorta el período de recuperación de la anestesia; esto último posibilita que el posoperatorio sea menos molesto para el paciente. La relajación muscular también es útil en varios *procedimientos ortopédicos*, como la corrección de luxaciones y la alineación de fracturas. Los bloqueadores neuromusculares de corta duración (ejemplo, succinilcolina) se utilizan muchas veces para facilitar la *intubación endotraqueal*, la *laringoscopia*, la *broncoscopia* y la *esofagoscopia*, en combinación con un anestésico general.

Entre los antagonistas selectivos del receptor Nn se encuentran el hexametonio, el pentolinio, la mecamilamina y el trimetafán; estos fármacos interrumpen la transmisión ganglionar (*bloqueadores ganglionares*) al competir con la acetilcolina por los receptores Nn localizados en la membrana de las neuronas posganglionares simpáticas y parasimpáticas, de manera análoga al mecanismo de acción de los bloqueadores neuromusculares estabilizantes o competitivos en la unión neuromuscular.

De los bloqueadores ganglionares conocidos, en la actualidad solo se emplean con fines terapéuticos el *trimetafán* y la *mecamilamina;* estos fármacos son agentes antihipertensivos eficaces, pero su aplicación se limita al tratamiento a corto plazo de la *hipertensión asociada con el aneurisma disecante de la aorta* y a la producción de hipotensión controlada durante una cirugía.

El trimetafán y la mecamilamina, al bloquear los receptores Nn en los ganglios simpáticos, interrumpen la transmisión adrenérgica con reducción de la liberación de noradrenalina desde la terminación nerviosa de la neurona posganglionar, por lo que disminuye la estimulación de los receptores α adrenérgicos vasculares. De este modo se produce vasodilatación arteriolar, reducción de la resistencia vascular periférica y descenso de la presión arterial (*efecto*

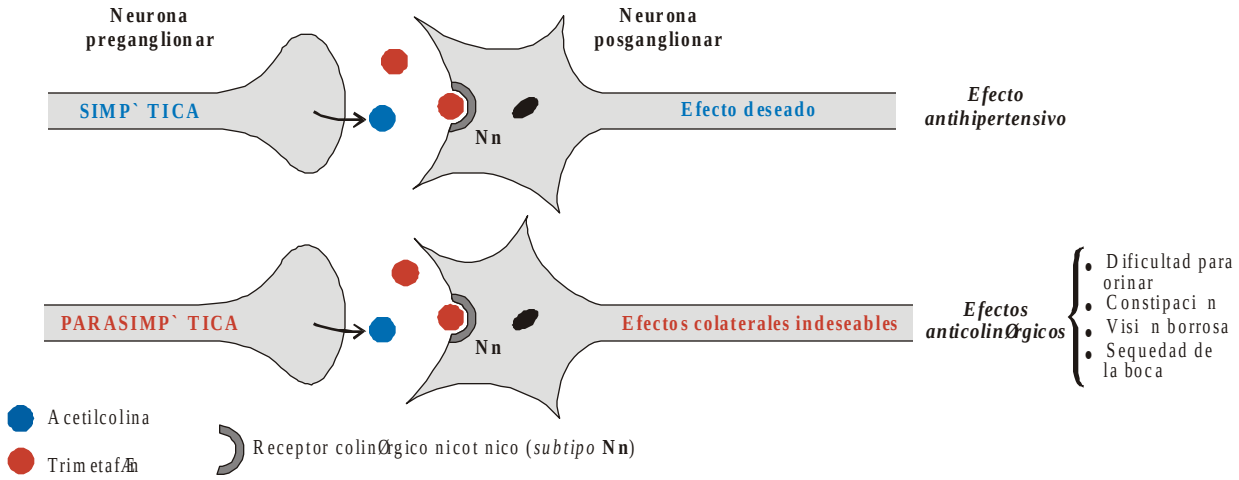


Fig. 6.43. Mecanismo de acción antihipertensivo y efectos colaterales indeseables de los bloqueadores ganglionares (trimetafán).

deseado) (Fig. 6.43). Un inconveniente de estos fármacos es que bloquean también los receptores Nn de los ganglios parasimpáticos (bloqueo ganglionar generalizado), lo que provoca que su efecto antihipertensivo se acompañe de *efectos colaterales indeseables* (Fig. 6.43) como dificultad para orinar, constipación, sequedad de la boca, visión borrosa, etc.

Bibliografía

Bada Aínsa JL, Salvá M. Reacciones adversas de los medicamentos y enfermedades yatrógenas. Tomo I. La Habana: Ed. Científico-Técnica, 1980.

Bowman WC, Rand MJ. Farmacología. Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas. *2da* ed. La Habana: Edición Revolucionaria, 1984.

Cecil. Tratado de Medicina Interna. 20va. ed., Ed. McGraw-Hill Interamericana, 1998.

Flórez J, Armijo JA. Farmacología Humana. 2da. ed. Ediciones científicas y técnicas, SA, 1992.

Furones JA. Antihipertensivos. En: Manual de Farmacología. Tomo II. Primera parte. La Habana: Editorial Pueblo y Educación, 1988.

Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9na. ed. Ed. McGraw-Hill Interamericana, 1996.

Gregory AE, Clark R, McK. Manual de terapéutica Médica. Manual Washington. 9na. ed. Ed. Mason-Little, Brown, SA, 1996.

Guyton A, Guyton-Hall Tratado de fisiología médica. 9na. ed. Tomo III. Ed. McGraw-Hill. Interamericana, 1996.

Levine R. Farmacología. Acciones y reacciones medicamentosas. 2da. ed. La Habana: Ed. Científico- Técnica,1982.

Litter M. Farmacología experimental y clínica. 7ma. ed. Ed. El Ateneo, 1986.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. 4ta. ed. Ed. Churchill Livingtone, 1999.

Speight TM, Holford NHG (eds.) Avery's Drug Treatment. 4th ed. Auckland: Ed. Adis International, 1997.

Stephen M. Stahl. Psychopharmacology of antipsychotics. London: United Kingndom, 1999:15-47.

Velázquez. Farmacología. 16ª ed. Ed. McGraw-Hill-Interamericana,1993.

Voet Donald and Voet Yudith. Biochemistry. 2th.ed. Toronto: Ed. John Wiley and Sons Inc,1995.

Yodú O. Teoría de los receptores farmacológicos. En: Manual de Farmacología. Tomo I. Primera parte. La Habana: Ed. Pueblo y Educación, 1988.

Principios de la neurotransmisión en el sistema nervioso

DR. LUIS ENRIQUE SALAZAR DOMÍNGUEZ

Numerosos científicos, aun desde épocas tan tempranas como el siglo XIX, enfocaron su atención en el estudio de la fisiología y anatomía del sistema nervioso, tanto en niveles central como periférico, y en particular del sistema nervioso autónomo (SNA) o neurovegetativo. Mediante numerosas investigaciones realizadas en ese período y en las primeras décadas del siglo XX se consiguió ir describiendo la fisiología y anatomía del sistema nervioso, estudios que aun en la actualidad no han sido concluidos, ya que cada día se producen nuevos descubrimientos y surgen nuevas teorías sobre el funcionamiento de dicho sistema.

Estas investigaciones determinaron la existencia de toda una gama de sustancias químicas, las cuales eran las encargadas de transmitir una cadena de señales químicas por los niveles del sistema nervioso. A estas sustancias químicas, liberadas por las diferentes neuronas y capaces de modular y transmitir una información determinada, se les denominó neurotransmisores.

Los neurotransmisores actúan sobre gran variedad de receptores relacionados estrechamente con ellos y de esta forma proveen numerosos blancos para la acción de los fármacos, tanto en el SNC, como en el sistema nervioso periférico (SNP).

El SNP, a su vez, consta de los elementos fundamentales siguientes:

1. SNA.
2. Sistema somático eferente (inerva músculo esquelético).
3. Sistema somático y visceral aferente.

El SNA será nuestro centro de atención en el presente capítulo y ocupó durante largo tiempo el lugar cimero en la farmacología de la transmisión química. Desde el punto de vista farmacológico, presenta gran interés el sector eferente de SNA, porque los fármacos que modifican sus funciones actúan sobre este. Numerosas funciones viscerales son controladas por el SNA, por ejemplo, tono del músculo liso (visceral y vascular), secreciones exocrinas y algunas endocrinas, frecuencia y fuerza contráctil cardíaca, ciertos procesos metabólicos (ejemplo, la utilización de glucosa) y la función sexual.

El SNA posee 3 divisiones anatómicas fundamentales:

1. Sistema nervioso simpático.
2. Sistema nervioso parasimpático.
3. Sistema nervioso entérico: consiste en los plexos intrínsecos del tracto gastrointestinal, los que están estrechamente interconectados con el sistema simpático y parasimpático y, además, posee la suficiente capacidad integradora que le permite funcionar independientemente del SNC, a diferencia del sistema nervioso simpático y parasimpático, los que son esencialmente agentes del SNC y no pueden funcionar sin él.

El SNA transmite todos los impulsos nerviosos desde el SNC hacia el resto del organismo, excepto al músculo esquelético, el que es inervado por el sistema somático eferente; a diferencia de este, el SNA se encuentra fuera del control voluntario, por lo que controla y regula una serie de funciones fisiológicas vitales para la vida como son todos los fenómenos de contracción y relajación del músculo liso en cualquiera de sus localizaciones, ya sea vascular, en el árbol respiratorio o el tracto gastrointestinal; también regula todas las secreciones exocrinas, por ejemplo: las sudoríparas, las salivales y otras más, así como la frecuencia cardíaca, la fuerza cardíaca y la velocidad de conducción del impulso nervioso en el músculo cardíaco. Así mismo, el SNA es capaz de regular ciertos pasos del metabolismo intermediario, por ejemplo, el de los lípidos y los carbohidratos.

Hay algunas diferencias entre los sistemas somático y autónomo, además de la expresada sobre el control voluntario o no. El sistema somático posee 2 tipos de motoneuronas conectadas en serie, ambas ubicadas dentro del SNC; las primeras están localizadas en estructuras cerebrales y las segundas, que conectan el SNC con las fibras esqueléticas, se encuentran en la médula espinal, de manera que quedan localizadas todas las sinapsis somáticas den-

tro del eje cerebroespinal. Además, todas las fibras nerviosas motoras son mielinizadas.

El SNA posee también 2 tipos de neuronas, conocidas como preganglionar y posganglionar; las primeras se encuentran en la médula espinal, pero los cuerpos neuronales de las segundas están en los ganglios autónomos. Estos se localizan por fuera del SNC, por lo que las sinapsis ocurrirán fuera de este.

Las fibras autonómicas preganglionares están mielinizadas, pero las posganglionares son desmielinizadas, a diferencia de los nervios motores.

El sistema nervioso simpático tiene los cuerpos celulares de las neuronas preganglionares ubicadas en las astas laterales de los segmentos torácicos y lumbares de la médula espinal (desde T_1 hasta L_3); sus fibras abandonan esta por las raíces anteriores, conjuntamente con las fibras somáticas a través de los nervios espinales. Después de un corto trayecto juntas, se separan del nervio espinal y originan así las raíces simpáticas toracolumbares. Estas fibras se dirigen en busca de la neurona posganglionar ubicada en el ganglio correspondiente de la cadena ganglionar paravertebral (22 pares de ganglios), donde realizan las sinapsis correspondientes y dan lugar a las fibras posganglionares, que se encaminan hacia los diferentes sitios donde actúa el sistema simpático (Fig. 7.1).

Otras fibras simpáticas preganglionares, que están destinadas a inervar vísceras abdominales y pélvicas, van en busca de los ganglios autónomos de la cadena prevertebral, los que son impares; terminan en la pelvis y el abdomen, cerca de la superficie ventral de los cuerpos vertebrales. Son fundamentalmente los ganglios: celíaco, mesentérico superior, aórtico-renal y mesentérico inferior. También las fibras simpáticas preganglionares pueden hacer sinapsis con ganglios terminales, que se encuentran en pequeña cantidad y se localizan cerca de los órganos inervados; estos incluyen los ganglios conectados con la vejiga urinaria, el recto y los ganglios cervicales (Fig. 7.1).

En general, las fibras preganglionares simpáticas son cortas, mientras que las fibras posganglionares poseen mayor extensión.

Las células de la médula adrenal son consideradas como neuronas simpáticas posganglionares modificadas, están inervadas por fibras preganglionares y al estimularlas liberan catecolaminas. Por lo anterior, debemos considerar a la glándula suprarrenal como un ganglio simpático, cuyas células posganglionares han perdido sus axones, y se han especializado en secretar adrenalina y noradrenalina directamente a la sangre.

El sistema nervioso parasimpático contiene fibras preganglionares que tienen su origen en 2 áreas del SNC y sus conexiones posganglionares. Las regiones de origen son, en primer lugar, las raíces craneales, que están constituidas por fibras preganglionares de ciertos pares de nervios craneales, como son: el nervio oculomotor (III par), cuyas fibras preganglionares se originan en el núcleo de Edinger-Westphal y hacen sinapsis con el ganglio ciliar en la órbita (Fig. 7.1); el nervio facial (VII par) y el glosofaríngeo (IX par), cuyas fibras inervan las glándulas lagrimales, salivales, la nasofaringe y hacen sinapsis con los ganglios submaxilar, sublingual y esfenopalatino (VII par), así como con el ganglio ótico (IX par), y el nervio vago (X par), que contiene fibras preganglionares muchas de las cuales no hacen sinapsis hasta alcanzar ganglios localizados muy cerca de las estructuras que inervan en el tórax y abdomen como el corazón, el estómago y el intestino (Fig. 7.1).

Las otras fibras preganglionares que conforman el sistema parasimpático son las que tienen su origen en las raíces sacras, sus axones emergen de la médula a partir del segundo, tercero y cuarto segmentos sacros y forman los nervios pélvicos, conocidos también por el nombre de nervios erigentes. Las fibras de estos últimos hacen sinapsis con ganglios terminales localizados cerca de los órganos pelvianos que inervan la vejiga, el recto y los órganos sexuales (Fig. 7.1).

En general, las fibras preganglionares parasimpáticas son largas y culminan haciendo sinapsis en los ganglios cerca de los órganos inervados, mientras que las fibras posganglionares son mucho más cortas; esta constituye una diferencia anatómica importante con el sistema simpático.

En algunos sitios, como en el corazón, los bronquios y tracto gastrointestinal, los sistemas simpático y parasimpático producen efectos fisiológicamente opuestos, pero en otros órganos solo uno de los 2 sistemas opera. Por ejemplo, las glándulas sudoríparas y la mayoría de los vasos sanguíneos tienen solamente inervación simpática, mientras que el músculo ciliar del ojo y las glándulas lagrimales tienen solo inervación parasimpática. En estos casos los efectos opuestos se consiguen lograr mediante otras vías.

Es errónea la creencia de que estos sistemas son verdaderos antagonistas fisiológicos, ya que se requiere un determinado nivel de actividad de ellos para regular el funcionamiento de los diferentes órganos que inervan, y este nivel de actividad de cada uno dependerá del órgano en cuestión; en estado basal predomina uno de los 2 sistemas. Lo anterior está sometido a diversos y complejos mecanismos de control. Además, no en todos los casos las acciones son totalmente antagónicas, tenemos ejemplos en los que son complementarias como en los órganos sexuales masculinos, donde el sistema parasimpático media la erección y el sistema simpático la eyaculación, y en glándulas salivales y páncreas, donde ambos estimulan la secreción.

Las señales nerviosas también son transmitidas mediante diversas sustancias químicas que son liberadas por las neuronas autonómicas ante diferentes estímulos y dichas sustancias reciben el nombre de neurotransmisores. El SNA no constituye una excepción, por lo que realiza sus diversas funciones mediante la liberación de estos neurotransmisores, con la acetilcolina y la noradrenalina como mediadores químicos fundamentales, que operan en

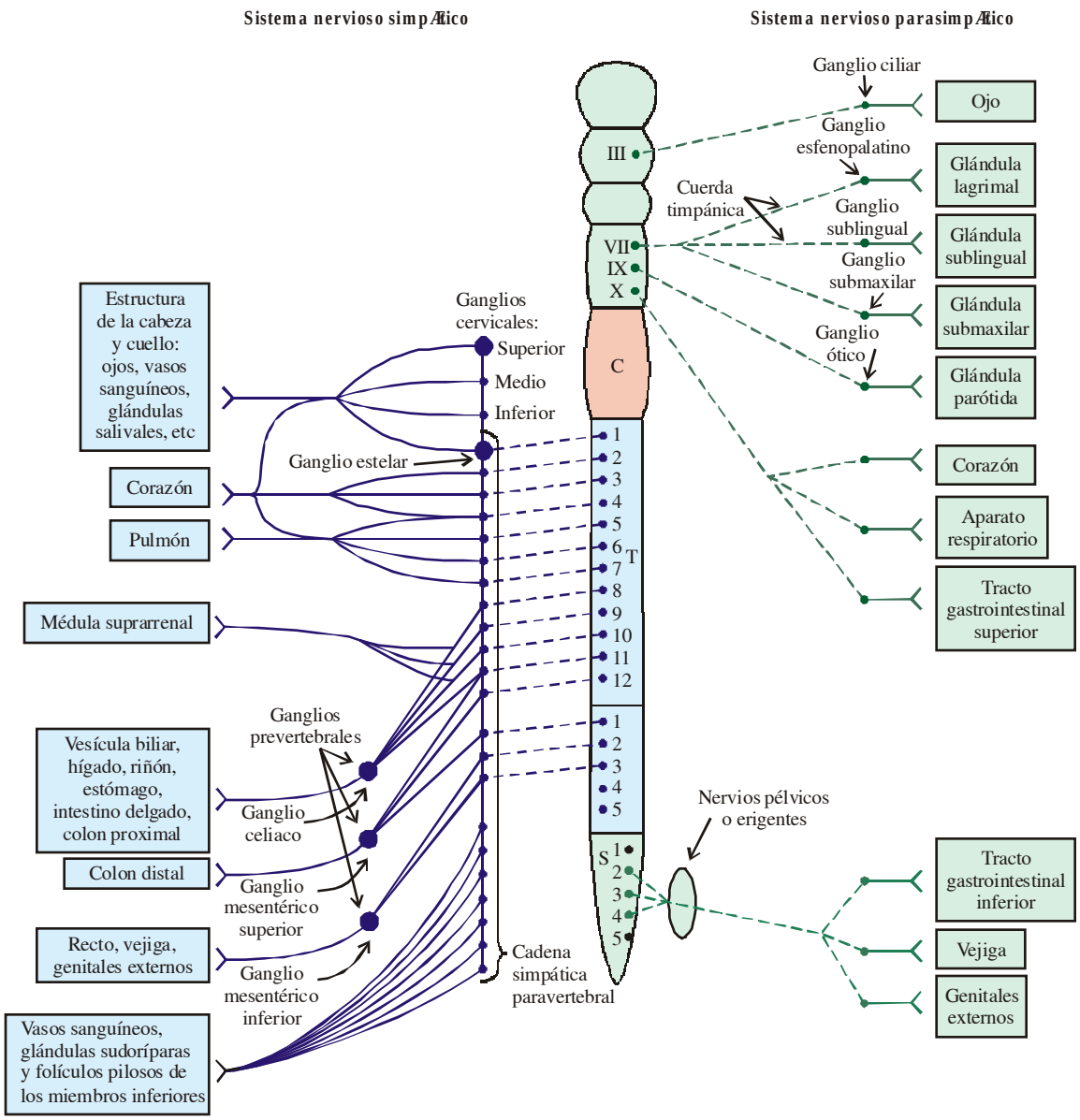


Fig. 7.1 Representación anatómica del sistema nervioso autónomo.

el SNA para los cuales se pueden aplicar algunas reglas generales:

1. Todas las fibras motoras que abandonan el SNC liberan acetilcolina, la cual interactúa con receptores nicotínicos localizados en la placa neuromuscular.
2. Todas las fibras autónomas preganglionares liberan acetilcolina, la cual interactúa con receptores nicotínicos ganglionares.
3. Todas las fibras parasimpáticas posganglionares liberan acetilcolina, la que interactúa con receptores muscarínicos localizados en los órganos efectores.
4. Todas las fibras simpáticas posganglionares liberan noradrenalina, la cual interactúa con receptores adrenérgicos α y β localizados en los órganos efectores. Existe una excepción importante, donde la transmisión posganglionar es debida a la acetilcolina, la que interactúa sobre receptores muscarínicos: esto ocurre en las glándulas sudoríparas (Fig. 7.2).

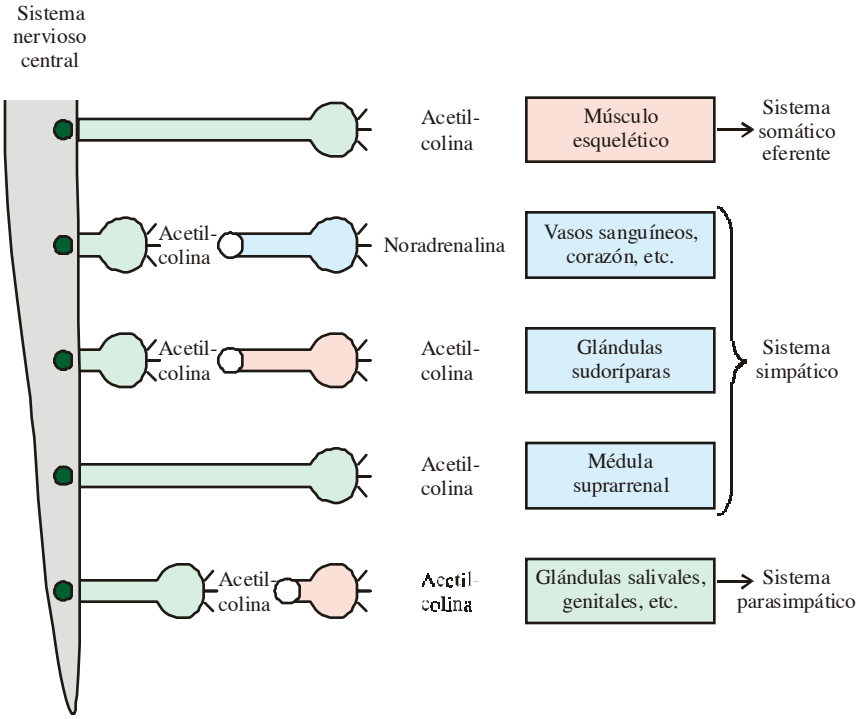


Fig. 7.2. Principales sitios de acción de los neurotransmisores autonómicos.

La acetilcolina, la dopamina, la noradrenalina y la adrenalina son los principales neurotransmisores autonómicos y su estudio es vital para comprender la farmacología del SNA; sin embargo, existen otros mediadores químicos que también son liberados por las neuronas autonómicas y sus funciones se van esclareciendo poco a poco.

Neurotransmisión autonómica

En la medida que se fueron desarrollando las investigaciones sobre el sistema nervioso, se dilucidaban algunos enigmas relacionados con la neurotransmisión química y fueron dándose a conocer diferentes teorías que trataban de explicar algunos principios de la neurotransmisión, las cuales se aplicaban también en el caso de la neurotransmisión autonómica.

Una de las primeras teorías fue la postulada por *Dale*, quien afirmaba en el año 1934: "una neurona madura libera el mismo neurotransmisor o los mismos transmisores en todas sus sinapsis". Según lo planteado por él, resultaba poco probable que una neurona pudiera almacenar y liberar diferentes transmisores en igual número de terminaciones nerviosas. Este punto de vista lo sustentó con diferentes evidencias fisiológicas y neuroquímicas, como el hecho de que en las neuronas motoras el neurotransmisor almacenado y liberado es la acetilcolina. Sin embargo, no tuvo en cuenta que existen neuronas capaces, ante determinadas circunstancias, de cambiar el tipo de neurotransmisores, como es el caso de las neuronas simpáticas, hecho que fue corroborado posteriormente con otras investigaciones realizadas.

Otra teoría fue la conocida como *supersensibilidad por denervación*, demostrada a partir de los trabajos de *Cannon* en el sistema nervioso simpático, quien observó que cuando se producía una degeneración de las fibras nerviosas posganglionares provocada por cualquier causa, se originaba un fenómeno en los órganos efectores que eran inervados por aquellas fibras que habían degenerado, el cual consistía en una supersensibilidad en la respuesta de dichos órganos al ser estimulados por sus neurotransmisores fisiológicos cuando eran administrados por otras vías. Estudios posteriores arrojaron evidencias acerca de que en otras fibras nerviosas del SNC ocurría el mismo fenómeno. Para explicarlo se han propuesto numerosos mecanismos, cuyo tipo e importancia variarán en dependencia del órgano implicado en la respuesta. Dichos mecanismos son:

1. Proliferación de receptores. Es particularmente importante en el músculo esquelético, donde se ha observado que el número de receptores de acetilcolina se incrementa aproximadamente en 20 veces o más después que ocurre la denervación.
2. Pérdida de los mecanismos de degradación del neurotransmisor. Se ha demostrado que en las sinapsis noradrenérgicas la disminución de la recaptación

neuronal (recaptación 1) de noradrenalina contribuye sustancialmente a la supersensibilidad posterior a la denervación. A su vez, en las sinapsis colinérgicas, la acetilcolinesterasa (enzima encargada de metabolizar la acetilcolina) pierde parcialmente su actividad.

3. Incremento de las respuestas possinápticas. En otras ocasiones las células possinápticas se tornan supersensibles sin que se compruebe un incremento correspondiente en el número de receptores. Se ha demostrado que las células del músculo liso, después de la degeneración de las terminales nerviosas, se despolarizan parcialmente, disminuye el umbral del potencial de acción y se vuelven así hiperexcitables.

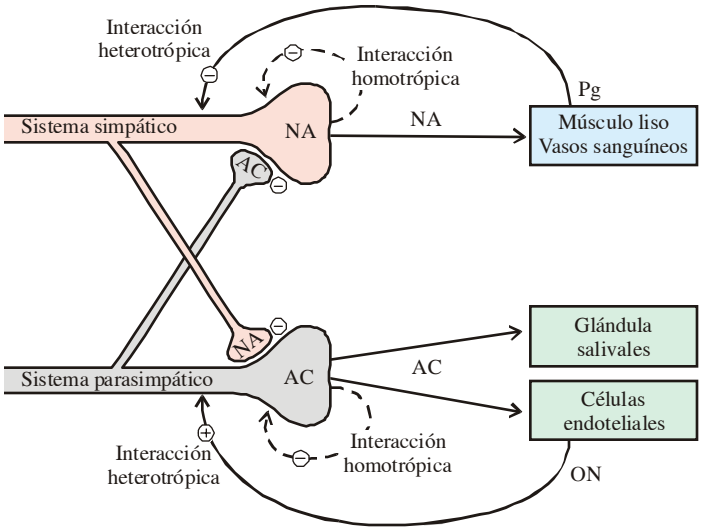
La supersensibilidad también puede ocurrir, pero menos marcadamente, cuando la transmision es interrumpida sin deberse a una sección nerviosa, sino por otra causa. Por ejemplo, si mantenemos bloqueada la transmisión ganglionar con un fármaco durante un período determinado (días), se observará cierto grado de supersensibilidad en los órganos diana (capítulo 6).

El fenómeno de la supersensibilidad tiene particular importancia en el SNC, donde puede producir efectos de "rebote" cuando algunos medicamentos que actúan sobre el SNC son administrados durante algún tiempo y luego son dejados de administrar abruptamente; el tratamiento con ciertos fármacos antihipertensivos de acción central, como la clonidina, al ser interrumpido bruscamente puede originar crisis hipertensivas serias en los pacientes.

Interacciones presinápticas. Otras investigaciones realizadas en el SNA demostraron que en las terminaciones nerviosas presinápticas podían existir otras interacciones con diferentes neurotransmisores u otras sustancias que podían ser sintetizadas localmente en los tejidos. Estas interacciones, conocidas como *interacciones presinápticas,* por lo general provocan efectos inhibitorios sobre dichas terminaciones nerviosas, lo que trae como consecuencia la inhibición de la liberación del neurotransmisor sintetizado en ellas, aunque en algunas ocasiones se puede estimular la liberación del neurotransmisor (ver regulación presináptica noradrenérgica y colinérgica).

Las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas en el plexo nervioso mientérico (sistema nervioso entérico), con frecuencia terminan cerca unas de otras, y los efectos opuestos de ambos sistemas no solo resultan de la acción antagónica de los 2 neurotransmisores sobre los receptores possinápticos del músculo liso, sino por la acción inhibitoria de la liberación de acetilcolina que puede ejercer la noradrenalina sobre las terminales nerviosas parasimpáticas. Una situación similar existe en el corazón, donde ha sido demostrada una inhibición presináptica mutua: la noradrenalina inhibe la liberación de acetilcolina; al igual que en el plexo mientérico y la acetilcolina puede inhibir a su vez la liberación de noradrenalina de las terminales nerviosas simpáticas. Este tipo de interacción, donde uno de los neurotransmisores afecta la liberación del otro al interactuar sobre receptores presinápticos, es conocida por el nombre de *interacción heterotrópica* (Fig. 7.3).

Las *interacciones homotrópicas* también están descritas y son conocidas al igual que las anteriores; se manifiestan cuando el neurotransmisor se une a receptores presinápticos en las terminales nerviosas desde las cuales el mediador es liberado, e inhiben de esta forma su propia liberación. Estos receptores presinápticos a los cuales se



Leyenda: AC: acetilcolina. NA: noradrenalina. ON: óxido nítrico. Pg: prostaglandinas.
Fig. 7.3. Regulación presináptica de la liberación de los neurotransmisores autónomos.

une en estos casos el neurotransmisor son conocidos con el nombre de autorreceptores. Este fenómeno de *feed-back* autoinhibitorio funciona de forma muy significativa en las terminales nerviosas simpáticas; se ha sugerido que la liberación de noradrenalina en las fibras simpáticas puede ser inhibida hasta en el 90 % por la activación de estos autorreceptores inhibitorios presinápticos.

Un hecho similar al descrito en las terminaciones nerviosas simpáticas, se plantea que ocurre también en los nervios del sistema parasimpático. En ambos sistemas, parasimpático y simpático, los autorreceptores presinápticos pueden ser distinguidos farmacológicamente de los receptores possinápticos. Como se ve en el capítulo 6, existen fármacos que pueden actuar específicamente como agonistas o antagonistas sobre dichos receptores (pre y possinápticos).

Cotransmisión. Las terminaciones nerviosas colinérgicas y adrenérgicas no liberan solamente acetilcolina y noradrenalina, ni responden solo a la acción de estas sustancias sobre sus receptores. Ha sido demostrado también que en estas fibras son liberadas otras sustancias que actúan como cotransmisores, como el ATP y el neuropéptido Y (NPY), los que son liberados en algunas ocasiones conjuntamente con la noradrenalina, así como el óxido nítrico (ON) y el péptido intestinal vasoactivo (PIV), liberados conjuntamente con la acetil colina desde las terminaciones colinérgicas. También se han detectado otras sustancias que pueden actuar como cotransmisores, las que son liberadas desde otras fuentes distintas a las terminaciones nerviosas autonómicas, por ejemplo: óxido nítrico, prostaglandinas, adenosina, dopamina, serotonina, ácido gammaaminobutírico, péptidos opioides endógenos y otras sustancias, que pueden ser sintetizadas y liberadas desde el endotelio vascular, el músculo liso de diferentes órganos, etc.

Aún no ha podido ser totalmente aclarado el papel fisiológico y la significación farmacológica de la cotransmisión, aunque a la luz de las investigaciones realizadas se han establecido una serie de hipótesis acerca de cuáles son las ventajas de la cotransmisión sobre la transmisión única; se argumenta que estas pudieran ser:

1. Uno de los constituyentes de la cotransmisión, el neurotransmisor peptídico, puede ser inactivado más lentamente que el otro neurotransmisor, monoamina, lo que permitirá mayor tiempo de duración del efecto, aun cuando el componente monoamínico de la transmisión haya sido inactivado.
2. El balance en la liberación del neurotransmisor puede variar ante diferentes circunstancias y liberarse uno u otro mediador químico en dependencia del patrón del impulso nervioso; por ejemplo, en las terminaciones nerviosas simpáticas, la noradrenalina y el NPY son almacenados en vesículas separadas, y la liberación del NPY ocurre preferencialmente cuando se producen estímulos de alta frecuencia (Fig. 7.4).

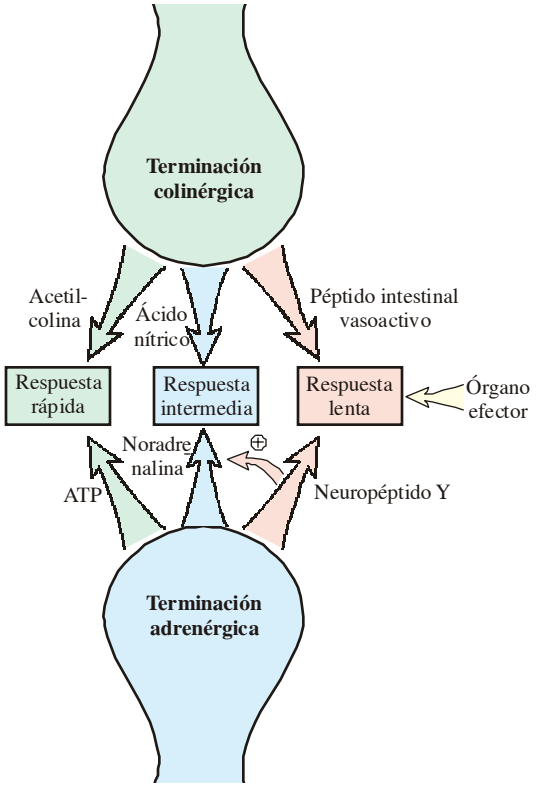


Fig. 7.4. Principales cotransmisores del sistema nervioso autónomo.

Pasos involucrados en la neurotransmisión autonómica

Durante muchos años de investigaciones, se ha ido avanzando en el conocimiento de la neurotransmisión autonómica hasta alcanzar a comprender en la actualidad todos los pasos involucrados en la transmisión autonómica y sus eventos moleculares, que comienzan con la síntesis del neurotransmisor, hasta su liberación e interacción con receptores localizados en los órganos blancos de su acción, que mediarán a su vez determinados efectos biológicos.

En general, tanto para el sistema simpático como para el parasimpático, los pasos involucrados en la neurotransmisón son los mismos, lo que varía son los neurotransmisores involucrados (Fig. 7.5). Estos pasos son los siguientes:

1. Síntesis del neurotransmisor.
2. Almacenamiento del neurotransmisor.
3. Liberación del neurotransmisor.
4. Inactivación del neurotransmisor.

La figura 7.5 resume los procesos más relevantes que ocurren en las sinapsis del SNA.

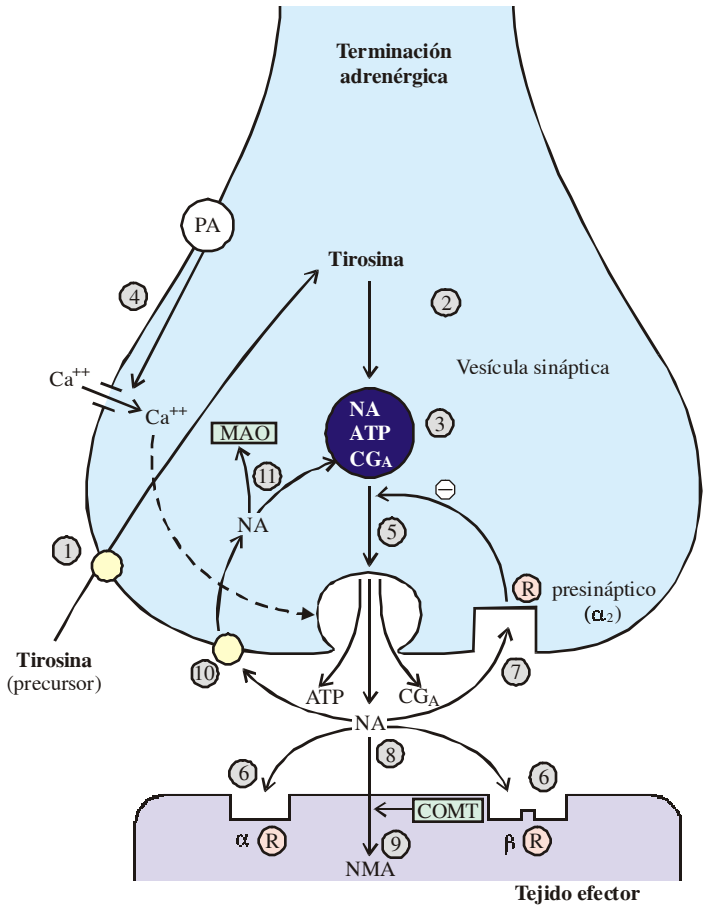


Fig. 7.5. Principales procesos de la neurotransmisión adrenérgica. 1. Transporte activo del precursor (tirosina) al interior de la terminación adrenérgica. 2. Síntesis del neurotransmisor. 3. Almacenamiento en la vesícula sináptica del neurotransmisor (noradrenalina: NA). Formación del complejo noradrenalina-ATP-cromogranina A (CGA). 4. Generación de un potencial de acción (PA) en la terminación nerviosa, que provoca un incremento de la concentración de calcio dentro de la terminación. 5. Liberación del neurotransmisor de la vesícula sináptica mediante exocitosis calcio (Ca ++) dependiente. 6. Interacción del neurotransmisor con receptores possinápticos (α®, β®) localizados en el tejido efector. 7. Interacción del neurotransmisor con autorreceptores inhibitorios que reducen su propia liberación. 8. Recaptación hacia el tejido efector del neurotransmisor (recaptación 2). 9. Degradación de la noradrenalina por la COMT para formar normetaadrenalina (NMA). 10. Recaptación neuronal (recaptación 1) del neurotransmisor. 11. Vías que sigue el neurotransmisor al recaptarse en el interior de la terminación nerviosa: degradación por la MAO, captación y almacenamiento en el interior.

Neurotransmisión adrenérgica

Las primeras evidencias de la neurotransmisión adrenérgica fueron postuladas por *Oliver* y *Schafer* en el año 1896, quienes demostraron que la administración de extractos de glándulas suprarrenales provocaba un incremento de la tensión arterial. Posteriormente, en el año 1913, *Dale* logró aislar la adrenalina y planteó que esta sustancia era el principio activo que provocaba la acción antes descrita. Trabajos farmacológicos posteriores, comenzados por *Ahlquist* en el año 1948, demostraron claramente la existencia de diferentes clases de receptores adrenérgicos y diferentes sustancias que podían actuar imitando o antagonizando la acción de ellos con diferente grado de potencia en sus acciones (capítulo 6).

De esta forma se demostró que las neuronas adrenérgicas constituyen un "blanco" muy importante de la acción de muchos fármacos, no solo sobre los receptores adrenérgicos (capítulo 6), sino en cualquiera de los pasos básicos que conforman la neurotransmisión adrenérgica. Muchas sustancias que pueden afectar de una u otra forma algunos de los procesos de la neurotransmisión adrenérgica tienen aplicaciones clínicas importantes.

Síntesis del neurotransmisor. El metabolito precursor de la noradrenalina es la L-tirosina, un aminoácido aromático presente en los fluidos corporales, el que es captado por las neuronas adrenérgicas por medio del mecanismo de recaptación neuronal o recaptación 1. La enzima tirosina hidroxilasa es la que cataliza la conversión de la tirosina a dihidroxifenilalanina (DOPA) y se encuentra localizada únicamente en las células que contienen catecolaminas, probablemente libre en el citosol. Dicha enzima es bastante selectiva, a diferencia de otras que participan en la síntesis de catecolaminas, y no acepta otros sustratos como los derivados indólicos, por lo que no participa en el metabolismo de la 5-hidroxitriptamina (5-HT). Este es el primer paso

involucrado en la síntesis de noradrenalina y constituye el **paso limitante de la vía de síntesis** Esta enzima puede ser inhibida por el producto final de esta vía biosintética, la noradrenalina, que provee el mecanismo de retroalimentación negativa para regular la velocidad de la reacción de acuerdo con las concentraciones existentes de ella misma.

El siguiente paso es la conversión de DOPA a dopamina, reacción que es catalizada por la enzima DOPA descarboxilasa, que se encuentra localizada, al igual que la tirosina hidroxilasa, en el citoplasma de las neuronas adrenérgicas, y a diferencia de esta última es una enzima bastante inespecífica que puede catalizar la descarboxilación de otros aminoácidos L-aromáticos, como la L-histidina y el L-triptófano, los cuales son los precursores en la síntesis de la histamina y la 5-HT respectivamente.

La dopamina β hidroxilasa (DBH) es también una enzima inespecífica, pero su distribución en el organismo se limita únicamente a las células que sintetizan catecolaminas y su localización, a diferencia de las enzimas anteriores, es en el interior de las vesículas sinápticas, probablemente unida a sus membranas, donde cataliza la conversión de dopamina a noradrenalina. Se afirma que pequeñas cantidades de esta enzima son liberadas desde las terminaciones nerviosas adrenérgicas en compañía de la noradrenalina, a la llegada de un impulso nervioso a estas y, a diferencia de la noradrenalina liberada que es rápidamente recaptada y degradada hacia la terminación nerviosa o el órgano efector, la DBH no está sujeta a una rápida degradación, por lo que resulta factible medir sus concentraciones plasmáticas, lo cual es muy útil como medida de la actividad nerviosa simpática global.

Finalmente, la enzima feniletanolamina N-metiltransferasa (FNMT) cataliza la N-metilación de la noradrenalina hacia adrenalina. La principal localización de esta enzima es en la médula de las glándulas suprarrenales, las que contienen una importante población de células liberadoras de adrenalina (células A) y una pequeña proporción de células liberadoras de noradrenalina (células N). En la figura 7.6 se resumen los pasos involucrados en la síntesis del neurotransmisor adrenérgico.

Almacenamiento del neurotransmisor. Casi la totalidad de la noradrenalina contenida en las terminales nerviosas simpáticas se encuentra en el interior de las vesículas sinápticas; ocurre algo similar con la acetilcolina en el caso de la neurotransmisión colinérgica y con otros neurotransmisores como algunas sustancias peptídicas, aminoácidos y las purinas. Únicamente, una muy pequeña proporción de la noradrenalina se encuentra libre en el citoplasma de la neurona adrenérgica en circunstancias normales. Es posible vencer el gradiente de concentración y lograr de esta forma alcanzar concentraciones tan altas del neurotransmisor en el interior de la vesícula, gracias a un mecanismo de transporte activo (que guarda cierta similitud con el de la recaptación de la noradrenalina en la terminal nerviosa) realizado a través de proteínas transportadoras; pero en este caso el mediador químico es arrastrado hacia el interior de la vesícula por el gradiente protónico transvesicular.

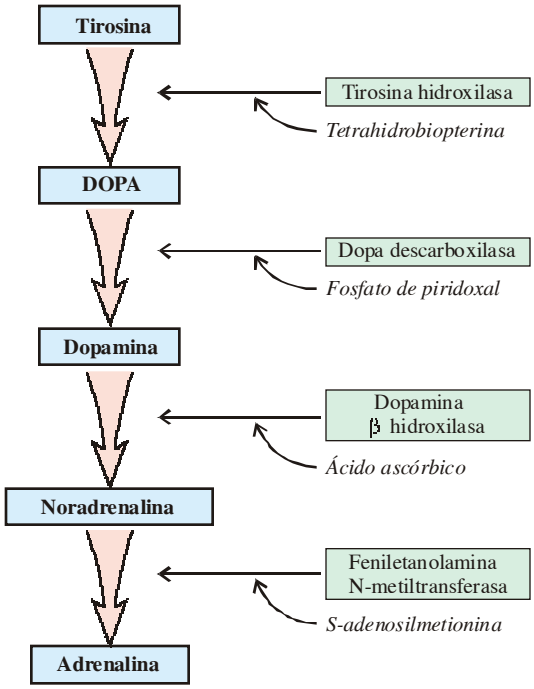


Fig. 7.6 Pasos de la síntesis del neurotransmisor adrenérgico.

Además de la noradrenalina, estas vesículas contienen otros 2 constituyentes, que son liberados conjuntamente con la noradrenalina y desempeñan también un importante papel en la neurotransmisión adrenérgica. El primero es el ATP, que ya lo mencionamos cuando hablamos de la cotransmisión en el SNA, y la segunda sustancia es una proteína llamada cromogranina A. Se plantea que estas sustancias forman un complejo reversible con la noradrenalina, fundamentalmente a través de interacciones de carga entre esta última y el ATP. Estos complejos son muy útiles porque, en primer lugar, reducen la osmolaridad en el interior de las vesículas y también porque disminuyen el escape de la noradrenalina del interior de las vesículas sinápticas hacia el citoplasma de la terminación nerviosa adrenérgica.

Liberación de noradrenalina. El mecanismo fundamental por medio del cual los neurotransmisores son liberados, tanto en el SNC como en el SNP, es la **exocitosis**; el neurotransmisor en cuestión es almacenado en el interior de vesículas sinápticas, las cuales, en respuesta al incremento de las concentraciones intracelulares de calcio, se fusionan temporalmente con la membrana celular de la ter-

minación nerviosa y descargan su contenido. Este fenómeno es muy similar para los neurotransmisores adrenérgicos, colinérgicos, así como para los neurotransmisores de naturaleza peptídica, aminoácidos y purinas.

El proceso es iniciado con la llegada de un potencial de acción, lo que provoca una despolarización de la membrana celular, que trae como consecuencia la apertura de los canales de calcio voltaje sensibles, al aumentar de manera considerable las concentraciones intracelulares de este ion, lo que provoca la fusión de la vesícula con la membrana celular de la terminación nerviosa y la consiguiente liberación, por exocitosis, del neurotransmisor al espacio sináptico. En el caso de la noradrenalina, son liberados conjuntamente los otros 2 componentes almacenados que forman el complejo antes descrito: ATP y cromogranina A.

Una vez ocurrida la exocitosis, la vesícula vacía es recapturada por endocitosis y retorna nuevamente al interior de la terminación nerviosa, donde es reutilizada posteriormente.

La liberación de noradrenalina puede ser afectada por diferentes fármacos, muchos de los cuales son empleados habitualmente en la terapeútica de diferentes problemas de salud.

Inactivación del neurotransmisor. La neurotransmisión autonómica incluye mecanismos para deshacerse rápidamente del neurotransmisor liberado y garantiza así que su acción sea breve, precisa y localizada.

Existen marcadas diferencias en las vías a través de las cuales finalizan la acción -una vez liberadas de la terminación nerviosa- la acetilcolina y la noradrenalina. Esta última no es degradada rápidamente por ninguna enzima que se encuentre localizada en la unión neuroefectora, a diferencia de la acetilcolina. En cambio, la noradrenalina sufre un proceso de recaptación por las terminaciones nerviosas noradrenérgicas y por otras células, el cual constituye el mecanismo fundamental para deshacerse del neurotransmisor liberado. La noradrenalina y la adrenalina circulante son degradadas por mecanismos enzimáticos, pero la velocidad a la que ocurre este proceso es mucho menor que en el caso de la acetilcolina. Se han descrito 2 enzimas, que son las que principalmente intervienen en este proceso de inactivación de la noradrenalina, y ambas se encuentran localizadas intracelularmente, por lo que es indispensable que primero ocurra la recaptación de esta hacia el interior celular, para que después sea degradada metabólicamente; así que ambos mecanismos (recaptación e inactivación enzimática) son complementarios y nunca resultan excluyentes.

Recaptación de catecolaminas. Las primeras evidencias de que los nervios simpáticos podían captar aminas de la circulación y liberarlas nuevamente como neurotransmisor surgieron de los trabajos de *Burn* en 1932. Sin embargo, fue *Iversen*, al estudiar la recaptación de noradrenalina en corazones aislados de ratas, quien identificó los 2 mecanismos de recaptación diferentes que se aceptan en la actualidad, los cuales tienen las propiedades de constituir un sistema de transporte activo saturable, con la capacidad de acumular catecolaminas en contra de un gradiente de concentración, situación similar a la descrita en el caso del almacenamiento del neurotransmisor en el interior de la vesícula sináptica. Estos 2 mecanismos fueron denominados recaptación 1 y recaptación 2, que corresponden a la recaptación neuronal y extraneuronal, respectivamente.

Existen algunas diferencias importantes entre ambos mecanismos, la recaptación 1 es un sistema de alta afinidad, velocidad máxima de recaptación baja y una selectividad relativa por la noradrenalina; mientras que la recaptación es un sistema de baja afinidad, con una velocidad máxima de recaptación mucho mayor, es capaz de captar también adrenalina e isoprenalina.

La proteína transportadora de la recaptación 1 pertenece a una familia de proteínas transportadoras de neurotransmisores, la que actúa como cotransportador de Na^+ y Cl^-, además de la noradrenalina. Esto lo realiza aprovechando el gradiente electromecánico como fuerza de arrastre. Los cambios en dicho gradiente pueden alterar, e incluso revertir, el proceso de recaptación 1, lo que puede provocar marcados cambios en la disponibilidad del neurotransmisor en los receptores possinápticos.

Los efectos de muchos fármacos, que ejercen su acción en la neurona adrenérgica y que han sido de utilidad en la terapéutica de la depresión y la hipertensión arterial, dependen de la capacidad de inhibir la recaptación 1 o de entrar al interior de la terminación nerviosa adrenérgica por medio de este mecanismo (tabla 7.1).

Degradación metabólica de las catecolaminas. Las catecolaminas endógenas y exógenas son metabolizadas fundamentalmente por 2 enzimas: la MAO y la catecol-O-metiltransferasa (COMT).

El neurotransmisor, que se encuentra libre en el interior de la terminación nerviosa o el tejido efector, es metabolizado por la MAO y la COMT, particularmente en el hígado, órgano que desempeña un importante papel en el metabolismo de las catecolaminas circulantes ya sean de fuentes endógenas o exógenas.

La MAO es una enzima de localización intracelular y está unida a la superficie de la membrana mitocondrial, se encuentra abundantemente en las terminaciones nerviosas simpáticas, aunque también se localiza en el SNC y en otros tejidos como el epitelio intestinal y el hígado fundamentalmente. Se han descrito 2 isoenzimas de la MAO (MAO A y MAO B), las cuales se encuentran distribuidas en diferentes proporciones, tanto en el SNC como en los tejidos periféricos. Así mismo, hay inhibidores selectivos y no selectivos de la MAO, cuya significación clínica discutiremos más adelante en el presente capítulo.

La MAO convierte, mediante una reacción de oxidación, a las catecolaminas en sus correspondientes aldehídos, que en la periferia son rápidamente metabolizados por la enzima aldehído deshidrogenasa al correspondiente ácido carboxílico. En el caso de la noradrenalina, el producto final de estas reacciones metabólicas será el ácido dihi-

Tabla 7.1. Principales características de los mecanismos de captación de noradrenalina

Características	Recaptación 1	Recaptación 2
Transporte de noradrenalina: Velocidad máx (nmol/g / min)	1,2	100
Especificidad de sustratos	NA>A>ISOP	A>NA>ISOP
Otros sustratos	Metilnoradrenalina Dopamina 5-HT Tiramina Bloqueadores de la neurona adrenérgica (ejemplo, guanetidina)	Dopamina 5-HT Histamina
Localización	Membrana neuronal	Membrana de las células no neuronales. (ejemplo: músculo liso, músculo cardíaco, endotelio vascular, etc.)
Inhibidores	Cocaína Antidepresivos tricíclicos (imipramina) Anfetamina	Normetanefrina Glucocorticoides (prednisona)

Leyenda: NA: noradrenalina; A: adrenalina; ISOP: isoproterenol.

droximandélico (ADOM), que puede sufrir una reacción de metilación por la COMT a ácido vanililmandélico. La MAO puede oxidar también otras monoaminas, como la dopamina y la 5-hidroxitriptamina.

La otra vía metabólica fundamental que siguen las catecolaminas es la inactivación por la COMT, que se halla localizada fundamentalmente en el citoplasma celular y está ampliamente distribuida en todo el organismo, en especial en el SNC. En la periferia, se encuentran grandes cantidades en el hígado y en el riñón, sin embargo, no se encuentra o aparece en muy pequeñas cantidades en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas, por lo que se plantea que esta enzima desempeña un papel importante en la metabolización del neurotransmisor que es captado por el mecanismo extraneuronal o recaptación 2, mientras que la MAO metaboliza fundamentalmente el neurotransmisor que es captado por la recaptación neuronal (recaptación 1).

La COMT provoca la metilación de uno de los grupos catecol del neurotransmisor adrenérgico, y se obtiene un metoxiderivado. El metabolito final de la inactivación de la adrenalina y la noradrenalina por la COMT es el ácido 3-metoxi , 4 hidroximandélico (ácido vanililmandélico [AVM]). Esto tiene una gran importancia en pacientes con tumores de células cromafines (ejemplo, feocromocitoma), ya que la excreción urinaria del AVM está muy incrementada en estos casos, lo que puede ser usado como un método diagnóstico.

Existen algunas diferencias en cuanto al curso que sigue el metabolismo de las catecolaminas en el SNC, con respecto a la periferia, lo que se resume en la figura 7.7.

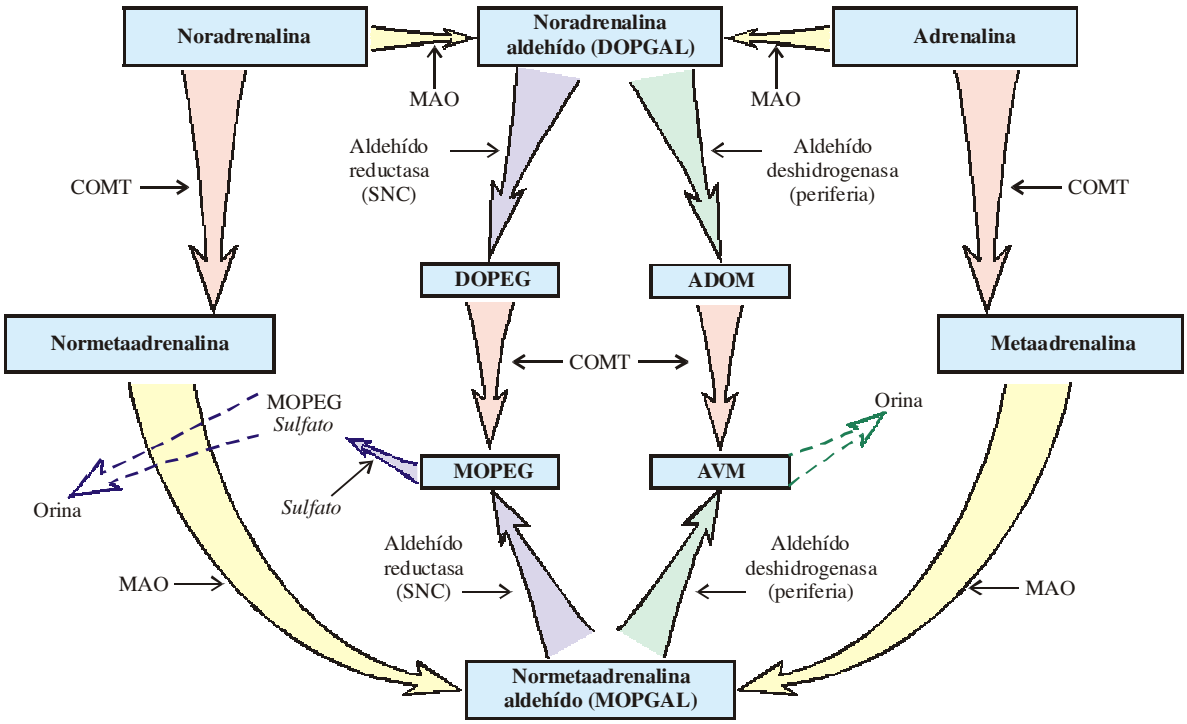
En la periferia predomina la rama oxidativa del metabolismo, catalizada por la enzima aldehído deshidrogenasa, y se obtiene el AVM como principal metabolito urinario. En el SNC predomina a su vez la rama reductiva, catalizada por la enzima aldehído reductasa, la que da origen como producto final al 3-metoxi, 4 hidroxifenilglicol (MOPEG), el que se conjuga con sulfato para ser finalmente eliminado por la orina.

Fármacos que afectan los procesos básicos de la neurotransmisión simpática

A continuación abordaremos el estudio de aquellos fármacos que de una forma u otra afectan cualquiera de los pasos básicos de la neurotransmisión adrenérgica, la repercusión fisiológica y la significación clínica que esto implica, así como la utilidad terapéutica que poseen estas sustancias gracias a sus acciones sobre las neuronas adrenérgicas.

Sustancias que afectan la síntesis de noradrenalina. No son muy numerosos los ejemplos de sustancias que afectan de manera significativa la síntesis del neurotransmisor adrenérgico en cualquiera de sus etapas, y menos las que tienen una verdadera repercusión clínica que permita su empleo en el arsenal terapéutico actual.

Un importante inhibidor de la enzima tirosina hidroxilasa (además de la noradrenalina) es la *α-metiltirosina*, la que al ser administrada bloquea la síntesis de noradrenalina; por



Leyenda: DOPGAL: 3,4-dihidroxifenilglicol aldehído. DOPEG: 3,4-dihidroxifenilglicol. MOPGAL: 3-metoxi, 4-hidroxifenilglicol.
Fig. 7.7. Principales vías metabólicas de la noradrenalina en el SNC y en el periférico.

este motivo, se ha usado en la clínica para tratar pacientes que presentan feocromocitomas (tumor que se localiza en la médula de la glándula suprarrenal, el cual provoca un incremento en la síntesis y excreción de noradrenalina y adrenalina, que ocasiona hipertensión arterial [HTA] severa), y que no pueden ser sometidos a tratamiento quirúrgico.

La L-dopa es el precursor inmediato de la dopamina en la vía de la síntesis de catecolaminas y constituye la base fundamental del tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la que se manifiesta por la aparición de movimientos involuntarios y trastornos del tono muscular (hipertonía). Se ha demostrado que en esta enfermedad existe un déficit de dopamina (neurotransmisor en el SNC) en las vías nigroestriatales, lo que provoca las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Sin embargo, no ha sido posible emplear con fines terapéuticos en esta afección la dopamina, ya que no puede atravezar la barrera hematoencefálica y alcanzar concentraciones terapéuticas en las áreas del SNC que controlan las funciones antes mencionadas; por lo que fue necesario emplear la L-dopa que si es capaz de atravezar dicha barrera, y por la acción de la enzima dopa descarboxilasa, localizada en el SNC, es convertida a dopamina; de esta forma ejerce su acción y mejora las manifestaciones de los pacientes que padecen esta enfermedad.

No obstante, era necesario administrar dosis elevadas de L-dopa para lograr alcanzar concentraciones suficientes de dopamina en el SNC y controlar las manifestaciones de la enfermedad, ya que parte de la L-dopa administrada es convertida a dopamina en la periferia, por la acción de la dopa descarboxilasa periférica, lo que en muchos casos también ocasionaba algunos efectos indeseables. Entonces se lograron desarrollar fármacos que fueran capaces de inhibir la dopa descarboxilasa periférica y evitar de esta forma que la L-dopa fuera convertida a dopamina en la periferia. En la actualidad existen preparados comerciales que combinan la L-dopa con estos medicamentos. Los inhibidores de la dopa descarboxilasa periférica que existen actualmente en la terapéutica de la enfermedad de Parkinson son la carbidopa y la bencerazida.

También la α metildopa, considerada el antihipertensivo de elección para tratar la HTA gestacional en la actualidad, puede ser captada por las neuronas adrenérgicas, donde constituirá un sustrato para la enzima dopa descarboxilasa. Como planteamos anteriormente es inespecífica y podría actuar sobre diferentes sustratos, es convertida en α metildopamina y posteriormente, por la acción de la dopamina β hidroxilasa, en α metilnoradrenalina, que actúa como un agonista de receptores α_2 possinápticos inhibitorios de la liberación de noradrenalina en el SNC (capítulo 6).

Los agentes quelantes de cobre y fármacos como el disulfiram, el cual se emplea para el tratamiento del alcoholismo (por sus efectos sobre el metabolismo del etanol), son

inhibidores de la enzima dopamina β hidroxilasa y pueden provocar depleción parcial de los almacenes de noradrenalina en la terminación nerviosa y de esta manera interferir con la neurotransmisión adrenérgica.

Sustancias que afectan el almacenamiento del neurotransmisor. En este caso, también existen pocas sustancias que afectan el almacenamiento del neurotransmisor con relevancia clínica, (guanetidina y reserpina). De estos, la reserpina (un alcaloide de origen natural, extraído de la planta *Rauwolfia serpentina)*, cuyos extractos fueron usados en la India para el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas y en la década de los años 50 se descubrieron sus propiedades antihipertensivas, se ha utilizado ampliamente en la clínica con este propósito durante muchos años.

Ejerce su acción inhibiendo el almacenamiento de noradrenalina, por el bloqueo que provoca sobre el transporte de esta y otras aminas hacia el interior de las vesículas sinápticas, al competir con estas por la unión a la proteína transportadora del neurotransmisor hacia el interior de la vesícula. La reserpina se une fuertemente a las vesículas sinápticas y las convierte en disfuncionales, por lo que pierden la capacidad de almacenar el neurotransmisor, lo cual produce un incremento de las concentraciones de este en el citoplasma y favorece su inactivación por la MAO. La recuperación de la función simpática requiere la síntesis de nuevas vesículas y puede tardar días y hasta semanas después de la suspensión del medicamento. Esta acción la realiza este medicamento tanto en el SNC, como en la periferia; puede causar la depleción de otros neurotransmisores importantes en el SNC, como son la 5-HT y la dopamina, lo que determina importantes efectos adversos, por ejemplo la depresión marcada que se le ha reportado. Esta constituye uno de los factores que ha contribuido a la disminución del uso de este fármaco en la terapéutica antihipertensiva, ya que existen otros medicamentos que lo superan en cuanto a la relación riesgo-beneficio.

Sustancias que afectan la liberación del neurotransmisor. En la actualidad se han descrito numerosos fármacos que pueden afectar la liberación del neurotransmisor simpático, por medio de diferentes mecanismos, los cuales son:

1. Inhibir el mecanismo de exocitosis. Ejemplo: bloqueadores de la neurona adrenérgica (reserpina y guanetidina).
2. Provocar la liberación de noradrenalina de la terminación nerviosa en ausencia de despolarización. Ejemplo: aminas simpaticomiméticas de acción indirecta.
3. Interactuar con receptores presinápticos, ya sean excitatorios o inhibitorios, de la liberación de noradrenalina al incrementar o disminuir respectivamente su liberación. Ejemplos: antagonistas α adrenérgicos no selectivos, angiotensina II, dopamina, prostaglandinas, etc.

Bloqueadores de la neurona adrenérgica. El ejemplo clásico de este grupo es la guanetidina, la que constituyó uno de los primeros fármacos, junto con la reserpina, disponible en la terapéutica antihipertensiva. Fue descubierta a mediados de la década del 50 y durante estos años ha sido muy utilizada en la terapéutica antihipertensiva.

Su principal mecanismo de acción es el resultado de inhibir la liberación de la noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas, pero solo en la periferia; no actúa en el SNC a diferencia de la reserpina, ya que no cruza la barrera hematoencefálica, así como tampoco afecta la liberación de otras sustancias como la 5-HT y la dopamina.

Se plantea que la guanetidina penetra al interior de la terminación nerviosa noradrenérgica, mediante el mecanismo de recaptación 1, compite de esta forma con la noradrenalina por la molécula transportadora de esta recaptación y produce cierto grado de bloqueo de esta. Se ha sugerido que su acción inicial depende del daño que causa en la conducción del impulso nervioso en la terminación noradrenérgica, debido a su acumulación en ella. Posteriormente, logra penetrar y acumularse en el interior de las vesículas sinápticas mediante el mismo mecanismo transportador que la noradrenalina para concentrarse en dichas vesículas, desplaza a estas de las vesículas, lo que trae como consecuencia el incremento de las concentraciones de noradrenalina en el citoplasma de la terminación nerviosa, facilita así su posterior inactivación por la MAO. Todo esto trae una disminución de la liberación de noradrenalina, con la consiguiente disminución de su disponibilidad en el espacio sináptico, se reduce de esta forma la actividad simpática, lo que en el músculo liso vascular se traduce como una relajación de este, y disminuye la tensión arterial.

Los fármacos que bloquean la recaptación 1 como la anfetamina y los antidepresivos tricíclicos inhiben su acción, ya que utilizan la misma molécula transportadora para penetrar en el interior de la terminación nerviosa y de esta manera bloquean la captación de noradrenalina y de guanetidina. Es por eso que si esta última es administrada a pacientes hipertensos que consumen antidepresivos tricíclicos puede fracasar la terapéutica antihipertensiva, ya que se pierde el efecto farmacológico de la guanetidina por el mecanismo antes explicado.

Otro fármaco que se sabe que afecta la liberación de la noradrenalina, aunque aún en la actualidad no está totalmente dilucidado el mecanismo por medio del cual lo realiza, es el bretilio. Este es utilizado para el tratamiento de algunos tipos de arritmias ventriculares que son refractarias a otros fármacos antiarrítmicos.

Aminas simpaticomiméticas de acción indirecta. Las sustancias más importantes de esta categoría descritas hasta el momento son: anfetamina, efedrina y tiramina. Las 2 primeras han sido utilizadas en la terapéutica, aunque limitadamente.

La anfetamina es usada por su acción estimulante del SNC y puede ser administrada como antídoto en caso de intoxicaciones severas por fármacos depresores del SNC, como las benzodiacepinas. Sus acciones sobre el rendimiento físico y el estado de ánimo han provocado su abuso en numerosas circunstancias.

La efedrina ha sido utilizada en la terapéutica del asma bronquial, por su acción broncodilatadora, aunque no se aconseja como fármaco de elección en esta enfermedad, ya que existen otras alternativas disponibles que exhiben una mejor relación riesgo-beneficio. También ha sido utilizada durante el acto quirúrgico, cuando se necesita lograr cierto efecto presor, por sus acciones vasoconstrictoras.

Ambas incrementan la frecuencia cardíaca, la fuerza contráctil y ocasionan elevación de la tensión arterial, lo que puede provocar efectos adversos importantes. Estas acciones, la tolerancia y la dependencia (esta última con las anfetaminas) que provocan, han limitado su empleo en la terapéutica actual.

Estas sustancias tienen una débil acción agonista sobre los receptores adrenérgicos, pero su estructura química es lo suficientemente similar a la noradrenalina, como para permitirles ser captadas hacia el interior de la terminación nerviosa simpática mediante el mecanismo de recaptación neuronal (recaptación 1).

Una vez que se encuentran en el interior de la terminación, estas sustancias entran en la vesícula sináptica mediante el mismo transportador que la noradrenalina, se produce entonces un intercambio con esta, la que escapa hacia el citoplasma. Una parte es metabolizada por la MAO, pero esta enzima no puede inactivar toda la noradrenalina que se encuentra libre en el citoplasma, escapa así de la terminación nerviosa por medio del propio mecanismo de recaptación 1, el que permite que se intercambie con la propia amina de acción indirecta que va a incorporarse a la terminación. Este proceso es independiente de la exocitosis, por lo que no requiere del potencial de acción, ni del calcio para que ocurra.

Estas sustancias, además de la acción antes descrita (*acción indirecta*), actúan también mimetizando la actividad simpática, en parte, por su *acción directa*, aunque débil, sobre los receptores adrenérgicos; por otra parte, son inhibidores de la recaptación de noradrenalina, lo que contribuye a incrementar sus concentraciones en el espacio sináptico y también porque ellas mismas constituyen un sustrato de la MAO (sobre todo la tiramina), así que en concentraciones altas, inhiben la inactivación de la noradrenalina por la MAO.

Los efectos de estos fármacos son fuertemente influenciados por otros que pueden modificar la transmisión adrenérgica, como la reserpina que provoca la abolición del efecto de las aminas de acción indirecta, al producir depleción de noradrenalina de las vesículas sinápticas en el interior de las terminaciones nerviosas.

Sustancias que actúan sobre receptores presinápticos y regulan la liberación del neurotransmisor simpático. La noradrenalina es capaz de regular su propia liberación de las terminaciones nerviosas a través de interacciones homotrópicas mediadas por autorreceptores. Estas interacciones ocurren cuando el propio neurotransmisor adrenérgico, al interactuar con receptores α_2 y β_2 presinápticos localizados en la terminación nerviosa, puede inhibir o incrementar su propia liberación por medio de un mecanismo de retroalimentación.

Existen numerosos fármacos que son capaces de actuar sobre los receptores presinápticos adrenérgicos, ya sea inhibitorios (α_2) o excitatorios (β_2), que afectan de esta forma la liberación de noradrenalina. En el caso de los receptores α_2 presinápticos inhibitorios, el bloqueo de estos por parte de antagonistas α adrenérgicos inespecíficos (ejemplo, fentolamina) constituye el mecanismo invocado para explicar la tolerancia al efecto antihipertensivo de este medicamento, ya que de esta forma se incrementará la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas y estimulará a su vez receptores β_1 cardíacos, lo que traerá como consecuencia, un incremento del gasto cardíaco, y por supuesto de la tensión arterial.

Por otra parte, la acción de antagonistas inespecíficos de receptores β (propranolol) sobre receptores β_2 presinápticos excitatorios es un mecanismo que contribuye a lograr el efecto antihipertensivo de estos fármacos, ya que al bloquear dichos receptores disminuye la liberación del neurotransmisor adrenérgico de las terminaciones nerviosas simpáticas, lo que traerá como consecuencia una menor disponibilidad de noradrenalina en los receptores β_1 cardíacos, y permitirá finalmente una disminución de la tensión arterial.

La angiotensina puede estimular la liberación de noradrenalina en las terminaciones adrenérgicas mediante acciones excitatorias sobre receptores de angiotensina que se encuentran localizados en dichas terminaciones, por lo que los fármacos que inhiben su síntesis (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y los antagonistas de receptores de angiotensina (lozartán) pueden en parte, por este mecanismo, explicar su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial y sus acciones beneficiosas, lo cual evita el remodelamiento ventricular (que puede provocar manifestaciones de insuficiencia cardíaca) en pacientes que han sufrido un infarto agudo del miocardio.

Inhibidores de la recaptación de noradrenalina. Tanto el mecanismo de recaptación 1 como el de recaptación 2 pueden ser bloqueados por diferentes agentes, pero el de mayor relevancia y significación clínica es el bloqueo de la recaptación 1, ya que numerosos fármacos son capaces de inhibir este transporte y de esta forma incrementar los efectos de la actividad nerviosa simpática, así como los de las catecolaminas exógenas.

Inhibidores de la recaptación 1. Los fármacos cuyo mecanismo de acción fundamental es la inhibición de la recaptación 1 son los antidepresivos tricíclicos. Estos han sido ampliamente utilizados en la práctica clínica habitual por sus acciones muy eficaces sobre los trastornos depresivos de diferentes causas. La acción fundamental, por la que son empleados estos fármacos, ocurre en el SNC, donde no solo inhiben la recaptación de noradrenalina, sino también las de 5-HT y dopamina, lo que está estrechamente relacionado con su acción antidepresiva. Sin embargo, en la periferia, pueden provocar como efectos colaterales: taquicardia y arritmias cardíacas por sus acciones sobre la transmisión simpática periférica, ya que incrementan esta al bloquear la recaptación 1 de la noradrenalina. Ejemplos de antidepresivos tricíclicos son: la amitriptilina, imipramina,

desipramina, etc. Estos fármacos constituyen los medicamentos de elección para tratar la mayor parte de los trastornos depresivos que se suelen presentar en la práctica clínica habitual.

La cocaína, sustancia que es conocida por el abuso de que es objeto por toxicómanos de todas las latitudes y por su actividad anestésica local, también puede incrementar notablemente la actividad simpática por bloqueo de la recaptación 1, y provocar taquicardia e incremento de la tensión arterial, así como importantes efectos en el SNC, como euforia y excitación.

Algunos fármacos que actúan fundamentalmente sobre otros pasos de la neurotransmisión simpática, pueden también inhibir la recaptación 1, quizás porque la molécula transportadora guarda una similitud estérica con otros sitios de reconocimiento, tales como receptores y enzimas degradativas. Ejemplos de estos agentes son: la anfetamina, la fenoxibenzamina y la guanetidina.

Inhibidores de la recaptación 2. Este mecanismo de recaptación desempeña un importante papel en la eliminación de noradrenalina y adrenalina provenientes del torrente circulatorio y no es afectado por muchas sustancias, a diferencia de la recaptación 1, por lo que su significación clínica es mucho menor.

Este mecanismo es bloqueado por la fenoxibenzamina, aunque es importante señalar que grupos corticoides como la hidrocortisona y broncodilatadores como la teofilina, también bloquean este mecanismo, lo que puede provocar un incremento de noradrenalina en los receptores β_2 localizados en el músculo liso bronquial, lo cual puede contribuir al efecto antiasmático de estos medicamentos.

También la progesterona bloquea la recaptación 2, lo que ha sido invocado por algunos investigadores, que pudiera este mecanismo estar involucrado en la mejoría clínica que evidencian algunas mujeres embarazadas que padecen de asma bronquial.

Inhibidores de la degradación enzimática de la noradrenalina. *Inhibidores de la MAO*. Esta desempeña un papel esencial en la regulación de la degradación metabólica de las catecolaminas y la serotonina en las terminaciones nerviosas o en los órganos blancos de la acción de estos. La MAO hepática es crucial en la inactivación de las monoaminas circulantes, como la tiramina, la que es absorbida del intestino a partir de los alimentos ingeridos hacia la circulación portal.

La capacidad de los fármacos inhibidores de la MAO, de actuar como agentes antidepresivos (uso clínico), está relacionada con el incremento que producen debido a su acción inhibitoria sobre esta enzima, de algunas monoaminas (noradrenalina, serotonina, dopamina, etc.), que actúan como neurotransmisores en el SNC y que están implicadas en la fisiopatología del síndrome depresivo. Como se explicó, los antidepresivos tricíclicos logran como acción final algo similar, pero mediante un mecanismo diferente.

Como habíamos expresado anteriormente se han encontrado 2 isoenzimas de la MAO: MAO A y MAO B. La primera está presente en las terminaciones adrenérgicas, la mucosa intestinal y el hígado y como sustratos a los que inactiva preferentemente se encuentra la noradrenalina, la adrenalina y la 5-HT o serotonina. La MAO B se encuentra fundamentalmente en el cerebro, las plaquetas y en menor grado en el hígado y el tracto gastrointestinal, sus sustratos fundamentales lo constituyen la tiramina, dopamina y feniletilamina.

Se han sintetizado inhibidores selectivos de ambas MAO. En el caso de la MAO A, es inhibida por la clorgilina.

En cuanto a la MAO B, su actividad es inhibida por la selegilina, que provoca de esta forma un incremento de las concentraciones de dopamina en el SNC, que administrada conjuntamente con la L-dopa, puede lograr una mejoría notable de las manifestaciones clínicas en los pacientes que sufren la enfermedad de Parkinson.

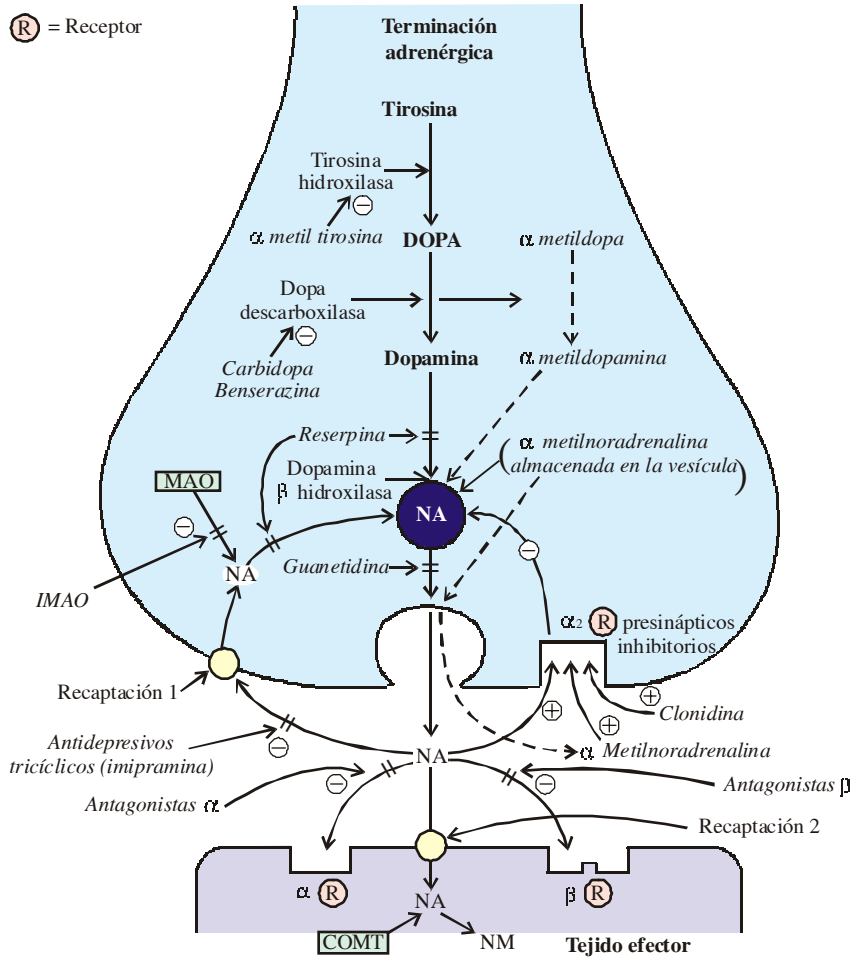
Por otra parte los inhibidores no selectivos de la MAO (ejemplo, nialamida e isocarboxacida) han sido utilizados en la terapéutica de la depresión, pero en la actualidad son menos usados debido a una interacción importante que poseen con las aminas simpaticomiméticas de acción indirecta, fundamentalmente con la tiramina contenida en algunos alimentos (ejemplo, quesos, hígado de pollo, vinos, yogurt y cerveza). Estos alimentos al ser ingeridos por los pacientes que se les esté administrando un inhibidor no selectivo de la MAO, pueden desencadenar elevaciones bruscas y peligrosas de la tensión arterial, debido a la acción de la tiramina contenida en estos alimentos, que al no poder ser metabolizada por la MAO, penetra a la terminación adrenérgica e incrementa la liberación de noradrenalina de esta, lo cual aumentan así la actividad simpática y la tensión arterial.

Inhibidores de la COMT. Se conocen y se han descrito pocas sustancias con esta propiedad. Las que tienen esta acción se plantea que solo producen muy pocos incrementos en las acciones de las catecolaminas por un ligero aumento en la disponibilidad de estas, lo cual no tiene significación ni aplicación clínica alguna. La tropolona es un ejemplo de inhibidor de la COMT utilizada experimentalmente (Fig. 7.8).

Neurotransmisión colinérgica

Ha sido ampliamente estudiada y presenta los mismos pasos básicos que la adrenérgica, aunque existen diferencias importantes en algunos de ellos, como la síntesis y la inactivación del neurotransmisor colinérgico, la acetilcolina, etc. La fisiología de la transmisión colinérgica fue descrita detalladamente por Ginsborg y Jenkinson en 1976.

Síntesis del neurotransmisor. La acetilcolina es sintetizada en el interior de la terminación nerviosa colinérgica a partir de la colina, la cual es captada hacia la terminación mediante un sistema de transporte activo, similar al que opera en la recaptación intraneuronal para neurotransmisores como la noradrenalina. La diferencia importante con respecto a la neurotransmisión simpática, es que en este caso lo captado es el propio neurotransmisor (noradrenalina), por lo que este mecanismo desempeña un papel importante en la terminación de la acción de este, como estudiamos anteriormente. En la neurotransmisión colinérgica, lo que



Leyenda: NA: noradrenalina. NM: normetaadrenalina. IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa. ∝®: receptores ∝, MAO: monoaminooxidasa. COMT: catecol o metiltransferasa. β®: receptores β.

Fig. 7.8. Principales sitios de acción de los fármacos en la neurotransmisión adrenérgica.

es captado por la neurona es el precursor (colina), por lo que el mecanismo de captación en este caso no desempeñará ningún papel en la terminación de la acción del neurotransmisor (acetilcolina). Parte de la colina (50 %) obtenida a partir de la hidrólisis enzimática de la acetilcolina (ver degradación) es recapturada y reutilizada por la terminación nerviosa. La acetil-CoA (acetilcoenzima A) es el otro precursor de la acetilcolina, y el encargado de donar el grupo acetilo, el cual es transferido a la colina para formar finalmente la acetilcolina. Esta reacción es catalizada por la enzima colina acetiltransferasa, la cual se encuentra localizada en el citoplasma de la terminación nerviosa colinérgica.

El paso limitante de la velocidad de la reacción de la síntesis de acetilcolina, radica en el transporte activo de la colina por el mecanismo de captación antes descrito hacia el interior de la terminación colinérgica, el cual es regulado de acuerdo con la velocidad de liberación del neurotransmisor.

Almacenamiento y liberación del neurotransmisor. La mayor parte de la acetilcolina sintetizada es transportada y almacenada en las vesículas sinápticas (donde alcanza muy altas concentraciones) en contra del gradiente de concentración. La acumulación de acetilcolina en las vesículas se realiza mediante un sistema de transporte activo, mediado por una proteína transportadora específica, que pertenece a una familia de proteínas transportadoras de aminas, las cuales son responsables de la acumulación de los transmisores aminérgicos, tanto en la membrana plasmática de la terminación nerviosa, como a través de la membrana de la vesícula sináptica, lo que hace que este mecanismo sea muy similar al que ocurre con el neurotransmisor adrenérgico. Este transporte, y por lo tanto el almacenamiento de la acetilcolina, puede ser afectado experimentalmente por algunas sustancias (ver más adelante).

La liberación del neurotransmisor colinérgico de la vesícula sináptica ocurre por exocitosis (al igual que en la neurotransmisión adrenérgica), desencadenada por la entrada de calcio al interior de la terminación nerviosa, debido a la llegada del potencial de acción.

Degradación metabólica de la acetilcolina. La terminación de la acción de la acetilcolina no ocurre de manera similar a la noradrenalina.

El neurotransmisor colinérgico no requiere ser captado hacia el interior de la terminación nerviosa para su posterior inactivación enzimática, ya que la enzima que se encarga de metabolizarlo: la acetilcolinesterasa, se encuentra localiza-

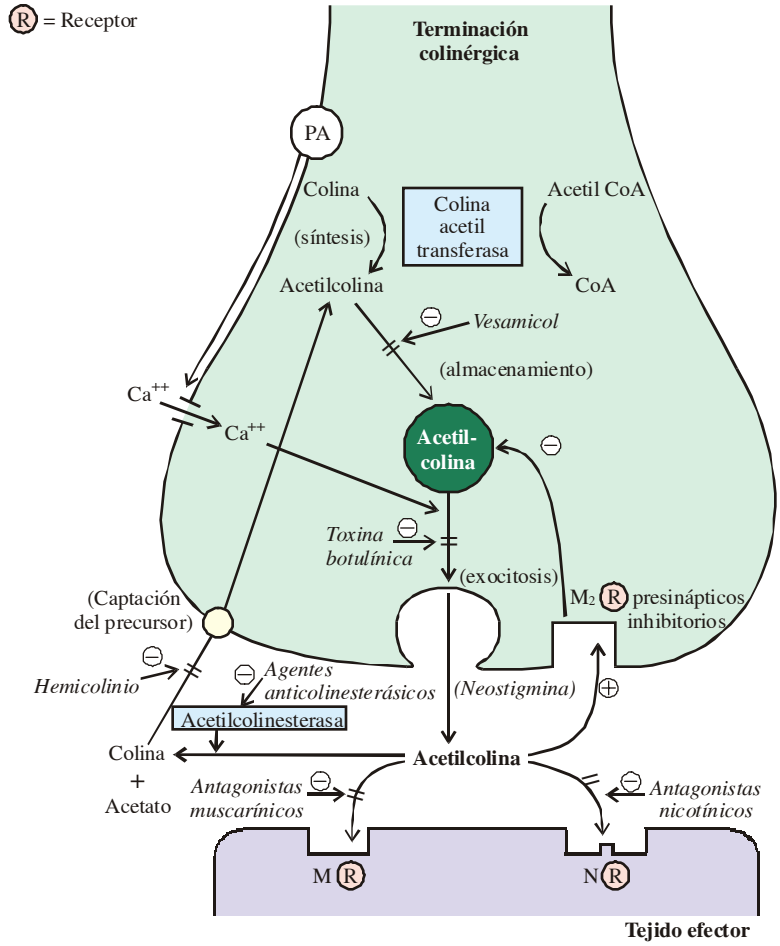
da en el exterior de la célula (en el espacio sináptico, unida a la membrana entre el órgano efector y la terminación nerviosa). Esta localización en el espacio sináptico permite que la acetilcolina liberada sea muy rápidamente degradada mediante hidrólisis, por lo que la acción del neurotransmisor será muy breve, aunque la duración de esta puede variar en dependencia del sitio de acción.

En estudios experimentales se ha detectado que existen pequeñas concentraciones de una forma soluble de la enzima en el interior de la terminación nerviosa, cuya función es hidrolizar la acetilcolina libre en el citoplasma. Si la enzima es inhibida, como puede ocurrir en determinadas circunstancias que estudiaremos más adelante, esta acetilcolina libre en el citoplasma puede salir al espacio sináptico, mediante el mismo mecanismo de transporte de la colina, pero a la inversa, lo que contribuye a incrementar aún más las concentraciones del neurotransmisor en dicho espacio y de esta forma estimular la actividad colinérgica (Fig. 7.9).

Existen 2 tipos de colinesterasas: la acetilcolinesterasa, ya mencionada, y la butirilcolinesterasa o pseudocolinesterasa, las que guardan una estrecha similitud estructural, pero difieren notablemente en cuanto a su distribución, especificidad de sustratos y funciones.

La localización de la acetilcolinesterasa ya fue descrita anteriormente, tanto la unida a la membrana, como la que se encuentra en el citoplasma de la terminación, pero puede encontrarse también unida a la membrana eritrocitaria, donde su función es desconocida. Es una enzima bastante específica para hidrolizar la acetilcolina, se obtiene como producto la colina, la cual, como mencionamos, hasta en el 50 % es recaptada nuevamente al interior de la terminación colinérgica, aunque también puede hidrolizar otros ésteres estrechamente relacionados con la acetilcolina, como la metacolina y algunos neuropéptidos como la sustancia P; se desconoce la significación fisiológica de este hecho.

La butirilcolinesterasa presenta una amplia distribución en diferentes tejidos, como el hígado, la piel, el cerebro, el



Leyenda: M®: receptores musca-rínicos. N®: receptores nicotínicos. PA: potencial de acción. Ca: calcio.

Fig. 7.9. Pasos básicos de la neu-rotransmisión colinérgica y sitios de acción de los fármacos que la afectan.

músculo liso gastrointestinal y también en forma soluble en el plasma. Esta enzima no está asociada de manera significativa a las sinapsis colinérgicas y presenta menor especificidad de sustrato, que puede inactivar, además de la acetilcolina, muchos de sus ésteres, por ejemplo la butirilcolina (es hidrolizada más rápido que la acetilcolina), la procaína (anestésico local), la succinilcolina (relajante muscular) y algunos agentes anestésicos de corta duración. Su función no es totalmente conocida, pero se sabe que la butirilcolinesterasa plasmática desempeña un importante papel en la inactivación de los fármacos antes mencionados. Se han descrito diferentes variantes genéticas de esta enzima, lo que puede influir en la duración de la acción de los fármacos que son sustratos de ella, fundamentalmente aquellos que son utilizados como relajantes musculares como la succinilcolina.

La corta duración de la acetilcolina administrada parenteralmente resulta de la acción de esta enzima plasmática, la que unida a la acetilcolinesterasa mantienen sus niveles prácticamente indetectables lo que hace de esta un neurotransmisor y no una hormona.

En la figura 7.10 se puede apreciar el mecanismo químico mediante el cual la acetilcolina es hidrolizada por la acetilcolinesterasa, al transferir un grupo acetilo a la posición del grupo hidroxilo (OH) de la serina, y liberar de esta forma una molécula de la enzima acetilada y una molécula de colina. Posteriormente, la hidrólisis espontánea del grupo acetilo de la serina ocurre rápidamente.

Sustancias que afectan la neurotransmisión colinérgica

Numerosas sustancias son capaces de afectar la neurotransmisión colinérgica en cualquiera de sus pasos, aunque la mayor significación y aplicación clínica la tienen aquellas que afectan la degradación del neurotransmisor, al actuar sobre la acetilcolinesterasa, y bloquear la inactivación de la acetilcolina.

Sustancias que afectan la síntesis del neurotransmisor. El hemicolinio y la trietilcolina son 2 agentes que pueden inhibir la síntesis de la acetilcolina, por bloqueo del paso limitante de la velocidad de esta reacción, que es el transporte de la colina (ya mencionado) hacia el interior de la terminación nerviosa. El primero es un inhibidor competitivo del mecanismo de captación de colina, pero a su vez muy poca cantidad de él entra al interior de la terminación colinérgica, y el segundo sí es captado por este mecanismo y es acetilado en el interior de la terminación para formar

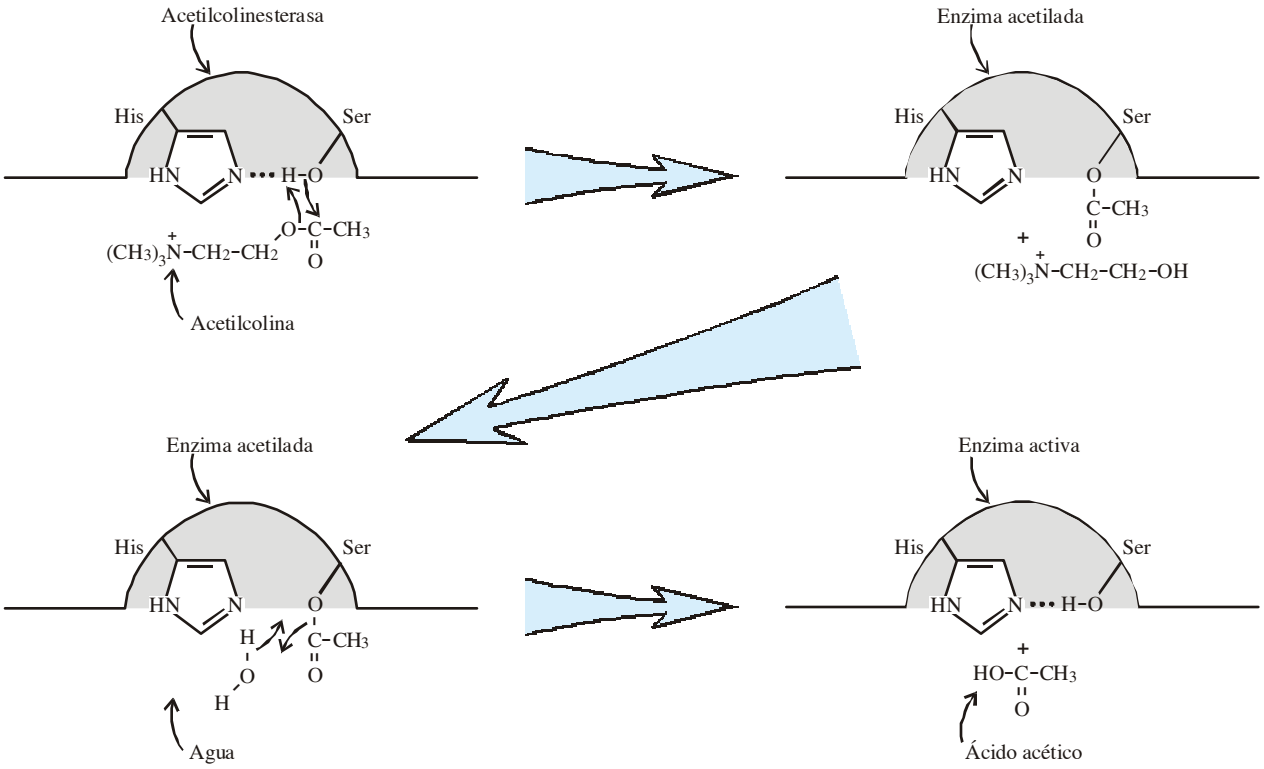


Fig. 7.10. Inactivación de la acetilcolina por la enzima acetilcolinesterasa.

acetiltrietilcolina, la que se almacena y libera como un falso neurotransmisor. Estas sustancias no tienen ninguna aplicación terapéutica y solo han sido empleadas experimentalmente.

Sustancias que afectan el almacenamiento del neurotransmisor. El almacenamiento de la acetilcolina en el interior de la vesícula sináptica mediante el mecanismo de la proteína transportadora específica puede ser bloqueado selectivamente, lo que provoca el desarrollo muy lento de un bloqueo neuromuscular. La sustancia que presenta este efecto es el vesanicol y solo ha sido utilizada de forma experimental. Se puede lograr bloquear la neurotransmisión colinérgica en la placa neuromuscular y los ganglios autónomos por medio de la administración de fármacos que actúen sobre receptores nicotínicos localizados en estas estructuras (capítulo 6).

Sustancias que afectan la liberación del neurotransmisor. Como hemos explicado, el fenómeno conocido como exocitosis, por el cual es liberado el neurotransmisor de la vesícula sináptica, depende de la entrada de calcio a la terminación nerviosa, por lo que aquellos agentes que inhiben la entrada de calcio a la célula pueden, eventualmente, inhibir la liberación de acetilcolina, al bloquear la exocitosis y producir cierto grado de parálisis muscular, porque debilitan la transmisión colinérgica en la placa neuromuscular cuando son administrados; esta puede ser marcada y tener importante repercusión clínica en pacientes que presenten alguna enfermedad de base que tenga afectada la transmisión nerviosa en la placa neuromuscular, por ejemplo, la *miastenia gravis* o en pacientes a los que por algún motivo se les esté administrando algún fármaco que produzca bloqueo de la placa neuromuscular (capítulo 6), como ocurre en el acto quirúrgico, donde para lograr cierta relajación muscular son administrados bloqueadores neuromusculares como la succinilcolina. Si a esto se suma que el paciente está recibiendo alguno de los fármacos antes descritos que inhiben la liberación mediante exocitosis del neurotransmisor, como los antimicrobianos del grupo de los aminoglucósidos, pudiera traer consecuencias graves para el paciente. Otro agente capaz de inhibir la liberación de la acetilcolina por el mecanismo antes descrito es el ion magnesio.

Los bloqueadores de los canales de calcio, como la nifedipina, que bloquean la entrada de calcio en las células del músculo liso vascular, presentan solo muy discretos efectos (no relevantes clínicamente) sobre la liberación de acetilcolina, ya que los canales de calcio involucrados en la neurotransmisión colinérgica no son iguales que los responsables de la entrada de ese ion en las células del músculo liso vascular.

Existen también 2 potentes neurotoxinas que pueden inhibir muy significativamente y con gran repercusión clínica la liberación de la acetilcolina. La primera es la toxina botulínica, la cual es una proteína producida por un bacilo anaerobio, el *Clostridium botulinum*, que puede multiplicarse en los alimentos enlatados, y producir un cuadro clínico conocido como botulismo, que constituye muy grave causa de intoxicación alimentaria. La potencia de la toxina botulínica es extraordinaria, puede llegar a ser letal en un gran número de casos afectados y pertenece a un grupo de potentes exotoxinas bacterianas, que incluye el tétano y la difteria. La toxina botulínica contiene una serie de peptidasas, que degradan varias proteínas específicas que intervienen en la exocitosis (ejemplo, sinaptobrevina, sintaxina, etc.) y provocar así un bloqueo de larga duración de la función sináptica colinérgica.

El botulismo ocasiona una parálisis parasimpática y neuromuscular progresiva, caracterizada por boca seca, visión borrosa y taquicardia, seguida de parálisis respiratoria progresiva. La mortalidad de este cuadro es alta y la recuperación puede tomar varias semanas.

Esta toxina ha sido utilizada en inyecciones para tratar algunos tipos de espasmos musculares locales (ejemplo, blefarospasmo, espasticidad, etc.).

La otra neurotoxina con una acción sobre la liberación del neurotransmisor colinérgico (muy similar a la toxina botulínica, aunque a diferencia de esta el componente activo es una fosfolipasa y no una peptidasa) es la β-bungarotoxina, la cual es una proteína contenida en el veneno de varias serpientes pertenecientes a la familia de la cobra.

La liberación de la acetilcolina de la terminación nerviosa también puede ser afectada a través de la regulación presináptica (al igual que en el sistema nervioso simpático), por medio de interacciones homotrópicas, o sea la acetilcolina regula su propia liberación mediante su interacción con receptores colinérgicos presinápticos inhibitorios (m_2), o mediante interacciones heterotrópicas, a través de otros mediadores como la noradrenalina (ver las interacciones presinápticas en este capítulo).

Sustancias que afectan la degradación metabólica del neurotransmisor. Los agentes que afectan la degradación metabólica del neurotransmisor ejercen su acción a partir de la enzima que inactiva la acetilcolina, o sea la acetilcolinesterasa, y son conocidos por agentes anticolinesterásicos. La mayor parte de estas sustancias actúa tanto sobre la acetilcolinesterasa, como sobre la pseudocolinesterasa.

Estas sustancias pueden ser clasificadas por sus características estructurales, las que establecerán la naturaleza de su interacción con el sitio activo de la enzima, para determinar así la duración de su acción; según esta se clasifican en: corta, intermedia y larga duración.

La enzima posee 2 sitios de unión sobre los cuales actúan los diferentes agentes anticolinesterásicos: un sitio aniónico y uno estérico. La unión al sitio aniónico se efectúa mediante enlaces iónicos y puede romperse más fácilmente y reactivarse la enzima en un período más corto. Sin embargo, la unión de los anticolinesterásicos al sitio estérico de la enzima se efectúa mediante enlaces covalentes y en la mayoría de las ocasiones no se logra la regeneración espontánea de la enzima, por lo que dicha unión es irreversible. Esto es lo que ocurre en el caso de los agentes organofosforados.

Los agentes anticolinesterásicos de acción corta e intermedia son semejantes estructuralmente, ya que son derivados amonio terciarios y cuaternarios.

El edrofonio (derivado amonio cuaternario) es el único anticolinesterásico de acción corta de importancia clínica (tabla 7.2), ya que es utilizado en el diagnóstico de la *miastenia gravis*. Este fármaco solo se une mediante un enlace iónico de corta duración al sitio aniónico de la enzima.

Los anticolinesterásicos de acción intermedia (tabla 7.2) son el grupo más utilizado de estos agentes en la terapéutica actual, casi todos sus componentes son derivados amonio cuaternarios, con excepción de la fisostigmina, que es un derivado amonio terciario. Los derivados amonio cuaternarios no poseen actividad sobre el SNC, ya que no atraviezan la barrera hematoencefálica.

Estos fármacos se unen también, al igual que el edrofonio, mediante enlaces iónicos al sitio aniónico de la enzima, pero además transfieren un grupo carbamilo al grupo hidroxilo de la serina del sitio estérico de la colinesterasa (Fig. 7.11). La enzima carbamilada es inactiva y su recuperación espontánea es mucho más lenta que cuando es inactivada por el edrofonio.

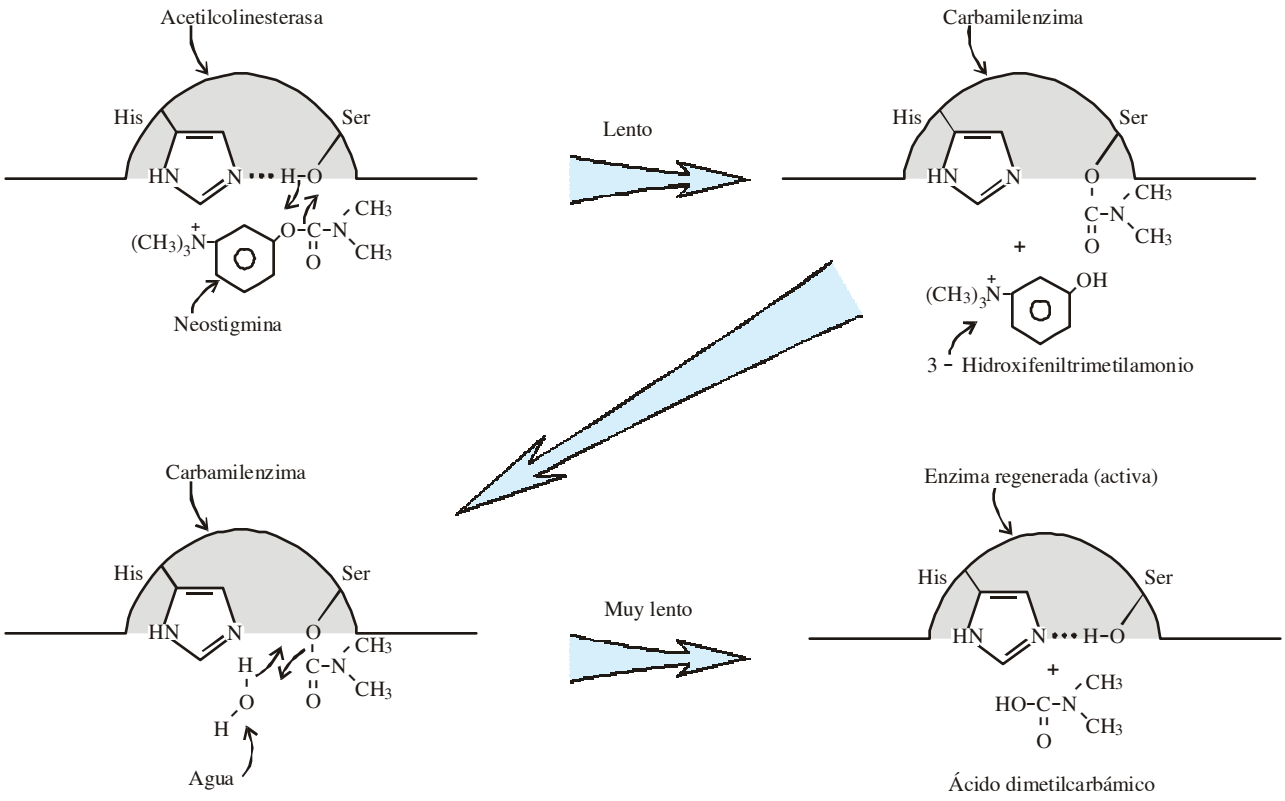
Como mencionamos, estos agentes han encontrado numerosas aplicaciones terapéuticas en la actualidad, para las que han demostrado ser eficaces, al mejorar los signos, síntomas y en ocasiones incrementar la supervivencia de los problemas de salud para los que son empleados. Su uso terapéutico ha sido establecido en los siguientes problemas de salud:

1. *Íleo paralítico*. La neostigmina ha sido y es muy utilizada en la actualidad para mejorar la distensión abdominal, provocada por la atonía intestinal de diversa causa, ya sea clínica o quirúrgica. Al inhibir la colinesterasa, se incrementarán las concentraciones de acetilcolina en las sinapsis muscarínicas del músculo liso intestinal, lo que provocará un incremento de la actividad peristáltica intestinal y un alivio de la distensión abdominal.
2. *Atonía del músculo detrusor de la vejiga*. Mediante un mecanismo similar al descrito se logra incrementar las concentraciones de acetilcolina disponibles para interactuar con los receptores muscarínicos del músculo detrusor vesical y de esta forma aumentar su tono.
3. *Glaucoma*. Esta es una enfermedad que se caracteriza por el incremento de la tensión intraocular. Los anticolinesterásicos han sido eficaces, logran reducir la presión intraocular, mejoran los síntomas y evitan las complicaciones de esta enfermedad.
4. *Tratamiento y diagnóstico de la miastenia gravis*. Es una afección neuromuscular, caracterizada por un trastorno autoinmune que provoca un defecto importante en la transmisión sináptica de la unión neuromuscular; se manifiesta por debilidad muscular marcada y fatigabilidad de los músculos esqueléticos. El defecto de la transmisión en la placa neuromuscular es corregido con la

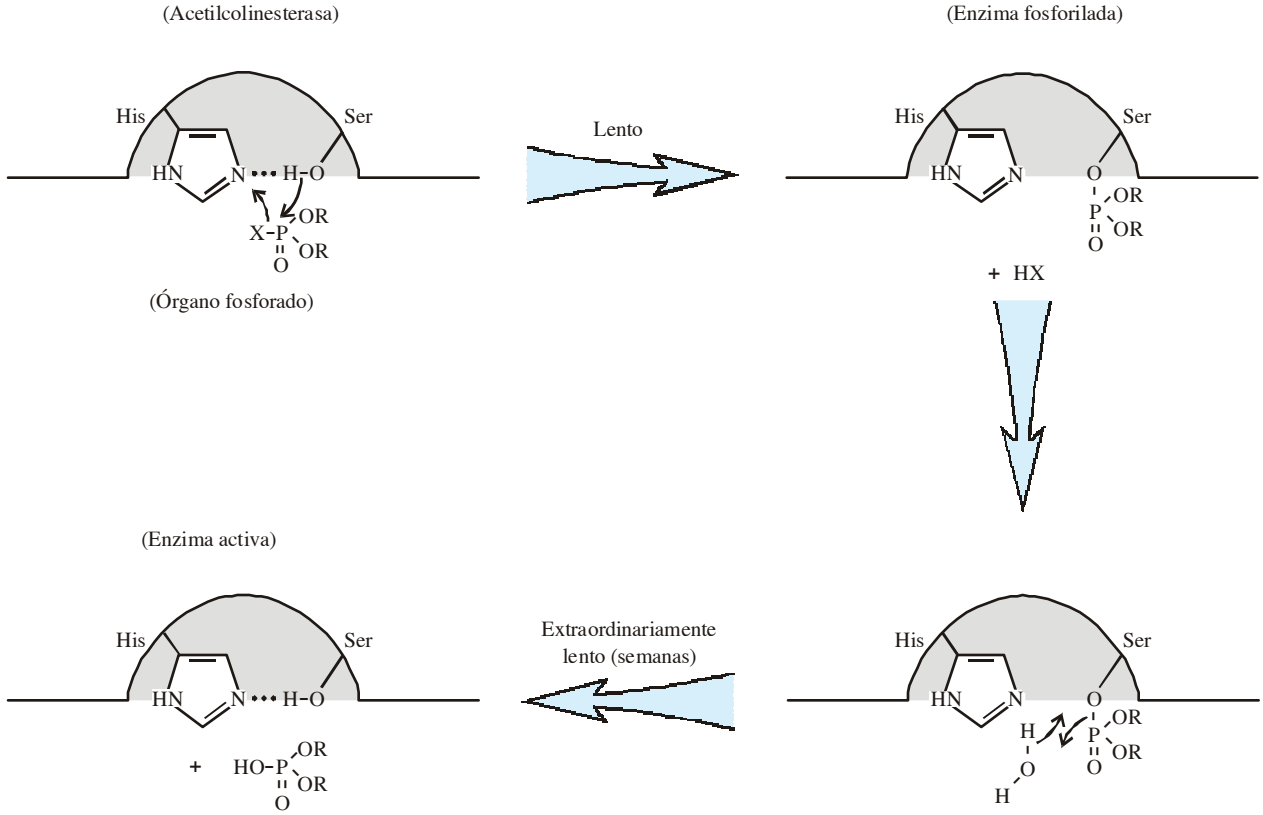
Tabla 7.2. Principales usos de algunos agentes anticolinesterásicos

Agente anticolinesterásico	Uso clínico	Observaciones
Neostigmina	Revierte la acción de los fármacos bloqueadores neuromusculares empleados en anestesia Tratamiento de la *miastenia gravis* Tratamiento del íleo paralítico y de la atonía vesical	Tiene menores efectos centrales que otros anticolinesterásicos No debe administrarse si hay oclusión intestinal o retención urinaria
Piridostigmina	Tratamiento de la *miastenia gravis*	Se usa preferiblemente en la *miastenia gravis* por poseer un mayor tiempo de vida media Su uso excesivo puede provocar crisis colinérgicas
Edrofonio	Diagnóstico de la *miastenia gravis*	Posee un tiempo de vida media muy corto para ser usado en terapéutica
Ecotiopato (colirio)	Tratamiento del glaucoma	Pueden ocurrir efectos colaterales sistémicos y disminuir la actividad de la colinesterasa plasmática Derivado extremadamente potente de la colina
Paratión	Utilizado como insecticida en la agricultura	Causa grave de intoxicación en el ser humano Posee una elevada liposolubilidad

a)


Acetilcolinesterasa
His
Ser
Lento
Carbamilenzima
Neostigmina
3 - Hidroxifeniltrimetilamonio
Carbamilenzima
Agua
Muy lento
Enzima regenerada (activa)
Ácido dimetilcarbámico

b)


(Acetilcolinesterasa)
His
Ser
Lento
(Enzima fosforilada)
(Órgano fosforado)
+ HX
(Enzima activa)
Extraordinariamente
lento (semanas)

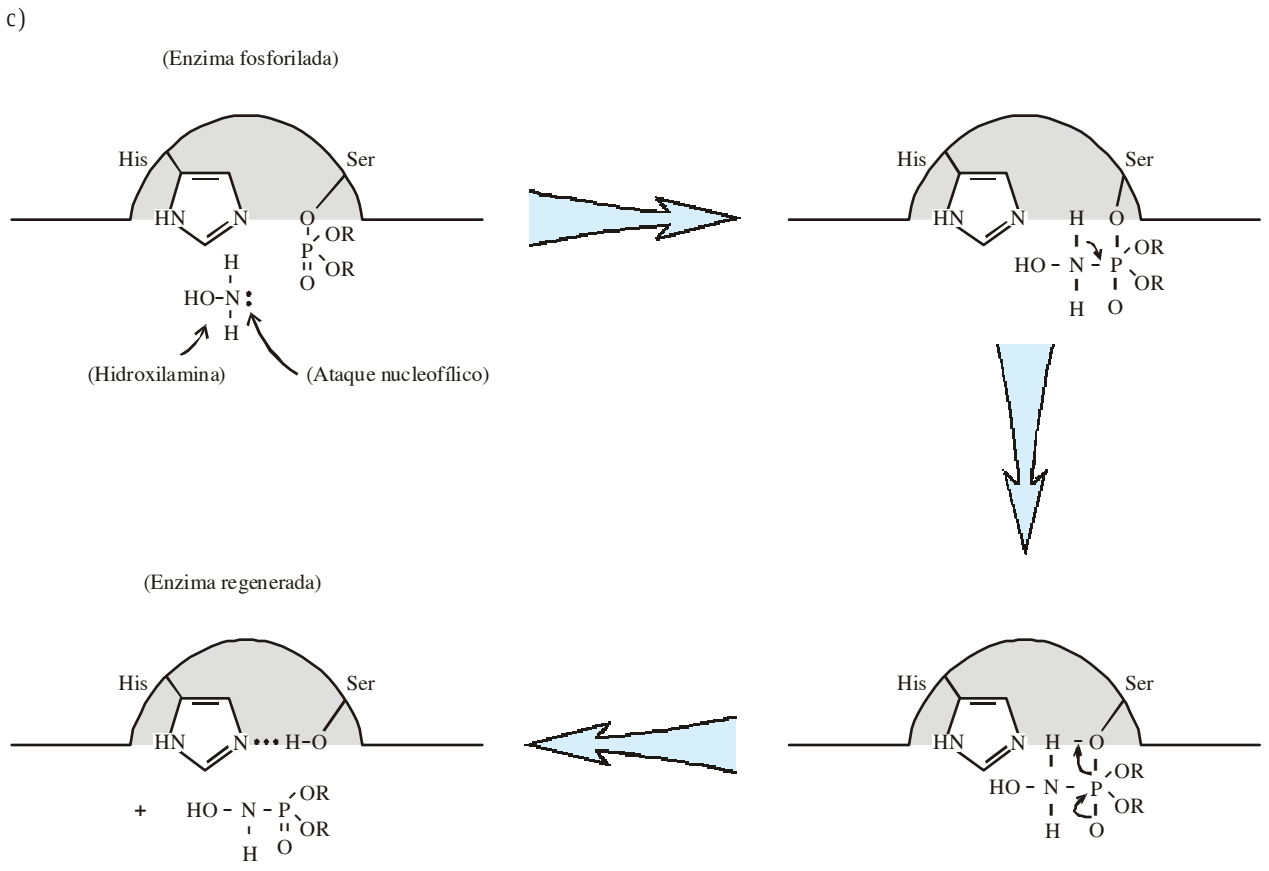


Fig. 7.11. Acción de los fármacos anticolinesterásicos. a) Inactivación de la acetilcolinesterasa por la neostigmina. b) Inactivación de la acetilcolinesterasa por los órganos fosforados. c) Reactivación de la acetilcolinesterasa por la hidroxilamina.

administración de los agentes anticolinesterásicos, porque estos aumentan de forma significativa las concentraciones del neurotransmisor colinérgico, se estimula así la transmisión sináptica, y se produce una mejoría significativa en los síntomas de la enfermedad.

5. *Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.* Es la causa más frecuente de demencia, fundamentalmente en personas de la tercera edad. Se ha observado una deficiencia en la transmisión en neuronas colinérgicas estructuralmente intactas, particularmente en áreas subcorticales. Durante algún tiempo se ha investigado con fármacos que aumentan las concentraciones de la acetilcolina en el SNC, como algunos agentes anticolinesterásicos que logran atravezar la barrera hematoencefálica. Ejemplos de estos fármacos son: la tacrina y el metrifonato, los que han sido empleados en la terapéutica de las formas ligeras y moderadas de la enfermedad.

Los agentes organofosforados constituyen el ejemplo clásico de anticolinesterásicos de acción prolongada y están constituidos por compuestos fosforados pentavalentes, que contienen grupos lábiles como flúor o grupos orgánicos. Estos grupos lábiles son liberados, dejan el residuo de la molécula enlazado covalentemente, por medio de átomos de fósforo, al grupo hidroxilo del aminoácido serina del sitio estérico de la enzima (sitio de acción de la acetilcolina). Ellos solo interactúan con el sitio estérico de la enzima y no con el aniónico, pero la enzima fosforilada que se forma es mucho más estable que la enzima carbamilada constituida por la acción de un anticolinesterásico de acción intermedia (ejemplo, neostigmina). Se plantea que una vez fosforilada la enzima, este fenómeno se hace irreversible de forma espontánea (Fig. 7.11).

Muchos de estos compuestos (tabla 7.2) fueron desarrollados como armas químicas mortíferas durante la I Guerra Mundial y algunos son aplicados actualmente en la agricultura como insecticidas, por ejemplo, el parátion, que es una sustancia volátil, de naturaleza apolar y muy elevada liposolubilidad, por lo que es rápidamente absorbida por las membranas mucosas e incluso por la piel, lo que provoca un cuadro serio de intoxicación que puede producir hasta la muerte; los trabajadores agrícolas que usan este producto deben cumplir las medidas de protección, y no acatarlas es causa frecuente de intoxicación.

Los efectos fundamentales de los anticolinesterásicos se observan en todos los sitios de la transmisión colinérgica en las sinapsis del SNA, la placa neuromuscular y el SNC, que originan cada una de las aplicaciones terapéuticas que ya mencionamos.

Como habíamos explicado, ocurre la regeneración espontánea mediante hidrólisis de la enzima carbamilada por un anticolinesterásico de acción intermedia, por lo que son inhibidores reversibles de la enzima. Sin embargo, planteábamos que la enzima fosforilada era muy estable y que su inhibición por los agentes organofosforados era irreversible, ya que la regeneración espontánea del sitio estérico fosforilado de la enzima iba a ser extremadamente lenta (semanas).

No obstante, gracias a numerosas investigaciones realizadas en este sentido, se han logrado aislar sustancias que pueden reactivar la colinesterasa fosforilada mucho más rápido.

Estas sustancias son poderosos agentes nucleofílicos que logran desfosforilar el sitio estérico de la enzima y reactivarla (Fig. 7.11). Ejemplos de estos compuestos son: la hidroxilamina (NH_2OH), el ácido hidroxámico (RCONH-OH) y las oximas (RCH=NOH). Las oximas son los agentes reactivadores de la colinesterasa más potentes conocidos hasta el momento. Se plantea que pueden reactivar la enzima hasta un millón de veces más rápido que la hidroxilamina.

Han sido sintetizadas numerosas oximas, como la pralidoxima y la obidoxima, que fueron empleadas con gran eficacia para el tratamiento de la intoxicación por organosfosforados.

El mecanismo de acción de los agentes anticolinesterásicos y los reactivadores de la colinesterasa se exponen en la figura 7.11 y sus aplicaciones clínicas se resumen en la tabla 7.2.

Neurotransmisión en el sistema nervioso central

Los principales neurotransmisores a los que inicialmente se les atribuyó un papel fundamental en el SNC, fueron la acetilcolina y la noradrenalina, debido principalmente al papel protagónico que desempeñaban ambos en la neurotransmisión en el SNA y el sistema motor somático. Al abordar su estudio en el SNA, hicimos algunos comentarios sobre las funciones que desempeñan en el SNC.

En la década de los años 60, datos obtenidos a partir de investigaciones bioquímicas y farmacológicas confirmaron las hipótesis de que otras catecolaminas y aminas desempeñan un papel determinante como neurotransmisores en el SNC, como la dopamina, la adrenalina y la 5-HT.

A su vez, en los años 70, con el surgimiento de potentes antagonistas del GABA, glicina y glutamato, todos conocidos aminoácidos que se encontraban abundantemente distribuidos en el SNC, se arribó a la conclusión de que eran neurotransmisores que ejercían funciones importantes en el SNC.

Por otra parte, la búsqueda de factores hipotalamohipofisarios condujo al desarrollo de tecnologías que permitieron aislar, purificar, secuenciar y replicar sintéticamente una familia de neuropéptidos, sobre los cuales se planteó también que podían desempeñarse como neurotransmisores en el SNC.

La adaptación de tecnologías de bioensayo a estudios de secreciones pituitarias hacia otros órganos efectores, sentó las bases para el descubrimiento de péptidos endógenos relacionados con receptores para opioides.

Como se puede apreciar, son numerosas las sustancias a las cuales se les ha postulado que desempeñan algún papel en la neurotransmisión en el SNC, y de muy diversa composición química, por lo que de hecho existirán diferencias importantes en los pasos básicos implicados en la neurotransmisión de cada uno de estos mediadores químicos, así como en los fármacos que pueden afectarla, al antagonizar su efecto o actuar como agonistas. En la tabla 7.3 resumimos los principales neurotransmisores del SNC, así como algunos aspectos básicos relacionados con cada uno de ellos.

Es aceptado que en muchas de las sinapsis del SNC se libera más de un neurotransmisor, hecho que hace aún más complejo este tema. La hipótesis planteada por Dale, en 1934, que afirmaba que una neurona liberaba la misma sustancia neurotransmisora en cada una de sus terminaciones nerviosas sinápticas (ver principio de Dale) ha sido modificada a la luz de ciertas observaciones de neuronas que pueden liberar más de un neurotransmisor, por el planteamiento de que una neurona secreta la misma serie de neurotransmisores en todas sus terminaciones nerviosas.

Como mencionamos, tenemos diferentes clases químicas de sustancias que desempeñan un papel central en la neurotransmisión del SNC y fundamentalmente son: las aminas, los aminoácidos, los neuropéptidos y la acetilcolina.

Aminas. Dentro de estas se distinguen las catecolaminas: dopamina, noradrenalina y adrenalina. Cada una conforma un sistema anatómico independiente, pero tienen similares funciones fisiológicas como neurotransmisores en el SNC y su distribución es muy amplia.

La 5-HT es otra amina (no catecolamina) que realiza una función muy importante en la neurotransmisión, en el SNC; se encuentra ampliamente distribuida en este y desempeña importantes funciones.

Numerosos fármacos han sido utilizados para tratar enfermedades del SNC (ejemplo, síndrome depresivo) cuyo mecanismo de acción lo ejercen alterando la neurotransmisión aminérgica en el SNC (capítulo 6).

Aminoácidos. El SNC contiene únicamente altas concentraciones de ciertos aminoácidos, fundamentalmente el glutamato y el GABA, los que se caracterizan por ser extremadamente potentes en su capacidad de alterar la descarga neuronal. Esta alteración se refleja fundamentalmente en la capacidad de algunos neurotransmisores aminoacídicos de inhibir la función neuronal y de otros para producir acciones excitatorias. Los aminoácidos inhibitorios son los monocarboxílicos, como el GABA y la glicina, y los excitatorios, los dicarboxílicos como el glutamato y el aspartato.

Tabla 7.3. Principales neurotransmisores en el sistema nervioso central

Neurotransmisor	Bloqueador del transporte o la recaptación	Agonistas	Antagonistas	Observaciones
Noradrenalina	Cocaína, antidepresivos tricíclicos (ejemplo, amitriptilina, imipramina, etc.)	Clonidina (α_2)	Prazosina (α_1) Yohimbina (α_2) Propranolol (β)	Elevadas concentraciones en algunas regiones del SNC, como sistema límbico e hipocampo. Sus acciones biológicas en el SNC son complejas (en general son acciones estimulantes) y están mediadas por ambos subtipos de receptores (α y β)
Dopamina	Cocaína, antidepresivos tricíclicos, etc.	Bromocriptina (agonista parcial)	Fenotiacinas (ejemplo, clorpromazina, trifluoperazina) Butirofenonas (ejemplo, haloperidol)	Es uno de los neurotransmisores fundamentales del SNC. Está involucrado en la fisiopatología de la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson. Sus antagonistas farmacológicos son usados en el tratamiento de la esquizofrenia y sus agonistas en la terapéutica de la enfermedad de Parkinson.
Acetilcolina	___	Tacrina (inhibe la acetilcolinesterasa y favorece la acción de la acetilcolina)	Benzotropina, trihexifenidil	Participa en el control de los movimientos voluntarios. Sus antagonistas farmacológicos han sido útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Desempeña un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer.
5-HT	Fluoxetina, paroxetina, antidepresivos tricíclicos, etc.	Dihidroergotamina ($5\text{-}HT_1$ sumatriptán)	Metisergida Ketanserina	Variadas y complejas acciones biológicas en el SNC. Papel relevante en la fisiopatología del síndrome depresivo. Los fármacos que inhiben su recaptación son usados en la terapéutica. Involucrado también en la fisiopatología de la migraña
Neuropéptidos (péptidos opioides endógenos)		Morfina, meperidina y fentanil		Numerosos neurotransmisores peptídicos en el SNC. Uno de los más importantes son los péptidos opioides endógenos. Inhiben víasalgogénicas en el SNC.

Tabla 7.3. Continuación

Neurotransmisor	Bloqueador del transporte o la recaptación	Agonistas	Antagonistas	Observaciones
GABA	Guvacina	Muscimol, baclofín	Picrotoxina y saclofín	Incrementa el umbral del potencial de membrana en reposo. Los fármacos que mimetizan sus acciones son útiles para tratar la epilepsia, ejemplo: benzodiacepinas
Glutamato	___	Quisqualato	___	La exposición de las neuronas a altas concentraciones de glutamato puede provocar muerte neuronal. Estos eventos son muy similares a la neurotoxicidad que ocurre posterior a la isquemia y la hipoglicemia en el SNC
Aspartato	___	___	α-Me-4 carboxifenilglicina	El incremento de la acción de este neurotransmisor puede desencadenar convulsiones. Los antagonistas pueden tener un considerable potencial terapéutico como neuroprotectores y anticonvulsivos

Se han desarrollado y aplicado clínicamente fármacos que interactúan con receptores gabaérgicos, y aumentan su acción, los cuales han sido utilizados con éxito para tratar trastornos como la ansiedad y algunas formas clínicas de epilepsia. Ejemplo de estos fármacos desarrollados son las benzodiacepinas (diazepam, clonazepam, etc.).

Neuropéptidos. Los descubrimientos durante los años 1970 y 1980 de numerosos péptidos en el SNC, cada uno de los cuales era capaz de regular funciones neuronales específicas, provocaron un considerable y revolucionario efecto en las investigaciones sobre la neurotransmisión en el SNC.

Los péptidos opioides endógenos son uno de los más importantes neurotransmisores peptídicos aislados hasta el momento. Se distribuyen en áreas del cerebro cuya estimulación eléctrica promueve la liberación de estos y producen alivio del dolor, por lo que están involucrados en la inhibición de los mecanismos algogénicos y se han relacionado con el mecanismo de acción de la acupuntura y otros procederes tradicionales afines.

Los hipnoanalgésicos opioides, como la morfina, son fármacos que mimetizan la acción de estos neurotransmisores y actúan sobre receptores para opioides, lo que provoca un alivio del dolor en el paciente. Son utilizados en múltiples situaciones clínicas, sobre todo para aliviar el dolor de los pacientes que presentan una neoplasia en estadio terminal.

Acetilcolina. Después de su descubrimiento como neurotransmisor en las uniones neuroefectoras parasimpáticas y neuromusculares, recibió una considerable atención como neurotransmisor potencial del SNC. Sus acciones fueron tratadas fundamentalmente al abordar el estudio del SNA.

Existen otras sustancias que participan en mayor o menor medida en la neurotransmisión central, las que incluyen: las purinas (adenosina y ATP), la histamina, el óxido nítrico y los derivados del ácido araquidónico como las prostaglandinas.

Bibliografía

Barowsky B, Hoffman BJ. Neurotransmitter transporters: molecular biology, function and regulation. Int Rev Neurobiol 1995; 38:139-99.

Bowman WC, Rand MJ. Farmacología. Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas. 2da. ed. Ed. Científico Técnica, 1984.

Goodman and Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. Mc Graw Hill, 1996.

Rang HP, Ruter JM, Dale MM. Pharmacology. Edimburgh: Ed. Churchill Livingstone, 1999.

Otero G et al. Fisiología I. Folleto Complementario, 1987.

Reacciones adversas a los medicamentos y adicción a otras sustancias

DR. BÁRBARO G. PÉREZ HERNÁNDEZ

Asociado al desarrollo de la industria farmacéutica también ha ido aumentando el consumo de medicamentos y, por ende, la probabilidad de aparición de efectos no deseados o reacciones adversas.

La acción farmacológica de los fármacos con fines terapéuticos está unida al riesgo de aparición de efectos indeseables, y todos los fármacos, aun utilizados correctamente, pueden causar efectos no deseados. Sin embargo, deben evitarse estas reacciones cuando son debidas al uso inadecuado de la medicación y preverlas para reducir en lo posible sus consecuencias en los pacientes cuando se hace inevitable el uso de fármacos para tratar a un enfermo.

La mayoría de los efectos indeseables por la administración de medicamentos presentan cuadros que no se diferencian clínicamente de enfermedades, por ejemplo: la úlcera gastroduodenal, por antiinflamatorios no esteroideos (AINE); el asma, por bloqueadores beta-adrenérgicos; la angina o el infarto del miocardio provocado por nifedipina, ergotamina, sumatriptán y cocaína; la ansiedad e insomnio que se observan con teofilina, agonistas β_2 adrenérgicos, fluroquinolonas, antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como la fluoxetina; el agravamiento del glaucoma de ángulo estrecho por antidepresivos tricíclicos o medicamentos con efecto atropínico, y el cáncer de endometrio por estrógenos.

Los efectos indeseables pueden provocar síntomas (acidez, somnolencia, náusea, cefalea) o signos (diarrea, sequedad de la boca, taquicardia, fiebre) aparentemente banales que pueden aparecer en una persona sin tomar ningún medicamento. Sin embargo, pueden ser la causa de algunas enfermedades graves en las que el fármaco es una de entre muchas posibles causas (aplasia medular, lupus eritematoso sistémico, arritmias cardíacas).

Hay diversas circunstancias que tienden a dificultar el diagnóstico del efecto adverso de un medicamento y a menudo pueden pasar inadvertidas si no son consideradas y estudiadas desde una perspectiva farmacoepidemiológica, teniendo en cuenta que aproximadamente el 5 % de los ingresos en urgencias hospitalarias se deben a efectos no deseados de los medicamentos.

Concepto

Se entiende por reacción adversa cualquier respuesta nociva, indeseable, que se presenta con las dosis normalmente utilizadas en el hombre, para tratamiento, profilaxis o diagnóstico de una enfermedad.

Las causas de las reacciones adversas pueden ser muy diversas: de origen idiopático (esencial) o alérgico, bizarras en carácter y esencialmente impredecibles.

Algunas son consecuencias de las acciones citotóxicas del fármaco o sus metabolitos. Otras tienen orígenes más imprecisos u obedecen a trastornos de naturaleza genética.

Debe tenerse presente siempre que algunas reacciones adversas pueden derivar de los efectos inducidos por los excipientes de las formas farmacéuticas, que por diversas razones son parte del medicamento administrado como la depresión cardíaca por administración endovenosa rápida de fenitoína o diazepam, que tienen como disolvente propilenglicol, y que en estos casos resulta el agente causal.

El abuso de drogas, los efectos inducidos por consumo accidental o con propósitos suicidas, no es considerado, en cuanto a sus consecuencias, como reacción adversa. Se consideran reacciones adversas aquellas derivadas de los fármacos prescriptos o dispensados de manera inapropiada o innecesaria. Este aspecto debe ser profundamente considerado, en especial frente a la numerosa oferta de nuevos fármacos. Finalmente, no debe pensarse que cada evento que acompaña el empleo de un fármaco y que escapa en mayor o menor grado al efecto primario que persigue la terapia constituye por sí mismo una reacción adversa; algunos efectos que no son los principales de un fármaco podrían ser beneficiosos. Por ejemplo, la euforia que sienten los pacientes tratados con analgésicos opiáceos podría adicionarse al valor terapéutico intrínseco que estas sustancias poseen. Sin embargo, hay que tener en cuenta que ese mismo efecto euforizante contribuye al potencial adictivo de los opiáceos en otras circunstancias.

El riesgo aceptable para utilizar un medicamento depende de la gravedad de la enfermedad que motiva el tratamiento, de la eficacia de este y de la existencia de otras alternativas terapéuticas igualmente eficaces, pero más seguras. Así, para el tratamiento de enfermedades severas, puede ser apropiado administrar fármacos con riesgos de reacciones adversas graves; sin embargo, para el tratamiento de padecimientos banales, la administración de un fármaco con riesgo de aparición de un efecto adverso grave, aun cuando la frecuencia de aparición sea baja, no se considera adecuada.

Las reacciones adversas son más frecuentes en los niños, ancianos y en las mujeres, y las manifestaciones clínicas pueden ser similares a las producidas por otras causas, por lo que pueden pasar inadvertidas y no asociarse con el tratamiento.

Sin embargo, solo el reconocimiento de que la causa es medicamentosa permitirá tomar las medidas para su desaparición (reducir las dosis o suspender el tratamiento) y la prevención en el futuro (evitar de nuevo la administración).

Para establecer que los síntomas aparecidos tienen relación con un medicamento (relación causal) se tienen en cuenta los siguientes criterios: la secuencia temporal de aparición del efecto adverso en relación con la administración del o de los fármacos y la evolución clínica relacionada estrechamente con la retirada o la continuación del tratamiento, que debe ser apropiada.

También se tiene en cuenta si el mecanismo de acción del fármaco puede explicar la aparición de ese efecto y, por último, que las causas no farmacológicas no sean suficientes para explicar el efecto presentado. Las consecuencias de la reexposición al fármaco, de forma intencional o no, pueden contribuir a rechazar o atribuir el efecto al fármaco (capítulo 9).

La frecuencia de aparición de reacciones adversas se incrementa con la polifarmacia. Además, la administración conjunta de varios fármacos puede dar lugar a reacciones adversas por interacciones en las fases farmacocinéticas o farmacodinámicas entre ellos.

Actualmente las reacciones adversas pueden clasificarse en 4 grandes grupos: las de tipo A, B, C y D.

Reacciones adversas de tipo A

Son aquellas originadas por exageración del efecto de un fármaco, son predecibles, o al menos esperables. La intensidad se relaciona con la dosis administrada y su tratamiento requiere ajuste de dosis. Pueden deberse a la forma farmacéutica del medicamento, que puede condicionar su absorción; también puede producirse por alteraciones farmacocinéticas o por causas farmacodinámicas, o sea, por efecto del fármaco sobre el organismo.

Reacciones adversas de tipo B

Son no predecibles *a priori* por el efecto farmacológico. No hay relación entre la dosis y la intensidad de la respuesta, son reacciones del tipo “todo o nada”. Suelen ser más graves y de aparición más rara que las del tipo A. El mecanismo de su producción no se conoce generalmente y se incluyen las reacciones de hipersensibilidad y las idiosincráticas con una posible base farmacogenética característica de los distintos individuos, en estas últimas se incluyen el déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (hemólisis por fármacos oxidantes), las porfirias y la hipertermia maligna con anestésicos. Las reacciones de hipersensibilidad responden a un mecanismo inmunológico.

Reacciones adversas de tipo C

Son los efectos indeseables asociados con tratamientos prolongados (por ejemplo, nefropatías o insuficiencia renal por uso prolongado de analgésicos tipo aspirina).

Reacciones adversas de tipo D

Son las retardadas, es decir, las que aparecen meses o años después de retirado el fármaco, como por ejemplo la carcinogénesis y la teratogénesis.

Clasificación

Con fines didácticos consideramos de mucha utilidad la siguiente clasificación de reacciones adversas:

1. Hipersensibilidad.
2. Idiosincrasia.
3. Efecto colateral.
4. Efecto tóxico.
5. Efecto teratogénico.
6. Efecto paradójico.
7. Fenómeno de rebote.
8. Taquifilaxia.
9. Tolerancia.
10. Dependencia o farmacodependencia.
11. Resistencia o inmunidad medicamentosa.
12. Intolerancia.
13. Reacciones de Herxheimer.
14. Reacción por la interacción fármaco-infección viral.

Reacción de hipersensibilidad

Es la aparición de una respuesta inusual tras la administración de un medicamento después de que el paciente

se ha puesto en contacto con concentraciones normales de este en una o más ocasiones anteriores (contacto sensibilizante y desencadenante).

Tiene una base inmunológica, ya que se produce por una reacción antígeno anticuerpo. La mayor parte de los medicamentos son sustancias de bajo peso molecular, que actúan como haptenos y se combinan con macromoléculas endógenas (proteínas principalmente), provocando este tipo de reacción. Otras veces no es el medicamento el que se une a las macromoléculas para dar lugar a la reacción, sino sus metabolitos o las impurezas que contiene.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser de diferentes tipos:

1. Tipo I, anafiláctica o hipersensibilidad inmediata.
2. Tipo II o citotóxica.
3. Tipo III o por complejo antígeno anticuerpo (enfermedad por complejos inmunes).
4. Tipo IV, celular o hipersensibilidad tardía.

Reacción tipo I. Es la consecuencia de reaccionar un antígeno con un anticuerpo reagínico (IgE fundamentalmente; IgG o IgM ocasionalmente).

La unión de la droga a 2 moléculas del anticuerpo conduce a la liberación de mediadores químicos intracelulares (histamina, bradiquinina, serotonina, prostaglandinas, leucotrienos, etc.). Son reacciones de este tipo el *shock* anafiláctico, el edema angioneurótico, la urticaria y el broncospasmo (asma); la primera es la más grave.

Los fármacos que la producen con mayor frecuencia son: penicilinas, cefalosporinas, contrastes yodados, estreptomicina, anestésicos locales, ácido acetilsalicílico y heroína (Fig. 8.1)

Reacción tipo II. En estas, el anticuerpo (IgG, IgM e IgA) reacciona con el antígeno (fármaco) unido a las superficies de ciertas células (células sanguíneas) y provoca la destrucción celular por medio del sistema de complemento; y las manifestaciones clínicas pueden ser: anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica, leucopenia y agranulocitosis, las que pueden ocurrir a los pocos minutos u horas después de administrar el fármaco.

Numerosos medicamentos pueden causar esta reacción, entre ellos: penicilina, fenacetina, quinina, dipirona, rifampicina, meprobamato, clorotiazida, barbitúricos, cloranfenicol, aminopirina, fenotiacinas, sulfamidas, tolbutamida, anticonvulsivantes y ácido paraamino salicílico (PAS).

Reacción tipo III. Se trata de la reacción tipo Arthus que ocurre cuando el medicamento permanece en la circulación durante largo tiempo.

El antígeno está constituido por el medicamento, y el anticuerpo es una IgG o IgM, y se forman los complejos inmune antígeno-anticuerpo. El síndrome clínico depende de la localización del complejo: ejemplo, las glomerulonefritis y vasculitis alérgicas por cloranfenicol, tiazidas, salicilatos, digitálicos, griseofulvina y otros. La enfermedad del suero puede ser causada también por penicilinas, sulfonamidas, contrastes yodados y fenitoína.

Fig. 8.1. Reacción exantemática provocada por un mecanismo de respuesta inmunológica tipo I.

Reacción tipo IV. Depende de la inmunidad celular y no se asocia con anticuerpos circulantes. Los linfocitos T son sensibilizados con el material antigénico, se infiltran en los tejidos y cuando el linfocito entra en contacto con el antígeno desencadena una reacción inflamatoria hística; ejemplos típicos de este tipo de reacción son la dermatitis de contacto alérgica o dermatitis atópica producidas por cloranfenicol, anestésicos locales, sulfonamidas, neomicina y estreptomicina, fenobarbital, tetraciclinas, etc.

Debemos señalar que algunas reacciones tipo alérgicas no pueden clasificarse en los grupos anteriores y en otras se reconoce más de un tipo de reacción de hipersensibilidad.

Idiosincrasia

Es una respuesta atípica a una droga, utilizada en dosis apropiada, bien tolerada por la mayoría de los que la reciben, que ocurre cuando el medicamento se administra por primera vez a un paciente. Está genéticamente determinada y muy relacionada con deficiencias enzimáticas. Ejemplos: las crisis hemolíticas por primaquina, ASA, cloranfenicol y probenecid en pacientes con déficit de G-6-P-deshidrogenasa; la apnea por succinilcolina (bloqueador neuromuscular) en personas con actividad de pseudocolinesterasa baja, es decir, esta enzima no metaboliza rápidamente a la succinilcolina, por lo cual su acción paralizante se prolonga con peligro de muerte; la metahemoglobinemia hereditaria por la administración de nitritos, sulfonamidas, etc. en pacientes con déficit de la enzima NADH-meta-Hb-reductasa; la neuropatía periférica por isoniacida en acetiladores lentos y la hepatotoxicidad en acetiladores rápidos por la misma droga.

Efecto colateral

Es una reacción que depende del mecanismo de acción del medicamento, aparece casi siempre cuando es administrado y la intensidad es dependiente de la dosis, en general no son peligrosas para la vida del paciente.

Existen numerosos ejemplos: las aminas simpaticomiméticas, ejemplo, la adrenalina utilizada como antiasmático puede producir hipertensión arterial por estímulo de receptores alfa, taquicardia por estímulo de receptores β_1; los anticolinérgicos como la atropina y sus congéneres causan sequedad de la boca, constipación, etc., por bloqueo muscarínico; las fenotiacinas provocan la aparición de efectos extrapiramidales al bloquear los receptores dopaminérgicos; algunos diuréticos causan hipopotasemia y la nitroglicerina puede producir cefalea intensa por el efecto vasodilatador sobre las arterias meníngeas.

Efecto tóxico

Puede aparecer en todos los sujetos si la dosis es suficientemente alta, por efecto tóxico directo del medicamento o de sus metabolitos; depende de la dosificación, tiempo de exposición, de ciertos estados patológicos y de la susceptibilidad del enfermo, y existe la posibilidad de comprometer la vida del paciente. Ejemplos: ototoxicidad y nefrotoxicidad por aminoglucósidos; cardiotoxicidad por emetina y adriamicina; hepatotoxicidad por rifampicina y pirazinamida; gingivitis hipertrófica o hiperplásica por fenitoína; intoxicación digitálica e hipoglicemia por insulina. También puede verse cuando el fármaco se administra en las dosis habituales, pero sus concentraciones llegan a niveles tóxicos por causas farmacocinéticas, es la llamada sobredosis relativa. Ejemplo, hay mayor incidencia de sordera en pacientes con insuficiencia renal tratados con antimicrobianos del grupo de los aminoglucósidos, en comparación con pacientes con una función renal normal.

Efecto paradójico

El fármaco provoca un efecto opuesto al esperado o habitual, que clínicamente es igual o parecido al cuadro patológico para el que se utilizó el propio medicamento. Tiene el peligro de que puede inducir al clínico a pensar que se trata de un proceso rebelde a la medicación o que la dosis es insuficiente, y por consecuencia que se incremente esta, lo que agravaría la situación. Ejemplos: broncodilatadores en aerosol pueden provocar broncospasmo; los antiarrítmicos pueden causar extrasístoles, taquicardia ventricular, y algunos antimicrobianos pueden inducir fiebre por hipersensibilidad.

Efecto teratogénico

Son las malformaciones o anomalías de carácter anatómico o funcional provocadas en el feto por la administración de medicamentos a la madre durante la gestación. A veces, la alteración se hace manifiesta muchos años después del nacimiento. En el período de desarrollo embrionario, el riesgo es mayor que en períodos más avanzados de la gestación (segundo y tercer trimestres), los efectos adversos de los medicamentos pueden afectar al feto cuando el fármaco es capaz de atravesar la barrera placentaria. Además, los fármacos pueden provocar alteraciones durante la gestación y causar trastornos funcionales durante el parto.

El recién nacido también está expuesto a los efectos indeseables de los medicamentos que se eliminan por la leche materna; se observa una sensibilidad particular a la acción de los medicamentos en esta etapa, la cual está relacionada con diversos factores farmacocinéticos que son:

1. Aumento de la permeabilidad de la mucosa gástrica a ciertos fármacos, que incluyen macromoléculas.
2. Inmadurez de la barrera hematoencefálica.
3. Capacidad metabólica reducida por inmadurez de los sistemas enzimáticos.
4. Excreción urinaria limitada.

Es importante hacer un análisis entre los beneficios del tratamiento y el riesgo potencial para el feto y recién nacido cuando se presentan afecciones en la gestante o en la mujer que lacta.

En general, los medicamentos pueden agruparse en 5 categorías de uso en el embarazo según la FDA. La letra que lo identifica significa nivel de riesgo para el feto:

Categoría A: los estudios controlados en mujeres no han mostrado riesgo para el feto durante el primer trimestre, y la posibilidad del daño fetal es remota. Ejemplo: digoxina, ácido fólico.

Categoría B: los estudios realizados en animales no indican riesgos para el feto y no hay estudios controlados en seres humanos que muestren efectos adversos sobre el feto. También se aplica a los medicamentos en que sus estudios en animales sí muestran efectos adversos sobre feto, pero los estudios controlados en seres humanos no han demostrado daño para el feto. Ejemplo: ciproheptadina, dimenhidrinato.

Categoría C: las investigaciones en animales han demostrado que el medicamento ejerce efectos teratogénicos o es tóxico para los embriones, pero no hay estudios controlados en mujeres o no hay estudios disponibles en animales o en seres humanos. Ejemplo: ciclosporina, difenhidramina.

Categoría D: existe evidencia de riesgo para los fetos de seres humanos, pero los beneficios bajo ciertas situaciones, por ejemplo, enfermedades graves o que ponen en riesgo

la vida y para las cuales no existen otra alternativa terapéutica, pueden hacer que el uso durante el embarazo esté justificado a pesar de su peligro. Ejemplo: citarabina, doxiciclina, etc.

Categoría X: los estudios en animales o seres humanos han demostrado que el medicamento causa alteraciones fetales o hay evidencias de aumentos en el riesgo para el feto sobre la base de la experiencia en seres humanos o ambos. El riesgo supera claramente cualquier posible beneficio. Ejemplo: dienestrol, dihidroergotamina, etc.

En un estudio del *National Institute of Health* (NIH) de los EE.UU. se demostró que las mujeres gestantes toman 900 medicamentos diferentes, con un promedio de 4 por cada una. Solamente el 20 % de las grávidas no usa ninguna droga durante el período de la gestación.

Sin embargo, ha sido identificada acción teratógena en solo unas pocas de las numerosas drogas que se utilizan durante el embarazo. Por ejemplo: la talidomida (antiemético e hipnótico) que en 1961 provocó en Alemania un aumento brusco de la frecuencia de amelia y meromelia (falta total o parcial de las extremidades).

Otro fármaco peligroso es la aminopterina, pues provoca anencefalia, meningocele, hidrocefalia, labio leporino y fisura del paladar.

La fenitoína, el ácido valproico y la trimetadiona provocan anomalía cardíaca, hendiduras faciales y microcefalias. Específicamente la fenitoína produce defectos craneofaciales, hipoplasias ungueal y digital, anomalía del crecimiento y deficiencia mental. Estos efectos forman el cuadro definido de dismorfogenesia al que se le ha dado el nombre de síndrome de la hidantoína fetal.

El ácido valproico provoca defectos del tubo neural; anomalías cardíaca, craneofacial y de los miembros.

La trimetadiona produce malformaciones de las orejas, fisuras del paladar, defectos cardíacos y anomalía del aparato urogenital y del esqueleto, lo cual en conjunto se denomina síndrome de la trimetadiona. Esta droga también produce retraso mental y físico.

Los efectos teratógenos de las fenotiacinas son contradictorios, pero para el litio sí están mejor documentados. En cualquier caso, todo indica alto riesgo con el empleo de estas drogas durante el embarazo.

En estudios prospectivos con meprobamato aparecieron anomalías en el 12 % y con clorodiazepóxido el 11 %.

Un estudio retrospectivo encontró que el diazepam aumentó hasta 4 veces la aparición de labios leporino con fisuras del paladar.

La teratogenicidad de la warfarina se manifiesta por la hipoplasia del cartílago nasal, condrodisplasia, defectos del SNC, retraso mental y atrofia del nervio óptico. En contraste la heparina no es teratógena.

Los IECA producen retardo del crecimiento, disfunción renal, muerte fetal y oligohidramnios.

Hay otras drogas que se deben usar con prudencia como el propiltiouracilo y el yoduro de potasio que provocan bocio y retardo mental; la estreptomicina, sordera; las sulfonamidas, kernicterus; la imipramina, deformaciones de los miembros; las tetraciclinas, anomalías de los huesos y los dientes; las anfetaminas, fisura de la cavidad bucal y anomalías cardiovasculares; la aspirina es potencialmente perjudicial en elevadas dosis; la quinina, sordera; la cocaína induce aborto espontáneo, retardo del crecimiento, microcefalia, problemas neuroconductuales, anomalías urogenitales y gastroquisis; el alcohol provoca anomalías craneofaciales, deformaciones en los miembros y defectos cardiovasculares, estas anomalías junto con el retardo mental conforman el síndrome alcohólico fetal; la vitamina A y su análogo, isotretinoína, producen embriopatía, desarrollo reducido anormal de la oreja, puente nasal aplanado, hipoplasia mandibular, fisura del paladar, hidrocefalia, defectos del tubo neural y anomalías cardíacas. Progestágenos, como la etisterona y noretisterona, ambos con apreciable actividad androgénica, provocan masculinización de embriones del sexo femenino, aumentan el volumen del clítoris con fusión en grado variable de los pliegues labioescrotales.

El dietilestilbestrol está contraindicado desde 1971, porque en esta fecha se comprobó un incremento del cáncer vaginal y del cuello de útero en mujeres de 16 a 22 años que habían estado expuestas a estas drogas en etapas intrauterinas de su vida. Además, presentaron disfunción del mecanismo de reproducción, malformaciones congénitas del útero, de las trompas y de la porción superior de la vagina. También esta droga produce malformaciones testiculares.

Fenómeno de rebote

Ocurre por la supresión brusca del medicamento, y muestra una inversión rápida y notable del efecto terapéutico inicial. Se manifiesta con síntomas más intensos que los presentados por el paciente, previa administración del medicamento. Ejemplos: los hipotensores (propranolol), provocan hipertensión grave; los anticonvulsivos inducen estado de mal epiléptico; los descongestionantes nasales ocasionan aumento de la congestión nasal, y con la cimetidina aparecen úlceras pépticas múltiples y sangramiento.

Taquifilaxia

Es la disminución rápida de la respuesta a una droga cuando se administra repetidamente. Es una tolerancia a corto plazo. Ejemplo: cuando se administra efedrina como broncodilatador.

Tolerancia

Ocurre una disminución gradual de la respuesta a una droga cuando esta se administra durante un tiempo prolon-

gado. Se puede adquirir tolerancia a los efectos de muchas drogas que incluyen los indeseables. Puede desarrollarse tolerancia cruzada. Ejemplos: barbitúricos, diazepam, hipotensores (propranolol, hidralacina) y otros.

Dependencia o farmacodependencia

Es uno de los inconvenientes en el uso de las drogas que alteran el estado de ánimo, la afectividad, porque actúan en el SNC y el paciente se habitúa, no puede dejar de usarla y su supresión puede provocarle trastornos físicos o psíquicos.

Hace varias décadas, los expertos de la OMS aconsejaron la introducción del concepto único de farmacodependencia, que haría referencia a un único comportamiento que se presentaría en distintos grados y con diversas características.

La farmacodependencia o simplemente dependencia es un trastorno conductual en el cual, como resultado de los efectos biológicos de una determinada sustancia, una persona tiene disminuido el control sobre el consumo de esta sustancia.

Los efectos biológicos solo no son suficientes para generar dependencia, ya que en su establecimiento intervienen también las características de la persona y del entorno en que se realiza el consumo. Lo que caracteriza a toda dependencia es la existencia de una compulsión (sensación subjetiva que se puede objetivar relativamente) a seguir consumiendo la sustancia de forma periódica o continuada.

En la medida que se instaura la dependencia, el consumo se torna regular y el individuo fracasa en el intento reiterado de cesar o reducir el consumo; la conducta de autoadministración se mantiene a pesar de los efectos adversos y de la disminución de los efectos placenteros, que se buscaban en las primeras etapas del uso.

La dependencia se presenta con una gran variabilidad interindividual: hay personas capaces de consumir sustancias adictivas con moderación o de forma ocasional o social, mientras que otras, tras un breve o largo período de consumo se convierten en consumidores compulsivos de una o varias de ellas y presentan grandes dificultades para abandonar su consumo. Así mismo ocurre con la compulsión para consumir o necesidad de hacerlo, pues esta varía entre los sujetos y a lo largo de la historia personal de cada uno de ellos.

Una dependencia es un síndrome y, por tanto, presenta diversos grados, por lo que no es siempre fácil delimitar la frontera entre consumo periódico, regular o frecuente y una dependencia.

La dependencia no es siempre el único problema que pueden ocasionar las sustancias adictivas y, en ocasiones, ni tan siquiera el más importante. En este aspecto, tenemos los accidentes de tránsito en el caso del alcohol y las secuelas del tabaquismo, principalmente las cardiovasculares, entre otras.

Mecanismo general de la dependencia

Los efectos reforzadores, responsables de la actividad de gran parte de las sustancias adictivas, están relacionados con sistemas dopaminérgicos que se originan en el área tegmental ventral y se conectan con el núcleo *accumbens*, directa o indirectamente con la corteza límbica, el pálido ventral y la corteza prefrontal, lo que constituye el haz proencefálico medial.

Ninguna sustancia actúa exclusivamente en este sistema mesocórtico-límbico; diferentes grupos de fármacos activan el sistema dopaminérgico por distintos mecanismos.

Además, se requiere el concurso de otros sistemas de neurotransmisión como los GABAérgicos, serotoninérgicos y opioides, cada uno de ellos parece que desempeña un papel diferente en las acciones de cada sustancia.

Cabe destacar que en la base de toda farmacodependencia, coinciden siempre 3 constantes:

1. La existencia de un producto o compuesto psicoactivo cuyos efectos son considerados merecedores de ser reexperimentados. Una sustancia es psicoactiva si altera alguna función del SNC, si produce cambios perceptibles en el humor, en la cognición o en la conducta; no es necesario que altere la conciencia o que embriague.
2. La instauración de un condicionamiento de tipo operante en que el fármaco actúa como elemento reforzador.
3. La existencia de diversos estímulos que se presentan simultáneamente en la administración de la sustancia y que pueden quedar asociados a ella o a sus efectos. Estos estímulos pueden ser internos (tristeza, estrés) o externos (encuentros con amigos, etc.).

Principales farmacodependencias

Consideramos de utilidad, dentro de este capítulo, que se revisen las características de algunas farmacodependencias a algunas sustancias específicas como son: etanol (alcohol etílico), cannabis (marihuana), cocaína, nicotina y cafeína.

Etanol o alcohol etílico. Es una de las sustancias psicoactivas más consumidas en el mundo. A dosis moderadas se comporta como un sedante (ansiolítico) socialmente aceptado; si la dosis es excesiva se producen distintos grados de embriaguez con el predominio de las alteraciones del rendimiento psicomotor. A pesar de tener más baja mortalidad que el tabaco, su morbilidad es significativa y provoca un gran número de problemas familiares, laborales y sociales, además de ser una de las primeras causas de accidentes. Las estadísticas demuestran que es en muchos países uno de los principales problemas de salud pública.

Se invocan como posibles factores predisponentes al alcoholismo la disponibilidad de alcohol, su consumo excesivo ante la existencia de conflictos personales y factores genéticos en algunos casos.

Acciones farmacológicas. El etanol afecta la transmisión nerviosa en el SNC. Inicialmente deprime sistemas inhibidores de la formación reticular que controlan la actividad cortical asociativa; por lo que el efecto inicial se manifiesta en forma de aparente estimulación: la conducta se hace más espontánea y menos autocontrolada; la ideación y la expresión verbal pueden aparecer más fluidas, pero disminuye la habilidad psicomotora más fina. Cuando se afecta el sistema reticular activador se disminuye la capacidad de atender y procesar la información sensorial que llega simultáneamente desde diversas fuentes. Por ello, las funciones complejas y las decisiones rápidas se afectan más que otras en las cuales el tiempo no apremia.

Relacionado con el aumento de la alcoholemia, la depresión central se generaliza y se hace más manifiesta tanto desde el punto de vista psicológico como psicomotor. Se afectan de forma creciente la capacidad ideativa y asociativa, aparece una torpeza expresiva y motora (disartria y ataxia) con pérdidas de reflejos, sopor y sueño. Si siguen aumentando las concentraciones se producen coma, depresión bulbar y muerte (tabla 8.1).

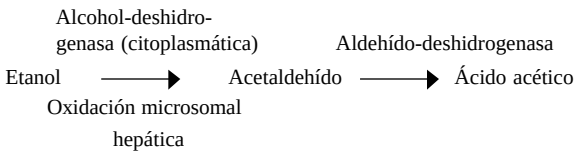
Tabla 8.1. Relación entre concentración hemática de alcohol y sus acciones en el SNC

Concentración de etanol en sangre (mg/100 mL)	Acciones en el SNC
20 - 30	Síntomas iniciales en el estado de ánimo, ligera incoordinación motora
50	Primeras pruebas cerebelosas positivas Capacidad de percepción disminuida
75	Tiempo de reacción prolongado Disfunción cerebelosa y vestibular evidente
150	Deterioro psicomotor notable Límite de reacción coordinada
170 - 300	Confusión
250 - 350	Estupor
300 - 450	Coma
> 400	Muerte

Mecanismo de acción. Se invocan como posibles mecanismos, la sensibilidad particular al etanol de algunos canales iónicos ligados al receptor GABA a y al glutamatérgico NMDA. En el primero, el etanol favorece el flujo de cloruro; en el receptor NMDA el etanol se comporta como inhibidor quizás por interferir la acción de la glicina sobre dicho receptor. El etanol modifica la homeostasia del Ca^{2+} cuando se consume crónicamente.

Farmacocinética. El etanol se absorbe por difusión simple en el estómago y sobre todo en el intestino, atraviesa bien las membranas biológicas y se distribuye en el agua corporal, atraviesa las barreras placentaria y hematoencefálica.

Se metaboliza en el hígado, donde es oxidado a acetaldehído, después a ácido acético que forma acetil-CoA, que produce CO_2 y H_2O.



La enzima alcohol deshidrogenasa citoplasmática metaboliza el 90 % del etanol y el otro 10 % lo biotransforma el sistema de oxidación microsomal hepático.

La enzima aldehídodeshidrogenasa está ubicada en el citoplasma y las mitocondrias.

Toxicidad crónica. Hay una amplia variedad de efectos dosis-dependientes en el hígado desde acumulación inicial de depósitos grasos, hasta hepatitis alcohólica y cirrosis hepática. Además, puede ocurrir pancreatitis aguda o crónica, síndrome de malabsorción, alteraciones en el metabolismo de la glucosa y en su regulación, síndrome de feminización en el varón (impotencia, atrofia testicular y ginecomastia).

El alto contenido calórico del etanol induce reducción de la ingesta y provoca: malnutrición, déficit vitamínico (complejo B sobre todo) y de aminoácidos esenciales, anemia, glositis, estomatitis, pelagra, etc.

En el sistema nervioso, el déficit de tiamina provoca polineuropatías periféricas, encefalopatía de Wernicke, parte de los síntomas del síndrome de Korsakoff, otras formas de demencias no carenciales y varios cuadros degenerativos cerebelosos.

Pequeñas dosis de etanol (10 g/día) están correlacionadas con menor incidencia de enfermedad coronaria, pero su uso crónico produce diversas alteraciones miocárdicas irreversibles.

En el músculo estriado ocasiona miopatía crónica, con similitud relativa a la cardíaca. Los alcohólicos presentan mayor incidencia de hipertensión y enfermedad cerebrovascular. Diversos cánceres como los de faringe, mama, hígado y esófago se ven más frecuentemente en estos pacientes.

Se ha descrito el síndrome alcohólico fetal caracterizado por fisuras parpebrales cortas, hipoplasia maxilar y mandibular, microcefalia, retraso en el crecimiento y otras malformaciones mayores y menores. Se asocia a deficiencia mental y a otros trastornos de la conducta como hiperactividad y dificultades en el aprendizaje. Este síndrome sólo se ha descrito en grandes bebedoras, pero parte de los síntomas se observa con mayor frecuencia no solo en las grandes consumidoras.

Síndrome de abstinencia alcohólica. La interrupción brusca de la ingesta de etanol en bebedores crónicos o la aparición de una enfermedad intercurrente provoca un síndrome de abstinencia potencialmente mortal. Este síndrome

contribuye al mantenimiento de la dependencia. Se observan alteraciones del receptor GABA-benzodiazepina (BZD)-cloro y del eje hipotálamo-hipofisosuprarrenal, además de hiperactividad noradrenérgica central. Se presentan signos y síntomas que son en parte rebote de los efectos del etanol. Su intensidad depende del grado y la duración del consumo de alcohol y de la velocidad con que este es metabolizado.

Cuando el consumo es moderado, aparecen síntomas menores pasadas 6-8 h después de la última ingesta y se ve temblor distal matutino, insomnio, agitación, irritabilidad, náuseas, vómitos, anorexia, taquicardia e hipertensión leve.

Puede evolucionar hacia la remisión en 3 o 5 días o dar paso (1 o 2 días después de la supresión) a las alucinaciones alcohólicas o a convulsiones tonicoclónicas tipo gran mal. Si en este momento no es tratado, puede llegar a *delirium tremens*, urgencia médica con 10-15 % de mortalidad, que aparece con alucinaciones visuales muy vivas, agitación, confusión, desorientación, fiebre y un cuadro de hiperactividad autonómica (con sudación, taquicardia, midriasis, piloerección e hipertensión) muy llamativo. La existencia de fiebre, malnutrición y alteraciones hidroelectrolíticas puede complicar la morbilidad de la abstinencia alcohólica.

Los signos ligeros de abstinencia pueden tratarse con medidas generales de apoyo. No obstante, para prevenir complicaciones como el *delirium tremens*, se requiere farmacoterapia.

Tratamiento de la dependencia alcohólica. El alcoholismo es una enfermedad compleja y pluricausal, el modelo de tratamiento deberá ajustarse a las características del paciente.

El objetivo del tratamiento es conseguir un cambio de conducta, para lo cual algún tipo de terapia cognitivoconductual (informativa, motivadora, de estrategias de enfrentamientos, etc.) suele ser la base del tratamiento.

Algunos fármacos pueden ayudar, aunque su papel es secundario. Se han empleado clásicamente los fármacos que inducen aversión como el disulfiram o la ciamida cálcica (inhibidores de la aldehído deshidrogenasa) que originan un síndrome muy molesto y alarmante al acumularse el acetaldehído (vasodilatación, rubor facial, sudación, sed, cefalea pulsátil intensa, disnea, náuseas y vómitos, debilidad, desasosiego, vértigo, visión borrosa, síncope y confusión mental).

En la actualidad, hay especial interés por los inhibidores de la recaptación de serotonina (citalopram, fluoxetina, zimelidina), por la naltrexona (agonista opioide) y el acamprosato (inhibidor de la hiperexcitabilidad neuronal por antagonismo de aminoácidos excitatorios).

Dependencia de la *Cannabis*. El consumo de los derivados de la planta *Cannabis sativa*, como sustancias embriagantes, se remonta a la antigüedad, en culturas del oriente medio y norte de África. De los productos sintetizados por esta planta, el tetrahidrocannabinol (Δ^9THC) y sus derivados son los responsables de la mayoría de los efectos psicoactivos. La marihuana, nombre popular, es una preparación triturada y seca de las flores, hojas y pequeños tallos de la planta, que se fuma directamente en forma de cigarrillos.

Mecanismo de acción y farmacocinética. El Δ^9THC y los diversos cannabinoides actúan mediante receptores específicos, hasta el momento se han descrito 2 tipos: el CB1 y CB 2.

El primero se encuentra en diversas áreas cerebrales y está acoplado a las proteínas G, este es el receptor que media las acciones centrales. El CB 2 es un receptor periférico que difiere en su estructura del cerebral. Se ha aislado un derivado etanolamida del ácido araquidónico (anandamida) que se fija al receptor cannabinoide y comparte algunas propiedades del Δ^9THC. Se desconoce aún qué papel fisiológico ejercen estos compuestos.

Tras inhalar el humo de un cigarrillo de marihuana, los efectos son inmediatos, se alcanza el máximo a los 20-30 min y pueden durar 2-3 h. Por vía oral, los efectos son más lentos más prolongados y menos intensos (en parte por un gran efecto del primer paso) y resultan cualitativamente distintos.

Los cannabinoides desaparecen con rapidez del plasma y del cerebro, pero, al ser muy liposolubles, tienden a acumularse en el tejido adiposo, por lo que se eliminan lentamente del organismo. Por ello, se detectan metabolitos en orina varias semanas después del consumo. El Δ^9THC se metaboliza en el sistema microsomal hepático y sus metabolitos son el 11 hidroxitetrahidrocannabinol, con actividad semejante al precursor, y el 9 carboxitetrahidrocannabinol que es eliminado por la orina y se utiliza para verificar el consumo de cannabinoides. La mayoría de los metabolitos se eliminan por vía fecal.

Características del cuadro tóxico. Los efectos del consumo de la *Cannabis* no dependen sólo de las dosis o la vía de administración, pues la personalidad, las expectativas y la experiencia de quien la consume, así como las condiciones ambientales en que se consume, influyen notablemente en la intensidad y calidad de los efectos que se perciben.

En general, una dosis produce un cuadro que, comparativamente, está entre los efectos del alcohol (a dosis bajas y moderadas) y los de una sustancia alucinógena.

La *Cannabis* produce relajación y bienestar eufórico. Cuando se consume estando solo predominan los efectos depresores como la apatía y la somnolencia, pero en un ambiente social apropiado el efecto eufórico puede manifestarse como logorrea, gregarismo y aparente hilaridad.

También se producen cambios en la percepción subjetiva del tiempo, que parece transcurrir lentamente, y en la esfera visual. Existe una sobreestimación sensorial. En ocasiones produce alucinaciones auditivas, visuales o táctiles en las que el juicio de la realidad se mantiene sin cambios. Se pierde la capacidad para realizar pequeñas tareas, aparecen trastornos en la capacidad de concentración y en la memoria inmediata. Los efectos agudos se diferencian de los de la borrachera alcohólica en los cambios que aparecen

sobre la percepción, pero al final la intoxicación termina con sedación, letargia y somnolencia.

Típicamente los cannabinoides aumentan el apetito y alteran la coordinación motora. También producen taquicardia y dilatación de los vasos conjuntivales y esclerales, lo que produce la inyección conjuntival características de la marihuana. A veces se observa ptosis palpebral, sequedad bucal e inhibición de la sudación.

Usos terapéuticos. La única indicación de los cannabinoides, clínicamente favorable, es como antiemético de segunda línea para el tratamiento de los vómitos que produce la quimioterapia antineoplásica. Se usan el dronabinol (forma sintética del Δ^9THC) o la nabilona (análogo de los cannabinoides). Por el aumento del apetito y por la disminución de las náuseas se recomienda a veces en el síndrome caquectizante asociado al SIDA. Hay otras acciones con posible utilidad terapéutica como la analgesia, la estimulación del apetito, la broncodilatación y la disminución de la presión intraocular. La aparición de efectos neurológicos y centrales (vértigo, adormecimiento, confusión, euforia) limita la actividad normal del individuo; se está intentando evitar estos efectos indeseables mediante el desarrollo de parches de liberación retardada y mediante la síntesis de agonistas y antagonistas más selectivos.

Efectos crónicos e interacciones. La *Cannabis*, en sus preparaciones, tiene un índice terapéutico (margen de seguridad) muy superior al de otras sustancias de abuso. No se han descrito muertes atribuibles a sobredosis. Pero como produce incoordinación motora y sedación, su consumo puede alterar la conducción de vehículos; esto ocurre más al asociarlo con depresores centrales como el alcohol, ya que así se aumenta la sensación de intoxicación de ambas sustancias.

El consumo de *Cannabis* puede desencadenar, incluso sin trastornos psicológicos previos, ataques de pánico.

Hay estudios que indican que el 50 % de los consumidores de marihuana han sufrido una experiencia de ansiedad, la que se ve más frecuente por vía oral y en personas no experimentadas en su consumo. Se han descrito psicosis agudas tóxicas provocadas por la *Cannabis*, caracterizadas por alucinaciones paranoides con juicio de realidad conservado, que desaparece al cabo de unos días de cesar el consumo. En los esquizofrénicos los derivados de la *Cannabis* pueden favorecer recaídas.

Además de los efectos tóxicos crónicos en la esfera psíquica de la *Cannabis*, la principal toxicidad crónica es la respiratoria, hay mayor frecuencia de bronquitis, asma y enfisema. A la toxicidad del humo de la *Cannabis* se adiciona la del tabaco. El consumo durante el embarazo aumenta el riesgo de dar a luz niños de bajo peso, quizás también aumente el riesgo de prematuridad.

Tolerancia y dependencia. A la mayor parte de los efectos cardiovasculares y psicológicos de los cannabinoides se desarrolla tolerancia.

No obstante, un consumidor experimentado puede percibir efectos con bajas dosis, pues las expectativas de tipo cognitivo contribuyen en gran medida a los efectos subjetivos. Además, es capaz de ejercer un alto grado de control de la intoxicación; aunque pueda sufrir reacciones ansiosas, en general prevalecen los efectos depresores, como sedación y aturdimiento.

La tolerancia cannabinoide es de tipo cruzada, en parte con el alcohol y otros depresores centrales, pero no con la LSD.

La retirada de cannabinoides rara vez produce síntomas; cuando aparecen, estos son poco intensos e inespecíficos: irritabilidad, alteraciones del sueño y temblor, que recuerdan en cierta forma la abstinencia benzodiazepínica. También se puede presentar nistagmo, anorexia y pérdida de peso.

La aparición de síntomas de abstinencia más serios e imprecisos puede ser debido a un uso mantenido durante largos períodos.

Debido a que el consumo diario de derivados cannábicos puede provocar dependencia, en general los consumidores de dosis moderadas, exclusivamente de *Cannabis*, pueden abandonar el hábito con facilidad y son raros los casos que demandan ayuda médica por problemas relativos a su uso. El consumo es motivo de preocupación social cuando se asocia a determinados estilos de vida, o cuando es un ingrediente más del arsenal de los policonsumidores.

Dependencia de la cocaína. La cocaína es un alcaloide extraído de la planta de coca (*Erythroxylon coca*), arbusto cultivado en regiones tropicales de los Andes y consumido desde hace miles de años por civilizaciones preincaicas. En el momento actual mascar coca es aún una costumbre entre los campesinos y mineros de las zonas rurales de las regiones andinas. En Europa no se popularizó hasta el siglo XIX; en 1860 se aisló la cocaína y aproximadamente 20 años más tarde se descubrieron sus propiedades anestesicolocales en cirugía oftalmológica.

La cocaína se presenta en forma de alcaloide (base libre, crack) adecuada para fumar y en forma de clorhidrato para la administración nasal o endovenosa.

Los efectos de la cocaína intranasal se empiezan a percibir al cabo de 3-5 min y alcanzan su máximo entre los 10-20 min; fumada o por vía endovenosa, los efectos se producen en unos 10 s (tabla 8.2).

La rapidez de inicio y término de los efectos dota a estas vías de gran capacidad reforzadora, correlacionado esto también con su eficacia para bloquear al transportador de dopamina, lo que aumenta la estimulación dopaminérgica central en zonas de importancia crucial. Sin embargo, la cocaína bloquea también la recaptación de noradrenalina y serotonina, y el consumo crónico produce cambios en estos sistemas neurotransmisores, atendiendo a las reducciones en los metabolitos de estos MHPG (3-metoxi-4-hidroxifenetilenglicol) y 5-HIIA (ácido 5-hidroxiindolacético).

La cocaína (metiléster de benzoilecgonina) es hidrolizada en el plasma y también es biotransformada en el hígado, según se puede ver en el diagrama siguiente:

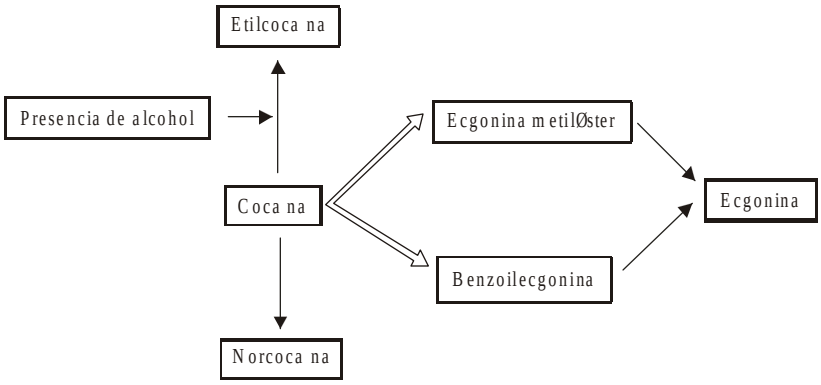


Tabla 8.2. Formas de uso de la cocaína

Tipo de sustancia	Concentración de cocaína	Vía de administración	% en plasma	Velocidad de aparición de efectos	Concentración máxima plasma	Duración efectos (min)	Progresión consumo	Desarrollo dependencia
Hojas de coca	0,5-1,5	Mascado, infusión oral	20-30	Lenta	60 min	30-60	No	No
Clorhidrato cocaína	12-75	Tópica: ocular, genital, intranasal	20-30	Relativamente rápida	5-10 min	30-60	Sí, meses	Sí, largo plazo
Clorhidrato cocaína	12-75	Parenteral: e.v., s.c. e i.m.	100	Rápida	30-45 s	10-20	Sí, días, semanas	Sí, corto plazo
Pasta de coca	40-85 (sulfato de cocaína)	Fumada	70-80	Muy rápida	8-10 s	5-10	Sí, días, semanas	Sí, corto plazo
Cocaína base (crack)	30-80 (alcaloide cocaína)	Inhalada	70-80	Muy rápida	8-10 s	5-10	Sí, días, semanas	Sí, corto plazo

En presencia de alcohol se forma etilcocaína, producto con actividad farmacológica parecida a la cocaína. El tiempo de vida media de eliminación es de 1 h aproximadamente, pero los consumidores de la forma inhalable (crack) desean típicamente más cocaína después de 10 a 30 min. Las administraciones nasal e intravenosa inducen también una euforia más breve que lo que cabría esperar por las concentraciones plasmáticas de la sustancia, lo cual sugiere que la terminación del estado eufórico y la reanudación de la búsqueda de cocaína se relaciona con la concentración plasmática decreciente de esta.

Mecanismo de acción. La cocaína inhibe la recaptación de catecolaminas (dopamina y noradrenalina) y serotonina, además, aumenta la actividad de las vías dopaminérgicas, mesolímbicas y mesocorticales. Se invoca que esto es el resultado de la interacción simultánea de las vías serotoninérgicas y catecolaminérgicas. Adicionalmente, la cocaína ocasiona supersensibilidad de los receptores D-2 possinápticos en consumidores crónicos.

Acciones farmacológicas. Este alcaloide produce una elevación del humor, un aumento de la energía y del estado de alerta que se acompañan de una disminución del apetito y de la sensación subjetiva de cansancio. También disminuye el sueño, sobre todo en su fase REM. Provoca un aumento general de la actividad psicomotora y mejora la realización de tareas simples y repetitivas.

Se experimenta, en resumen, un incremento subjetivo de las capacidades y habilidades. En la medida que la euforia desaparece, se tiene una sensación de disforia y decai-

miento que guarda relación cuanto más rápidos e intensos han sido los efectos, también se presenta anhedonia. Este cuadro disfórico se acompaña de deseo de volver a experimentar los efectos.

En el SNC la cocaína también puede producir nerviosismo, agitación, temblor, fiebre, insomnio, confusión y, en algunos casos, ideas delirantes y pánico; no es infrecuente la aparición de elementos paranoides. En la periferia puede producir efectos adrenérgicos α y β como: taquicardia, hipertensión sistólica y diastólica, vasoconstricción, midriasis, aumento de la glicemia y de la temperatura, constricción de esfínteres y enlentecimiento de la actividad digestiva.

La cocaína prolonga la euforia del alcohol y aumenta alguno de sus efectos depresores; no obstante, potencia sus acciones cardíacas y empeora el rendimiento psicomotor. Tiene además, propiedades anestésicas locales.

Características de la dependencia. La mayoría de los individuos que consumen estos productos lo hacen de forma ocasional e incluso de forma regular sin problemas, pero ocurre que algunos consumidores pierden el control sobre este consumo y desarrollan graves problemas.

El cuadro clínico de la pérdida de control son episodios de consumo exagerados. Entre los factores que predisponen al consumo excesivo se destacan las pautas de consumo y la disponibilidad del psicoestimulante en cuestión, sin excluir las condiciones psicosociales.

Desde el punto de vista conductual, el tratamiento de las personas dependientes de psicoestimulantes es, en líneas generales, similar al que se realiza en otras dependencias.

Es necesario tratar adecuadamente los síntomas psiquiátricos asociados, sobre todo los de carácter depresivo. Para ello se utilizan antidepresivos tricíclicos del tipo imipramina o antimaníaco como el litio. El fundamento de este tratamiento parece que consiste en la hiposensibilidad que produce en los autorreceptores dopaminérgicos y que contrarresta la hipersensibilidad de los receptores D-2 originada por la administración crónica del psicoestimulante.

Toxicidad aguda y crónica. Las dosis altas de cocaína (psicoestimulante) provocan signos típicos de hiperestimulación simpática como sequedad de la boca, sudación, midriasis, tensión muscular e hiperreflexia, náuseas y vómitos, palpitaciones, hipertensión, cefalea, dolor toráxico, ataxia y movimientos anormales de la mandíbula (bruxismo). En los estados extremos de excitación y activación psicomotora puede observarse lenguaje prolijo o confuso, ansiedad y comportamientos estereotipados y repetitivos; también pueden presentarse ideas delirantes pasajeras.

Los cambios durante la intoxicación recuerdan los cuadros de manía, con impulsividad, grandiosidad, generosidad atípica o crisis de hipersexualidad. Durante la intoxicación se pueden cometer acciones irreflexivas con consecuencias económicas y psicosociales graves.

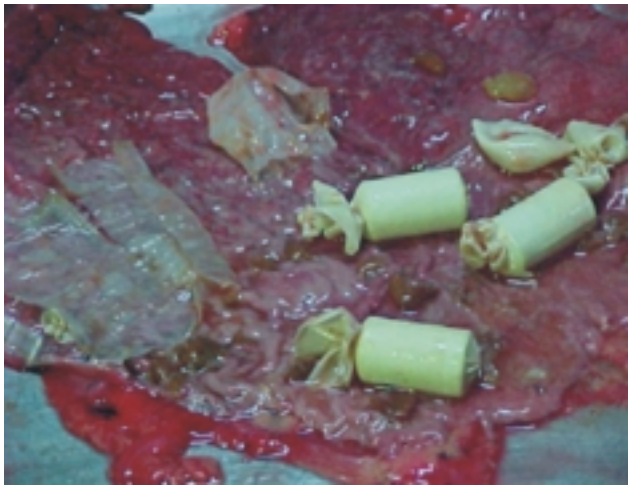
En la medida que la dosis y la duración de la administración del psicoestimulante aumentan, la euforia puede convertirse en disforia; pueden presentarse crisis de ansiedad (como un ataque de pánico) y en las intoxicaciones graves pueden aparecer cuadros de psicosis tóxicas, cuadros delirantes con alucinaciones a predominio táctil que semejan los brotes agudos de esquizofrenia paranoide. En casos extremos, principalmente en consumidores de *crack*, se puede generar violencia con comportamiento agresivo, los cuales ceden generalmente con haloperidol.

La toxicidad más frecuente con los psicoestimulantes es la cardiovascular; la aparición de formas fumables de psicoestimulantes ha aumentado el riesgo de complicaciones más graves como infarto cardíaco, muerte súbita por paro respiratorio o cardíaco y accidentes vasculares cerebrales. (Fig. 8.2). La aspiración nasal (esnifar) de cocaína se asocia con mayor frecuencia con sinusitis, irritación y hemorragia de la mucosa nasal. La vía parenteral implica un riesgo elevado de hepatitis y SIDA. Además, el consumo de cocaína durante el embarazo se ha asociado con irregularidades placentarias, placenta previa y nacimiento de niños con bajo peso.

Dependencia de la nicotina. La nicotina es el principal ingrediente psicoactivo que buscan los consumidores de tabaco; los cigarrillos y los demás preparados tabáquicos los podemos considerar como formas para la administración de nicotina.

El humo de tabaco, además de la nicotina, contiene varios miles de productos, algunos de los cuales son altamente tóxicos. La composición del humo depende no solo del tipo de tabaco, sino de varios factores como son la profundidad de la inhalación, la temperatura de combustión, la longitud del cigarrillo, la porosidad del papel, y la existencia de aditivos y filtros.

La adicción al tabaco y la enfermedad cardiovascular derivadas de su consumo se deben a la nicotina; la mayoría



Fuente: Instituto de Medicina Legal de la República de Cuba.
Fig. 8.2. Cápsulas artesanales de cocaína en el estómago de un fallecido que las transportaba (mula).

de las enfermedades orgánicas no cardiovasculares se deben al monóxido de carbono y al alquitrán (residuo sólido que queda al eliminar la nicotina y la humedad). En el humo de tabaco se distingue una corriente principal, que es el humo respirado por el fumador y una corriente secundaria o lateral, que es el humo producido entre las diversas aspiraciones; al variar la temperatura de combustión, sus componentes no son los mismos y difieren también en su toxicidad.

Acciones centrales. La primera vez que se fuma, la experiencia puede ser desagradable, pueden aparecer lipotimia, náuseas y vómitos. La presión del grupo y otros condicionamientos favorecen la continuación del consumo y se desarrolla rápidamente tolerancia a estos efectos indeseables.

La nicotina en el sistema nervioso central es estimulante: produce un patrón de alerta en el EEG, mejora las pruebas de ejecución motora y sensorial, facilita la memoria y disminuye la irritabilidad. Muchos de los efectos que perciben los fumadores (relajación, ayuda a encontrarse y a despejarse, mejora de la atención y del tiempo de reacción) se deben, en gran parte, a la remisión de la abstinencia nicotínica, detectable sobre todo al levantarse por la mañana tras el período nocturno de privación o abstinencia.

En el sistema cardiovascular, la nicotina produce taquicardia por liberar catecolaminas adrenales; además, aumenta la presión arterial, la contractilidad cardíaca y el consumo miocárdico de oxígeno, y provoca vasoconstricción periférica.

Dependencia. Poco después de intentar reducir o eliminar el consumo de tabaco, la mayoría de los fumadores vuelven a caer en sus niveles habituales de consumo; quienes buscan tratamiento por su adicción a la heroína, cocaína o alcohol refieren que dejar de fumar les resulta al menos tan difícil como abandonar estas sustancias.

La nicotina aumenta la dopamina extracelular en el núcleo *accumbens* (circuitos cerebrales de recompensa), diversos efectos como facilitar la memoria o la atención, la disminución de la irritabilidad o del estrés, la modulación del estado anímico, y la capacidad de alterar el apetito y de suprimir el aumento de peso pueden actuar como reforzadores. No obstante, estos efectos pueden ser incidentales a la acción reforzadora primaria.

Fumar produce un alivio inmediato de los síntomas de abstinencia nicotínica, sean estos sutiles o floridos, lo cual puede ejercer también una notable influencia reforzadora en algunas personas.

Farmacocinética. La nicotina es un alcaloide líquido de carácter básico (pKa = 8,5). Su absorción depende del pH de la formulación: en los cigarros puros o habanos (tabacos en nuestro medio) y pipas, que son de carácter alcalino, la nicotina está menos ionizada y se absorbe más por la mucosa orofaríngea sin necesidad de que el humo sea aspirado; en cambio, en los cigarrillos, el humo -más ácido- tiene que ser inhalado, y se absorbe la nicotina en el pulmón. La absorción pulmonar y su llegada al cerebro es muy rápida, lo que contribuye a sus acciones reforzadoras. En las preparaciones alcalinas, la acción irritante de la nicotina es también mayor, por lo que los niveles sanguíneos de nicotina son menores en los fumadores de estas preparaciones; lo que explica que en ellos el tabaco produzca más toxicidad local y menos toxicidad general que en los fumadores de cigarrillos.

La nicotina sufre un gran efecto del primer paso hepático, pasa la barrera placentaria y llega a la leche materna. Se metaboliza en el pulmón (en parte) y el 90 % en el hígado. Su tiempo de vida media es de 1-2 h. Su principal metabolito, la cotinina, tiene una vida media de 16-20 h y se elimina por la orina; este es su marcador de exposición tanto directo como indirecto.

Toxicidad crónica. La tasa general de mortalidad de los fumadores de un paquete diario es el 70 % más alto que la de los no fumadores; en los fumadores de 2 o más cajetillas de cigarrillos diarias, la tasa llega a ser el doble. Este exceso de mortalidad está correlacionado con el número de cigarrillos, los años de consumo y la profundidad de la aspiración. Dejar de fumar disminuye este riesgo; esta disminución se observa ya desde el primer año; 10 años después del cese, la tasa de mortalidad de exfumadores y de no fumadores es similar.

Los fumadores presentan un riesgo mucho más elevado de padecer cáncer de pulmón, que es el cáncer más frecuente en los países industrializados. También es mayor su riesgo de sufrir cáncer laríngeo, oral, esofágico, pancreático y vesical. Fumar es la principal causa de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (bronquitis crónica y enfisema), con la morbilidad y la mortalidad que implican, y uno de los principales factores de riesgo de enfermedad coronaria e infarto del miocardio, de accidente cerebrovascular, y agrava la isquemia periférica. La prevalencia de úlcera gástrica y duodenal es mayor en fumadores.

El consumo de tabaco durante el embarazo reduce significativamente el peso de la descendencia al nacer; el feto recibe menos oxígeno por la vasoconstricción (inducida por nicotina) de los vasos placentarios y por la mayor cantidad de monóxido de carbono presente en la sangre materna. También es mayor el riesgo de aborto espontáneo, de mortalidad perinatal y muerte súbita del lactante.

Un fumador pasivo tiene mayor riesgo de padecer procesos respiratorios agudos, síntomas respiratorios crónicos y quizás cáncer de pulmón. Esto es particularmente evidente en niños.

Síndrome de abstinencia nicotínica. Al dejar de fumar, la mayor parte de los fumadores presentan síntomas de abstinencia. Estos síntomas aparecen desde el primer día, alcanzan su mayor intensidad el segundo o tercer día y el 40 % de los fumadores continúan presentando síntomas al cabo de un mes. Algunos síntomas, como los deseos de fumar y el aumento del apetito, pueden durar meses. La intensidad del síndrome de abstinencia es muy variable entre las diversas personas y casi todos sus síntomas se deben a

la falta de nicotina, lo que se comprueba al aplicarla por vías alternativas (chicles o parches).

Además del deseo de fumar tras el cese del consumo, se aprecia ansiedad, irritabilidad, impaciencia, inquietud y dificultad en la concentración. También son comunes el aumento del apetito y el insomnio. A veces hay cefaleas o trastornos intestinales. Se detectan cambios en el EEG, disminución en el rendimiento de pruebas de vigilia o en tareas que exigen coordinación psicomotora, y aumento en la hostilidad. Ocurre bradicardia, disminución de la presión arterial y de las concentraciones plasmáticas de adrenalina y cortisol.

Tratamiento de la dependencia. Requiere el cese brusco del hábito de fumar, la mayoría de los que han dejado de fumar lo han logrado sin ayuda especial.

Otros, en cambio, requieren ayuda especial, sobre todo durante las primeras 8-12 semanas de abstinencia que son las más críticas para evitar la recaída.

Los programas más eficaces son los que utilizan una técnica conductual junto con terapia sustitutiva con nicotina (parches o chicles). Aun así, recae el 70 % de los que utilizan estos programas.

Aunque este campo evoluciona continuamente en la actualidad, se recomienda hacer los primeros intentos de abandono sin terapia sustitutiva y si hay recaídas entonces recurrir a ella. En las personas que han fallado los chicles y parches pueden emplearse inhaladores nasales de nicotina.

Los chicles contienen de 2 a 4 mg de nicotina. Los mejores resultados se obtienen con 2 mg/h (4 mg/h, en fumadores muy dependientes) al menos durante 3 meses. El máximo de concentración plasmática se alcanza a los 30 min y los niveles en sangre venosa son aproximadamente la mitad de los que se obtienen tras fumar un cigarrillo; en sangre arterial los niveles son de 5-10 veces menores; la absorción de nicotina de los chicles disminuye en medio ácido (café, jugos, etc.). Las reacciones adversas más frecuentes son dolor mandibular, sensación de quemazón e irritación faríngea.

Los parches dérmicos se usan durante 16 h (con 15 mg de nicotina) o más frecuentemente durante 24 h (21-22 mg) y se aplican al levantarse. Las nicotinemias alcanzan la mitad de las que se obtienen en los fumadores de cigarrillo. Los tratamientos duran de 6 a 12 semanas y en las últimas semanas se usan dosis más bajas en ocasiones; el cese brusco no ocasiona síntoma de abstinencia significativa. Las reacciones adversas suelen ser menores y pueden ser irritación dérmica (disminuye rotando el sitio de aplicación), insomnio, sueños vividos (podrían ser debido a la abstinencia) y náuseas.

Cafeína. Este estimulante leve y poco adictivo es la sustancia psicoactiva que más se consume en el mundo.

Se encuentra en bebidas no alcohólicas (cola), café, té, cocoa, chocolate y gran variedad de fármacos de prescripción y de venta directa. Aumenta la secreción de noradrenalina y estimula la actividad neuronal en múltiples regiones del cerebro; además, tiene acciones diuréticas, inotropa y cronotropa positiva, broncodilatadora y de aumento de la secreción gástrica. La cafeína se absorbe por el tubo digestivo y alcanza concentraciones máximas entre 30 y 45 min; se distribuye con rapidez por todos los tejidos, atraviesa con facilidad la barrera placentaria. Su tiempo de vida media de eliminación, $t_{½}$, es de 3 h, el metabolismo es hepático en el 90 %.

Se invoca que muchos de los efectos de la cafeína se deben a un antagonismo competitivo en los receptores de la adenosina (neuromodulador que influye en diversas funciones del SNC) o a su contenido en anandamida, el ligando endógeno del receptor cannabinoides.

Existen notables diferencias en la sensibilidad a las acciones de la cafeína, pues algunas personas son muy tolerantes, pero otras en cambio son muy sensibles a sus efectos.

La tolerancia a los efectos estimulantes centrales de la cafeína se desarrolla rápidamente. En estudios controlados se ha encontrado un síndrome de supresión leve al interrumpir bruscamente el hábito de beber a lo sumo 1 o 2 tazas de café al día. Los síntomas consisten en fatiga y sedación. Cuando las dosis son mayores, se han descrito cefalea y náuseas durante la abstinencia, es raro el vómito. Aunque se puede mostrar un síndrome de supresión, pocos consumidores de cafeína refieren perder el control de su consumo o hallar dificultades importantes para reducir o detener el consumo de café, si lo desean. Por esa razón, la *American Psychiatric Association*, desde 1994, no incluye la cafeína en la categoría de los estimulantes que producen adicción.

Resistencia o inmunidad medicamentosa

Es la pérdida total de la respuesta terapéutica primaria, incluso las dosis muy elevadas se toleran sin manifestaciones de toxicidad. Puede ser congénita o adquirida y puede producirse a pesar de haber alcanzado las concentraciones terapéuticas máximas. Un ejemplo son los citostáticos.

Intolerancia

También conocida como hipersusceptibilidad, es una respuesta indeseable muy exagerada que ocurre con dosis muy pequeñas del fármaco. No es alérgica y algunos plantean que tiene origen genético, como ejemplos tenemos la intolerancia al yodo y los analgésicos.

Reacción de Herxheimer

Se presenta al usar antimicrobianos que provocan la muerte de gran cantidad de microorganismos, estos pueden liberar toxinas que causan efectos tóxicos. Se ha observado en el tratamiento de la fiebre tifoidea con cloranfenicol y de la meningitis tuberculosa avanzada.

Reacción causada por la interacción fármaco-infección viral

La experiencia en enfermos con SIDA, con una incidencia de reacciones adversas por medicamentos superior a la de otros grupos de población, ha sido el detonante que ha hecho explorar y plantear este nuevo mecanismo patogénico, que ya era conocido en el caso de reacciones adversas, como las erupciones cutáneas por ampicilina en pacientes con mononucleosis infecciosa.

El síndrome de Reye, según los estudios de casos y controles, aparece en niños con infección por virus varicela-zóster o el de influenza tipo B tratados con ácido acetilsalicílico. La incidencia del síndrome ha descendido al disminuir la utilización del ácido acetilsalicílico como antipirético en niños y adolescentes.

Determinantes de las reacciones adversas inherentes al paciente

Dentro de este grupo se incluyen: edad, peso corporal, sexo, equilibrio ácido-básico, superficie corporal, raza, hábito alimentario y otros.

Edad. Puede alterar la farmacocinética y las propiedades de las drogas en forma importante; los niños y los ancianos son los más susceptibles en relación con el adulto joven. Puede deberse, en los ancianos, a alteraciones en la absorción, distribución, función renal disminuida, capacidad metabolizante disminuida, etc. En niños sucede por inmadurez de sistemas enzimáticos, órganos de eliminación y otras.

Estado nutricional. Los compuestos polares se distribuyen menos en el tejido adiposo que los no polares y viceversa.

Sexo. La mujer embarazada puede responder más intensamente a las drogas simpaticomiméticas porque las hormonas sexuales inhiben su captación extraneuronal. Además, debe tenerse en cuenta el efecto teratógeno de ciertas drogas.

Equilibrio ácido-básico. Algunas drogas para ser eliminadas adecuadamente dependen del pH urinario. Ejemplo, la alcalización de la orina facilita la excreción de los barbitúricos.

Predisposición genética. Algunos individuos presentan déficits enzimáticos que implican la aparición de reacciones adversas. Ejemplo: anemia hemolítica en pacientes con déficits de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa al recibir medicamentos oxidantes.

Inherentes al fármaco

Comprende diversos factores como: características fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas, formulación (formas farmacéuticas), dosis, vías y esquemas de administración de los medicamentos.

Enfermedades intercurrentes

1. Enfermedades que afectan primariamente la farmacocinética de la droga. Ejemplos: nefropatías, hepatopatías, hipoalbuminemia, alteraciones de la flora intestinal y anemia perniciosa.
2. Enfermedades que requieren una terapéutica múltiple; aparecen las reacciones medicamentosas por interacción entre las drogas. Ejemplos: trastornos psiquiátricos, infecciones severas e insuficiencia cardíaca.
3. Enfermedades concomitantes. Ejemplos: depresión psíquica e hipertensión, enfermedades alérgicas o del tejido conectivo en pacientes diabéticos o hipertensos.

Profilaxis de las reacciones adversas

Deben tenerse presente varios principios para prevenir la aparición de reacciones adversas a los medicamentos, entre ellos podemos citar:

1. No prescribir medicamentos para complacer a enfermos y familiares.
2. Emplear medicamentos conocidos o buscar toda la información posible antes de utilizar los nuevos.
3. Elegir el fármaco con menor potencial tóxico entre aquellos con eficacia similar.
4. Utilizar el menor número posible de medicamentos y evitar siempre que sea innecesario el uso de preparaciones combinadas.
5. Tener cuidado especial con los enfermos que tienen algún factor de riesgo (ancianos, niños, embarazadas pacientes con insuficiencia renal y otros).
6. Seguir atentamente a los pacientes tratados con fármacos muy tóxicos.

Estas recomendaciones, a primera vista, pueden parecer elementales, pero en la práctica clínica con mucha frecuencia se olvidan.

Bibliografía

Bada JL, Salva JA. Reacciones adversas de los medicamentos y enfermedades yatrógenas. Vol. I y II, 1980.

Baratti CM, Boccia MM. Bases farmacológicas de las reacciones adversas a los fármacos y de las interacciones medicamentosas. Www farmakos.com/interacciones.htm

Caleg CF. Extrapyramidal reacctions and the SSRIs. Annals Pharmacother 1998;31(12):1481-9.

Fabre J. Terapéutica médica, 1ra. parte. Edición original, 1982.

Flórez J. Farmacología Humana. 3ra. ed. Barcelona: Masson,1997.

Freitag JJ, Miller LW. Manual de terapéutica medica. La Habana: Ed. Científico-Técnica, 1983.
Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9na. ed. México DF: McGraw Hill Interamericana, 1996.
Instituto Catalá de Farmacología. Efectos indeseados, un costo no sólo económico. Bulletín Groc 1999;1(1):1-3.
Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2da. ed.Salvat Editores, 1993.
Lechat P. Manual de farmacología y terapéutica. 1ra. ed,1980.
Levine R. Farmacología, acciones y reacciones medicamentosas. Ciudad de La Habana: Ed. Científico-Técnica,1982.
Pereiro MM, Amrouni B, Pereiro M(Jr). Fotodermatosis. Medicine 1999;7(135):6393-8.
Sadler TW. Langmans's Embriología Médica. 7ma. ed. Baltimore:1996:114-33.
Sánchez J. El 5 % de los ingresos en urgencias por reacciones adversas a los fármacos. Sanidad 2000.
Vigilancia farmacológica internacional. Función de los centros nacionales. OMS. Servicio Información Técnica No. 498. 1972.
Wilson BA, Shanon MT, Stang CL. Nurses Drug Guide 2000. Connecticut: Appletong-Lange, 2000.

Farmacovigilancia

DRA. ALICIA ZAPATA MARTÍNEZ

Concepto y antecedentes

Farmacovigilancia es el conjunto de las actividades destinadas a identificar y valorar los efectos del uso agudo y crónico de los tratamientos farmacológicos en poblaciones o en subgrupos de estas. Por consiguiente, comprende el estudio de todos los efectos, deseables o indeseables, pero en la práctica se tiende a fijar la atención en los indeseables porque desde la antigüedad se conoce que todo fármaco es potencialmente un tóxico.

En estudios realizados en países desarrollados, las enfermedades causadas por medicamentos son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad que incrementan los costos de los sistemas sanitarios. Constituyen la cuarta causa de ingresos en los servicios de urgencias y de muerte, precedida por la cardiopatía isquémica, el cáncer y los accidentes cerebrovasculares. Se ha reportado que una de cada 2 500 muertes se debe a efectos adversos de los medicamentos.

La farmacovigilancia surge como resultado de situaciones relacionadas con respuestas no deseadas al uso de medicamentos, entre estas podemos citar: en los finales del XIX fueron descritas y analizadas las muertes que se produjeron con la introducción del cloroformo como anestésico general y la aparición de ictericia con la administración de arsenicales para el tratamiento de la sífilis. En la década del 30, del siglo pasado, en los Estados Unidos de América ocurrieron más de 100 muertes en niños debido a la administración de un jarabe de sulfanilamida que contenía dietilenglicol como disolvente.

El suceso, que puede ser considerado como definitorio, es conocido como "desastre de la talidomida", ocurrido a comienzos de los años 60 del siglo XX. Con posteridad a la introducción en el mercado de este medicamento, se apreció un marcado incremento de malformaciones congénitas como la focomelia (Fig. 9.1), y se identificó a la talidomida como la responsable, lo que decidió su retirada del mercado. Más de 4 000 nacimientos de malformados ya habían ocurrido en Europa en el momento de retirarla.

Fig. 9.1. Focomelia producida por el uso de la talidomida.

Reacciones adversas y nuevos medicamentos

La aprobación de un fármaco para su comercialización no significa que su administración esté exenta de riesgos y

al introducir un medicamento en el mercado poco se conoce de él por varias razones:

1. Al inicio de la comercialización un número reducido de personas, cuando más pocos miles, han estado en contacto con el producto, por lo que los efectos adversos de baja frecuencia de aparición pueden no haberse manifestado y, por tanto, no conocerse.
2. La duración de los ensayos clínicos (EC), que se realizan previos al registro, es relativamente corta, si se compara con el tiempo que los pacientes recibirán dichos fármacos durante los tratamientos. En la literatura existen múltiples ejemplos, el propranolol para el tratamiento de la hipertensión arterial o los anticonceptivos hormonales son medicamentos de uso prolongado (años). Este desbalance entre la duración de los EC y el tiempo de exposición a los fármacos, es la razón por la cual los efectos adversos relacionados con exposiciones prolongadas pueden no conocerse hasta haber transcurrido años de iniciada la comercialización.
3. Durante la realización de los EC hay grupos poblacionales como las gestantes, los niños y los ancianos que deben ser excluidos por problemas éticos; estos individuos posteriormente pueden recibir dicho fármaco. En el caso de las mujeres, no es raro que ocurra, ya que pueden consumir un fármaco en las primeras semanas de gestación cuando todavía no conocen que están embarazadas.
4. Por ser un método de experimentación clínica, los EC se realizan en condiciones de control riguroso, se acostumbra evitar la administración simultánea de otros fármacos y se seleccionan los pacientes de forma tal que no padezcan de otras enfermedades; en la práctica médica habitual no ocurre así.

El EC controlado es la "Regla de Oro" de la investigación clínica, sin embargo, no pocos fármacos han tenido que ser retirados del mercado después de su comercialización porque fueron detectados nuevos efectos adversos, inaceptables desde el punto de vista de la relación beneficio/riesgo.

Estudios posteriores a la comercialización de medicamentos

El objetivo principal de un EC no puede ser detectar o comprobar efectos no deseados porque los principios de la ética médica no lo permiten. Para conocer los efectos que producen los fármacos en las condiciones reales de uso, es necesario realizar otros tipos de investigaciones, entre las que encontramos: estudios de utilización de medicamentos y estudios de farmacovigilancia.

Los EUM centran su atención en la prescripción (medicamentos indicados y/o consumidos) y miden las consecuencias médicas, sociales y económicas del uso de los fármacos.

Para la farmacovigilancia, el centro de observación son los efectos de los medicamentos y su relación con el tiempo e intensidad de la exposición.

Los principales objetivos de la farmacovigilancia son definir, identificar, cuantificar y prevenir las reacciones adversas a los medicamentos para poder alertar, informar e implementar medidas que protejan a la población de desgracias como las señaladas.

Es conveniente recordar que llamamos reacción adversa (RA) a la respuesta nociva, no intencionada, a un medicamento, que aparece en dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico, tratamiento de una enfermedad o modificación de una función biológica.

Métodos de la farmacovigilancia

Entre los procedimientos empleados en farmacovigilancia se encuentran:

1. Reportes de casos en revistas médicas.
2. Reportes espontáneos de sospecha de reacciones adversas (RERA).
3. Estudios de caso-control.
4. Estudios de cohorte.
5. Registros de morbilidad-mortalidad.
6. Supervisión intensiva de pacientes hospitalizados.
7. Ensayos clínicos.

Es bueno volver a aclarar que, aunque durante los EC se hace farmacovigilancia, y por ello se mencionan entre los métodos, no se diseña un EC con este objetivo principal por las razones éticas ya expuestas.

Reportes espontáneos de sospecha de reacciones adversas

Los reportes de casos en revistas médicas son los antecedentes de los RERA y fueron el primer método empleado en farmacovigilancia. En ambos, la sospecha de que existe una relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una RA va a depender fundamentalmente del médico. En los RERA, la reacción adversa se refleja en un modelo o documento impreso (Fig. 9.2) que recoge los datos básicos referidos al paciente, al fármaco y a la posible RA; ese reporte se envía a los centros de farmacovigilancia.

Allí, la información se analiza, organiza y almacena por medicamentos, grupo de medicamentos afines y por RA producida, de forma que la información pueda recuperarse.

Modelo 33-36-1
Ministerio de Salud Pública
Farmacia

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO

Unidad que reporta:	Provincia	Municipio

PACIENTE

Nombres y apellidos

Edad _____ Sexo F ☐ M ☐ Color de la piel B ☐ N ☐ A ☐ M ☐

Nombre del que reporta _____ Médico ☐ Lic. Farmacia ☐ Téc. Farmacia ☐ Lic. Enfermería ☐ Enfermera ☐ Estomatólogo ☐ Otro ☐

Medicamentos tomados hasta 3 meses antes de la RAM. Marcar con una cruz los sospechosos	Lote	Vía de administración	Dosis diaria	TRATAMIENTO Inicio Día	Inicio Mes	Inicio Año	Final Día	Final Mes	Final Año	Motivo de prescripción

Patología que presenta el paciente _____

Reacciones. Enumérese por separado	Fecha de inicio Día	Mes	Año	Fecha de término Día	Mes	Año	Requiri ingreso o prolong su estada S	No	Atención de urgencia S	No	Requiri reposo por más de 3 días S	No	Fue baja laboral o escolar por 3 días o más S	No	Puso en peligro su vida S	No

	S	No
¿Se ha suspendido la medicación?		
¿Ha mejorado al suspenderla?		
¿Se administró nuevamente este medicamento?		
¿Si se administró nuevamente, hubo recurrencia de síntomas?		

DESENLACE	
Recuperado	☐
No recuperado	☐
Recuperado con secuela	☐
Mortal	☐

Observaciones adicionales

Fecha de notificación

Día	Mes	Año

Fig. 9.2. Modelo de notificación de sospecha de reacción adversa a los medicamentos.

Las ventajas son su sencillez y bajo costo. Permite detectar RA raras, de baja incidencia de aparición y las producidas por medicamentos que no se emplean frecuentemente; es capaz de monitorizar un gran número de fármacos y constituye un método generador de hipótesis, de alerta o de alarma.

Las principales desventajas de este método radican en:

1. Las RA que ocurren rápidamente después de la administración del fármaco son las más reportadas.
2. Se quedan sin reportar, o se reportan menos, aquellas RA que ocurren después de estar administrando por mucho tiempo el medicamento, o las que aparecen tiempo después de haberse retirado este.
3. Es un método selectivo y restringido, pues los médicos acostumbran a reportar con mayor frecuencia aquel evento que asocian con una posible RA (lo conocido).
4. Hay siempre un subregistro, pues no todos los médicos reportan o notifican sólo una parte de lo que detectan.

La OMS tiene desde hace años en Uppssala, Suecia, un centro donde los países miembros deben reportar por medio de sus centros de farmacovigilancia nacionales:

1. Las RA de baja frecuencia de aparición y/o graves de cualquier medicamento.
2. Todas las reacciones a los medicamentos nuevos o de reciente comercialización.

El término grave incluye aquellas RA en que el paciente necesitó de cuidados intensivos, de tratamiento de por vida, le causó hospitalización prolongada, le dejó secuelas permanentes o le provocó la muerte.

En Cuba está orientado por las autoridades sanitarias, notificar también todas las RA que se sospechen debidas al uso de productos naturales y de la medicina tradicional.

Situación en Cuba. Desde 1977 comenzó a desarrollarse esta actividad, en 1994 pasa a ser miembro del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, y su base jurídica se encuentra en la Ley de Salud Pública vigente. Es de particular interés para nuestro sistema sanitario desarrollar la farmacovigilancia en la atención primaria de salud (APS) porque en este nivel del sistema se consume la mayor cantidad de medicamentos y también ocurre el mayor número de RA. No por esto debe olvidarse la farmacovigilancia en el ámbito de la atención hospitalaria, ya que se conoce que aproximadamente el 15 % de los pacientes hospitalizados presentan una RA.

En 1977, año de fundación del Centro Nacional de Farmacovigilancia en Cuba, se realizaron 33 notificaciones; en 1987 algo más de 500; en los 10 primeros meses de 1995, 494; casi el 90 % de ellas se efectuaron en los hospitales; la participación de los médicos y del resto del equipo de salud en APS era muy reducida. A partir de 1996, con el trabajo previo de un grupo de especialistas en Ciudad de La Habana, de la creación de la Red Nacional de Fármacoepidemiología y posteriormente de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, se incrementa el número de notificaciones y la participación del nivel primario de salud en estas. En 1999 y durante el año 2000, el número de notificaciones de sospecha de RA fue del orden de las 20 000. En el tercer trimestre del año 2000 la tasa de notificaciones fue de 843/1 000 000 de habitantes. Es notable el grado de motivación alcanzada en algunas provincias y sectores de los trabajadores de la salud, si tenemos en cuenta que en los países más desarrollados en esta materia, la tasa de notificaciones es de 300 por millón de habitantes, por año.

El sistema de farmacovigilancia en Cuba está en pleno desarrollo; se trabaja en la simplificación y eficacia en el diseño del modelo de recogida de la información, fluidez en su envío y retroalimentación a los notificadores, con el propósito de mejorar la información y que se revierta en una mejoría de la calidad de la atención sanitaria. También se trabaja por la participación de todos los especialistas que forman parte de la cadena del medicamento como los médicos, estomatólogos, enfermeras y farmacéuticos.

Elementos para establecer la causalidad en los RERA. Es bueno destacar el hecho de que 2 variables (medicamento y RA), aunque estén asociadas estadísticamente, no obliga a que exista una relación causal, para ello es necesario el análisis de otros elementos:

1. Adecuada secuencia temporal, es decir que el medicamento haya sido administrado antes de que aparezca la RA.
2. La coherencia que pueda existir entre los fenómenos biológicos estudiados. Por ejemplo, es difícil aceptar que la cimetidina sea la responsable de un cáncer gástrico, si fue administrada 2 semanas antes del diagnóstico de dicha neoplasia.
3. La presencia de otras situaciones biológicas como el desarrollo natural de la enfermedad y la ingestión de otros medicamentos que teóricamente puedan justificar esa RA.
4. El hecho de que otros investigadores hayan llegado a conclusiones similares por otras vías.

Como ya se dijo, los RERA generan señales de alerta. Recientemente se ha estado señalando la posible asociación del uso de la fenilpropanolamina, estimulante α adrenérgico que se emplea como descongestionante nasal por vía oral, con acciones parecidas a la efedrina y presente en numerosos preparados antigripales, con un incremento de las hemorragias cerebrales. Como consecuencia de esto, algunos países han decidido retirar la venta de todos los productos que lo contengan, otros han alertado que eviten su consumo hasta que concluyan estudios definitorios de la conducta que se deba seguir con dicho fármaco, pues el método de RERA necesita apoyarse en otros para poder establecer las relaciones de causalidad y los más empleados son los estudios de caso-control y de cohorte.

Estudios de caso-control

Son los más útiles en farmacovigilancia, por ser más factibles de realizar y económicos. Permiten estudiar RA raras que aparezcan con medicamentos que se usen con relativa frecuencia (antiinflamatorios no esteroideos, anticonceptivos orales).

A diferencia del método de RERA se pueden identificar las RA tardías. El principal inconveniente está en los problemas de memoria que pueden enfrentarse al interrogar a los pacientes sobre medicamentos consumidos, ya que son retrospectivos.

En estos estudios se identifican pacientes, casos, que han sufrido una enfermedad o posible RA, por ejemplo, un sangramiento digestivo (Fig. 9.3) o el nacimiento de un niño con un defecto del cierre del tubo neural, y se comparan en cuanto al uso previo de medicamentos, con un grupo que no presente dicha enfermedad (RA), pero que coincida en los demás aspectos: edad, sexo, tiempo de la gestación y lugar de nacimiento, que constituyen los controles del estudio.

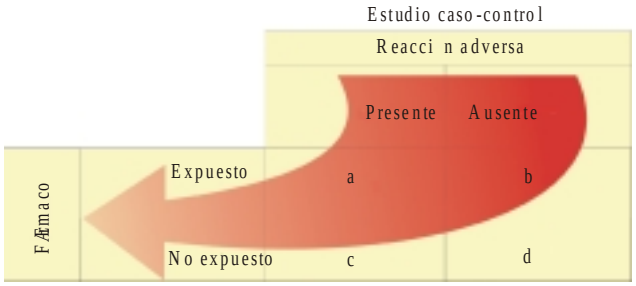


Fig. 9.3. Esquema de los estudios de caso-control para determinar reacciones adversas.

Para medir el grado de asociación entre las variables medicamento y RA se emplea la *razón de ventajas*, conocida como *Odd Ratio* (OR) en inglés, que se calcula a partir de una tabla 2 × 2. Por ejemplo:

		Sangramiento digestivo	
		Sí	No
Consumo de ASA	Sí	a	b
	No	c	d

$$OR = \frac{\text{Probabilidad de que ocurra la RA}}{\text{Probabilidad de que } \textbf{no} \text{ ocurra la RA}} = \frac{a \times d}{b \times c} \begin{matrix} < \\ = \\ > \end{matrix} 1$$

Cuando el OR es igual o menor que 1 índica no asociación. A mayor OR, más fuerte es la asociación, es decir, es más probable que el fármaco sea responsable de la RA imputada.

Estudios de cohorte

En estos estudios (Fig. 9.4) se sigue un grupo grande de personas expuestas a un fármaco específico y se compara paralelamente en el tiempo con un grupo que no está expuesto al fármaco. Se recoge información en ambos grupos sobre la aparición de efectos no deseados. Estas investigaciones son generalmente prospectivas, las personas se estudian según transcurre el tiempo, a diferencia de las investigaciones caso-control que son retrospectivas. En el cohorte la memoria del paciente no representa un problema, como lo es para los caso-control.

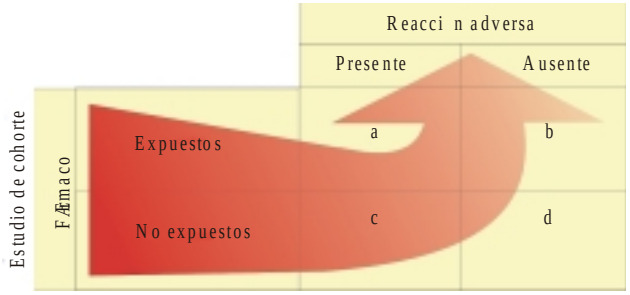


Fig. 9.4. Representación esquemática de los estudios de cohorte para la identificación de reacciones adversas

En los estudios de cohorte, el grado de asociación se mide de forma similar a los caso-control, aquí se conoce como *riesgo relativo* (RR) y para calcularlo es necesario conocer la incidencia (Ic) de la enfermedad o RA que se va a estudiar.

La Ic no es más que el número de casos que ocurren en un tiempo determinado (fijo) entre la población estudiada. Las desventajas principales de estos estudios radican en que suelen ser mucho más caros y que están sujetos a pérdidas durante el seguimiento. La tabla presenta una comparación entre las principales características de los estudios caso-control y cohorte.

El RR se calcula también a partir de una tabla 2 × 2 como la señalada.

$$RR = \frac{\text{Ic expuestos}}{\text{Ic } \textbf{no} \text{ expuestos}} = \frac{a \times d}{b \times c} \begin{matrix} < \\ = \\ > \end{matrix} 1$$

La interpretación es igual a la del OR.

Estudios de morbilidad y mortalidad

Los estudios de cambios en la morbilidad-mortalidad de enfermedades (cambios en los patrones de comportamiento habitual) y del consumo de medicamentos permiten encontrar o sugerir la posible relación entre ambos y

Tabla. Comparación entre estudio caso - control y de cohorte

Caso-control	Cohorte
Generalmente de duración limitada, relativamente económico y fácil de realizar	Generalmente de larga duración y de organización compleja
Puede ser el único método para estudiar una enfermedad rara	Útiles en enfermedades relativamente frecuentes
Permite recoger información específica y detallada sobre cada sujeto en estudio	El tamaño de la muestra en estudio impide recoger datos detallados sobre cada sujeto
Por definición se refiere a una sola enfermedad	Permite estudiar al mismo tiempo diferentes enfermedades
Está especialmente sujeto a sesgos en la selección de los casos y controles	Menos sujeto a sesgos
No permite estudiar las variables susceptibles de ser alteradas por la propia enfermedad de estudio (ejemplo, el estado hormonal en tumores de mama)	Sí se pueden estudiar todas las variables
Puede presentar problemas (y sesgos) de la memoria en el momento de estudiar la exposición	No presenta problemas de la memoria

Fuente: Tomado de Laporte JR y Tognoni G. Epidemiología del medicamento. 2da, ed., 1993.

responsabilizar a los medicamentos en dichos cambios. Por ejemplo, en Inglaterra en los años 60 del siglo anterior, se detectó un incremento de la mortalidad por asma y fue correlacionada con el aumento de las ventas de aerosoles β-agonistas que habían comenzado a venderse sin receta médica en ese mismo período. Los investigadores sugirieron que el exceso de consumo de β-agonistas por los pacientes, retardaba la asistencia a los cuerpos de guardia, llegaban en malas condiciones y fallecían.

En Japón, durante los años 1956 a 1970, ocurrió un incremento de la incidencia de la neuropatía periférica y de la atrofia mielóptica. Mediante los cambios en los registros de morbilidad y de venta de medicamentos, así como de un estudio caso-control, se encontró la responsabilidad de una hidroxiquinoleína (iodoclorhi-droxiquina), empleada en el tratamiento de diarreas inespecíficas, en la causa de dicha epidemia. En los 2 años posteriores a la decisión del gobierno japonés de retirar del mercado todas las hidroxi-quinoleínas halogenadas, en septiembre de 1970, hubo un descenso marcado de la incidencia de dicha enfermedad en la población, y se regresó a los valores habituales.

Así mismo, se relacionó a los anticonceptivos orales de alto contenido de estrógenos con el incremento de la mortalidad por tromboembolismo pulmonar. Los investigadores pudieron probar que el aumento de la mortalidad era en mujeres en edad fértil que consumían estos anticonceptivos, mientras que en los hombres y en mujeres de otros grupos etáreos no había cambiado el comportamiento de esta causa de muerte. Posteriormente, demostraron por un estudio caso-control que existía una relación entre la muerte por tromboembolismo pulmonar y el consumo de anticonceptivos orales. Estos estudios llevaron a proponer la reducción del contenido de estrógenos de estos preparados y se observó que la mortalidad volvió a comportarse de la forma habitual. Aquí, la farmacovigilancia sirvió para realizar un ajuste de dosis en un medicamento.

Los ejemplos anteriores demuestran la importancia de la farmacovigilancia y cómo es necesario combinar diferentes métodos para arribar a conclusiones.

Supervisión intensiva de pacientes hospitalizados

Este método permite detectar RA agudas y subagudas por medio de la revisión de historias clínicas y de entrevistas estructuradas a pacientes y médicos.

Pueden centrarse en un servicio para tener información de cómo se comportan las RA y el uso de medicamentos. De esta forma se pueden comparar servicios de un mismo hospital, o con uno afín de otro hospital, y detectar problemas en la prescripción. También puede centrarse en un fármaco o en grupos de estos. Por ejemplo, evaluar los últimos IECA para determinar si aquellos de reciente introducción producen más hipoglicemia en diabéticos, que la reportada para los anteriormente comercializados.

Farmacovigilancia en la atención primaria de salud

Entre los métodos empleados en farmacovigilancia es indiscutible que el RERA, a pesar de ser el más antiguo, sigue siendo el mejor para detectar RA de baja frecuencia, y como ya se explicó generar señales de alerta, hipótesis de trabajo y establecer las relaciones de causalidad. Es también aquel en el que el médico y la enfermera de APS pueden participar más activamente.

Para lograr un incremento en el número y calidad de los RERA, es necesario que el médico de asistencia y en general todo el personal de salud conozca los aspectos que se deben evaluar en cada notificación y la importancia de la información por él brindada en el modelo establecido para el reporte (Fig. 9.2).

Para evaluar la causalidad de las notificaciones existen diferentes algoritmos, uno de los más empleados es el de *Karsh* y *Lasagna*, aunque casi todos tienen en cuenta los siguientes aspectos:

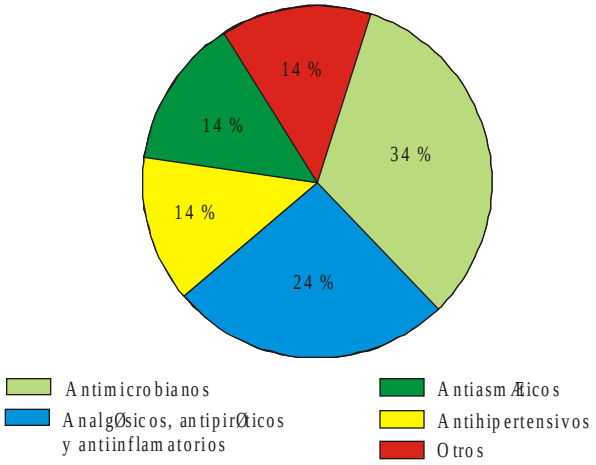
1. Secuencia cronológica o temporal, entre la administración del medicamento y la aparición de la RA. En el modelo se recoge la fecha de inicio y terminación de la RA y de la administración de los diferentes medicamentos considerados como sospechosos.
2. Plausibilidad biológica del acontecimiento (posible RA) descrito. Se debe tener información de las características farmacológicas del medicamento, o medicamentos involucrados en la posible RA, en cuanto al mecanismo de acción, interacciones, dosis, órganos involucrados en el metabolismo y excreción, otras RA conocidas que produce el medicamento u otros de características similares. Por ello es que en el modelo se pide información de otros tratamientos farmacológicos que esté recibiendo o haya recibido el paciente en las últimas semanas.
3. Efecto de la retirada del fármaco sospechoso. ¿Qué sucedió con la RA al retirar el medicamento? ¿mejoró? ¿continuó igual? o ¿no se retiró el medicamento? Esta información puede ser muy valiosa y se debe resaltar en el acápite correspondiente.
4. Efecto de la reexposición al medicamento sospechoso. También se recoge en el modelo de RERA. Es muy significativo que ante una nueva exposición ocurra la misma RA. Este aspecto siempre no es posible evaluarlo, las RA graves e irreversibles como la muerte es evidente que no permiten reexposición.
5. Existencia de una causa alternativa. Se debe evaluar la evolución de la enfermedad que motivó la indicación del medicamento y de otras enfermedades que tenga el paciente. Pudiera ser que el acontecimiento en estudio (RA) sea una complicación de la enfermedad de base del paciente.
6. La información en cuanto al motivo de la prescripción, y en observaciones adicionales otras enfermedades que tenga el paciente, son de gran valor en el momento de analizar la notificación.

Teniendo en cuenta estos aspectos, se pueden clasificar en definitivas, donde la probabilidad de responsabilidad del medicamento es máxima. Sin embargo, ninguna reacción fatal (muerte) puede ser catalogada en esta categoría, pues es obvia la imposibilidad de reexposición. Tampoco es posible para aquellas en las cuales el paciente no fallezca, pero haya estado en peligro su vida.

Le siguen en orden de fuerza de asociación las probables, que si la información brindada por los notificadores es de calidad, acostumbra a ser la más frecuente. Otras son: posible, condicional y no relacionada. Estas últimas categorías, aunque de primera intención pueda parecer que carece de valor el almacenaje de esta información, pueden ser interesantes cuando se repiten para un mismo medicamento con el tiempo. Un ejemplo es la cinepacida, vasodilatador cerebral de dudosa utilidad que apareció vinculado en varias notificaciones a la producción de agranulocitosis en Europa hace algunos años; pero como en los reportes aparecían asociados otros medicamentos, para los que esta reacción era conocida, no se relacionaba. Posteriormente, gracias a la existencia de estas bases de datos (almacenaje de los RERA) en varios países europeos, a la cooperación internacional y a investigadores preocupados, se pudo culpar a este fármaco de su responsabilidad en esta RA grave y se retiró del mercado en países que lo comercializaban. Por supuesto, este no es el único ejemplo en la literatura.

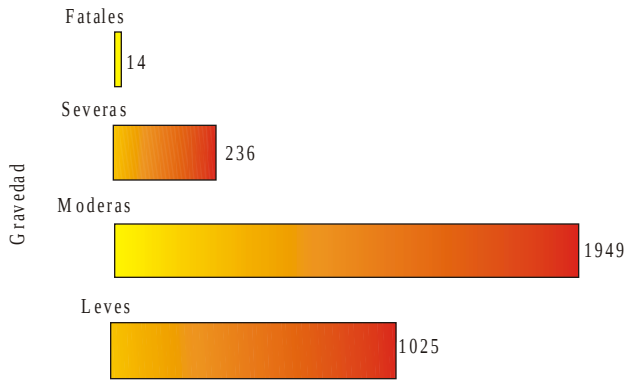
Otras formas de motivar al personal de salud en la actividad de la farmacovigilancia es mostrando la utilidad de la información brindada por él mediante publicaciones periódicas que las analizan. Podemos citar como ejemplos: el Boletín de la Tarjeta Amarilla en Cataluña (España), el Boletín del Departamento de Farmacovigilancia de Argentina y el Boletín de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia de Cuba, entre otros. En los boletines podemos encontrar análisis sobre el número de notificaciones recibidas, medicamentos involucrados, reacciones más frecuentes y gravedad de estas, grupos etáreos y sexo predominantes. También se publica información sobre casos o series de casos reportados relevantes y recomendaciones o informaciones de interés para el personal de salud relacionadas con los tratamientos medicamentosos y las RA.

En Cuba, según ha aparecido recientemente en nuestro boletín sobre farmacovigilancia, los antimicrobianos, los analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios, antihipertensivos y antiasmáticos son los grupos de medicamentos que con mayor frecuencia aparecen involucrados en los RERA (Fig. 9.5). En el análisis trimestral que se presenta hubo 14 reacciones fatales (Fig. 9.6).



Fuente: Boletín de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacolovigilancia.

Fig. 9.5. Medicamentos implicados en más de 100 reacciones adversas notificadas en Cuba (tercer trimestre del año 2000).



Fuente: Boletín de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia

Fig. 9.6. Distribución de las notificaciones de reacciones adversas según la gravedad en Cuba (tercer trimestre del año 2000).

Está claro que la identificación de problemas en la prescripción permite dirigir programas para mejorarla.

La participación activa de los médicos en la farmacovigilancia ofrece una posibilidad de educación continuada. Por medio de los RERA, se contribuye a desarrollar el pensamiento médico en cuanto a la posibilidad diagnóstica de enfermedad por medicamentos, ayuda a establecer la relación beneficio/riesgo de estos y retirarlos del mercado, si fuese necesario, o a realizar ajustes de dosis si se cree conveniente. También puede generar consultas terapéuticas multidisciplinarias, en las que ganan el médico, en información, y el paciente, en calidad de la asistencia recibida. El pensar en el medicamento como posible responsable de la aparición de enfermedades (RA) indudablemente contribuye a un uso más racional de los medicamentos.

Bibliografía

Anónimo. Boletín de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia 2000;1:1-4.

____. Efectos indeseados: un costo no sólo económico. Butlletín groc 1999;12:(1)1-3.

____. La Farmacovigilancia en Cuba. Boletín de Información Terapéutica para la APS 1998;7:6-8.

Flórez J, Armijo JA. Farmacología Humana. 2da ed. Ediciones Científicas y Técnicas, SA., 1992.

Laporte JR y Tognoni G. Principios de la epidemiología del medicamento. 2da. ed. Barcelona: Ed. Masson Salvat, 1993.

Laporte JR,Capellá D. El sistema español de farmacovigilancia. Med Clin (Barc) 1994;103:335-6.

Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V y Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesic and non-steroidal anti-inflammatory drugs. The Lancet 1991;337:85-9.

Laporte JR. Principios básicos de investigación clínica. Madrid: Ediciones Ergon SA, 1993.

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. JAMA1998;279(15):1200-5.

Oakley GP. The neurotoxicity of the halogenated hidroxyquinolines: a commentary. JAMA 1973;225:395-7.

Peña MA. Farmacovigilancia en la literatura cubana. Rev Cubana Farm 1996;30(2): 106-13.

Mediadores químicos

DRA. ROXANA BORROTO REGALADO

Existen diversas sustancias que participan en procesos fisiológicos y fisiopatológicos en nuestro organismo y que tienen importancia debido a la existencia de fármacos de interés clínico o la posibilidad de lograr nuevos principios terapéuticos que actúen modificando el metabolismo o los receptores a través de los que esos mediadores pueden ejercer sus efectos.

Los autacoides comprenden un grupo numeroso de sustancias endógenas con estructura química y efectos farmacológicos diversos. Etimológicamente la palabra autacoide deriva del griego *autos* (mismo) y *akos* (remedio), o sea, autorremedio.

El término autacoide, hormona local o secreción paracrina, se puede situar en una categoría intermedia entre aquellas que actúan predominantemente como neurotransmisores, la acetilcolina, y las que actúan a manera de hormonas, como los esteroides sexuales. Son sustancias que se liberan en pequeñas cantidades y actúan muy brevemente sobre células adyacentes o sobre las mismas células que las secretan.

Es indiscutible el papel que desempeñan los autacoides en numerosos procesos fisiológicos y patológicos del organismo, por lo tanto, el estudio de su participación en tales procesos ofrece numerosas posibilidades de intervención terapéutica mediante el empleo de fármacos, que por analogía estructural imitan sus acciones, o tienen efecto agonista o antagonista en sus receptores, o modifican sus concentraciones en el sitio de acción, ya sea porque interfieren en su síntesis, metabolismo o recaptación. La consideración de cuáles sustancias pueden ser clasificadas como autacoides resulta un poco arbitraria en la actualidad y por eso es preferible emplear un término más general como el de mediadores químicos.

Principales mediadores químicos

1. Histamina.
2. Eicosanoides: prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.
3. Serotonina.
4. Polipéptidos endógenos:
   a) Vasoconstrictores:
      - Angiotensina II.
      - Vasopresina.
      - Endotelina.
   b) Vasodilatadores:
      - Bradiquinina y otras quininas.
      - Péptido natriurético auricular.
      - Péptido intestinal vasoactivo.
      - Neuropéptidos (sustancia P, neurotensina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina).
5. Factor de activación plaquetaria.
6. Citoquinas:
   a) Interleukina-1.
   b) Interferones.
   c) Factor de crecimiento nervioso.
7. Óxido nítrico.

Histamina

La histamina se sintetiza a partir del aminoácido histidina mediante una reacción de descarboxilación (Fig. 10.1). Se encuentra en casi todos los tejidos, de ahí su nombre, el cual proviene del griego *histos* (tejido). Se almacena asociada a la heparina, en gránulos, en el interior de mastocitos y basófilos, especialmente en los pulmones, la piel y el tracto gastrointestinal. También hay histamina en células no mastocitos llamadas histaminocitos en el estómago y en neuronas histaminérgicas del cerebro. Entre sus acciones se encuentran la contracción de muchos músculos lisos como los bronquiales e intestinales, y la relajación de otros como los de los vasos sanguíneos. En los seres humanos participa en la estimulación cardíaca, es un mediador importante en las reacciones alérgicas e inflamatorias inmediatas y tiene una importante función en la secreción gástrica. De acuerdo con pruebas recientes también tiene funciones como neurotransmisor en algunas áreas del cerebro, especialmente en aquellas relacionadas con la temperatura.

Algunos tumores como la mastocitosis sistémica, la leucemia mielógena, la urticaria pigmentosa y el tumor

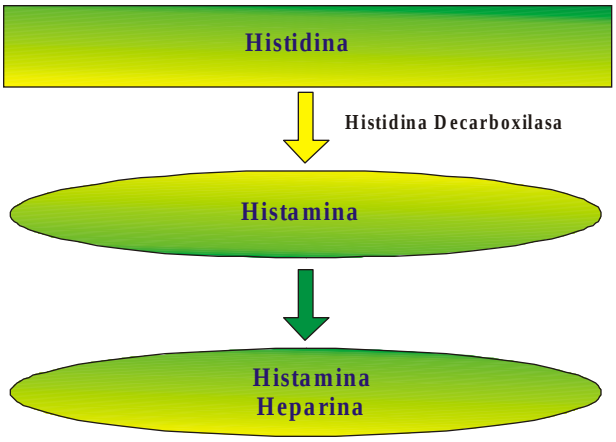


Fig.10.1 Síntesis de la histamina.

carcinoide gástrico se relacionan con altas cifras de basófilos y niveles anormalmente elevados de histamina en sangre, así como con la excreción aumentada de sus metabolitos en la orina.

Importancia clínica de la histamina

Las aplicaciones clínicas de la histamina se dividieron en 2 vertientes: la primera como agente diagnóstico y la segunda como agente terapéutico, cuyos usos son restringidos y discutidos en la actualidad. Los usos diagnósticos son:

1. Pruebas funcionales respiratorias: en ocasiones se emplea en aerosol, en los laboratorios de pruebas de función respiratoria para inducir hiperreactividad bronquial.
2. Pruebas de sensibilidad cutánea: se aplica por escarificación de la piel para estudiar el grado de sensibilidad a la histamina que tiene el individuo.

Entre otros usos que tenía como agente diagnóstico, que son de poco valor actualmente por carecer de seguridad en comparación con otros métodos más recientes, podemos citar el análisis de la capacidad secretora de ácido del estómago y el diagnóstico del feocromocitoma.

Entre los usos terapéuticos se utilizaron inyecciones de histamina para desensibilizar al paciente con enfermedades en las que se sospechaba su participación en la patogenia de la afección, como en las alergias, cefaleas vasculares y enfermedad de Menière, pero este procedimiento ya no se recomienda debido a la pobre relación beneficio-riesgo que presenta.

Antagonistas de la histamina

Existen 3 clases de antagonistas de la histamina: los que actúan sobre los receptores histaminérgicos H-1, H-2 y H3. El primer grupo surgió a partir de los trabajos de *Bovet* y asociados en la década de 1930, antes de haberse establecido una clasificación de los receptores para la histamina, la cual fue posible gracias al desarrollo de la segunda generación de antihistamínicos.

Está probada convincentemente la utilidad terapéutica de los antagonistas de la histamina sobre los receptores H-1, llamados también antihistamínicos clásicos. También la de los antagonistas de la histamina sobre los receptores H-2, o sea, la segunda generación de antihistamínicos surgidos en la década de 1970. Hasta el presente, los agentes que actúan estimulando o bloqueando los receptores H-3, R-metilhistamina y tioperamida respectivamente son usados solo con fines experimentales.

Antihistamínicos H-1. Muchas de las acciones farmacológicas de los antihistamínicos H-1 derivan del bloqueo de las acciones de la histamina sobre los músculos lisos y la permeabilidad vascular. Otras acciones de estos fármacos pudieran deberse a bloqueo de otros receptores como los serotoninérgicos, los adrenérgicos α_1 y los muscarínicos, tanto en el sistema nervioso periférico como en el central.

Algunos antihistamínicos H-1 tienen efectos marcados sobre el SNC, los cuales usualmente se consideran efectos adversos, pero tales efectos pueden ser clínicamente más útiles que las acciones antihistamínicas periféricas, lo cual debe reconocerse. Por ejemplo, algunos antihistamínicos H-1 son sedantes fuertes y pueden usarse con este fin, tal es el caso de la prometazina, un compuesto del grupo de las fenotiacinas (tabla 10.1). Otros son antieméticos y se usan para evitar el mareo por movimiento (cinetosis).

Muchos antihistamínicos H-1 como la difenhidramina también muestran significativos efectos antimuscarínicos, por lo que son útiles como fármacos coadyuvantes en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en la que existe una hiperactividad del sistema colinérgico con respecto al dopaminérgico. Sin embargo, la afinidad de estos medicamentos por los receptores muscarínicos es inferior a la que presentan por los receptores histaminérgicos.

Para circunstancias en las que se desea una acción antihistamínica H-1 libre de efectos sobre el SNC, se han desarrollado nuevos fármacos, como el astemizol, la mequitazina y la terfenadina (tabla 10.1). Estos antihistamínicos no sedantes, la terfenadina en particular, pueden provocar arritmias cardíacas potencialmente fatales. El riesgo es extremadamente bajo (solo cerca de 0,25 reacciones adversas reportadas por millón de dosis vendidas por día), pero pueden incrementarse si se ingiere el medicamento con jugo de toronja o con fármacos que inhiben el citocromo P-450. Se encuentra recientemente disponible un metabolito de la terfenadina farmacológicamente activo y no tóxico en este sentido: la fexofenadina.

Otros fármacos nuevos que carecen de acción sedante son la loratadina y la cetirizina; ellos presentan una eficacia similar a la de los antihistamínicos clásicos, su ventaja es su

Tabla 10.1. Antagonistas de los receptores histaminérgicos H-1 usados en clínica

Grupo químico	Fármaco	Dosis usual	Comentarios
Etanolaminas	Carbinoxamina	4-8 mg	Sedación ligera a moderada
	Difenhidramina	25-50 mg	Sedación notable. Útil en la cinetosis
	Dimenhidrinato	50 mg c/4-6 h	Sedación notable. Útil en al cinetosis
	Doxilamina	1,25-25 mg	Disponible en somníferos
Etilendiaminas			
	DimTripedianaEtiPiperón Ciclic1,250 mg		

Efectos adversos. Los más frecuentes son la sedación, la acción anticolinérgica, la fatiga y síntomas relacionados con el oído medio (vértigos y zumbido de oídos). La sedación se considera un efecto indeseado cuando el fármaco se usa para producir acciones puramente periféricas, no así cuando se desea conseguir un efecto sedante o antiemético. Las acciones anticolinérgicas periféricas son siempre efectos indeseables; las más usuales son la sequedad bucal, la visión borrosa, la constipación y la retención urinaria. Menos frecuentemente la administración de dosis excesivas puede producir excitación y convulsiones en niños.

Pueden aparecer respuestas alérgicas luego de la administración tópica de antihistamínicos H-1. La ciclicina, la meclicina y la doxilamina producen efecto teratogénico.

Antihistamínicos H-2. Se ha hecho énfasis en el potencial terapéutico de los antihistamínicos H-2, debido a la alta frecuencia con que se presentan la úlcera péptica y la dispepsia. Los fármacos más usados son cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina. No existen diferencias de eficacia entre ellos, difieren solo en seguridad.

Los usos clínicos de los antihistamínicos H-2 se exponen a continuación:

1. Úlcera péptica gastroduodenal: antes de la era de los bloqueadores histaminérgicos H-2, el tratamiento médico para disminuir la acidez gastroduodenal se basaba en el uso de antiácidos y anticolinérgicos, lo cual ocasionaba inconvenientes por la frecuencia con que aparecían los efectos colaterales de los anticolinérgicos en dosis necesarias para reducir la secreción ácida y por la frecuencia con que se debían administrar los antiácidos para lograr efectividad del tratamiento. Estos 2 hechos atentaban contra el cumplimiento de este, excepto durante la fase sintomática aguda.
   Los antihistamínicos H-2 reducen la acidez gástrica al bloquear las acciones de la histamina endógena sobre los receptores H-2, presentes en abundancia en la mucosa gastroduodenal. Esta acción la realizan con pocos efectos adversos agudos, por lo que controlan eficazmente los síntomas durante los episodios agudos. El uso de bajas dosis luego de la cicatrización ayuda a prevenir las recurrencias en muchos pacientes. Además, entre las combinaciones de medicamentos sugeridas en la actualidad para el tratamiento erradicador del *Helycobacter pilori* como principal agente causal de la úlcera recidivante se encuentran los antihistamínicos H-2 que contribuyen a la curación al reducir los niveles de ácido y pepsina, agresores de la mucosa.
   Pueden combinarse con otros medicamentos como los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) y el citoprotector, sucralfato.
2. Síndrome de Zollinger-Ellison: en este padecimiento usualmente mortal hay hipersecreción de ácido a partir de un tumor secretor de gastrina. Los antihistamínicos H-2 controlan eficazmente los síntomas en muchos pacientes. Pueden usarse antes de la cirugía o como tratamiento primario cuando esta no está indicada.
3. Otros padecimientos: mastocitosis sistémica o leucemia basofílica con altas concentraciones sanguíneas de histamina: los síntomas mediados por los receptores H-2 se controlan adecuadamente con antihistamínicos H-2.

Para otras afecciones como la esofagitis por reflujo, la hernia hiatal, la úlcera por estrés, las úlceras yatrógenas, etc., el beneficio de estos medicamentos no se ha documentado con claridad.

Eicosanoides: prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos

Los eicosanoides, a diferencia de la histamina, no se encuentran preformados en los tejidos, sino que son generados de novo a partir de los fosfolípidos (Fig. 10.2). La enzima responsable de dicha síntesis es la endoperóxido sintetasa, también conocida como ciclooxigenasa, de la cual se han identificado, desde 1991, 2 tipos diferentes con distintas características estructurales y secuenciales que hacen de ellas 2 enzimas con diferentes vías de activación y regulación, localización intracelular y selectividad por el sustrato (Fig. 10. 3).

La COX-1 es una enzima constitutiva, responsable de la generación de tromboxano A_2 (TXA_2), prostaciclina y prostaglandina E_2 (Pg E_2), reguladoras de procesos fisiológicos básicos, como la citoprotección gastrointestinal, la resistencia vascular periférica, el flujo sanguíneo renal, la excreción renal de sodio y renina y la agregación plaquetaria. La COX-2 actúa como constitutiva en algunos pocos tejidos y como enzima inducible en las células inflamatorias, desempeña un papel importante también en funciones fisiológicas como la ovulación y el nacimiento. La COX-2 es una enzima constitutiva del cerebro y de la médula espinal y está relacionada con la transmisión nerviosa del dolor y de la fiebre. Esta enzima aparece rápidamente cuando es estimulada por citoquinas proinflamatorias, como la interleukina-1, el factor de necrosis tumoral α, las endotoxinas y otros factores de la inflamación, por lo cual se hace responsable a esta enzima de eventos relacionados con el proceso inflamatorio y el control del crecimiento celular, así como de la generación de sustancias sensibilizadoras al dolor. Los agentes con mayor potencia inhibitoria sobre la COX-2 y una mejor relación COX-2/COX-1 tienen una poderosa acción antiinflamatoria con menos efectos secundarios gastrointestinales y renales.

Como se ha señalado, las prostaglandinas están implicadas en el control de muchos procesos fisiológicos, entre ellos (el transporte y la implantación) del óvulo fecundado, la facilitación del trabajo de parto, la permeabilidad del conducto arterioso fetal, la protección de la mucosa gástrica, el mantenimiento del flujo sanguíneo renal y la diuresis, la agregación plaquetaria y el efecto antiagregante plaquetario,

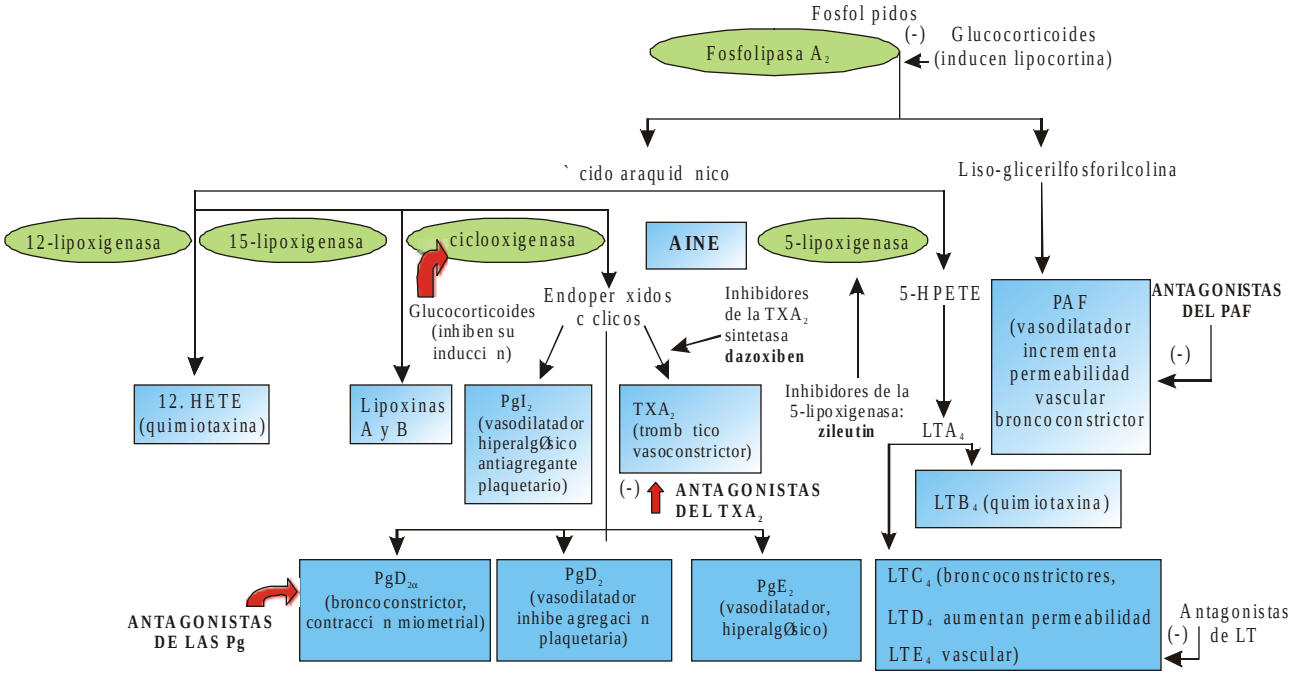
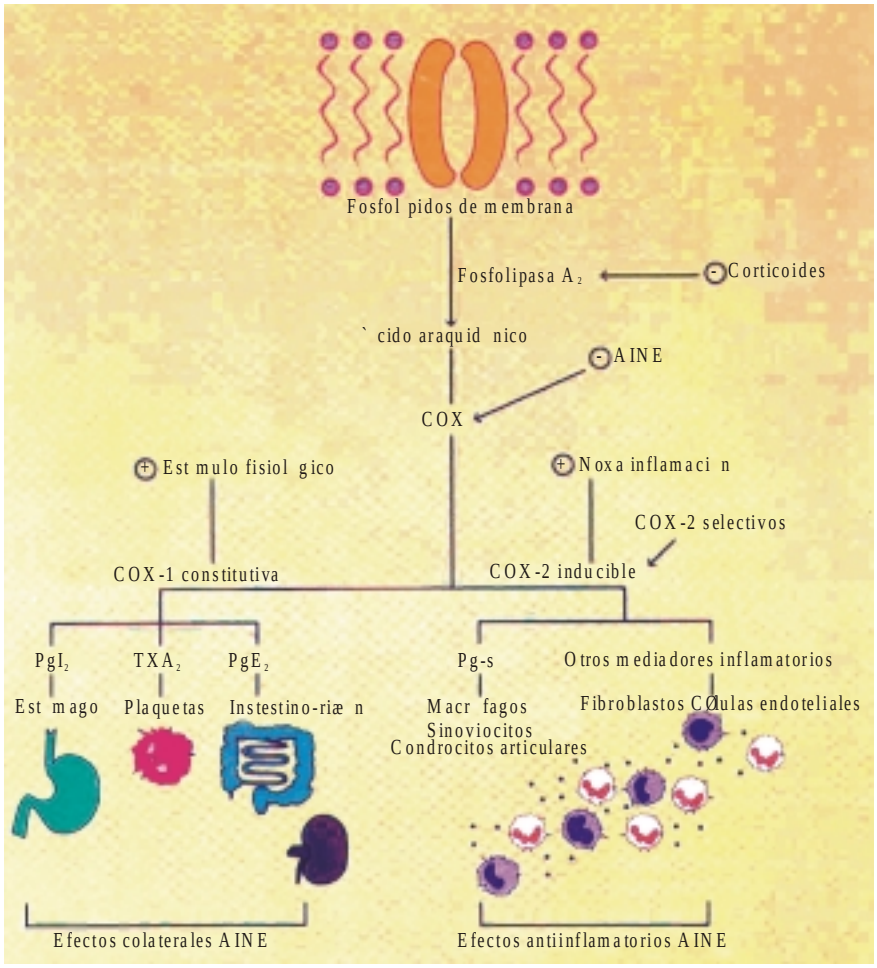


Fig. 10.2. Diagrama resumen de los mediadores derivados de los fosfolípidos, sus acciones y sitios de acción de los fármacos antiinflamatorios.



Fuente: Update dexibuprofeno. Actualización. Forum Farma 1998;85:5.

Fig. 10.3. Síntesis de las prostaglandinas. Función de la ciclooxigenasa.

el aumento de la temperatura corporal, el aumento del tono bronquial en los asmáticos; además, se encuentran entre los mediadores y moduladores más importantes de la inflamación.

Importancia clínica de los eicosanoides y sus antagonistas

La importancia clínica de los eicosanoides y sus antagonistas es la siguiente:

1. Sistema reproductor y neonatología:
   a) Dismenorrea: muchos de los síntomas de la dismenorrea (dolores abdominales, cefalea, etc.) se han atribuido a efectos de las prostaglandinas sobre el útero y el intestino, ya que durante la menstruación se produce un aumento de la síntesis endometrial de PgE_2, $PgF_{2\alpha}$, las cuales provocan contracciones del útero y consecuentemente dolor isquémico. El tratamiento con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas como los AINE: indometacina, ibuprofeno, naproxeno, etc., alivian estos síntomas.
   b) Aborto: se conoce bien la acción oxitócica de la PgE_2 (dinoprostona) y de la $PgF_{2\alpha}$ (carboprost), sin embargo, a pesar de que ellos inducen el parto en cualquier fase del embarazo, su utilidad para inducir el aborto está limitada al segundo trimestre. Las vías de administración habituales incluyen la inyección de $PgF_{2\alpha}$ en el saco amniótico, la inyección endovenosa de 15 metil-$PgF_{2\alpha}$, la instilación extraamniótica de PgE_2 (dinoprostona) por medio de un catéter entre la pared uterina y las membranas fetales, y por vía rectal con supositorios de dinoprostona, o por vía vaginal mediante un pesario que libera gemeprost (PgE_1).
   c) Facilitación del trabajo de parto: la $PgF_{2\alpha}$ está presente en el líquido amniótico, su concentración plasmática va aumentando durante el embarazo y alcanza valores elevados inmediatamente antes del parto. La PgE_2, y en menor grado la $PgF_{2\alpha}$, también son esenciales para el borramiento del cuello y la dilatación cervical. Por lo tanto, la administración de inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas al término del embarazo retrasa el inicio del parto. Por el contrario, cuando se administran de manera exógena preparados de prostaglandinas, inician y estimulan eficazmente el trabajo de parto a término o postérmino. Las vías de administración más usadas para este fin son la oral, endovenosa, intraamniótica, intravaginal y rectal. La mayor efectividad se ha obtenido con la instilación de 0,5-2,5 mg de un gel de PgE_2 en la vagina, o preferentemente en la cara vaginal del cuello uterino. Esto provoca maduración del cuello y dilatación, y favorece que se desencadene el parto, ya sea espontáneamente o con ayuda de la oxitocina. El carboprost se ha usado para el tratamiento de la hemorragia posparto que no responde a la oxitocina. En mujeres con preeclampsia o enfermedades cardíacas es más ventajoso el uso de PgE_2 y de $PgF_{2\alpha}$ que de oxitocina. En caso de muerte fetal intrauterina, las prosta-glandinas, junto con la oxitocina suelen causar un parto eficaz. La combinación de bajas dosis de prostaglandinas, como el misoprostol con el antago-nista de la progesterona mifepristona, que sensibiliza el útero a las prostaglandinas, puede usarse también para interrumpir el embarazo con lo que disminuye la incidencia y severidad de los efectos adversos. Tras la instilación vaginal o intracervical de PgE_2 raras veces aparecen náuseas, vómitos y diarreas, que son los efectos adversos más frecuentes por otras vías (50 % de los casos tratados). La $PGF_{2\alpha}$ es broncoconstrictora, por lo que debe usarse con precaución en asmáticas. Aunque atraviesan la barrera placentaria no es común la toxicidad fetal.
   d) Efectos sobre el feto y el recién nacido: la PgE_2 y la PgI_2 sintetizadas en el conducto arterioso desempeñan un papel esencial en el mantenimiento de su permeabilidad durante el embarazo. Tras el parto, la presión arterial pulmonar del recién nacido disminuye, con lo que se asegura el cierre del conducto arterioso. Esto se asocia con una reducción de la síntesis local de PgE_2. El tratamiento de enfermedades sistémicas con AINE durante la última fase del embarazo puede producir neonatos posmaduros con una elevada incidencia de cierre prematuro del conducto arterioso y la consiguiente hipertensión arterial pulmonar seguida de la hipertrofia ventricular izquierda, lo cual contraindica el uso de AINE durante la fase final del embarazo. Por otra parte, para mantener la permeabilidad del conducto en algunas cardiopatías congénitas antes de la cirugía (transposición de grandes vasos, atresia pulmonar, estenosis arterial pulmonar) se administra, en infusión, alprostadil (PgE_1) que es un vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. No hay ninguna contraindicación para el uso de este medicamento, pero no se recomienda en el síndrome de insuficiencia respiratoria. En recién nacidos con conducto arterioso persistente se emplean inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, fundamentalmente indometacina, lo cual evita la necesidad de cierre quirúrgico de este conducto.
2. Aparato respiratorio: en un principio se pensó que la $PgF_{2\alpha}$ y el TXA_2 eran los principales mediadores del asma. Sin embargo, la identificación de los leucotrienos (LT) C_4, D_4 y E_4 como las sustancias de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A) confirmó la supremacía de los LT sobre las Pg en la causa del asma. Ellos tienen un poder

broncoconstrictor entre 200 y 20 000 veces superior al de la histamina, además de aumentar la secreción mucosa. Son parcialmente responsables del síndrome de insuficiencia respiratoria en los adultos.

Otros mediadores, como el factor de activación plaquetaria (PAF), también pueden liberar $PgF_{2\alpha}$, tromboxanos y leucotrienos, además de producir broncoconstricción directa.

En determinados individuos predispuestos (el 10 % de la población adulta asmática) los AINE provocan o agravan la crisis asmática, lo que sugiere que hay una inhibición de la síntesis de PgE_2 pulmonar broncodilatadora, con lo que se reduce el cociente PgE_2/ $PgF_{2\alpha}$. Además, recientemente se ha planteado que a lo anterior se une la síntesis ininterrumpida de leucotrienos, ya que la vía de la 5-lipoxigenasa (leucotrieno sintetasa) permanece inalterada con el uso de AINE, por lo tanto se produce un desequilibrio entre las Pg broncodilatadoras y los LT broncoconstrictores.

El desarrollo de inhibidores de la síntesis de LT, como el zileutin, y de antagonistas de los receptores para LT, como el zafilukast y el montelukast, resulta un prometedor avance en el tratamiento del asma crónica. Estos fármacos no se recomiendan en el tratamiento primario del asma aguda. Más información sobre ellos se encontrará en el tema correspondiente a tratamiento del asma bronquial.

3. Sistema cardiovascular y renal:
   a) Hipertensión arterial: las prostaglandinas disminuyen la resistencia coronaria y periférica. Se han empleado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar primaria y secundaria. Al parecer las PgA_1 y A_2 actúan como antihipertensivos ideales, no obstante hasta el momento no se han realizado ensayos clínicos con prostaglandinas orales para tratar la hipertensión arterial sistémica. El tratamiento con AINE disminuye la eficacia de medicamentos antihipertensivos como los diuréticos del ASA, que al parecer aumentan el flujo sanguíneo renal por aumento de la liberación de prostaglandinas.
   b) Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC): en condiciones de depleción del volumen intravascular, como ocurre en la insuficiencia cardíaca y enfermedades que se desarrollan con edemas, el flujo sanguíneo renal depende de las prostaglandinas. Por este motivo, el uso de AINE en estos estados debe hacerse con cautela, ya que ellos suprimen el filtrado glomerular al inhibir la síntesis de Pg renales y esto permite que sustancias vasoconstrictoras como la angiotensina II actúen sin ser contrarrestadas, lo cual puede conducir a una insuficiencia renal irreversible.
   c) Síndrome de Bartter: este estado se caracteriza por hiperreninemia, hiperaldosteronismo y alcalosis hipopotasémica. Todos estos síntomas se pueden revertir temporalmente con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas con aspirina o indometacina.
   d) Nefrosis: la inhibición de la síntesis de Pg con indometacina y otros AINE reduce la proteinuria presente en el síndrome nefrótico al suprimir el filtrado glomerular, pero este proceder debe hacerse con cautela por lo que ya se explicó en el acápite b.
   e) Diabetes insípida: debido a que la PgE_1 inhibe la reabsorción de agua dependiente de ADH (vasopresina) en el tubo colector, la administración de AINE produce el efecto contrario, o sea, la estimulación de la reabsorción de agua inducida por ADH, por lo tanto, el empleo de ASA, indometacina y otros inhibidores de la cicloxigenasa puede ser beneficioso en pacientes con diabetes insípida.
4. Sistema gastrointestinal:
   a) Secreción gástrica y absorción intestinal: la PgE_1, PgE_2, PgA_1 y análogos inhiben la secreción de HCl gástrico estimulado por histamina, pentagastrina o alimentos. Tanto la PgE_1 como la toxina colérica producen un aumento de la adenilciclasa y del AMPc de la mucosa capaz de inhibir el transporte de agua y sodio intestinales. Es posible que la diarrea causada por la toxina del cólera se deba a este aumento de la liberación de Pg intestinales.
   b) Citoprotección: las Pg ejercen un efecto protector de la mucosa gastrointestinal que es independiente de su actividad antisecretora, ya que la citoprotección se manifiesta en dosis muy inferiores a las necesarias para reducir la secreción ácida.

Los efectos ulcerogénicos de los AINE son el resultado de la inhibición inespecífica de la cicloxigenasa (COX-1 y COX-2), por lo que se afecta la generación de Pg en la mucosa gástrica (COX-1) . Recientemente ha surgido un nuevo grupo de AINE con un efecto inhibidor más selectivo sobre la COX-2, que tiene un potencial ulcerogénico y agresor de la mucosa gástrica menor que los compuestos más antiguos. Entre los fármacos selectivos se encuentran la nimesulida, el celecoxib y el rofecoxib.

Se ha aprobado el uso clínico del misoprostol (un análogo sintético metilado de la PgE_1) para la profilaxis y el tratamiento de las úlceras inducidas por AINE. La dosis recomendada es de 100 a 200 mg por vía oral cada 6 h. Los efectos indeseables más notables son las náuseas, el dolor abdominal y la diarrea. La complejidad de los factores involucrados en la úlcera péptica impide extraer conclusiones sobre la superioridad de las Pg en el tratamiento de esta afección.

5. Efectos hematológicos: a pesar de que las plaquetas contienen PgE_2 que se libera en la coagulación, los principales compuestos involucrados en el proceso de la hemostasia son la PgI_2 (prostaciclina) y el TXA_2 (tromboxán A_2). La PgI_2 se sintetiza en todas las paredes

vasculares a partir del ácido araquidónico derivado de dichas paredes y de las plaquetas, es el más potente inhibidor de la agregación plaquetaria y tiene acción vasodilatadora. Por el contrario, el TXA_2 es un potente agregante plaquetario, vasoconstrictor, sintetizado fundamentalmente en las plaquetas. Cuando se produce una lesión arterial, las plaquetas se adhieren al tejido conectivo subendotelial, liberando catecolaminas, serotonina, ADP y TXA_2 para promover la agregación plaquetaria por medio de la reducción de la formación de AMPc en la plaqueta.

El efecto neto del ácido acetil salicílico es de tipo antiagregante plaquetario, dado que la inhibición de la síntesis de TXA_2 se produce durante toda la vida de la plaqueta y sus efectos sobre la síntesis de PgI_2 vascular son más cortos. Este hecho probablemente explica los efectos beneficiosos de la aspirina en los procesos trombóticos, como la prolongación del tiempo de sangrado. La administración diaria de bajas dosis de aspirina, entre 75 y 325 mg, es ampliamente utilizada en el tratamiento preventivo de los pacientes con angina, infarto del miocardio o accidentes vasculares cerebrales y en aquellos con riesgo incipiente de padecer estas enfermedades (concentración anormal de coagulantes plasmáticos, fumadores, historia familiar positiva, etc.). De hecho se ha demostrado, mediante ensayos clínicos controlados, la eficacia de la profilaxis secundaria con bajas dosis de aspirina para reducir la mortalidad por infarto del miocardio recurrente o angina de pecho, así como por accidente vascular cerebral trombótico. Por otra parte, el tratamiento con aspirina debería evitarse en pacientes con hipoprotrombinemia, con diátesis hemorrágica o tratados con anticoagulantes, y en la hipertensión arterial no controlada.

6. Respuesta inflamatoria: en las zonas inflamadas se produce un aumento de la concentración local de Pg, las cuales también desempeñan un papel en las reacciones inflamatorias sistémicas. En la fiebre inducida por pirógenos se produce un aumento de la síntesis de PgE_2 y $PgF_{2\alpha}$ en el tercer ventrículo cerebral, lo cual parece ser la causa del aumento de la temperatura, ya que esto puede evitarse con la administración previa de un inhibidor de la Pg-sintetasa, como la aspirina o la indometacina.

   En la artritis reumatoidea, las cantidades elevadas de Pg y LT en el líquido sinovial pueden contribuir a la inflamación y desmineralización del hueso periarticular mediante su efecto sobre la reabsorción de calcio.

   Los inhibidores de la cicloxigenasa *per se* no tienen efectos sobre los procesos que contribuyen al daño hístico en condiciones inflamatorias crónicas como la artritis reumatoidea, la vasculitis y la nefritis. De hecho, algunas prostaglandinas como la PgE_2 y la PgI_2 disminuyen la liberación de enzimas lisosomales, reducen la generación de radicales libres del oxígeno e inhiben la activación linfocitaria, por lo que el tratamiento con AINE pudiera en realidad exacerbar el daño hístico a largo plazo. En un estudio con 105 pacientes con osteoartritis se demostró que el daño progresó más rápidamente en aquellos tratados con un potente inhibidor de la cicloxigenasa, como la indometacina, que en los tratados con azapropazona, un inhibidor débil.

   Actualmente los LT se consideran los principales mediadores de la respuesta inflamatoria, puesto que son mucho más potentes que las Pg en cuanto al aumento de la permeabilidad vascular, la adhesión de los leucocitos al endotelio y la producción de edema. Esto pudiera explicarse por la mayor eficacia de los corticosteroides en relación con los AINE en el tratamiento de la artritis reumatoidea, ya que los primeros sí inhiben la formación de leucotrienos, lo que no hacen los AINE.

7. Efectos oculares: los antagonistas de las Pg pueden tener utilidad clínica en determinadas formas de glaucoma de ángulo abierto. Hoy día se considera que la inhibición de la síntesis de las Pg con indometacina, en pacientes que van a ser sometidos a un transplante de cristalino o de córnea, es un método eficaz para reducir la incidencia de edema ocular posoperatorio. De manera similar se han empleado los AINE en el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares como la uveítis. En la tabla 10.2 se resumen las aplicaciones terapéuticas de las prostaglandinas y los inhibidores de su síntesis.

Serotonina

Así fue nombrada hace más de un siglo a una sustancia vasoconstrictora que se hallaba en el suero una vez que se coagulaba la sangre. Fue identificada químicamente como 5-hidroxitriptamina (5-HT) en 1948, cuando se sugirió que dicha sustancia provenía de las plaquetas. Más tarde se encon tró un estimulante del músculo liso intestinal al que se llamó enteramina. La síntesis de la 5-HT en 1951 permitió la identificación de la serotonina y la enteramina como el mismo metabolito del 5-hidroxitriptófano, aminoácido que es transportado al interior de las células, donde es atacado por la enzima triptófano hidroxilasa (TRIP OH), la cual lo transforma en 5 hidroxitriptófano (5 OH TRIP). Este, por acción de la enzima decarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AAADC), se transforma en serotonina (5-HT) (Fig. 10. 4).

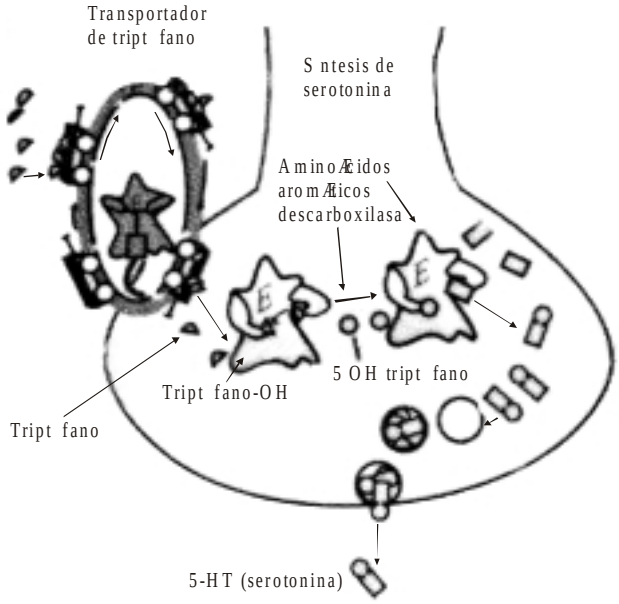
Seguidamente se descubrió la presencia de serotonina en el cerebro, donde se sugirió que actuaba como neurotransmisor.

Hoy se conoce que más del 90 % de la serotonina se encuentra en las células enterocromafines del tracto digestivo y existe cierta cantidad en las células nerviosas del plexo mientérico, donde actúa como neurotransmisor excitatorio.

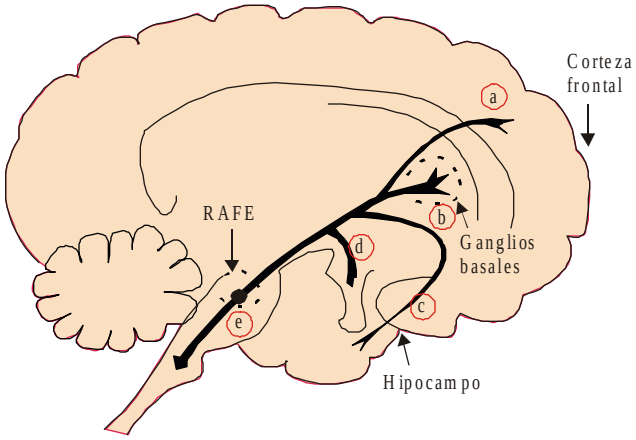
En la sangre, la 5-HT está presente en altas concentraciones en las plaquetas, donde se acumula por un sistema de transporte activo y de donde es liberada cuando se produce la agregación plaquetaria en sitios de daño hístico. En

Tabla 10.2. Aplicaciones terapéuticas de las prostaglandinas e inhibidores de su síntesis

Prostaglandinas	Inhibidores de la síntesis de Pg
Actuales:	
Aborto en el segundo trimestre	Dismenorrea
Inducción del parto	Artritis reumatoidea
Conducto arterioso permeable (mantener)	Fiebre y cefalea
Profilaxis de las lesiones gástricas por AINE	Síndrome de Bartter
	Conducto arterioso permeable
	Asma bronquial (LT)
	Enfermedad coronaria
	Enfermedad vascular cerebral
Potenciales:	
Enfermedad vascular periférica	Inflamación periodontal
Hipertensión	Cólera y algunas diarreas
Insuficiencia cardíaca	Quemaduras
Infertilidad	Lupus eritematoso
Trombosis coronaria profunda	Migraña
Hiperacidez gástrica	Preeclampsia
Asma bronquial (PgE)	



Fuente: Stepthen M. Stahl. Psychopharmacology of antipsychotics. Zeneca, 1999.
Fig. 10.4. Síntesis de la serotonina.



Fuente: Stepthen M. Stahl. Psychopharmacology of antipsychotics. Zeneca, 1999.
Fig. 10.5. Vías serotoninérgicas cerebrales.

el SNC existe como neurotransmisor y se encuentra en altas concentraciones en el tallo cerebral, donde se localizan los cuerpos de las neuronas serotoninérgicas que la sintetizan, almacenan y liberan como neurotransmisor (Fig. 10.5).

En periferia, la serotonina participa en la peristalsis, el vómito, la agregación plaquetaria; es un mediador de la inflamación, sensibiliza los nociceptores y participa en el control microvascular. En el SNC interviene en el control del apetito, el sueño, el estado de ánimo, la temperatura corporal, las alucinaciones, el comportamiento estereotipado, la percepción del dolor y el vómito. Estas acciones se producen al interactuar la 5-HT con receptores específicos localizados en estructuras del SNC: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_2 y 5-HT_3. Existen 4 receptores más para la 5-HT: 5-HT_4, 5-HT_5, 5-HT_6 y 5-HT_7.

Las condiciones clínicas que se asocian con trastornos de la serotonina incluyen la migraña, el síndrome carcinoide, la depresión, la ansiedad y el síndrome serotonínico.

La administración de 5-HT provoca, por sus acciones sobre receptores serotoninérgicos a múltiples niveles del

organismo, una serie de efectos adversos que la hacen inviable en la práctica clínica, no obstante, a pesar de que la 5-HT no tiene aplicaciones clínicas como medicamento, algunas sustancias análogas a ella, que actúan como agonistas o como antagonistas de sus receptores, o que modifican sus concentraciones en el sitio de acción, como hacen los inhibidores selectivos de su recaptación, han mostrado su eficacia en el tratamiento de diversas afecciones.

En la tabla 10.3 se indican algunos agonistas y antagonistas selectivos para los diferentes tipos de receptores serotoninérgicos, los sitios de acción de estos, así como su utilidad terapéutica.

A continuación se analizarán 4 situaciones en las que se hace necesario modificar las acciones de la 5-HT mediante el uso de medicamentos: la migraña, el síndrome carcinoide, la depresión y el síndrome serotonínico:

1. Migraña: esta es una condición común y debilitante que afecta del 10 al 15 % de las personas, cuya causa aún no está bien aclarada. El patrón clásico de eventos en un ataque de migraña consta de un trastorno visual inicial (aura), en el cual se pierde un área del campo visual. Esto es seguido, 30 min más tarde, de una severa cefalea que comienza unilateralmente, acompañada con frecuencia de fotofobia, náuseas, vómitos y postración, cuadro incapacitante que dura varias horas.
   Entre las múltiples hipótesis que tratan de explicar la fisiopatología de la migraña existe una coincidencia en todas ellas en que la serotonina participa en la génesis del cuadro, ya que se ha comprobado un agudo incremento de la excreción urinaria de su principal metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético durante el ataque, así como una disminución de la concentración de la 5-HT en sangre con depleción plaquetaria de dicha sustancia. Los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la migraña:
   a) Para el ataque agudo
      – Antagonistas serotoninérgicos:
         - Alcaloides del ergot (ergotamina).
         - Agonistas serotoninérgicos: sumatriptán.
         - Otros: analgésicos tipo aspirina (AINE).
   b) Para la profilaxis (en casos con más de un ataque severo al mes):
      – Antagonistas serotoninérgicos:
         - Metisergida.
         - Pizotifeno.
         - Ciproheptadina.
      – Antagonistas β-adrenérgicos:
         - Propranolol.
         - Metoprolol.
      – Antagonistas del calcio:
         - Verapamilo.
      – Agonistas α_2 adrenérgicos:
         - Clonidina (eficacia dudosa).

   Los sitios de acción de estos fármacos se muestran en la figura 10. 6.
2. Síndrome carcinoide: se trata de otra situación clínica en la que se hace necesario modificar las acciones de la serotonina endógena. Constituye un trastorno raro, asociado con tumores malignos de células enterocromafines que surgen usualmente en el intestino delgado y hacen metástasis al hígado.
   Estos tumores secretan diversas sustancias, entre ellas 5-HT (la más importante), neuropéptidos como la sustancia P y otros mediadores como Pgs y bradiquinina. La liberación de estas sustancias al torrente sanguíneo produce diversos síntomas indeseados, como enrojecimiento, diarreas, broncoconstricción e hipotensión, la cual puede causar vértigos y síncope. También puede ocurrir estenosis de las válvulas cardíacas que puede resultar en insuficiencia cardíaca. Aún no se comprende la relación de este cuadro con la secreción hormonal.
   El diagnóstico positivo de este síndrome se hace midiendo la excreción urinaria de ácido 5-hidroxiindolacético, cuyo nivel puede incrementarse 20 veces por encima del

Tabla 10.3. Fármacos con acciones sobre los receptores serotoninérgicos

Fármaco	Sitio de acción	Receptores 5-HT Agonista	Receptores 5-HT Antagonista	Utilidad terapéutica
Ergotamina	SNC		$5\text{-HT}_{1A,B,D}$	Migraña
Dihidroergotamina	SNC		$5\text{-HT}_{1A,B,D}$	Migraña
Metisergida	SNC		5-HT_{2}	Síndrome carcinoide Profilaxis de la migraña (ocasional)
Ciproheptadina	SNC		5-HT_{2}	Profilaxis de la migraña (ocasional)
Ketanserina	SNC		5-HT_{2}	Hipertensión arterial
Sumatriptán	SNC (vasos)	5-HT_{1D}		Migraña
Ondansetrón	SNA (neuronas nociceptivas)		5-HT_{3}	Náuseas y vómitos por citostáticos
Buspirona	SNC	5-HT_{1A}		Ansiolítico
Metoclopramida	SNC, SNA (TGI)	5-HT_{4}		Procinéticos: esofagitis por reflujo
Cisaprida	SNC, SNA (TGI)	5-HT_{4}		Procinéticos: esofagitis por reflujo

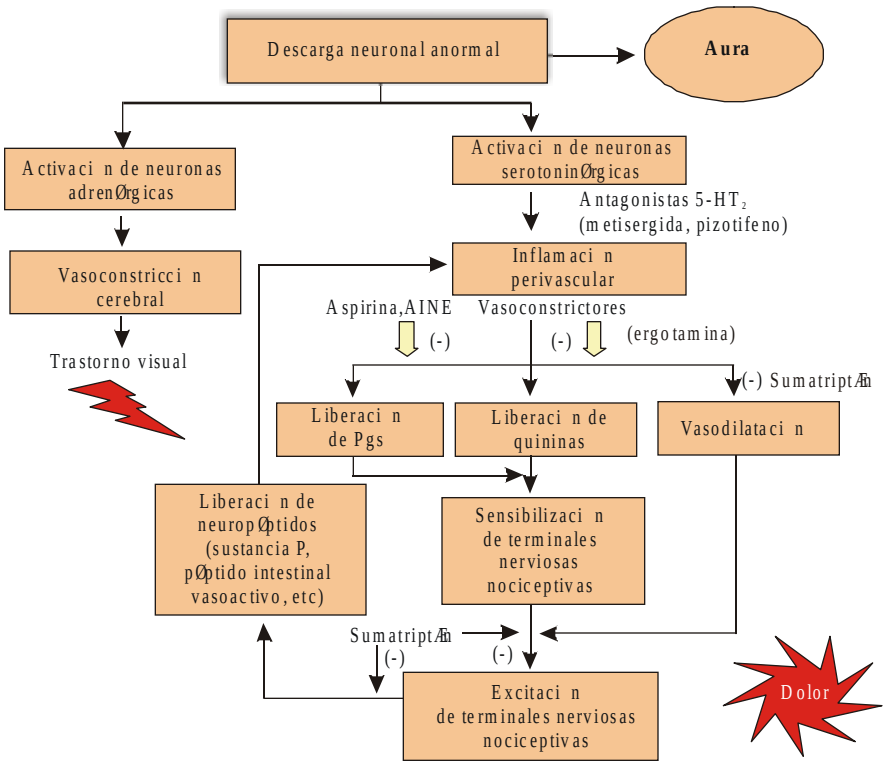


Fig. 10.6. Fisiopatología de la migraña y sitios de acción de los fármacos serotoninérgicos.

normal y se encuentra elevado aun en períodos en que el tumor es asintomático.

Los antagonistas de los receptores serotoninérgicos como la ciproheptadina son efectivos para controlar algunos de los síntomas del síndrome carcinoide. También la metisergida puede utilizarse, pero puede producir fibrosis retroperitoneal o mediastinal, efecto adverso potencialmente grave.

Un enfoque terapéutico complementario es usar el análogo de la somatostatina nombrado octreotida, que suprime la secreción hormonal en diversas células neuroendocrinas, incluyendo las células carcinoides.

3. Depresión: está comprobado que tanto la 5-HT como la noradrenalina participan en los cambios del estado de ánimo y las emociones. Debido a esto han surgido fármacos antidepresivos cuya principal acción es inhibir la recaptación de ambos neurotransmisores, ejemplo, los antidepresivos tricíclicos (ADT) y más recientemente, los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT (ISRS). Entre estos últimos se encuentran la fluoxetina, la fluvoxamina, la paroxetina y la sertralina.

La fluoxetina es en la actualidad el antidepresivo más prescrito. A diferencia de los ADT, los ISRS producen menos efectos anticolinérgicos y son menos peligrosos en sobredosis. Son tan efectivos como los ADT y los IMAO en el tratamiento de la depresión moderada, pero probablemente menos efectivos que los ADT en la depresión severa. Hay evidencias de que los pacientes con baja disponibilidad de triptófano en plasma responden preferentemente a los ISRS. Su efecto terapéutico se obtiene al cabo de 2 a 4 semanas de tratamiento y su acción dura de 1 a 3 días. Los efectos adversos más comunes incluyen náuseas, diarreas, ansiedad, insomnio y disfunción sexual. Otras características de estos fármacos podrán revisarse en el capítulo correspondiente al tratamiento de trastornos psiquiátricos y alteraciones del estado de ánimo.

4. Síndrome serotonínico: este síndrome se ha descrito en la literatura como un cuadro potencialmente grave asociado con el uso de fármacos y caracterizado por numerosos trastornos mentales, autonómicos y neuromusculares. Los receptores asociados con la aparición de este síndrome son el 5-HT_{1A} y el 5-HT_2.

Este cuadro fue descrito por primera vez en la década de 1950 en modelos experimentales en los cuales se refirió como comportamiento serotonínico o síndrome de hiperactividad, pero su frecuencia comenzó a aumentar a partir de los años 60, sobre todo en personas que tomaban IMAO y en pacientes que tomaban triptófano, un precursor de la serotonina.

Actualmente se presenta en personas que toman 2 o más fármacos que aumentan los niveles de serotonina en el SNC. Las combinaciones medicamentosas más comúnmente asociadas con el síndrome incluyen IMAO, ISRS y antidepresivos tricíclicos. Debido al dramático incremento en el uso de ISRS, los servicios de emergencia

deberán estar preparados para diagnosticar este síndrome con mucha mayor frecuencia que en el pasado.

Síntomas asociados con el síndrome serotonínico. Los síntomas asociados con el síndrome serotonínico son:

a) Cambios en el estado mental: confusión, agitación, hipomanía, ansiedad y coma.
b) Síntomas cardiovasculares: taquicardia sinusal, hipertensión e hipotensión.
c) Síntomas gastrointestinales: náuseas, diarreas, dolor abdominal y salivación.
d) Anormalidades motoras: mioclonía, hiperreflexia, rigidez muscular, temblor, ataxia, nistagmo y vértigos.
e) Otros: sudación, pupila arrefléxica, taquipnea y fiebre.

Factores de riesgo para la aparición del síndrome serotonínico. Se ha sugerido que la enfermedad vascular periférica y la aterosclerosis pueden conducir a vasospasmo severo e hipertensión cuando están elevados los niveles de serotonina. Esto parece paradójico, pues la serotonina usualmente produce vasodilatación periférica. Sin embargo, en pacientes con enfermedad vascular lo que se produce es una intensa vasoconstricción. Por lo tanto, en estas personas deben usarse con precaución las medicaciones serotoninérgicas, que incluyen algunas combinaciones a dosis fijas para el catarro común que contienen pseudoefedrina, fenilpropanolamina o dextrometorfano. A continuación presentamos una relación de fármacos que pueden afectar los niveles de serotonina:

a) Aumenta la síntesis de serotonina: L-triptófano.
b) Disminuyen el metabolismo de la serotonina: isocarboxazida, fenelzina, selegilina, tranilcipromina.
c) Aumentan la liberación: anfetaminas, cocaína, reserpina.
d) Inhiben la recaptación: ADT, ISRS (fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina, trazodona, nefazodona), anfetaminas, cocaína, dextrometorfano, meperidina.
e) Agonistas serotonínicos directos: buspirona, sumatriptán, dietilamida del ácido lisérgico (LSD).
f) Aumento inespecífico en la actividad serotonínica: litio.
g) Agonistas dopaminérgicos: amantadina, bromocriptina, levodopa, pergolida, bupropión.

Es necesario señalar que el síndrome serotonínico se ha presentado aun en pacientes a los que se les había suspendido el tratamiento con IMAO, 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con ISRS, de ahí la importancia de implementar un "período de lavado" después de descontinuar un fármaco serotoninérgico y antes de iniciar la terapéutica con otro.

Tratamiento del síndrome serotonínico. Se debe suspender la administración del fármaco sospechoso, que incluyen las combinaciones en dosis fijas que mencionamos anteriormente. El tratamiento inicial consta de medidas de apoyo encaminadas a reducir la hipertensión arterial, la taquicardia y el *distress* respiratorio. El diazepam y el lorazepam son efectivos para tratar las mioclonías y en los casos leves son usualmente el único tratamiento necesario. Los casos severos que no responden a las benzodiazepinas pueden responder al dantroleno, el cual puede resultar efectivo para tratar la rigidez muscular y la hipertermia. También en casos severos se pueden administrar agentes antiserotonínicos como la ciproheptadina, la metisergida y el propranolol.

Describiremos a continuación algunas características de los fármacos serotoninérgicos más recientes con probada eficacia terapéutica.

Sumatriptán. Es un agonista selectivo de los receptores 5-HT_{1D}, carece de actividad α adrenérgica, por lo que ha llegado a sustituir a los alcaloides del ergot en el tratamiento de la migraña. Actúa selectivamente en las arterias durales, sin afectar el flujo sanguíneo en el parénquima (cerebral, cardíaco, renal). Además impide la liberación de neuropéptidos y consecuentemente la inflamación perivascular (Fig. 10.6).

Ondansetrón. Es un antagonista selectivo de los receptores 5-HT_3 (área postrema, nervios sensoriales). Está aprobado para la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia o la radioterapia, ya sea en la irradiación corporal total, en una dosis única elevada o en aplicaciones diarias al abdomen. También se emplea en la prevención de las náuseas y vómitos posoperatorios. Otras características se describen en el capítulo correspondiente.

Angiotensina II

El sistema renina angiotensina (SRA) es uno de los principales reguladores de la presión sanguínea y de la homeostasia hidroelectrolítica. En la actualidad está totalmente demostrada la existencia del SRA en diversos tejidos (corazón, cerebro, pulmón) y se le atribuye una importante función en el control cardiovascular. La sobreactividad de este sistema puede provocar hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y trastornos de la homeostasia hidroelectrolítica (Fig. 10. 7).

Bloqueo farmacológico del sistema renina angiotensina. Aplicaciones clínicas. A pesar de disponer de fármacos que permiten bloquear el SRA a varios niveles (renina, enzima conversora de angiotensina I en angiotensina II o en los receptores de la angiotensina II) hasta ahora los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina I en angiotensina II (IECA) han sido los que han demostrado mayor utilidad clínica. Entre estos fármacos podemos citar al captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, trandolapril, fosinopril y perindopril. Su eficacia terapéutica se ha demostrado en el tratamiento de la hipertensión arterial (Fig. 10. 8) y de la insuficiencia cardíaca (figura 10.9), en el posinfarto agudo del miocardio, en la hipertrofia cardíaca y para detener la progresión de la insuficiencia renal crónica (Fig. 10.10). Las características farmacológicas de estos medicamentos podrán revisarse en los temas correspondientes al tratamiento farmacológico de estas afecciones.

La ECA no es una enzima específica y también se comporta como una quinasa II que degrada e inactiva a la

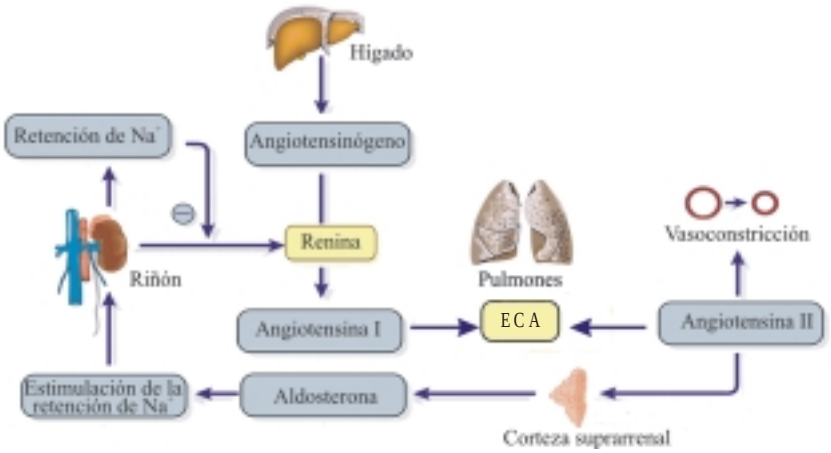
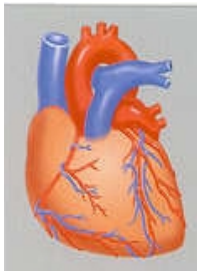


Fig. 10.7. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los IECA influyen en la remodelación arteriolar y ventricular izquierda, lo que se considera importante en la patogénesis de la hipertensión arterial

Fig. 10.8. Acciones farmacológicas de los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina en la hipertensión arterial.



En el fallo cardíaco congestivo

Mejora de la función de bomba del corazón
Aumento del volumen de expulsión y del gasto cardíaco
Reducción de la precarga y la poscarga

Mejora la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca

Fig. 10.9. Acciones de los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina en la insuficiencia cardíaca.

Adicionalmente:

Aumentan en el flujo plasmático renal por disminución de su resistencia vascular, sin incrementar la filtración glomerular

Modifica la evolución de la nefropatía diabética en hipertensos

Fig. 10.10. Acciones de los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina en la progresión de la nefropatía.

bradiquinina (Fig. 10.11), por ello los IECA inducen un aumento de los niveles plasmáticos de bradiquinina, potente vasodilatador que puede, por tanto, contribuir a los efectos antihipertensivos de la inhibición del SRA. La bradiquinina también es un potente proinflamatorio y puede estar implicada en algunos de los efectos secundarios de los IECA, como la tos, las erupciones cutáneas y el angioedema.

La ECA no es la única enzima proteolítica capaz de sintetizar angiotensina II, ya que esta última puede sintetizarse a partir de las acciones de enzimas no ECA sobre el angiotensinógeno (Fig. 10.11). Por esta razón los IECA pueden no proporcionar un bloqueo completo del SRA.

En la actualidad la forma más específica de bloqueo del SRA es a nivel de los receptores de angiotensina II para inhibir la actividad biológica de esta, independientemente de su ruta metabólica de formación (Fig. 10.12).

Entre los antagonistas de los receptores de angiotensina II de uso clínico y eficacia demostrada se encuentran la

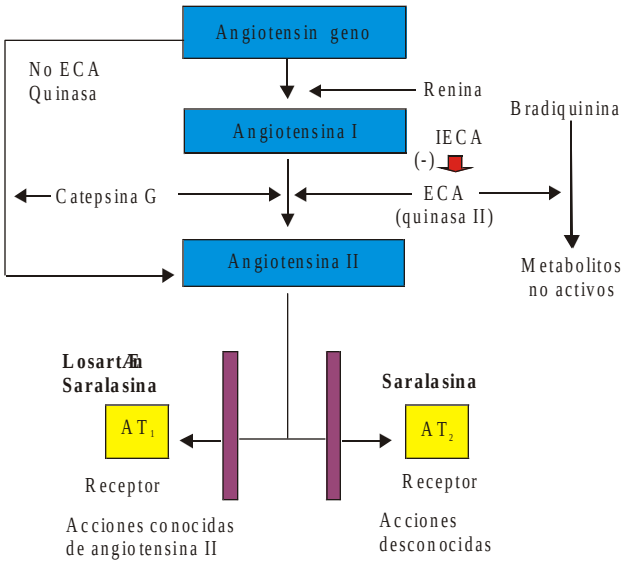
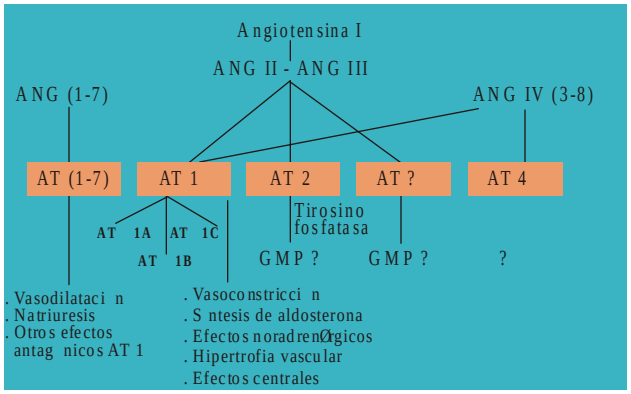


Fig. 10.11. Esquema sobre las enzimas implicadas en la síntesis de angiotensina II. Receptores para la angiotensina II y sitios de acción de los antagonistas del sistema renina-angiotensina.



Fuente: Esper Ricardo J. y Velariño Jorge O. Arteriosclerosis. Nuevos Conceptos. Laboratorios Bagó. Serie 1, 2000:5.
Fig. 10.12. Diferentes receptores de la angiotensina.

saralasina y el losartán.

La saralasina debe administrarse por vía endovenosa, lo que restringe mucho su uso como antihipertensivo. Sin embargo, se ha usado para el diagnóstico de la hipertensión arterial dependiente de renina y otros estados hiperreninémicos. Es menos eficaz que los IECA para reducir la tensión arterial.

El losartán presenta cualidades terapéuticas similares a los IECA: la reducción máxima de la tensión arterial es muy similar en ambos casos, lo cual sugiere que la bradiquinina tiene escaso poder antihipertensivo en la acción hipotensora de los IECA; al igual que los IECA, el losartán es nefroprotector, ya que disminuye la proteinuria en pacientes con enfermedad renal no diabética y puede prevenir eficazmente el desarrollo de la nefropatía diabética. En el tratamiento de la ICC, tanto los IECA como los antagonistas del receptor de la angiotensina II, provocan cambios hemodinámicos que facilitan la excreción renal de sodio, retrasan el inicio o reaparición de ICC y aumentan la supervivencia de estos pacientes.

La ventaja que representa el uso del losartán en relación con los IECA consiste en la menor frecuencia con que se presentan efectos adversos, por lo que resultan una alternativa de tratamiento para los pacientes en los que el uso de IECA está contraindicado. Además, el bloqueo completo sobre el efecto final de la angiotensina II puede permitir una inhibición más completa del SRA, especialmente en situaciones como la lesión vascular por angioplastia o en la disfunción ventricular izquierda. En estas situaciones los antagonistas del receptor de angiotensina II resultan superiores a los IECA.

Bradiquinina

La bradiquinina produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Su acción vasodilatadora se debe parcialmente a la generación de PgI_2 y a la liberación de óxido nítrico. Es un potente agente algogénico, efecto que es potenciado por las Pg. Es espasmogénica para varios tipos de músculo liso, incluyendo el intestinal y el uterino. La contracción es lenta y sostenida en comparación con la producida por la histamina.

La función fisiopatológica de la bradiquinina es aún un tema de conjetura. La liberación de bradiquinina por la calicreína hística puede ser de importancia en las secreciones de diversas glándulas exocrinas.

La excesiva producción de bradiquinina es un factor que probablemente provoca diarreas en muchos trastornos gastrointestinales y estimula la secreción nasofaríngea en la rinitis alérgica. También desempeña un papel en la pancreatitis.

Existen 2 tipos de receptores para la bradiquinina: B_1 y B_2. Los primeros están implicados en la hiperalgesia inflamatoria persistente y los segundos son todos los que median las demás acciones de la bradiquinina.

Se han desarrollado antagonistas selectivos para receptores B_2, como el icatibant, que ha probado su eficacia en el tratamiento de diversas enfermedades, por ejemplo, algunas condiciones alérgicas, en el síndrome carcinoide, en diversos trastornos gastrointestinales y posiblemente también en la pancreatitis aguda, en la cual las quininas liberadas por la calicreína pancreática contribuyen al dolor severo y a la exudación de líquido en la cavidad peritoneal.

Neuropéptidos

Se liberan de neuronas sensoriales y contribuyen a las reacciones inflamatorias, lo que constituye la inflamación neurogénica. Los principales péptidos involucrados son la sustancia P, la neurotensina y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Los 2 primeros son miembros de la familia de las taquiquininas y actúan sobre los mastocitos, liberan histamina y otros mediadores y producen contracción muscular y secreción mucosa. El tercero es un potente vasodilatador. La inflamación neurogénica está implicada en la génesis de diversas condiciones inflamatorias, e incluye la fase tardía del asma, la rinitis alérgica, la enfermedad inflamatoria del intestino y algunos tipos de artritis.

Factor de activación plaquetaria

El factor de activación plaquetaria (PAF) se libera indirectamente de muchas células inflamatorias estimuladas: neutrófilos, partículas opsonizadas, eosinófilos, macrófagos, mastocitos, basófilos y plaquetas estimuladas con trombina. Entre sus acciones están la vasodilatación; aumenta la permeabilidad vascular; es quimiotáctico para leucocitos, especialmente eosinófilos; activa leucocitos y plaquetas, y es espasmogénico del músculo liso. Es un mediador de muchos tipos de inflamación y está implicado en la hiperreactividad bronquial y en la fase tardía del asma.

Las acciones antiinflamatorias de los glucocorticoides se deben, al menos en parte a la inhibición de la síntesis de PAF en virtud del efecto inhibitorio de la lipocortina sobre la fosfolipasa 2.

El antagonismo competitivo de las acciones del PAF pudiera ser de utilidad en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, entre ellas el asma bronquial.

Citoquinas

Las citoquinas son proteínas solubles producidas por una amplia variedad de células; son esenciales tanto para las respuestas inmunes innatas como para las adaptativas, y su expresión puede estar alterada en la mayoría de las enfermedades infecciosas, inflamatorias e inmunes. Ellas están involucradas en la regulación del crecimiento, desarrollo y activación de las células del sistema inmune y median la respuesta inflamatoria.

Las acciones de las citoquinas pueden ser: a) autocrina, cuando actúan sobre las mismas células que las secretan; b) paracrina, cuando actúan sobre células vecinas, y c) endocrina, cuando las citoquinas son secretadas en la circulación y actúan en sitios distantes.

Se han propuesto diversas clasificaciones para agruparlas según sus funciones, entre ellas, una clasificación empírica las divide en los siguientes grupos:

1. Citoquinas involucradas en la activación, crecimiento y diferenciación de linfocitos y monocitos, ejemplo: interleukina 2 (IL_2), IL_4, IL_{10}, interferones (INF) y factor de crecimiento nervioso.
2. Citoquinas producidas predominantemente por los fagocitos mononucleares en respuesta a agentes infecciosos, ejemplo: IL_1, factor de necrosis tumoral (TNF) e IL_6 y la familia quimioquinas de citoquinas inflamatorias en la cual se incluyen la IL_8, la proteína quimiotáctica de monocitos: MCP_1, MCP_2, MCP_3 y la proteína de macrófagos inflamatorios: MIP_1.
3. Citoquinas que regulan el crecimiento y diferenciación de leucocitos inmaduros, ejemplo: IL_3 e IL_7.

Importancia clínica. La IL_1 es un agente proinflamatorio importante en las respuestas sistémicas de la inflamación (ejemplo, la fiebre). Está implicada en la patogénesis de la artritis reumatoidea, la enfermedad inflamatoria del intestino, el *shock* séptico y diversas enfermedades autoinmunes. También el TNF se encuentra aumentado en el suero y en las células del intestino en pacientes con enfermedad de Crohn.

Los interferones son un grupo de citoquinas inducibles sintetizados en respuesta a estímulos virales y de otro tipo. Hay 3 clases de interferones: INF_α, INF_β e INF_γ. Todos los interferones tienen actividad antiviral, todos pueden inducir fiebre y todos poseen efectos antitumorales *in vitro*.

El factor de crecimiento nervioso además de ser un factor trófico en las neuronas, es un importante mediador de la inflamación; es sintetizado y liberado por los mastocitos y células T y tiene acciones autocrinas en estas células; su síntesis es fuertemente inducida por citoquinas proinflamatorias como la IL_1 y el factor de necrosis tumoral α (TNF_α). Este factor estimula la proliferación de células T y B y es quimiotáctico de neutrófilos. Además, mantiene la sensibilidad de las neuronas nociceptivas que liberan neuropéptidos inflamatorios y desempeña un papel en la hiperalgesia que acompaña a la inflamación.

Debido a que las citoquinas son péptidos, se dificulta su utilización en la terapéutica, no obstante, se están explorando diversas posibilidades para su empleo.

Usos clínicos. Los interferones se han usado en la terapia del cáncer y en el tratamiento de las infecciones virales. El INF_γ está siendo probado para el tratamiento de la hepatitis, la leishmaniasis y la lepra lepromatosa, donde también se ha empleado la IL_2. El INF_β se está probando en el tratamiento de la remitencia-recurrencia de la esclerosis múltiple.

Los anticuerpos contra una porción del receptor para la IL_2 son perspectivas prometedoras en la terapéutica de leucemias y linfomas que se expresan a través de este receptor.

Un antagonista para el receptor de la IL_1 se está evaluando en el tratamiento de condiciones, en las cuales la IL_1 está implicada en el daño hístico. Los inhibidores de la

síntesis y liberación de IL_1 han mostrado su eficacia en modelos experimentales de inflamación.

El etanercept y el infliximab son anticuerpos monoclonales que se han empleado con cierto éxito para contrarrestar la respuesta proinflamatoria del TNF en la artritis reumatoidea y en la enfermedad de Crohn, respectivamente.

Óxido nítrico

En 1980, *Furchgott* y *Zawadzki* descubrieron el factor relajante derivado del endotelio (FRDE), el cual está estrechamente relacionado con el óxido nítrico, un radical libre* que es producido en la atmósfera durante las tormentas eléctricas y también en los mamíferos y algunas especies primitivas mediante una reacción entre el oxígeno molecular y la L-arginina, cuando la concentración de calcio endotelial es elevada (Fig. 10. 13).

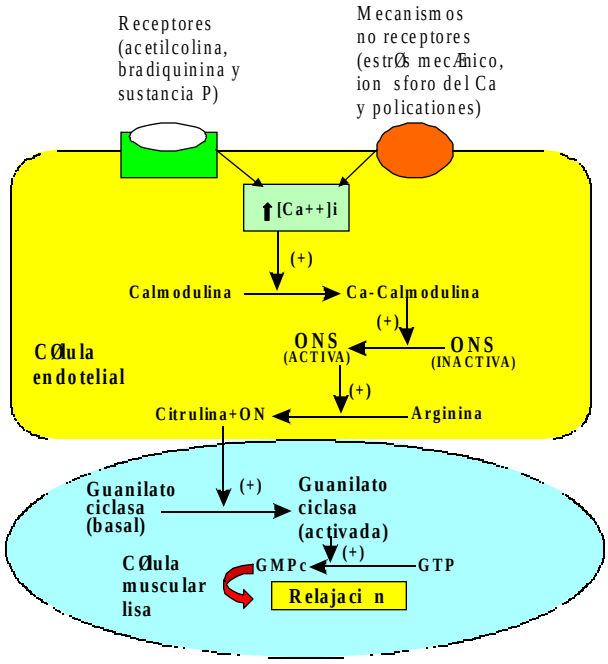


Fig. 10.13. Biosíntesis endotelial del ON y su relación con el sistema de la guanilatociclasa. Principales estímulos que controlan la biosíntesis del ON.

Esta especie reactiva del oxígeno, identificada como óxido nítrico por los grupos de Moncada y de Ignarro en forma independiente en 1988, realzó en gran medida el papel del endotelio vascular. En la actualidad muchos investigadores coinciden en que el ON actúa como un mecanismo clave en las funciones del sistema cardiovascular, del sistema nervioso, así como en la defensa frente a agentes patógenos y células tumorales.

En la síntesis del ON participan 3 isoformas enzimáticas:

1. Una forma inducible: ON sintetasa inducible (ONs)i que se expresa en los macrófagos, fibroblastos, neutrófilos, células de Kupffer, células del músculo liso vascular y células endoteliales, en respuesta a estímulos patológicos como las infecciones bacterianas.
2. Dos formas constitutivas presentes en condiciones fisiológicas en las neuronas: ON sintetasa neuronal (ONs)n y en el endotelio: ON sintetasa endotelial (Ons)e. Esta última también se encuentra en músculo cardíaco, células mesangiales renales, células óseas y plaquetas.

La actividad de las isoformas constitutivas es controlada por el sistema calcio-calmodulina, lo cual no ocurre con la forma inducible que es activada por lipopolisacáridos (LPS) bacterianos y/o citoquinas sintetizadas en respuesta a LPS aun en condiciones de baja concentración de calcio. También el interferón γ es capaz de activar la (ONs)i, mecanismo por el cual se explica su acción antiviral.

La (ONs)i es inhibida por los glucocorticoides y por algunas citoquinas, no así las isoformas constitutivas.

Los principales estímulos que controlan la síntesis de ON endotelial en los vasos de resistencia en condiciones fisiológicas pueden ser de 3 tipos:

1. Sin participación de receptores: flujo sanguíneo pulsátil, ionósforo del calcio y policationes.
2. Mediados por receptores: acetilcolina, sustancia P, bradiquinina, las que interactúan con sus receptores localizados en la pared endotelial.
3. Por mecanismo aún desconocido: fármacos como el propofol (agente anestésico intravenoso) y el nebivolol (agonista de receptores β) (Fig. 10. 13).

La vasodilatación resultante puede contribuir a sus efectos terapéuticos o indeseables.

A diferencia de la mayoría de los mediadores, que son almacenados en vesículas presinápticas y liberados por

* Se considera como radical libre aquellas moléculas que en su estructura atómica tienen uno o varios electrones sin parear en sus orbitales externos, que le dan una configuración espacial que genera alta inestabilidad y efímera vida media. Entre ellos se encuentran las siguientes especies reactivas del oxígeno: anión superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), radical hidroxilo (OH), oxígeno singlete (ÊO_2) y óxido nítrico.

exocitosis, el ON, al igual que las Pg, es sintetizado según la demanda y liberado por difusión al aumentar la concentración de calcio intracelular.

Las acciones del ON son:

1. En la célula: el ON producido puede activar la guanilato ciclasa en las mismas células en que se sintetiza (efecto autocrino). Sin embargo, actúa más frecuentemente en células vecinas luego de difundir de su sitio de síntesis (efecto paracrino). El aumento resultante de la producción de GMPc afecta las proteínas quinasas, la fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos, los canales iónicos y posiblemente otras proteínas. Esto disminuye la reactividad frente a agentes vasoconstrictores y proagregantes en el músculo liso vascular y plaquetas, respectivamente. El ON activa además los canales de potasio, y produce hiperpolarización del músculo liso vascular.
2. Acción antiaterogénica: el ON induce la producción de GMPc vascular, el cual inhibe la adhesión y agregación plaquetaria, la adhesión de monocitos y neutrófilos y la proliferación de células del músculo liso y de fibroblastos. Estas acciones desempeñan un importante papel protector contra la aterogénesis y la formación de trombos.
3. SNC y SNP: en el cerebro, el ON actúa como neurotransmisor, participa en el desarrollo neuronal y la plasticidad sináptica, afecta la función neuronal al aumentar la formación de GMPc, puede producir tanto efectos excitatorios como inhibitorios. Cuando se produce en grandes cantidades, como resultado de la inducción de la Ons, se forma peróxido de nitrito, el cual contribuye a la neurotoxicidad y a la citotoxicidad.

   En el sistema nervioso periférico actúa como neurotransmisor no adrenérgico, no colinérgico, provocando erección por acción sobre los nervios pélvicos y vaciamiento gástrico por efecto sobre los nervios gástricos.
4. Inflamación: el ON tiene fundamentalmente acciones proinflamatorias, es un potente vasodilatador, aumenta la permeabilidad vascular y la producción de Pg proinflamatorias. La (ONs)i se expresa en todas las células inflamatorias en respuesta a la estimulación por citoquinas. La ON sintetasa se encuentra también en el epitelio bronquial de los asmáticos, en la mucosa del colon en pacientes con colitis ulcerativa y en los sinoviocitos en la enfermedad articular inflamatoria. No obstante, algunas de sus acciones son antiinflamatorias, como ya se expresó, el ON liberado de las células endoteliales inhibe la adhesión de los neutrófilos y plaquetas, así como la agregación plaquetaria.
5. Defensa inmunológica: los efectos citotóxicos y citostáticos del ON están implicados en los mecanismos de defensa no específicos contra numerosos gérmenes patógenos, como bacterias, hongos, protozoos y parásitos, así como contra células tumorales. En las infecciones, la producción temprana de ON aumenta los mecanismos de defensa local, y contribuye así a la eliminación de los microorganismos patógenos, pero la producción subsecuente excesiva de este mediador durante la enfermedad provoca hipotensión perjudicial que acompaña a la sepsis generalizada.

Participación del óxido nítrico en la fisiopatología de algunas enfermedades. El déficit o exceso en la síntesis del ON puede contribuir a los procesos de diversas enfermedades.

Se ha comprobado una disminución en la síntesis de ON neuronal en lactantes con estenosis hipertrófica del píloro; esta hipertrofia del esfínter pilórico obstruye el vaciamiento gástrico hacia el duodeno y puede ser fatal si no se corrige quirúrgicamente durante la infancia.

Una disminución de la biosíntesis endógena de ON subyace en la preeclampsia (trastorno hipertensivo del embarazo), que resulta una causa importante de muerte materna en países en desarrollo.

También la producción endotelial de ON se encuentra reducida en pacientes con hipercolesterolemia y otros factores de riesgo que predisponen a la aterosclerosis, como el hábito de fumar y la diabetes mellitus.

La producción excesiva de ON se considera de importancia en enfermedades degenerativas, en el *shock* séptico y en la cirrosis hepática con endotoxemia crónica. Se ha tratado de modificar esta alteración, específicamente para tratar la hipotensión severa que acompaña al fallo multiórganos. Para ello se ha utilizado el compuesto N-monometil-L-arginina (L-NMMA), el cual inhibe la síntesis de ON y pudiera resultar terapéuticamente útil en esta afección. No obstante, debe tenerse un cuidado extremo al calcular la dosis que se debe emplear para no abolir totalmente los efectos beneficiosos del ON, como el mantenimiento del flujo esplácnico y renal, así como la acción antibacteriana.

En la tabla 10.4 se resume el papel del ON en procesos fisiológicos y patológicos.

Usos clínicos del ON y de sustancias donadoras de ON. La inhalación de ON produce vasodilatación pulmonar, por lo que se espera que este gas inhalado pueda ser terapéuticamente útil en trastornos como el síndrome de *distress* respiratorio del adulto, condición que producen una alta mortalidad y es provocada por diversas causas, entre ellas la infección. En esta afección se produce hipoxemia arterial e hipertensión arterial pulmonar. El ON inhalado ocasiona vasodilatación, fundamentalmente en alvéolos ventilados, por lo que se reduce la hipoxemia, pero los resultados a largo plazo sobre la supervivencia de estos pacientes no se conocen.

Las sustancias donadoras de ON, como los nitratos orgánicos, se han utilizado en la terapéutica antianginosa por más de un siglo y hoy se sabe que su mecanismo de

Tabla 10.4. Funciones fisiológicas y patológicas del óxido nítrico endógeno

Sistema	Fisiológicas	Funciones patológicas Producción en exceso	Producción o acción inadecuada
Cardiovascular:			
endotelio, músculo liso vascular	Control del flujo sanguíneo regional, control de la presión sanguínea	Hipotensión (*shock* séptico)	Aterogénesis, trombosis, vasospasmo ejemplo en hipercolesteromia? Diabetes mellitus? Hipertensión arterial esencial
Plaquetas	Limitación de la adhesión/ agregación (?)		
Defensa inmunológica: macrófagos, neutrófilos, leucocitos	Defensa contra virus, bacterias, hongos, protozoos, parásitos, células cancerosas		
Sistema nervioso: Central	Neurotransmisión, plasticidad sináptica (¿memoria, control del apetito, nociception)	Excitotoxicidad (ejemplo, isquemia cerebral, enfermedad de Huntington, demencia, Parkinson)	
Periférico	Neurotransmisión (ejemplo vaciamiento gástrico, erección)	Estenosis hipertrófica del píloro, impotencia en la diabetes mellitus.	

acción consiste en su transformación metabólica a ON, el cual estimula la formación de GMPc y afecta tanto a las proteínas contráctiles como a la regulación del calcio en la célula vascular.

Bibliografía

Frazer A. Pharmacology of antidepressants. J Clin Psychopharmacol 1997;17:2s-18s.

Firestein GS, Zvaifler GS. Anticytokine therapy for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1997;350:1115-6.

Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th. ed. Joel Hardman, Alfred Goodman Gilman, Lee E. Limbird. Mc Graw Hill, 1996

John I, Perreaul MM, Tai T et al: Serotonin syndrome associated with nefazodone and paroxetine. Ann Emerg Med 1997;29: 287-9.

Láinez JM, Monzón MJ. Sumatriptán en el tratamiento de la migraña y la cefalea en racimos. Rev Neurol (Barc) 1995; 23 (supl 2); S166-S168.

Luster AD. Mechanisms of disease: chemokines, chemotactic cytokines that mediate inflammation. N Engl J Med 1998; 338:436-45.

Manual Merck. Farmacología Clínica. Prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Aplicaciones terapéuticas potenciales. Copyright 1998. Madrid: Merck, Sharp &. Dohme, 1998:285.

Marks AD. Hipertensión: elección del tratamiento inicial. Revista Médica 1996;1(1):4-8.

Moore PK, Handy RCL. Selective inhibitors of nitric oxide synthase is no NOS really good NOS for the nervous system? Trends Pharmacol Sci 1997;8:204-11.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Other peripheral mediators: 5-hydroxytriptamine and purines. Pharmacology. 4th. Ed. London: Churchill Livingstone, 1999: 164.

____. Local hormones, inflammation and allergy. Pharmacology. 4th. Ed. London: Churchill Livingstone, 1999:198.

____. Antiinflammatory and immunosuppressant drugs. Pharmacology. 4th. ed. London: Churchill Livingstone, 1999:229.

Rankin AC. Non sedating antihistamines and cardiac arrythmias, Lancet.1997;350:1115-6.

Symposium Update on Dexibuprofeno. Forum Farm 1998;85:3-14.

Vanhoute PM. Endothelial dysfunction and vascular disease. In: Panza JA, Cannon III, RO (eds.): Endothelium, nitric oxide and atherosclerosis. New York: Futura Publishing Co, 1999: 79-96.

Vázquez Vigoa A, Cruz Álvarez N, González del Valle Z. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Rev Cubana Med 1998;37(2):89-92.

Elementos para la prescripción racional de los medicamentos

DRA. MARÍA AIDA CRUZ BARRIOS

Además del conocimiento de las características farmacológicas de cada medicamento, el médico necesita incorporar habilidades para una correcta prescripción, y evitar así indicar tratamientos inefectivos, inseguros, dañinos al paciente y costosos. Unos buenos hábitos de prescripción permiten hacer un uso racional de los medicamentos; modificar los malos hábitos de prescripción es muy difícil, de ahí que sea necesaria una buena formación antes de que el médico o el estomatólogo tengan facultad para indicar fármacos. *Sin embargo, el método más empleado hasta ahora en las facultades de medicina se basa en acumular información sobre medicamentos, en lugar de promover cómo buscar y comprender esa información; enseñarles estrategias de trabajo y de aprendizaje que les sirvan para toda la vida, hará de los estudiantes prescriptores competentes durante su carrera.*

Uso racional de medicamentos. Medicamentos esenciales

Muchos médicos encuentran difícil efectuar una elección racional entre el alto número de medicamentos que se hallan en el mercado. El uso racional implica obtener mejor efecto con el menor número posible de fármacos, durante el período más corto posible y a un costo razonable.

Tanto en los países desarrollados como en desarrollo, el tratamiento ineficaz o innecesario es frecuente, y causa a veces graves efectos secundarios e incluso provoca ingresos en el hospital. Pero mientras que la prescripción irracional es una "enfermedad" difícil de tratar, la prevención es posible. Por este motivo, la OMS desarrolló el Programa de Medicamentos Esenciales, que entre sus actividades está la destinada a mejorar la enseñanza de la farmacoterapia a los estudiantes de medicina.

Los medicamentos esenciales son los que sirven para satisfacer las necesidades de atención de salud de la mayor parte de la población, sobre la base del perfil epidemiológico de las enfermedades prevalentes; son considerados los de máxima importancia, básicos, indispensables e imprescindibles y deben ser asequibles en todo momento, en cantidades apropiadas, a toda la sociedad; su disponibilidad en el mercado farmacéutico permite poner en marcha una estrategia global que asegure un uso racional de los medicamentos.

Pero la práctica irracional o inadecuada de medicamentos es frecuente y entre los factores que contribuyen a ello están:

1. Formación inadecuada en Farmacología Clínica.
2. Falta de educación continuada, de supervisión, de revisión crítica de los hábitos prescriptivos. De esta manera los efectos adversos de un nuevo producto y sus interacciones con otros medicamentos o con alimentos, pueden ser motivo de la atención del médico sólo después de un retraso considerable.
3. La presión que ejercen los pacientes sobre el médico para que les receten medicamentos para tratar cada síntoma. Se sabe que la educación del paciente consume tiempo y muchos médicos escogen el camino más fácil y satisfacen al enfermo con "recetas de complacencia".
4. Dudas con el diagnóstico. Esto lleva a tratar de cubrir todas las posibilidades diagnósticas recetando múltiples medicamentos simultáneamente.
5. No considerar las evidencias científicas y limitarse a su experiencia profesional. Esta actitud con frecuencia se relaciona con incapacidades del profesional para interpretar la literatura científica.
6. Interpretación personal de las fuentes de información de medicamentos.

7. Consulta muy numerosa, al utilizar la prescripción como acto final de la atención a un paciente, muchas veces con cantidades inadecuadas de medicamento para evitar que regrese pronto.

Todo esto trae como consecuencia mala atención clínica del paciente, exposición innecesaria a efectos adversos inducidos por medicamentos y excesivo gasto que afecta el presupuesto del enfermo y de la salud pública.

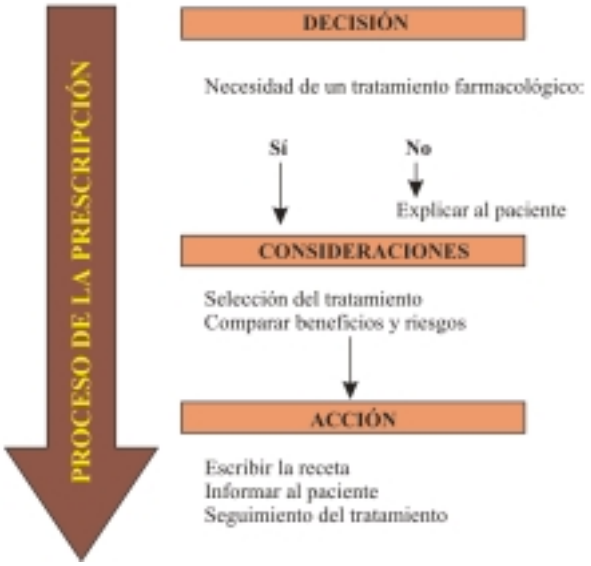
Así, la prescripción irracional puede ser:

1. Incorrecta: cuando se prescribe al paciente el medicamento inadecuado como el uso de fármacos no relacionados con el diagnóstico, por ejemplo, antimicrobianos en infecciones virales.
2. Excesiva: administración de dosis altas innecesarias o prescripción por largos períodos, como ocurre con el uso de ansiolíticos.
3. Submedicación: dosis subterapéuticas o no prescribir los fármacos necesarios; los pacientes con demasiada frecuencia sufren dolor por no-prescripción de analgésicos o por administrarlos en subdosis.
4. Múltiple: empleo innecesario de combinaciones en dosis fijas. Las combinaciones en dosis fijas solo son aceptables cuando la dosis de cada ingrediente cubre las necesidades de una población determinada y cuando tiene ventajas demostradas sobre cada uno de los fármacos que la componen, administrados por separado.

Proceso de prescripción

El proceso de prescripción tiene una dinámica parecida a la que se sigue para hacer un diagnóstico diferencial o para interpretar una prueba de laboratorio (Fig. 11. 1). No debe ser un acto reflejo ni una receta de cocina, sino un proceso lógico deductivo, basado en información global y objetiva. Durante este proceso, hay que tomar *decisiones*, hacer *consideraciones* y emprender *acciones.*

Decisiones. Para iniciar un tratamiento es importante establecer el diagnóstico correcto. Se debe tener en cuenta que el paciente puede acudir al médico por otras causas ajenas a una enfermedad, por ejemplo, a recibir información o consejos sobre un tratamiento no farmacológico. Algunos pacientes son difíciles de convencer de que su enfermedad no necesita medicamentos y en otros es difícil suspender el tratamiento debido a la farmacodependencia. También se debe tener en cuenta la expectativa del paciente: si el médico no le receta un medicamento es un mal médico. Una adecuada relación médico-paciente es el único medio de tratar las demandas de los pacientes por un medicamento que no necesitan.



Fuente: Modificado de Principios de epidemiología del medicamento. Laporte JR, Tognoni G. 2da. ed., 1993.
Fig. 11.1. Proceso de la prescripción.

A continuación se debe especificar el objetivo terapéutico que persigue. ¿Qué se quiere lograr con el tratamiento? A veces es muy claro: ¿cómo tratar una infección urinaria?, por ejemplo, pero puede serlo menos. Esto le ayudará al facultativo a evitar el uso de fármacos innecesarios, pues se concentra en tratar el problema real que presenta el paciente. Si se requiere de un fármaco vamos al siguiente paso.

Consideraciones. La elección del fármaco que se debe prescribir se basa en 4 criterios fundamentales: eficacia, seguridad, conveniencia y costo.

La eficacia de un fármaco se define como su capacidad para modificar favorablemente un síntoma, el pronóstico o la evolución clínica de una enfermedad, y se mide en ensayos clínicos controlados. También es importante considerar que no siempre los resultados de los ensayos clínicos se pueden extrapolar a las condiciones de la práctica médica, ya que las condiciones en que estos se desarrollan no son las mismas; así por ejemplo, en los ensayos clínicos se observó que la nifedipina producía vasodilatación coronaria y, por tanto, se recomendó para el tratamiento de la angina de pecho, pero los estudios farmacoepidemiológicos han demostrado que la nifedipina aumenta la incidencia de IMA y su mortalidad.

Hay que tener en cuenta que el medicamento más novedoso no siempre es el mejor. En principio, un fármaco nuevo es un fármaco mal conocido, sobre todo en cuanto a su seguridad. Algunas preguntas que deben hacerse antes de prescribir un fármaco nuevo son:

1. ¿Qué medicamento es?, ¿es algo novedoso o es simplemente un fármaco más? Muchos medicamentos son de

la categoría denominada "yo también", fármacos similares a otros ya existentes que no aportan ventajas. Actualmente son pocos los fármacos que constituyen novedades terapéuticas.

2. ¿Cuál es su indicación principal?, ¿es de primera elección o línea?, ¿hay restricciones para su indicación? Las indicaciones de un fármaco sólo describen las enfermedades en las que, legalmente, puede emplearse.
3. ¿Es efectivo?, ¿hay buenas pruebas de su eficacia?, ¿se ha comparado con otros fármacos o con placebo?, ¿en qué pacientes se experimentó? Estas cuestiones relacionadas con la extrapolación de los resultados de los ensayos clínicos a la práctica médica se abordan en el capítulo correspondiente. A menudo se compara la potencia de un fármaco con su eficacia, se cree que el más potente es el más eficaz, pero no necesariamente es así; la potencia solo se refiere a la dosis capaz de producir el efecto, por lo que la potencia no determina el uso de un fármaco sino su eficacia y seguridad comparada con otras intervenciones terapéuticas.
4. ¿Es seguro?, ¿hay datos publicados sobre su seguridad?, ¿es ampliamente usado en el mundo?, ¿tiene interacciones medicamentosas clínicamente importantes? Los problemas de seguridad casi siempre surgen cuando han transcurrido años después de su comercialización.
5. ¿Contraindicaciones? Los ensayos clínicos seleccionan los pacientes que recibirán el fármaco, por lo que pueden aparecer situaciones en las que también resulta perjudicial su administración, y esto solo se conoce cuando lo consuma todo tipo de enfermos.
6. ¿Qué alternativas existen?
7. ¿Dónde obtuve la información? La diferencia puede ser notable si procede del prospecto o de revistas comerciales que patrocinan los productores del fármaco, en relación con la de revistas médicas independientes de los laboratorios o en actividades de posgrado.
8. ¿Es más barato que otros ya disponibles? El costo del tratamiento es un criterio importante, constituye la relación costo/beneficio. Puede resultar que el fármaco elegido por su eficacia y seguridad sea el más caro, si el paciente no puede adquirirlo debe entonces seleccionar otro de menor costo.
9. ¿Cuál es su lugar en terapéutica? Ventajas en relación con fármacos similares, relación beneficio-riesgos, se favorece algún paciente en particular. La respuesta a esta pregunta tarda, pues por lo general esto solo se conoce cuando el fármaco lleva tiempo prescribiéndose y se recogen, analizan y publican estos datos.

Todos los fármacos tienen efectos indeseables y para muchos de ellos se pueden identificar pacientes con riesgo elevado de padecerlos (ver prescripción en situaciones especiales). La mayoría dependen del mecanismo de acción del fármaco y, por lo tanto, guardan relación con la dosis. Son excepciones las reacciones alérgicas y otras menos frecuentes como las de idiosincrasia.

Las interacciones entre medicamentos provocan reacciones adversas así como fallo terapéutico. A mayor número de medicamentos indicados, más probabilidades de iatrogenia medicamentosa y de incumplimiento de los tratamientos médicos. Por estos motivos, la polifarmacia lleva implícita una alta probabilidad de daño potencial al enfermo. También pueden producirse interacciones con alimentos o con bebidas, sobre todo alcohólicas. Afortunadamente, en la práctica solo unas pocas interacciones son clínicamente relevantes.

Las contraindicaciones vienen determinadas por el mecanismo de acción y las características del paciente, por lo general los fármacos de un mismo grupo tienen las mismas contraindicaciones; la presencia de una enfermedad asociada también se debe considerar como un factor predisponente.

La pauta de dosificación tiene que ser conveniente: cuanto más compleja, menos conveniente resulta. Así por ejemplo, 2 tabletas una vez al día resulta mucho más conveniente que media tableta 4 veces al día. Las pautas de dosificación complejas disminuyen la adhesión del paciente al tratamiento y por lo tanto disminuye la efectividad del medicamento.

Acciones. *Prescribir un tratamiento*. La receta que el médico extiende al paciente una vez diagnosticada su enfermedad es el reflejo de su actitud y expectativa en relación con el desarrollo de la enfermedad y con el papel que los fármacos tienen en el tratamiento; es decir, resume, en un papel la capacidad diagnóstica y la experiencia terapéutica del médico. Sin embargo, la receta mejor concebida puede ser terapéuticamente inútil si no instruye al paciente sobre cómo tomar el medicamento recetado (Fig. 11.2).

Los aspectos que se deben reflejar en la receta médica son :

1. Nombre del fármaco: si escribe una marca comercial debe indicar el nombre genérico o DCI.
2. Presentación: indicar los miligramos de fármaco que debe contener cada tableta o mililitros de líquido. Usar las abreviaturas internacionalmente aceptadas: gramo (g) y mililitro (mL). Trate de evitar los decimales, pues pueden provocar errores. Sin embargo, los medicamentos indicados con cuidado por el médico en miligramos o mililitros son medidos por el paciente generalmente con utensilios de cocina, por lo que se pueden presentar imprecisiones con las dosis pues no todas las cucharaditas tienen 5 mL ni las cucharadas 15 mL. Se han desarrollado dispositivos para medir y administrar medicamentos líquidos, pero no siempre están disponibles. Una jeringuilla puede ser un medidor exacto y de más fácil acceso para todos.

a) b)

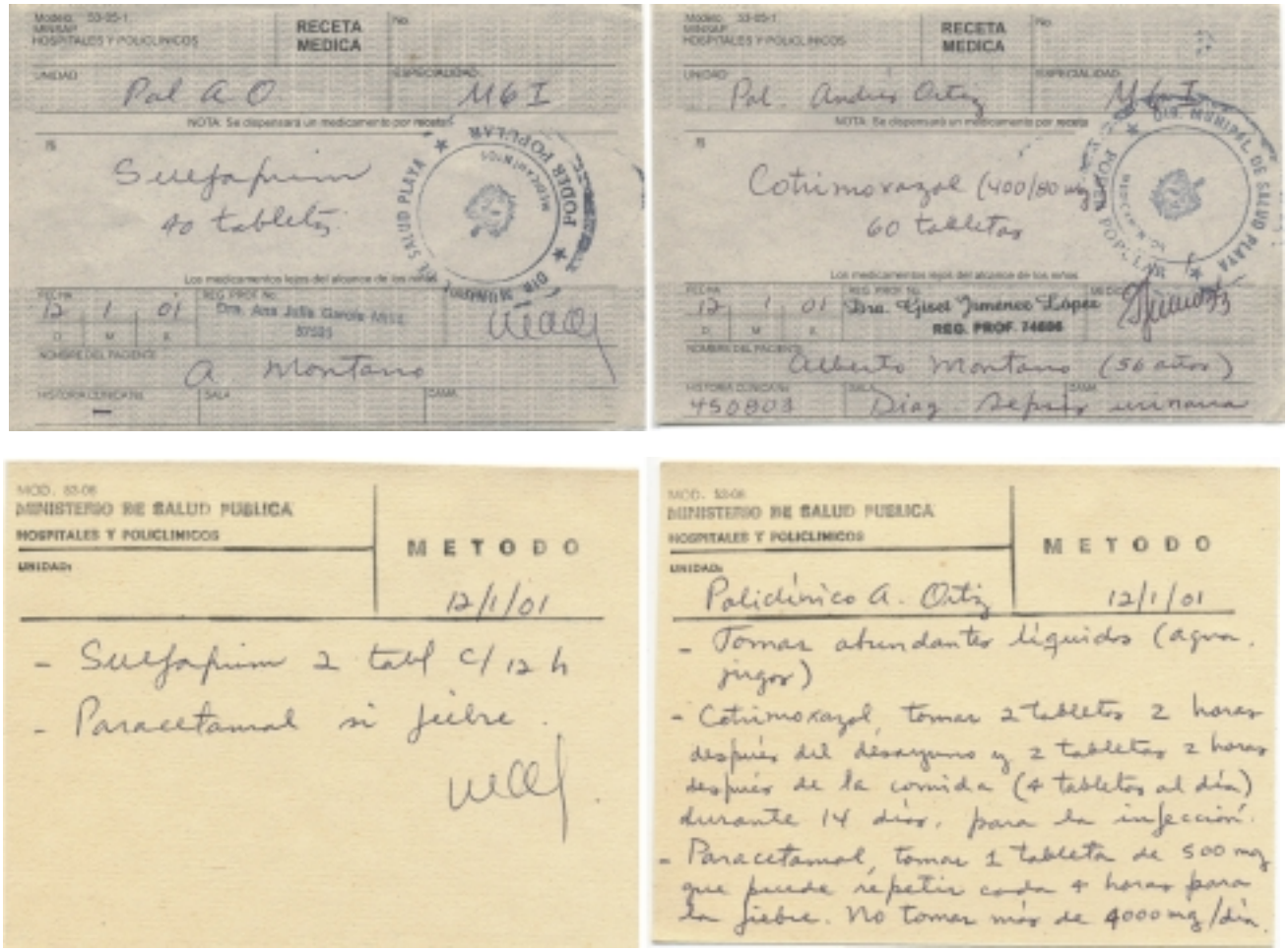


Fig. 11.2. Ejemplos de prescripciones. a) incorrecta, b) correcta.

3. Forma farmacéutica y cantidad total necesaria para cumplimentar el tratamiento. La cantidad total está determinada por la estabilidad del producto, el costo y el posible cambio de tratamiento, también hay que tener en cuenta el estado mental del paciente y la toxicidad potencial del fármaco; si el paciente está deprimido o es un suicida en potencia no deben prescribirse las cantidades totales de un fármaco que son mortales si se toman de una vez. Utilice las abreviaturas comunes que sean conocidas por el farmacéutico.

Junto a la receta debemos entregar el método que consta de:

1. Instrucciones y advertencias: incluye dosis, duración del tratamiento, vía de administración del fármaco y otros aspectos que el paciente deba recordar para garantizar el éxito del tratamiento. Incluir frases como "para aliviar el dolor" puede ser útil. Si es importante tomar el medicamento cada 8 h, se le debe explicar al paciente por qué, para ayudar al cumplimiento del tratamiento. Es buena práctica simplificar los horarios e intervalos para obtener un mejor cumplimiento. Para asegurar que el paciente utilice la vía de administración adecuada se recomienda recordarla en las instrucciones con palabras como tomar para la administración oral, *aplicar* para el empleo de medicamentos de uso externo, *insertar* para el empleo de supositorios, *colocar* para instilar gotas en las mucosas.
2. Nombre del médico y datos para su localización: institución de salud, la especialidad del que prescribe, su número en el registro de profesionales y el cuño de la unidad asistencial, ya que si el farmacéutico tiene alguna duda tendrá la posibilidad de contactar con el médico.

3. Fecha: hay países en los que la validez de la receta no tiene límite de tiempo, pero en otros, el farmacéutico no dispensa el medicamento si esta tiene límites, lo cual está normado en cada territorio.
4. Firma del prescriptor: la receta es un documento médico-legal.
5. Nombre del paciente y datos para su localización, que en nuestro medio viene dado por el número de su historia clínica. Se recomienda incluir la edad del paciente, esto asegura vigilar la dosis por el farmacéutico, así como el diagnóstico que origina la prescripción.

La receta médica (modelo 53-05-1) es un documento médico legal que debe escribirse con tinta y con letra legible. En ella aparece el símbolo R/, abreviatura del latín *recipe* que significa *tómese.*

La prescripción de estupefacientes y sustancias psicotrópicas se realiza en una receta doble especial y los profesionales autorizados a recetarlos tienen registrada su firma en el Departamento de Legalización de Firmas Nacional (Capítulo V de la Resolución Ministerial No. 58/67 y Capítulo VII de la Resolución Ministerial No. 72/90.)

La redacción de la receta médica es un paso importante, pero no es el último en el proceso de la prescripción, el paciente necesita información para poder cumplir el tratamiento. Muchos medicamentos se acompañan de un prospecto informativo que va dirigido al paciente, pero a menudo es de difícil comprensión para él y el médico debe examinarlo para saber si debe insistir en algunos de sus elementos informativos o si debe matizar algunas de sus afirmaciones. Se le debe informar acerca de:

1. La enfermedad: debe asegurarse que el paciente conozca la naturaleza y el pronóstico de su enfermedad. Esta información debe darse en un lenguaje claro y a veces es útil que repita con sus propias palabras lo más importante para asegurarse de que ha entendido bien lo que se le ha explicado; la pregunta ¿me ha entendido bien? ayudará a confirmarlo.
2. Las medidas no medicamentosas como reposo y características de la dieta también deben ser mencionadas.
3. Los efectos del tratamiento: cuándo debe iniciarse su efecto, qué puede suceder si lo deja de cumplir y qué síntomas son los que desaparecerán.
4. Los efectos adversos: cuáles pueden presentarse, qué hacer si aparecen, si son o no graves, cuánto durarán, cuáles identifican una sobredosis.
5. Instrucciones de cómo tomar el medicamento: algunas instrucciones pueden haberse escrito en el método, pero el paciente puede no entenderlas y es necesario explicarle cómo, cuándo y durante qué tiempo debe tomar el medicamento, cuándo no debe tomarlo y explicarle la importancia de la adhesión a él; esto es imprescindible si el paciente padece una enfermedad crónica, es un anciano o vive solo; en el caso de los niños la impresión materna sobre la gravedad de la enfermedad influye en el cumplimiento. Si se indica un antimicrobiano, explicar la importancia de cumplir el tratamiento para evitar la aparición de resistencia microbiana. Debe preguntarse sobre hábitos de alimentación, enfermedades asociadas, hábitos tóxicos, sueño y tipo de trabajo del paciente para, por ejemplo, no administrar 3 veces al día con las comidas un fármaco a un paciente que solo come 2 veces al día. Tener en cuenta también factores educacionales y de personalidad. Una efectiva relación médico-paciente disminuye el porcentaje de errores en el cumplimiento de un tratamiento.
6. Próxima consulta: ¿cuándo debe volver o no, cuándo debe volver antes de lo previsto, debe detener el tratamiento? Este último aspecto, el seguimiento, tiene como objetivo comprobar si el tratamiento impuesto ha sido efectivo o no.

Puede parecer que no tenemos tiempo suficiente para informarle a cada paciente cada uno de estos aspectos, sin embargo asegurarse de que este ha entendido el tratamiento es uno de los factores que influyen en su cumplimiento.

Se pueden entregar hojas de información elaboradas por el médico o la enfermera para reforzar la orientación sobre el tratamiento indicado.

El farmacéutico, generalmente es el último profesional que está en contacto con el paciente antes de comenzar el tratamiento, puede cooperar para educarlo y asesorar a este sobre cómo tomar el medicamento indicado por el médico.

Automedicación

Otro aspecto importante que se debe considerar para alcanzar un uso racional es la automedicación, hecho común en la mayor parte de la población. La automedicación, que no es más que el consumo de medicamentos, productos naturales u otros remedios por iniciativa del propio paciente, sin consultar a un médico, ha sido la forma más empleada durante años para el tratamiento de las enfermedades. Esta práctica, por lo general lleva a que se produzcan efectos no deseados, interacciones entre varios medicamentos que se consuman, pérdida de eficacia, como en el caso del uso de antibióticos por la aparición de resistencia microbiana, entre otros perjuicios. Pero por otra parte, muchos síntomas y pequeños problemas de salud los puede solucionar en su casa un paciente bien informado por su médico en relación con el uso de técnicas y medicamentos útiles y seguros; esto complementa y no se opone a la labor del médico porque así se evitan viajes al hospital, pérdida

de tiempo y otros inconvenientes cuando asistimos a la consulta, muchas veces congestionada. En el caso del médico, este tendrá más tiempo para estudiar o tratar a otros pacientes con enfermedades que sí requieren una atención más especializada.

A pesar de que siempre ha predominado una actitud autoritaria del médico hacia el paciente cuando se trata de imponer un tratamiento y hemos divulgado que el consumo de medicamentos debe ser siempre bajo prescripción médica, hoy día, este autocuidado sigue siendo necesario para el manejo de enfermedades agudas y frecuentes, pero no graves, como es el caso de la cefalea migrañosa, y también para prevenir, con hábitos de vida saludables, enfermedades frecuentes.

Por eso, si en la información que le damos al paciente cuando le prescribimos un medicamento le explicamos también qué puede hacer si le surge un problema similar, qué otros fármacos puede o no tomar, ante qué síntomas debe acudir al médico, entre otros, estamos desarrollando en él una actitud favorable hacia la autobservación, lo cual nos llevará a una mejor colaboración y comunicación con él.

Prescripción de medicamentos en situaciones especiales

Uso de medicamentos en los niños. Los primeros años de vida son un período de desarrollo y crecimiento, y este proceso se acompaña de importantes diferencias en la biodisponibilidad de los fármacos, sensibilidad de los diferentes órganos diana o de los receptores específicos a los medicamentos, por lo que se necesitan pautas de tratamiento muy distintas a las utilizadas en el adulto. Si a esto sumamos que los niños, por razones éticas, participan muy limitadamente y son excluidos generalmente en los estudios clínicos que prueban la farmacocinética, seguridad y eficacia de un fármaco, estamos obligados a utilizar los medicamentos atendiendo a criterios muy conservadores en esta población. Por tanto, resulta necesario una especial precaución a la hora de prescribir un tratamiento farmacológico a un niño enfermo, sobre todo si son tratamientos prolongados, capaces de afectar al proceso de maduración y crecimiento, o cuando se utilicen fármacos nuevos. La absorción de algunos medicamentos por vía oral es más rápida en la infancia temprana que en neonatos y adultos, mientras que la absorción percutánea es más rápida en los recién nacidos; es poco recomendado el uso de fármacos por la vía intramuscular, por la posibilidad de crear lesiones de tipo local debido a la inoculación de sustancias irritantes; solo se aconseja en aquellas situaciones en que no se puede emplear la vía oral.

La distribución de fármacos en el organismo de los niños puede verse afectada por la diferente composición corporal, el desarrollo progresivo de las barreras fisiológicas y la diferente composición proteica de los fluidos corporales, entre otros; el agua corporal total representa un porcentaje superior en relación con el adulto, por lo que los fármacos hidrosolubles se disuelven más y son necesarias dosis relativamente superiores a las del adulto (ejemplo, penicilinas, aminoglucósidos); debe tenerse en cuenta en pediatría, donde es fácil encontrar una situación de deshidratación y al dar dosis mayores en esta situación se pueden provocar efectos indeseables, lo contrario pasa con los liposolubles que requieren menor dosis. Los recién nacidos tienden a presentar una concentración muy aumentada de fármaco libre en plasma por alteraciones en la capacidad de fijación a las proteínas del plasma, esta situación puede ser peligrosa para aquellos fármacos con margen terapéutico estrecho o una elevada tendencia a unirse a las proteínas plasmáticas como la fenitoína.

También se conocen alteraciones del metabolismo: inmadurez de los sistemas enzimáticos inactivadores de fármacos (ejemplo, cloranfenicol) y existencia de rutas alternativas del metabolismo (ejemplo, paracetamol). Hay situaciones paradójicas en las que los fármacos se metabolizan más rápido en el niño que en el adulto, como la teofilina.

La eliminación de fármacos también puede verse afectada por la inmadurez renal transitoria que caracteriza esta etapa, por lo que se deben hacer ajustes de dosis cuando se emplean fármacos cuya única vía de excreción es el riñón (ejemplo, ampicilina, kanamicina, etc.).

No existen reglas fijas para el cálculo de la dosis óptima de un determinado medicamento para su utilización en niños; la edad del niño como guía para el ajuste de dosis puede provocar errores graves al no tener en cuenta las amplias variaciones en el peso de los niños de un mismo grupo de edad; tampoco el ajuste de dosis basado exclusivamente en el peso parece una aproximación adecuada porque es frecuente que se obtengan dosis inferiores; la aplicación del cálculo de dosis según la superficie corporal parece proporcionar una mejor estimación y se basa en la relación entre la superficie corporal y parámetros fisiológicos como el gasto cardíaco, función respiratoria, filtración glomerular y otros que tienen relación con el metabolismo y la excreción de fármacos. Teniendo en cuenta que la superficie corporal es proporcionalmente mayor que el peso, mientras menor tamaño tenga el niño, las dosis calculadas mediante este método serán proporcionalmente mayores que las calculadas únicamente en función del peso corporal. Sin embargo, el ajuste de la dosis por este método en los prematuros y recién nacidos no es adecuado.

$$\text{Dosis} = \text{superficie corporal } (m^2 / 1{,}8) \times \text{dosis adulto}$$

La superficie corporal puede obtenerse de nomogramas que utilizan para el cálculo, el peso y la talla del niño.

Uso de medicamentos en los ancianos. Este grupo poblacional tiene cada vez una proporción mayor en relación con la población general como consecuencia del aumento de la esperanza de vida, por tanto podemos considerar que se va produciendo un aumento de personas consumidoras de fármacos con una situación fisiológica especial, ya que según se envejece se van produciendo cambios en la cinética y en el efecto de los medicamentos, con lo cual aumenta todavía más la variabilidad interindividual de las dosis necesarias para lograr un efecto farmacológico. Esto trae como consecuencia problemas económicos (los ancianos utilizan más los servicios médicos y la mayoría de las consultas terminan con una prescripción, por lo que es un grupo generalmente polimedicado, y el gasto en medicamentos es mayor), y problemas con la toma del medicamento (error en la dosis, confusión con la pauta de administración y no cumplimiento del tratamiento, lo cual aumenta con la toma de más de 2 medicamentos).

Por las características propias del envejecimiento, aumenta la probabilidad en este grupo de que aparezcan efectos indeseables a los medicamentos, es decir, la población anciana por el solo hecho de ser anciana tiene un factor de riesgo adicional de sufrirlos. Además, el perfil de los medicamentos que más se usan es cualitativamente diferente al resto de la población (fármacos cardiovasculares, AINE, psicofármacos) y las reacciones adversas de los medicamentos son más graves.

Las principales modificaciones, fisiológicas y patológicas, de la farmacocinética y la farmacodinamia en el anciano son las que aparecen en la tabla 11.1.

Farmacocinética. La absorción de fármacos se ve alterada por disminución de la producción de ácido gástrico, del vaciamiento gástrico, de la motilidad gastrointestinal, del flujo sanguíneo gastrointestinal y del área de absorción.

La distribución se afecta por disminución de la masa corporal (a expensas principalmente de la masa muscular), un aumento de la proporción de grasa y disminución de la de agua, disminución de la albúmina plasmática y modificaciones de la perfusión hística; la albúmina plasmática transporta principalmente fármacos ácidos como los AINE y como consecuencia puede haber un aumento de la fracción libre de estos fármacos y un aumento de su toxicidad.

La disminución del flujo sanguíneo hepático y la capacidad metabólica del hígado afecta la inactivación de fármacos, sobre todo se afectan las reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis, así puede verse afectado el metabolismo del propranolol y el diazepam.

La excreción se ve afectada por la disminución de la secreción tubular y la disminución del filtrado glomerular, por lo tanto los fármacos que más se afectan son aquellos que se eliminan de forma inalterada por la orina como la digoxina, los aminoglucósidos, la cimetidina y los IECA.

Farmacodinamia. Aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, por lo que más cantidad de fármacos llegan al SNC y por ello más efectos a este nivel; distribución desigual del flujo sanguíneo, pues va disminuyendo probablemente debido a la arteriosclerosis, aunque hay órganos que se mantienen más perfundidos; modificaciones de los receptores en cuanto a número o aumento de su sensibilidad, por ejemplo aumento de la sensibilidad del receptor ATPasa Na-K dependiente sobre el que actúa la digoxina, lo cual puede explicar el mayor riesgo de intoxicación que presentan los ancianos con este fármaco; disminución de los niveles de neurotransmisores y alteraciones de la homeostasia. Esta población tiene una disminución de

Tabla 11.1. Ejemplos de medicamentos con cambios en la farmacocinética y farmacodinamia cuando se administran en ancianos

Medicamentos	Alteraciones en el anciano
Atenolol, digoxina, omeprazol, levodopa	Aumento de su biodisponibilidad
Propranolol, teofilina, fentanil, diltiazem	Disminución de su metabolismo
Warfarina, verapamilo, diazepam, morfina, halotano, etc.	Mayor sensibilidad a su acción
Agonistas y antagonistas betaadrenérgicos	Menor sensibilidad a su acción
Clortalidona, verapamilo, disopiramida, digoxina, ticlopidina, cefalosporinas, penicilinas, insulina, diazepam, meperidina, imipramina, etc.	
Aminoglucósidos, amantadina, cimetidina,	Aumento del tiempo de vida media
alopurinol, litio	Disminución de su excreción renal

la sensibilidad de los barorreceptores, de manera que son más susceptibles de padecer hipotensión ortostática.

Debido a estas modificaciones y al amplio uso de los medicamentos, en estos pacientes se han definido algunos criterios básicos de prescripción como son:

1. ¿Es necesario un tratamiento con fármacos? Porque muchas enfermedades o síntomas que sufre el anciano no necesitan el uso de medicamentos y se pueden confundir situaciones propias del envejecimiento con síntomas de diferentes enfermedades; sin embargo, no se deben dejar de administrar medicamentos o poner un tratamiento por miedo a la edad del paciente, sobre todo cuando este puede mejorar la calidad de vida del paciente.
2. ¿Cuál es el producto más adecuado? Porque la probabilidad de que se presenten efectos indeseables es mayor en este tipo de paciente. Así, en los ancianos se observa mayor incidencia de confusión por AINE, antihistamínicos H-2 y anticolinérgicos, de depresión por betabloqueadores, diuréticos y benzodiazepinas, y caídas por hipotensión con el uso de psicofármacos y antihipertensivos.
3. Prescribir el menor número posible de ellos, porque además de aumentar el riesgo de interacciones medicamentosas, también aumenta el de cometer errores con la administración de los medicamentos.
4. ¿Qué tipo de forma farmacéutica se debe utilizar? Porque mientras más diferentes son estas, cuando se receta más de un medicamento, más fácil y seguro es emplearlas.
5. ¿Debe darse la dosis habitual o cambiarse la pauta de administración? Por lo general, el anciano necesita una dosis menor que el adulto joven, y las pautas de dosificación deben ser lo más sencillas posibles, la administración una vez al día debe utilizarse siempre que sea posible.
6. ¿Es necesario un tratamiento continuo? Las pautas de tratamiento deben ser revisadas de forma regular, de manera que se pueda suspender la administración de los fármacos que ya no se necesitan, además los ancianos tienden a almacenar medicamentos, por lo que se debe ser muy cuidadoso con la cantidad total de fármacos que se prescriben y de su necesidad.

Uso de medicamentos en el embarazo. Al prescribir fármacos a la embarazada debemos tener presente 3 aspectos:

1. Los riesgos para el feto.
2. Las modificaciones producidas en el embarazo que alteran la respuesta de la madre a los fármacos.
3. El riesgo de alteraciones en la dinámica del parto.

Riesgos para el feto. Los riesgos a los que se expone el feto cuando se administran fármacos a la madre son efectos teratogénicos, que se producen principalmente en el primer trimestre del embarazo, efectos sobre el desarrollo que pueden producirse durante todo el embarazo y efectos secundarios que se producen sobre todo en el tercer trimestre.

Existen pocos fármacos teratógenos para los que se ha demostrado una asociación causa-efecto (tabla 11.2), en muchos casos es difícil separar la influencia del fármaco sospechoso de la de otros fármacos o de factores ambientales, genéticos u otros desconocidos.

Los medicamentos, por sí solos, no parecen provocar anomalías congénitas: múltiples factores parecen influir

Tabla 11.2. Ejemplos de fármacos con efectos perjudiciales durante el embarazo.

Fármacos	Comentarios
Alcohol	Su ingesta diaria es teratógena. Retraso crecimiento fetal
Aminoglucósidos	Daño en el nervio estatoacústico
Anticoagulantes orales	Teratógenos. Hemorragias fetales
Barbitúricos	Malformaciones congénitas. Depresión neonatal
Cotrimoxazol	Riesgo teratógeno. Kernícterus
Carbamazepina	Malformaciones craneofaciales y de las manos
Fenitoína	Malformaciones congénitas. Retardo mental
IECA	Problemas esqueléticos. Oligohidramnios
Ketoconazol	Teratógeno
Fluorquinolonas	Dañan los cartílagos en animales jóvenes
Salbutamol	Dosis elevadas alteran la dinámica del parto
Tetraciclinas	Trastornos dentales en el feto. Hepatoxicidad materna
Tiacidas	Trombocitopenia

(carencias nutricionales, predisposición genética, enfermedades maternas, factores ambientales, estrés). Algunos criterios epidemiológicos que pueden ayudar a diagnosticar el efecto teratogénico por fármacos son un aumento brusco de la incidencia de una anomalía congénita, el aumento del consumo de un medicamento, la asociación entre el uso del fármaco al inicio del embarazo y el efecto teratogénico, así como la ausencia de otros factores comunes que pueden explicar el efecto teratógeno.

Modificaciones en la madre. Durante el embarazo se producen cambios fisiológicos que alteran la respuesta a los fármacos, sin embargo su influencia sobre las características farmacocinéticas o farmacodinámicas no es bien conocida, ya que a las embarazadas también se les excluye de los ensayos clínicos. Los cambios se producen de manera gradual, se acentúan en el tercer trimestre y vuelven a los valores normales unas semanas después del parto. Los cambios farmacocinéticos consisten en:

1. Absorción. Una disminución de la secreción gástrica y aumento de la secreción de moco que elevan el pH gástrico, y aumento del flujo sanguíneo intestinal. La acción de fármacos inhalados, como el salbutamol u otros β_2 adrenérgicos, está aumentada por el aumento del volumen-minuto y del flujo sanguíneo pulmonar.
2. Distribución. En el último trimestre aumenta la volemia, el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo renal, pulmonar y uterino, así como reducción de la albúmina plasmática, por lo que la distribución de fármacos que se unen en un alto porcentaje a las proteínas del plasma disminuye (fenobarbital, fenitoína, diazepam, etc.).
3. Metabolismo. Aumento del metabolismo de fármacos que dependen de la capacidad metabólica hepática (carbamazepina, teofilina, fenitoína, fenobarbital) que se atribuye a la acción inductora de la progesterona, pero no varía el flujo sanguíneo hepático, por lo que no se afecta el aclaramiento de fármacos con alta fracción de extracción (labetalol, propranolol). También se ha reportado una disminución del metabolismo del diazepam y la cafeína por los estrógenos.
4. Excreción. Aumento del filtrado glomerular y del flujo renal que suelen normalizarse en el tercer trimestre, el aumento del filtrado glomerular se acompaña de un incremento en el aclaramiento de creatinina y de fármacos que se excretan por el riñón (β-lactámicos, aminoglucósidos, digoxina).

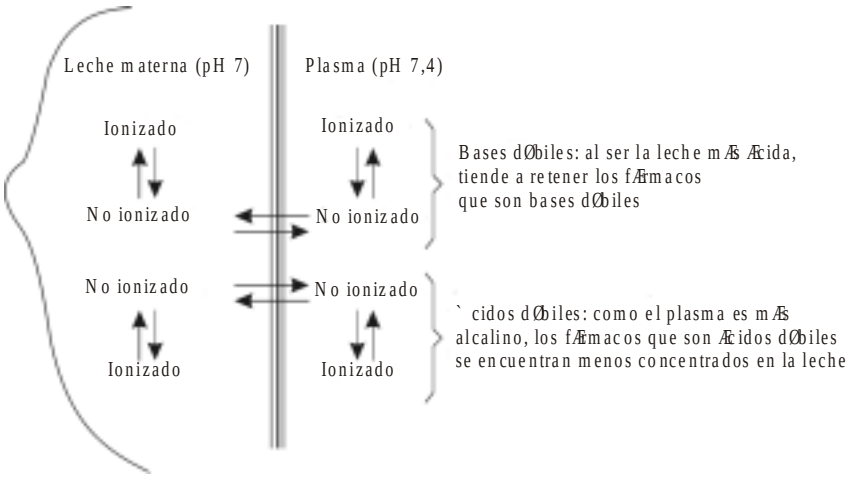
Los cambios farmacodinámicos son menos conocidos, se ha descrito que la acción de la heparina disminuye, por lo que se requieren dosis más elevadas, así como hay una mayor sensibilidad a la acción hepatotóxica de las tetraciclinas y la eritromicina, y mayor sensibilidad también a la acción de la insulina.

Riesgo de alteraciones en la dinámica del parto. Por ejemplo, el uso moderado de AINE en el tratamiento del dolor y la inflamación parece relativamente seguro cuando se utilizan en tratamientos cortos, de forma puntual y en bajas dosis; sin embargo, la inhibición de las prostaglandinas en las últimas semanas de la gestación puede disminuir las contracciones uterinas, lo cual prolonga la gestación y la duración del parto, y provocar cierre prematuro del *ductus* arterioso e hipertensión arterial pulmonar en el recién nacido. Por este motivo, prácticamente todos los AINE se clasifican como categoría D de la FDA durante este período; de ser necesario emplearlos, se recomienda usarlos en bajas dosis, en tratamientos cortos o de forma ocasional, y evitarlos durante el tercer trimestre y a término, así como utilizar preferiblemente los AINE de vida media más corta para minimizar la acumulación en el feto.

Pautas generales para el uso de fármacos en el embarazo. Se debe tener en cuenta que el mayor riesgo de embriotoxicidad se produce antes de que la mujer nota que está embarazada y acude al médico, ya que son importantes las medidas preventivas, pero tampoco se debe impedir el tratamiento con fármacos en la gestante, por lo que deben valorarse los beneficios y los riesgos conjuntamente. Ante esto, algunas pautas específicas del uso de fármacos en la gestante son:

1. Considerar la posibilidad de embarazo en toda mujer en edad fértil que acude a la consulta y es tributaria de un tratamiento farmacológico.
2. No considerar inocuo ningún fármaco.
3. Evitar el uso de fármacos nuevos.
4. Usar las menores dosis eficaces posibles.
5. Tener en cuenta las modificaciones ya descritas que se producen durante el embarazo.

Uso de medicamentos durante la lactancia. El epitelio de la glándula mamaria se comporta como una barrera de carácter lipídico que separa el plasma de la leche. Las sustancias de pequeño peso molecular, no electrólitos hidrosolubles, pueden pasar a la leche por difusión simple y se establece así un rápido equilibrio entre las concentraciones en la leche y las concentraciones plasmáticas. Para algunos fármacos parecen existir mecanismos de transporte activo selectivos. Sin embargo, la mayor parte de ellos son ácidos o bases débiles que pasan a la leche cuando se encuentran en forma no ionizada y no unidos a proteínas plasmáticas. Su concentración final en la leche dependerá de la diferencia de pH entre esta y el plasma, del grado de ionización del fármaco al pH fisiológico (determinado por su pKa), de su capacidad de fijación a las proteínas plasmáticas y de su liposolubilidad. Al ser el pH del plasma superior al de la leche, esta actúa como una trampa iónica para los fármacos que son bases débiles. Lo contrario ocurrirá con los ácidos débiles (Fig. 11. 3) .



Fuente: Bada A, Salvá M. Reacciones adversas de los medicamentos y enfermedades iatrógenas, 1980:789.
Fig. 11.3. Paso de los fármacos a la leche según sus características fisicoquímicas.

Una buena parte de los medicamentos administrados a la mujer pueden pasar a la leche. Las concentraciones alcanzadas suelen ser muy pequeñas y dependen principalmente de la cantidad presente en plasma y de su liposolubilidad. No obstante, teniendo en cuenta que un lactante consume diariamente entre 600 y 1 000 mL de leche, la medicación de la madre puede traer la aparición de efectos farmacológicos y/o tóxicos en el recién nacido.

Si bien, como regla general, es aconsejable que durante el período de lactancia se evite la administración de medicamentos a la madre, puede no ser conveniente privar a esta del tratamiento en determinadas afecciones. Si consideramos las ventajas de la lactancia materna respecto a otros métodos de alimentación, atenerse a esta regla es muy difícil. Ante la disyuntiva de proseguir la lactancia o de interrumpirla, debemos considerar que hay:

1. Fármacos que alcanzan altas concentraciones en la secreción láctea y, como consecuencia, pueden causar toxicidad en el niño, ese es el caso del meprobamato, indometacina, atenolol, cimetidina, aminoglucósidos y ranitidina.
2. Fármacos que, pese a no alcanzar altas concentraciones, poseen una potente actividad tóxica sobre el lactante o pueden dar lugar a fenómenos de hipersensibilidad (anticoagulantes orales, aspirina, fenobarbital, cloranfenicol, tetraciclinas, antineoplásicos, marcadores radiactivos).
3. Fármacos que pueden inhibir la secreción de leche (tiazidas, bromocriptina, contraceptivos orales, L-dopa, IMAO, altas dosis de vitamina B_6).
4. Fármacos que por sus características fisicoquímicas por ejemplo de carácter básico se acumulan en la leche con más facilidad que los fármacos de carácter ácido, este es el caso de los antihistamínicos.
5. Fármacos que no pasan a la leche o pasan en cantidades mínimas (antiácidos, cloroquina, bisacodilo, colestiramina, furosemida, heparina, cefalosporinas, propranolol, verapamilo, etc.).

Deben evitarse siempre los fármacos innecesarios y aquellos sobre los que no hay información, también la automedicación que incluye sustancias aplicadas en el pecho, el hábito de fumar, el café y el alcohol.

Las características farmacocinéticas del fármaco, en la madre y en el niño, también se deben tener en cuenta:

1. En la madre, aumentos de las concentraciones plasmáticas del fármaco (por interacciones medicamentosas, insuficiencia renal o hepática), aumentan las concentraciones en la leche materna.
2. En el niño, la absorción de los fármacos puede estar aumentada al tener este un intestino inmaduro y varía en cortos períodos, al igual que la capacidad metabólica y excretora.

Interacciones medicamentosas

La administración de varios fármacos es más a menudo la regla que la excepción. Así, cuando 2 fármacos se administran simultáneamente a un paciente pueden provocarse fenómenos de sinergismo o antagonismo, o pueden producirse modificaciones en su farmacocinética que llevan a un aumento o a una disminución de sus efectos. Si tenemos en cuenta que los excipientes que contienen los medicamentos, además del principio activo, también pueden tener su papel, las interacciones entre medicamentos pueden resultar ilimitadas; pero la trascendencia clínica de estas interacciones es escasa: según las publicaciones solo el 10 % de las interacciones reportadas en la literatura se hacen clínicamente identificables. Esta discrepancia se ha atribuido a la carencia de estudios sistemáticos al respecto,

por lo que el riesgo real de sufrir una interacción medicamentosa es difícil de establecer y no significa que su estudio y control deban descuidarse.

La mayoría de las interacciones pueden predecirse si se conocen los efectos farmacodinámicos, las características farmacocinéticas y el mecanismo de acción de los fármacos que interactúan. Las de mayor importancia se observan con fármacos que tienen efectos tóxicos graves y bajo índice terapéutico, de modo que cambios muy pequeños en las concentraciones plasmáticas provocan consecuencias graves y las más comunes se observan con fármacos que actúan sobre el SNC como benzodiazepinas, antidepresivos, barbitúricos, antihistamínicos, alcohol, anticonvulsivos, etc.

El resultado de una interacción no siempre es nocivo, existen sinergismos convenientes en terapéutica como es el uso de antimicrobianos β-lactámicos con aminoglucósidos o inhibidores de las β-lactamasas, el uso de betabloquedores con diuréticos en el tratamiento de la hipertensión arterial, etc.

Existen factores que pueden favorecer la aparición de interacciones entre medicamentos: factores dependientes del fármaco (la polifarmacia, uso de fármacos con alta afinidad por las proteínas del plasma, uso de fármacos que aumentan o disminuyen el metabolismo de otros, fármacos con estrecho margen terapéutico o con una elevada pendiente de la curva dosis respuesta) y factores dependientes del paciente (automedicación, ancianos, presencia de enfermedades que afecten la farmacocinética o farmacodinamia del medicamento). Los efectos debidos al desplazamiento de algunos fármacos de sus puntos de fijación a las proteínas plasmáticas pueden ser más marcados en pacientes con hipoalbuminemia e insuficiencia renal o insuficiencia hepática grave.

Variabilidad individual. Las interacciones entre medicamentos pueden presentarse en unos individuos y no en otros, debido, sobre todo, a diferencias interindividuales en las velocidades iniciales de metabolización y en la sensibilidad a los inductores enzimáticos, aunque también pueden estar sometidas a un control genético. Así por ejemplo el efecto inhibidor de la isoniacida sobre el metabolismo de la fenitoína suele tener importancia clínica solo entre los acetiladores lentos de la isoniacida.

Clasificación de las interacciones. Según el mecanismo farmacológico responsable pueden ser:

1. De carácter farmacocinético. Un fármaco *desencadenante* provoca cambios en la absorción, la distribución, el metabolismo o la excreción del fármaco *objeto.*
2. De carácter farmacodinámico. Como la interacción entre agonistas y antagonistas en los receptores o sistemas fisiológicos.
3. De carácter mixto. Se producen alteraciones en la farmacocinética y en la farmacodinamia.
4. De carácter fisicoquímico. Cuando los fármacos se mezclan para ser administrados pueden inactivarse o precipitar, aunque también pueden ocurrir interacciones dentro del organismo, algunos ejemplos son la inactivación de la carbenicilina por la gentamicina, reacciones entre penicilinas y fenitoína, y entre hidrocortisona y heparina, fenitoína con dextrosa 5 % en infusión, entre otros. Se han demostrado muchas incompatibilidades y por regla general los fármacos no deben mezclarse a menos que se haya demostrado bien que no existen interacciones entre ellos.

Interacciones farmacocinéticas

Absorción. Las interacciones por alteraciones de la absorción gastrointestinal pueden deberse a diferentes causas como cambios en el pH o en la motilidad (los anticoli-

Tabla 11.3. Ejemplos de interacciones por aumento del metabolismo

Agente inductor	Fármacos cuya actividad disminuye
Barbitúricos	Cloranfenicol, anticonceptivos, esteroides, digitoxina, dipirona, fenitoína, griseofulvina, metronidazol, warfarina, doxiciclina, etc.
Carbamazepina	Anticonceptivos, warfarina, doxiciclina, etc.
Fenitoína	Anticonceptivos, esteroides, meperidina, teofilina, metadona, etc.
Griseofulvina	Anticonceptivos, warfarina, etc.
Rifampicina	Cloranfenicol, anticonceptivos, esteroides, verapamilo, hipoglicemiantes orales, warfarina, antivirales (indivanir, ritonavir), ibuprofeno, etc.
Tabaco	Teofilina, clomipramina, cafeína, etc.
Teofilina	Fenitoína

Tabla 11.4. Ejemplos de interacciones por inhibición del metabolismo

Agente inhibidor	Fármacos cuya actividad aumenta
Amiodarona	Warfarina
Cloranfenicol	Dicumarol, fenitoína, paracetamol, tolbutamina
Cimetidina	Alcohol, benzodiazepinas, carbamazepina, lidocaína meperidina, propranolol, teofilina, warfarina
Ciclosporina	Prednisolona
Ciprofloxacino	Teofilina
Disulfiram	Fenitoína, warfarina
Eritromicina	Carbamazepina, warfarina, teofilina, estatinas
Fenilbutazona	Antidepresivos tricíclicos, warfarina
Fluoxetina	Betabloqueadores, codeína, tioridacina
IMAO	Insulina, sulfonilureas
Ketoconazol	Macrólidos, anticálcicos, ciclosporina A, esteroides, tamoxifeno, fentanil, estatinas, sildenafil
Metronidazol	Warfarina
Propranolol	Lidocaína
Verapamilo	Carbamazepina
Zafirlukast	Ibuprofeno, piroxicam, losartán, warfarina, diclofenac

nérgicos reducen la absorción de paracetamol por retardo del vaciamiento gástrico mientras que la metoclopramida lo acelera y aumenta la absorción de este analgésico), formación de complejos insolubles (antiácidos con tetraciclinas), interacción con los alimentos (los alimentos disminuyen la absorción del captopril y aumentan la de griseofulvina), trastornos en el metabolismo intestinal (la vitamina C aumenta el nivel plasmático de etinilestradiol por interferir en su sulfatación intestinal), etc.

Distribución. Los fármacos que se fijan en un alto porcentaje a las proteínas plasmáticas (warfarina, fenitoína, tolbutamida, sulfamidas, salicilatos, valproato) pueden interaccionar entre sí y ser desplazados de sus sitios de unión ocasionando un aumento de la fracción libre (activa). Sin embargo, a menos que la administración sea en forma de bolo por vía intravenosa, este desplazamiento no tiene trascendencia clínica, ya que el aumento de los niveles libres determina un aumento en la fracción de excreción y reduce la concentración total del fármaco desplazado. De este modo, aunque la fracción libre, como consecuencia de la interacción, sea mayor, en términos absolutos resulta casi igual a la existente antes de la interacción. Recordar que la excreción depende, en parte, de la extracción metabólica hepática, por lo que el mecanismo compensatorio señalado será eficaz mientras la biodegradación del fármaco esté preservada. Cuando esto último no ocurre, se producen desajustes en las dosis y constituye un ejemplo de interacción de carácter mixto (afectación de la distribución y el metabolismo), ejemplos: warfarina y fenilbutazona, valproato y fenitoína.

Metabolismo. La biotransformación de los fármacos está sujeta a control genético, por lo que las interacciones dependientes de alteraciones en tales mecanismos muestran una amplia variabilidad individual, lo que dificulta su predicción. Por otra parte, se conocen fármacos inductores o inhibidores del metabolismo hepático (tablas 11.3 y 11.4). Muchos fármacos aceleran o inhiben su propio metabolismo y el metabolismo de otros por inducción de las enzimas microsomales hepáticas y de la mucosa gastrointestinal. El fumar también causa inducción del metabolismo de fármacos como la teofilina, el propranolol, los antidepresivos tricíclicos y las heparina. La inhibición del metabolismo por fármacos puede provocar respuestas exageradas y aumentar el riesgo de toxicidad, el principal mecanismo es la competencia reversible por el sitio de unión a la enzima.

Excreción. Muchos fármacos y metabolitos de fármacos de naturaleza ácida comparten el mismo sistema de transporte activo en el túbulo proximal y pueden competir entre sí por la secreción renal; un fármaco puede, por tanto, interferir con la excreción renal de otro y dar lugar a una acumulación y toxicidad del primero, algunos ejemplos de fármacos que pueden presentar este tipo de interacción entre sí son las sulfamidas, la acetazolamida, las tiacidas, la clorpromacina, la indometacina, los salicilatos, el probenecid, las penicilinas, el dicumarol y el metotrexato entre otros. Algunas de estas interacciones tienen ventajas en terapéutica, por ejemplo cuando se añade probenecid al tratamiento con penicilinas para elevar la concentración plástica de estas últimas.

La interferencia con la excreción renal producida por cambios en el pH urinario no tiene significación clínica porque la mayor parte de los fármacos son eliminados de forma inactiva por el riñón.

Interacciones farmacodinámicas. Estas interacciones se deben a acciones al nivel de los receptores o de sistemas fisiológicos: administrar a la misma vez agonistas y antagonistas sobre un mismo tipo de receptor (salbutamol y propranolol, por ejemplo); también surgen cuando se administran fármacos con acciones aditivas sobre el mismo sistema y su administración conjunta expone al paciente a riesgos: la administración de un betabloqueador y verapamilo provocaría una severa depresión de la contractilidad miocárdica. Se han descrito también interacciones cuando un fármaco modifica la sensibilidad hística en otro: aumento de la toxicidad de los digitálicos en pacientes que toman diuréticos ahorradores de potasio.

Para minimizar la ocurrencia de interacciones entre medicamentos es conveniente:

1. Preguntar al paciente qué otros fármacos toma cuando prescribimos uno nuevo, incluyendo plantas medicinales u otros remedios que el paciente puede considerar que no son medicamentos y que además entienda, por ejemplo, qué toma para el dolor.
2. Evitar la polifarmacia siempre que sea posible o limitar el número de fármacos que se prescriben.
3. Si se requiere el uso de varios fármacos en un paciente, evitar los que se sabe pueden provocar interacciones clínicamente importantes o de difícil control.
4. Realizar pocos cambios en el tratamiento, pues de existir muchos hay que prever cambios de dosis de algunos fármacos.
5. Vigilar estrechamente a los pacientes tratados con fármacos como anticoagulantes orales, anticonvulsivos, citostáticos, digoxina, psicofármacos.
6. Instruir al paciente de los riesgos que tendría si hace cambios en el tratamiento o consume otros medicamentos sin prescripción médica.

Información sobre medicamentos

Los conocimientos sobre los medicamentos cambian constantemente: se introducen nuevos fármacos en el mercado y los que estaban disponibles se conocen más o se retiran. Las fuentes de información se vuelven rápidamente obsoletas o erróneas, los libros de texto pierden actualidad con rapidez, por lo que se hace difícil mantenerse al día en relación con los medicamentos.

La información sobre medicamentos procede, en la mayor parte, de los propios fabricantes, por tanto es una fuente de información objetivamente sesgada, a veces más comercial que científica.

La industria farmacéutica gasta del 15 al 20 % de su presupuesto anual en promoción, fenómeno mucho mayor en los países subdesarrollados; donde las inversiones en investigación y desarrollo son menores que en los países de origen de las compañías multinacionales. Lejos de tener algún valor educativo, la mayoría de estos materiales informativos tienden a exagerar los beneficios y a minimizar los riesgos de su uso.

Los médicos tienen que saber que esa comercialización nunca les proporciona toda la información comparativa necesaria para prescribir de modo racional y eficaz respecto al costo; por ello, tiene importancia decisiva que los estudiantes de medicina y los médicos jóvenes conozcan al comienzo de su carrera el modo de evaluar el material producido comercialmente y de obtener fuentes de información que les permitan ser buenos profesionales.

Hay que saber identificar, leer críticamente, e interpretar la información de las publicaciones científicas disponibles. Estas actividades requieren la aplicación de criterios clínicos y epidemiológicos rigurosos para evaluar la pertinencia, la metodología del diseño y las conclusiones planteadas. Pero esta actividad es difícil y consume tiempo, del que muchas veces no se dispone, de ahí la importancia de elaborar guías y protocolos de tratamiento con información procesada.

A la predilección de los pacientes, y por desgracia de los médicos, por los fármacos nuevos contribuye también la divulgación en los medios masivos como periódicos, revistas, Internet, a veces más preocupados por la noticia que por lo científico, que generalmente no es su objetivo, divulgan los supuestos beneficios e "inocentemente" favorecen el uso irracional.

Para resolver este problema se recomienda consultar distintos tipos de información, comparar sus ventajas e inconvenientes y elegir las que consideremos más convenientes.

Se dispone de muchas fuentes de información sobre medicamentos. Algunas de ellas con sus principales características presentamos en este texto:

1. Libros de referencia. Un aspecto importante para elegirlos es la frecuencia de sus nuevas ediciones.
2. Catálogos comerciales. Generalmente no incluyen valoraciones comparativas entre medicamentos análogos.
3. Formularios. Más orientados a los fármacos que a las enfermedades, incluyen los medicamentos que se usan en el país, pero sin compararlos entre ellos.
4. Boletines sobre medicamentos. Los independientes de los laboratorios farmacéuticos, no financiados por estos, dan recomendaciones prácticas basadas en las com-

paraciones entre las diferentes alternativas terapéuticas. Ejemplos: *Drug and Therapeutics Bulletin* y *Medical Letter*. En nuestro país se edita, para la atención primaria de salud, el *Boletín de Información Terapéutica* por el Centro de Desarrollo de la Farmacoepidemiología.

5. Revistas médicas. Las más confiables son las que sus artículos son revisados por expertos antes de su publicación, esto se menciona en sus normas para publicar. Algunas no son independientes: se caracterizan por presentar más anuncios que texto, son gratuitas, presentan la información en un formato aceptable y son deficientes en la publicación de editoriales críticos. Los suplementos de revistas a menudo son financiados por los laboratorios.
6. Educación de posgrado. Esta es otra forma de mantenerse al día y poner en práctica los conocimientos adquiridos.
7. Centros de información de medicamentos. En estos centros se puede obtener información sobre medicamentos, intoxicaciones, etc. Por lo general, tienen acceso a grandes cantidades de datos y ayudan al profesional a resolver problemas más o menos urgentes de la atención médica.
8. Información electrónica. Estos sistemas almacenan todo tipo de información sobre fármacos, pero se necesitan recursos para acceder a ella.

Se recomienda emplear, al menos, un ejemplar de cada una de estas fuentes de información: revistas médicas, boletines de información de medicamentos, manuales de referencia y cursos de posgrado. Las limitaciones de las fuentes de información comerciales ya se han descrito, no se deben emplear de forma aislada sin consultar estas.

Bibliografía

Anónimo. Capturing prescribers´minds. Drug and Therapeutic Bulletin 2000;38(7).

____. Drug interactions. The Medical Letter 1999;41:61.

____. Prescribing new drugs in general practice. MeRec Bulletin 1998; 9 (6):21-4.

Baos Vicente V. Estrategias para reducir los riesgos de la automedicación. Inf Ter Sist Nac Salud 2000; 24 (6): 147-2.

Benet LZ. Principios de redacción de recetas e instrucciones para el apego a la prescripción por parte del paciente. En: Goodman-Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Volumen II. 9na ed. McGraw Hill, 1996.

Bosch M, Arnau JM, Laporte JR. Utilidad de protocolos, formularios y guías terapéuticas para promover la prescripción racional de medicamentos. Inf Ter Sist Nac Salud 1996; 20: 41-7.

Editorial. Prescripción apropiada: habilidades para toda la vida. Boletín de medicamentos Esenciales. No. 20, 1995:1.

Guía de la Buena Prescripción. Manual práctico. OMS, Programa de acción sobre medicamentos esenciales, 1998.

Guía Terapéutica para la APS, Editora José Martí, Ciudad de la Habana, 1994.

Hogerzeil HV. Promoting rational prescribing: an international perspective. Br J Clin Pharmac 1995; 39: 1-6.

Jané Carrencá F. Fármacos que se eliminan por la leche. En: Reacciones adversas de los medicamentos y enfermedades iatrógenas. Badá Aínsa JL y Salvá Miguel JA, eds. Edición Revolucionaria, 1980: 789.

Laporte JR, Tognoni G. eds. Principios de epidemiología del medicamento. 2da. ed., Barcelona: Masson-Salvat, 1993: 49-66.

Peña Machado MA. Consideraciones farmacológicas acerca del uso de medicamentos durante la lactancia materna. Rev Cubana Med Gen Integral 1993, 9 (2): 132-6.

Quinn DI , Day RO. Clinically important drug interactions. En: Avery's Drug Treatment. 4ta ed. Cap 7, Ed. TM Speight and NGH Holford. Adis International Limited, 1997.

Ramos AM, Milián PM, Fonseca JL, Quirós M. Determinación de polifarmacoterapia en pacientes geriátricos de un consultorio de la familia en Cienfuegos. Rev Cubana Farm 2000;34(3):170-4.

Regueira JL, Conde M, de Barrio I, Cervera L. Polifarmacia en la tercera edad. Rev Cubana Med Gen Integr 2000; 16(4): 346-9.

Smith R. What clinical information do the doctors need? Br Med J 1996; 313:1062-8.

Zárate CE, Llosa IL. Hábitos de prescripción de los médicos peruanos y factores que influyen en ellos. Boletín OPS 1995; 118 (6): 479-86.

Generalidades de la quimioterapia antimicrobiana

DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES PEÑA MACHADO

En la historia de la medicina el descubrimiento, desarrollo y aplicación clínica de los antimicrobianos se consideran unos de los mayores avances en el campo de la terapéutica, ya que permitieron un cambio radical en la morbilidad y mortalidad de las enfermedades infecciosas, aunque la utilización indiscriminada de estos ha provocado nuevos problemas.

Los antimicrobianos constituyen un grupo de numerosos fármacos; antes de estudiar individualmente los que resultan esenciales para la atención de las afecciones más frecuentes, es necesario abordar aspectos generales donde se integran muchos de los contenidos de los capítulos precedentes de este libro, que son principios básicos para lograr que el medicamento seleccionado sea efectivo y seguro para el paciente y se administre correctamente, tarea difícil si tenemos en cuenta que existe gran cantidad de microorganismos capaces de producir enfermedades infecciosas que pueden provocar alteraciones locales y sistémicas, algunas muy graves y potencialmente irreversibles, como el *shock* séptico y la falla múltiple de órganos.

El término antimicrobiano incluye a los medicamentos utilizados en la prevención y el tratamiento de las enfermedades infecciosas, ya sean de origen natural o biosintético (antibióticos) como los de origen sintético puro (quimioterápicos). Genéricamente, cuando nos referimos a los antimicrobianos también incluimos los antivirales y los antimicóticos, mientras que se consideran antiparasitarios a los antiprotozooarios y los antihelmínticos.

En materia de infecciones hay términos que parecen sinónimos, pero no lo son; infección implica la implantación, desarrollo y acción morbosa de agentes patógenos en el organismo; sepsis es una respuesta generalizada y grave a una infección; antimicrobianos, antisépticos y desinfectantes, como veremos a continuación, también se relacionan, pero son diferentes.

La toxicidad selectiva que poseen los antimicrobianos permite su administración por vía sistémica. Los antisépticos y los desinfectantes también se emplean para prevenir y tratar infecciones superficiales porque son sustancias que inhiben el crecimiento o destruyen los microorganismos patógenos, pero en general son muy tóxicos. Los antisépticos solo se aplican tópicamente en los tejidos vivos como la piel y las mucosas intactas, por ejemplo, antes de operar o inyectar, mientras que los desinfectantes se utilizan en objetos inanimados, como equipos o instrumentos quirúrgicos. Algunos antisépticos, en concentraciones elevadas, se comportan como desinfectantes. En la tabla 12.1 se muestran ejemplos de estos agentes agrupados por su estructura química.

Tabla 12.1. Antisépticos y desinfectantes

Grupos químicos	Ejemplos
Fenoles, cresoles y resorcinoles	Fenol
Alcoholes	Etanol
Aldehídos	Formaldehído
Ácidos	Ácido acético
Halógenos	Iodo e iodoforos
	Cloro y cloroforos
Agentes oxidantes	Peróxido de hidrógeno
Metales pesados	
Mercuriales orgánicos	Merbromina, timerosal
Compuestos de plata	Nitrato de plata
Sales de zinc	Oxido de zinc
Compuestos amonio cuaternarios	Cloruro de benzalconio
Otros	Clorhexidina

El éxito del tratamiento en las enfermedades infecciosas es el resultado de un proceso complejo que depende de la interacción de numerosos factores relacionados (Fig. 12.1):

1. Microorganismo o agente causal:
   a) Tipo de microorganismo.
   b) Sensibilidad a los antimicrobianos.
   c) Resistencia microbiana.
   d) Cinética del crecimiento.

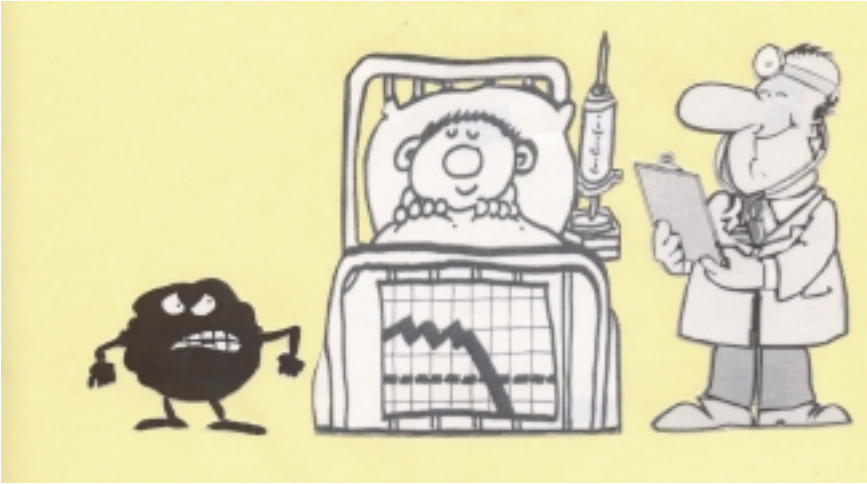


Fig. 12.1. Factores que se deben tener en cuenta para lograr el éxito en el tratamiento de las infecciones.

2. Antimicrobiano:
   a) Familia o grupo farmacológico.
   b) Espectro antimicrobiano.
   c) Farmacocinética.
   d) Dosificación.
   e) Duración del tratamiento.
   f) Farmacodinamia.
   g) Eficacia /seguridad/costo.
   h) Asociaciones.
3. Huésped o paciente:
   a) Localización de la infección.
   b) Condiciones del foco.
   c) Problemas terapéuticos especiales:
      – Fisiológicos (edad, gestación, lactancia).
      – Patológicos (traumatismos o procedimientos invasivos que alteran los sistemas protectores o barreras naturales, inmunodepresión, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, gravedad de la infección, etc.).

Microorganismo o agente causal

Es importante recordar que la vida en nuestro planeta no sería posible sin la presencia de los microorganismos, que no todos son perjudiciales y que algunos, además, son beneficiosos. Todas las superficies del cuerpo humano poseen una flora bacteriana propia que lo protege de las infecciones por diversos mecanismos. También es cierto que al utilizar un antimicrobiano, los microorganismos que la componen sufren alteraciones, pueden proliferar y causar suprainfecciones.

En medicina, el término microorganismo patógeno se reserva para aquel que es capaz de producir enfermedad. Actualmente, el número y la diseminación de estos agentes se han incrementado como consecuencia de muchos factores entre los que podríamos mencionar la destrucción del equilibrio ecológico natural, los avances tecnológicos, el aumento de la población, el incremento de las migraciones, etcétera.

Tipo de microorganismo. Los agentes causales en el terreno de las infecciones son abundantes; se habla de microbios cuando se incluyen bacterias, virus y hongos; para los protozoos y los helmintos se utiliza el término de parásitos. Se considera que las bacterias, además de ser un grupo heterogéneo, causan más infecciones que el resto de los microorganismos.

Según la capacidad de retener o no un colorante básico, las bacterias se agrupan en grampositivas o gramnegativas, respectivamente, pero existen otras diferencias estructurales y funcionales que tienen implicaciones sobre el efecto de los antimicrobianos y de su toxicidad selectiva.

Los microorganismos aerobios necesitan oxígeno para desarrollarse, los anaerobios no. La mayor parte de las infecciones por anaerobios derivan de la extensión de la flora endógena a lugares adyacentes como consecuencia de traumatismos o intervenciones quirúrgicas.

Sensibilidad. Resulta indispensable recoger muestras de sangre, orina, esputo, etc., en dependencia del sitio de la infección para realizar el diagnóstico microbiológico, es decir, identificar el agente causal y conocer su sensibilidad *in vitro* por medio del antibiograma, lo cual permite conocer la idoneidad de uno o varios antimicrobianos para el tratamiento de una infección particular (Fig. 12. 2).

El análisis de las muestras por medio de microscopia, tinción de Gram u otros métodos puede proporcionar información confiable en una hora o más acerca del agente patógeno microbiano. La bacteriología anaerobia es más compleja, por lo que los resultados pueden demorar.

A estas muestras, además, se les realizan pruebas cualitativas (método por difusión en disco de Kirby-Bauer) y cuantitativas que incluyen la determinación de la

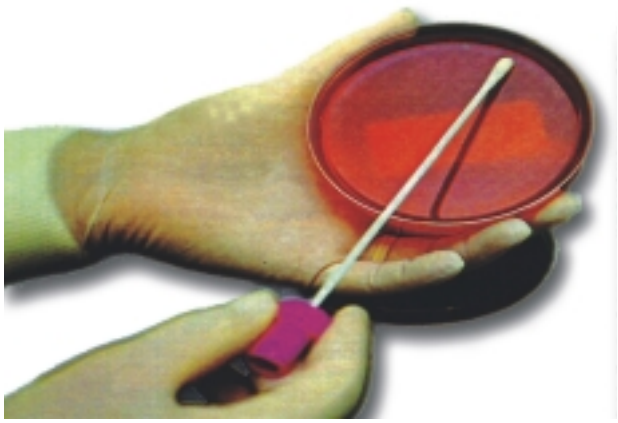


Fig. 12.2. La toma de muestra es muy importante para realizar el diagnóstico microbiológico.

concentración inhibitoria mínima (CIM), capaz de inhibir la proliferación o el crecimiento de la cepa estudiada y la concentración bactericida mínima (CBM), que provoca la muerte del microorganismo. Alcanzar o superar la CIM es suficiente para tratar la mayoría de las infecciones y la CBM es necesaria en caso de endocarditis, meningoencefalitis, osteomielitis u otras infecciones en pacientes inmunodeprimidos.

La respuesta del tratamiento *in vivo* a veces no se corresponde con lo esperado por los resultados de las pruebas de sensibilidad *in vitro*, ya que este medio tiene limitaciones como veremos en la tabla 12.2. Además, *in vivo* influyen otros factores relacionados con las propiedades famacocinéticas del medicamento. Así, la *Salmonella tiphy* es sensible *in vitro* a varios antimicrobianos, entre ellos los aminoglucósidos. Este microorganismo se disemina por vía linfática y se desarrolla intracelularmente en el huésped. Los aminoglucósidos no pueden acceder a esos sitios, mientras que otros antimicrobianos como el cloranfenicol, cotrimoxazol y ampicilina sí llegan y alcanzan excelentes concentraciones.

Tabla 12. 2. Condiciones que influyen en el desarrollo de los microorganismos

	In vitro	*In vivo*
Cantidad del microorganismo inoculado	Constante	Variable
Concentración del antimicrobiano	Constante	Variable
Tiempo de incubación	Constante	Variable
Sistema inmunitario del huésped	No participa	Sí participa

También existe la posibilidad de informes falsos negativos o falsos positivos debidos a:

1. Una técnica deficiente de obtención de la muestra.
2. Muestras tomadas después de iniciado el tratamiento antimicrobiano.
3. Sobrecrecimiento de agentes patógenos por la flora normal.
4. Infecciones debidas a microorganismos no cultivables que requieren otro tipo de estudio como *Rickettsia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis* y muchos tipos de virus, entre otros.
5. Contaminación en los medios bacteriológicos por agentes que colonizan al huésped, pero que no le causan infección.

Para descartar estos errores deben repetirse los estudios, siempre que sea factible.

Frecuentemente en la práctica clínica, en el momento de comenzar el tratamiento, se ignora el agente o microorganismo patógeno, ya sea porque no es posible hacer el estudio o no se tienen los resultados, y existe un riesgo importante de morbilidad grave si se permite que la infección continúe sin tratarse, lo cual justifica iniciar el tratamiento empírico basado, en parte, en la experiencia clínica y la situación epidemiológica.

Resistencia. El empleo masivo de los antimicrobianos en medicina, veterinaria y agricultura, ha contribuido de forma importante a la aparición, el incremento y la diseminación de la resistencia microbiana. Es un problema global que disminuye las opciones terapéuticas, se presenta tanto en infecciones hospitalarias como comunitarias y al aumentar las posibilidades de fracaso no solo aumenta la mortalidad, sino que también incrementa los costos de los tratamientos, ya que muchos microorganismos son resistentes a múltiples antimicrobianos, entre ellos podemos mencionar al *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* spp., *Neisseria gonorroeae* y *Mycobacterium tuberculosis*.

Cuando un agente patógeno puede multiplicarse en presencia de un antimicrobiano al que fue sensible anteriormente es porque ha sufrido alguna modificación o ha adquirido nuevas propiedades que le permiten resistir a su acción. No es igual resistencia que insensibilidad; un microorganismo se considera insensible porque no posee el sitio diana o sitio de acción que permite la acción de ese antimicrobiano, por ejemplo, el *Mycobacterium tuberculosis* siempre fue insensible a las penicilinas; con los hongos y los virus ocurre lo mismo.

Este fenómeno no es más que la expresión de la historia evolutiva de los organismos vivos en su intento de adaptarse a un medio que le es hostil y está presente también en los parásitos multicelulares y en las células malignas. La resistencia puede ser específica cuando se presenta para un antimicrobiano determinado, cruzada si incluyen otros químicamente afines, múltiple cuando alcanza varios antimicrobianos, aunque no estén relacionados químicamente.

Cuando un nuevo antimicrobiano amenaza la supervivencia de un microorganismo, este desarrolla complejos mecanismos de resistencia para sobrevivir, y como general-

mente el fármaco se sigue utilizando, los gérmenes sensibles mueren, pero los resistentes se siguen multiplicando. Se produce una selección de cepas resistentes y su población se incrementa hasta que aparece un nuevo medicamento capaz de destruirlo. Los patógenos resistentes no son más virulentos que los sensibles, pero resultan más difíciles de eliminar.

Si analizamos la historia de la resistencia del *Staphylococcus aureus*, podemos entender lo rápido que se disemina este mecanismo de defensa en los microorganismos:

- 1928. Sir Arthur Fleming descubre la penicilina.
- 1941. Aplicación clínica de este antimicrobiano.
- 1944. Aparecen las primeras cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la penicilina.
- 1948. Entre el 60 y 65 % de este microorganismo es resistente en los hospitales.
- 1956. Comienza a utilizarse esporádicamente la vancomicina.
- 1959. Se introduce la meticilina.
- 1961. Aparecen las primeras cepas de *Staphylococcus aureus* hospitalario, resistente a la meticilina.
- 1979. Entre el 60 y 80 % de este microorganismo en la comunidad es resistente a la penicilina.
- 1986. El 8 % del *Staphylococcus aureus* hospitalario es resistente a la meticilina (SARM).
- 1992. La resistencia a la meticilina se incrementa al 40 % en los hospitales. Aumenta el uso de vancomicina como primera elección.
- 1997. Se detectan cepas de SARM hospitalario resistente a la vancomicina (SARV).

Debemos destacar que la resistencia aparece primero en los hospitales, debido a múltiples condiciones que lo favorecen. En estos centros se calcula que entre el 30 y 50 % de los pacientes ingresados reciben tratamiento con antimicrobianos, a esto se añaden malas prácticas de uso como administrar dosis subterapéuticas, tratamientos innecesariamente largos, utilizar compuestos de amplio espectro cuando un espectro reducido puede ser efectivo, entre otros.

El abuso de antisépticos y desinfectantes en la fabricación de jabones, detergentes y otros artículos, las aplicaciones no médicas como mezclar antimicrobianos con el pienso de animales o en forma de aerosoles para proteger los árboles frutales, son factores que favorecen la aparición y diseminación de la resistencia en la comunidad.

La resistencia en las poblaciones bacterianas se transmiten:

1. De persona a persona por la bacteria.
2. De bacteria a bacteria por plásmidos.
3. De plásmido a plásmido (o cromosomas) por transposones.

Como todo organismo vivo, las bacterias poseen una estabilidad genética que mantienen las características de la especie, pero también tienen tendencia a la variabilidad (fenotípica y genotípica), base de la evolución de las especies. Las variaciones genotípicas se transmiten de forma hereditaria, a diferencia de las fenotípicas.

En los microorganismos, los cambios genotípicos pueden producirse al nivel del cromosoma por mutación o extracromosómico por plásmidos. La mutación cromosómica generalmente se produce de manera espontánea, provocando un cambio en la secuencia de nucleótidos de un locus específico, no tiene mucha relevancia clínica, pero es importante en SARM y en el *Mycobacterium tuberculosis*.

Los plásmidos son moléculas de ADN extracromosómico libres en el citoplasma que se replican de forma independiente; en cada bacteria pueden encontrarse varias copias de un plásmido o varios tipos de plásmidos. Los que contienen genes portadores de resistencia a los antibióticos se denominan plásmidos -R- que son capaces de transmitirla de forma verdaderamente epidémica, por lo que son de gran importancia.

El transposón es un segmento del plásmido que se integra a un aceptor de ADN y traspasa uno o más genes portadores de resistencia de un plásmido a otro, o también de un plásmido a un cromosoma y viceversa. La resistencia multidroga se disemina de una forma particularmente eficiente y rápida por un nuevo mecanismo al que se le ha llamado *genes cassettes* y que contiene, al menos, 3 elementos básicos:

1. Gene cassette: consiste en uno o varios genes de resistencia, atados a un sitio de reconocimiento pequeño.
2. Integrón: también llamado transposón especializado por ser una unidad de ADN móvil grande que puede estar localizado en un transposón.
3. Integrasa o recombinasa: es la enzima que inserta el o los *genes cassettes* en sitios únicos sobre el integrón.

La transferencia de la resistencia entre bacterias de la misma o de diferentes especies ocurre por 3 mecanismos: conjugación, transducción y transformación.

La *conjugación* es el mecanismo más rápido e importante de transmisión de resistencia. El paso del ADN requiere del contacto o apareamiento entre la bacteria resistente y la sensible (Fig. 12.3); la resistente o macho posee la capacidad de sintetizar una estructura denominada puentes o pilis sexuales para establecer contacto con la aceptora o hembra y pasarle su ADN (cromosómico o extracromosómico) y, además, puede transmitir la fertilidad o capacidad para sintetizar pilis sexuales; así la bacteria hembra, sensible y aceptora se convierte en macho, resistente y donadora. Usualmente ocurre con la misma especie, cuando se presenta en especies diferentes se habla de plásmidos promiscuos.

La *transducción* consiste en el paso del ADN cromosómico o extracromosómico desde una bacteria resistente hasta una sensible de la misma especie por medio de un bacteriófago, tiene importancia para la transmisión entre especies de *Staphylococcus* o de *Streptococcus*.

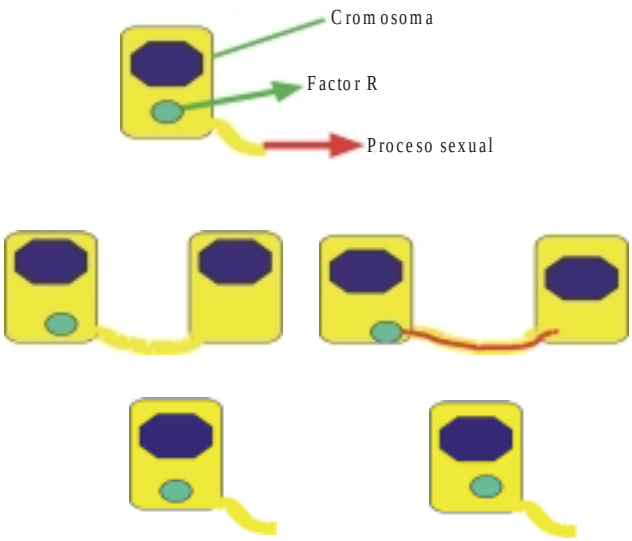


Fig. 12.3. Transmisión de la resistencia por el mecanismo de conjugación.

La *transformación* es el paso de ADN cromosómico libre a una bacteria y su posterior integración en su cromosoma carece de importancia en la práctica clínica.

Los mecanismos por los cuales los microorganismos resisten a la acción de los antimicrobianos son variados (Fig. 12. 4):

1. Impedir la entrada alterando la permeabilidad.
2. Impedir la entrada por expulsión activa o reflujo.
3. Destruirlo antes que actúe mediante la producción de enzimas que lo inactivan.
4. Impedir la unión al sitio diana o receptor alterando su estructura a ese nivel.
5. Desarrollar una vía metabólica alternativa.

Estos mecanismos se tratarán con más detalles en otro capítulo.

Cinética del crecimiento. Los microoganismos que se multiplican lentamente son menos sensibles a la acción del antimicrobiano que los de multiplicación rápida.

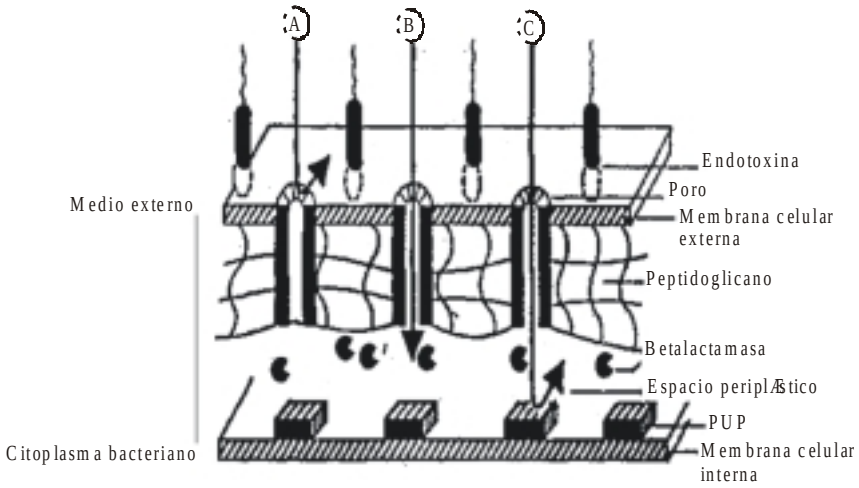
En la tuberculosis, el *Mycobacterium tuberculosis* se multiplica rápido en las cavernas, intermitente en los focos caseosos y lento dentro de los macrófagos, por lo tanto la eficacia del tratamiento va a depender de la actividad de los medicamentos contra las 3 poblaciones de bacilos, lo cual no se ha podido lograr con monoterapia.

Antimicrobiano

La primera decisión que debe tomar el médico es la que determina si la administración del antimicrobiano está indicada o no, de serlo, debe hacer una selección adecuada. Su administración puede estar justificada en presencia, o incluso en ausencia de signos clínicos y microbiológicos de infección.

La iniciación de un tratamiento antimicrobiano puede ser profiláctica cuando el objetivo es prevenir la infección. Se considera terapéutica empírica, si en el momento de comenzar el tratamiento se ignora el agente o microorganismo patógeno, ya sea porque no es posible hacer el estudio o no se tienen los resultados y el inicio del tratamiento no puede demorarse. Cuando al elegir el antimicrobiano se aisló e identificó el agente causal y se conoce su sensibilidad, el tratamiento es específico.

Familia o grupo farmacológico. Los antimicrobianos se pueden agrupar por su estructura química. No es objetivo de este capítulo enumerar todos los medicamentos incluidos en esta clasificación, no obstante en la tabla 12. 3 se muestran algunos ejemplos de cada grupo. Las diferencias en la respuesta clínica dependen más de una utilización adecuada o no, que de la selección de uno u otro fármaco dentro del mismo grupo o familia. Como ocurre con otros fármacos "es mejor aprender a utilizar pocos bien, que emplearlos todos mal".



Leyenda: A: impedir la entrada, B: destruir el antimicrobiano. C: impedir la unión al sitio receptor.
Fig. 12.4. Principales mecanismos de resistencia.

Tabla 12.3. Clasificación de los antimicrobianos por familia

– Aminociclítoles	Espectiomicina[5]
– Aminoglucósidos	Estreptomicina,[5] neomicina, kanamicina, gentamicina,[5] tobramicina, amikacina, dibekacina, netilmicina
– Betalactámicos	
• *Penicilinas*	
Bencilpenicilinas	Penicilina G (cristalina,[5] procaínica,[5] benzatínica,[5]) fenoximetilpenicilina[5]
Aminopenicilinas	Ampicilina,[5] amoxicilina[5]
Isoxazoxilpenicilinas [1]	Oxacilina, cloxacilina,[5] meticilina, nafcilina
Carboxipenicilinas [2]	Carbenicilina, ticarcilina, carfenicilina
Ureidopenicilinas [2]	Azlocilina, mezlocilina, piperacilina, alpalicilina
• *Cefalosporinas*	
1ra. generación	Cefalexina, cefazolina, cefalotina, cefadroxil
2da. generación	Cefamandol, cefonicid, cefoxitin,[5] cefuroxime
3ra. generación	Cefotetan, cefotaxime, ceftazidime,[5] ceftriaxona[5]
4ta. generación	Cefepime, cefpirome
• *Carbapenémicos*	Imipenem,[5] meropenem
• *Monobactámicos*	Aztreonam, carumonan, tigemonan
• *Inhibidores de las betalactamasas*	Ácido clavulámico,[5] sulbactam, tazobactam
– Diaminopiridinas	Trimetoprima,[5] metioprima, pirimetamina
– Estreptograminas	Pristinamicina, virginamicina quinopristina/dalfopristina
– Fenicoles	Cloranfenicol,[5] tianfenicol
– Fosfomicinas	Fosfomicina, fosmidomicina
– Fusidanos	Ácido fusídico
– Glicopéptidos	Vancomicina,[5] teicloplanina, ramoplanina
– Licosamidas	Lincomicina, clindamicina[5]
– Imidazoles	Miconazol, ketoconazol, fluconazol
– Macrólidos	Eritromicina,[5] oleandomicina, josamicina, roxitromicina, azitromicina, claritromicina
– Nitroimidazoles	Metronidazol,[5] tinidazol, ornidazol, secnidazol
– Nitrofuranos	Nitrofurantoína,[5] nitrofurazona, furazolidona
– Nucleótidos antivirales	Aciclovir,[5] vidarabina, citarabina, zidovudina[5]
– Polienos	Nistatina,[5] anfotericín B[5]
– Polipéptidos	Polimixina B, colistina, bacitracina
– Quinolonas	
• 1ra. generación	Ácido, nalidíxico,[5] ácido oxolínico, cinoxacina, ácido pipemídico
• 2da. generación [3]	Ciprofloxacina,[5] norfloxacina, ofloxacina, enoxacina
• 3ra. generación[4]	Temafloxacina, difloxacino, lomefloxacino
– Rifamicinas	Rifamicina, rifampicina[5], rifaxcimen
– Sulfonas	Dapsone[5]
– Sulfonamidas	Sulfacetamida, mafenida, sulfasalacina, ftalil sulfatiazol, sulfadiacina,[5] sulfisoxazol, sulfimetoxazol,[5] sulfadoxine.
– Tetraciclinas	Clortetraciclina, tetraciclina, doxiciclina,[5] minociclina

Leyenda:
[1] También llamadas resistentes a las penicilinasas.
[2] También llamadas antipseudomónicas.
[3] También llamadas quinolonas monofluoradas o fluoroquinolonas.
[4] También llamadas quinolonas bi y trifluoradas.
[5] Incluidos en la oncena lista de medicamentos esenciales de la OMS.

También se clasifican en *bacteriostáticos* si disminuyen el crecimiento de los microorganismos (macrólidos, tetraciclinas, sulfamidas, fenicoles, lincosamidas) y en *bactericidas* si los destruyen o los eliminan totalmente (betalactámicos, aminoglucósidos, glicopéptidos, quinolonas, cotrimoxazol, fosfomicina, nitrofuranos, rifamicinas). En la práctica esta división es relativa, ya que los bacteriostáticos pueden ser bactericidas a elevadas concentraciones, sin embargo, en los pacientes graves o inmunodeprimidos se deben indicar siempre los bactericidas.

Los antimicrobianos se han clasificado, además, por sus mecanismos de acción, es decir, por los sitios potenciales de unión y ataque a las células de los microorganismos; este aspecto lo abordaremos detalladamente más adelante.

Espectro antimicrobiano. Ningún antimicrobiano es capaz de inhibir todos los microorganismos en dosis

clínicamente tolerables. Por su actividad frente a los diversos tipos de microorganismos pueden agruparse en: espectro amplio, intermedio o reducido. Siempre que sea posible deben utilizarse los de espectro reducido, porque mientras más amplio es el espectro mayor es la alteración en la microflora normal y se incrementa la posibilidad de suprainfecciones.

Cuando se sospecha el agente causal, la selección puede realizarse de las siguientes agrupaciones:

1. Principalmente contra grampositivos (bencilpenicilinas, cefalosporinas de 1ra. generación, glicopéptidos, macrólidos, lincosamidas, rifamicinas, bacitracina, ácido fusídico).
2. Principalmente contra gramnegativos (aminoglucósidos, monobactámicos, polimixinas).
3. Amplio espectro (amino, carboxi y ureidopenicilinas, cefalosporinas de 2da. 3ra. y 4ta. generación, carbapenémicos, fenicoles, quinolonas, cotrimoxazol y tetraciclinas).
4. Anaerobios (penicilinas, cefoxitina, carbapenémicos, fenicoles, macrólidos, lincosamidas, metronidazol).

Conviene aclarar que no son categorías tan exactas, por ejemplo, la *Neisseria gonorrhoeae* y la *N. meningitidis* pueden ser sensibles a la bencilpenicilina, el *Staphylococcus aureus* cuando es sensible a la meticilina (SASM) puede tratarse con aminoglucósidos. Pero además, influyen otros factores, por ejemplo, los aminoglucósidos no tienen actividad frente a los anaerobios, debido a que estos microorganismos requieren para desarrollarse de ambientes con un potencial bajo de óxido-reducción que se logra en condiciones de pH bajo, destrucción hística, etcétera, precisamente en este medio los aminoglucósidos son inactivados.

Farmacocinética. Conocer de los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción de los antimicrobianos tiene mucho valor en el éxito del tratamiento.

La vía de administración está en dependencia de la absorción y de la gravedad de la infección. En las infecciones severas se utiliza la vía parenteral: e.v. lenta o en infusión continua para efecto inmediato, i.m. si existen preparaciones disponibles (se debe tener en cuenta que la absorción por esta vía disminuye si la irrigación en el sitio de administración está alterada por *shock*, deshidratación o lesión medular). Cuando se observa mejoría del cuadro clínico se puede pasar de e.v. a i.m. o directamente a la vía oral, si el medicamento posee una excelente biodisponibilidad cuando se administra por esta vía como ocurre con el cloranfenicol.

En infecciones ligeras o moderadas se puede comenzar con la vía oral por su comodidad y si la absorción de los medicamentos de elección por esta vía es óptima, como es el caso del cloranfenicol, rifampicina, cotrimoxazol, metronidazol, ciprofloxacina. No se debe olvidar que en algunos casos la administración con alimentos reduce la biodisponibilidad oral, por ejemplo, las tetraciclinas.

Tras la administración se obtienen las concentraciones séricas máximas y posteriormente las hísticas máximas. En general, se plantea que para obtener concentraciones efectivas en los tejidos, los niveles séricos deben ser de 4 a 8 veces las CIM para la mayoría de las infecciones y de 8 veces la CBM para endocarditis, meningoencefalitis, osteomielitis, pacientes inmunodeprimidos, etc.

La distribución hística de los antimicrobianos depende de muchos factores como liposolubilidad, tamaño molecular, unión a proteínas plasmáticas, perfusión del tejido u órgano donde está localizada la infección. Los antimicrobianos con escasa unión a proteínas plasmáticas se distribuyen ampliamente, incluso en pacientes con compromiso nutricional importante; sin embargo, hay excepciones, los aminoglucósidos tienen un bajo por ciento de unión, pero debido a su tamaño molecular se ve reducida su distribución.

Para las bacterias capaces de residir y replicarse dentro de la célula fagocítica como la *Salmonella typhi*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium* spp. y *Chlamydia* spp., el antimicrobiano debe penetrar y actuar en el interior de las células.

La biotransformación puede ocurrir en el hígado. El cloranfenicol, los macrólidos, el metronidazol, las lincosamidas son metabolizados en este órgano. Otros lo hacen en el riñón o en el intestino; algunos se convierten en metabolitos activos, mientras que otros se inactivan en este proceso.

Antimicrobianos como el cloranfenicol, las sulfonamidas, la nitrofurantoína y la vancomicina se eliminan únicamente por vía renal; los betalactámicos, aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclinas, lincosamidas y rifamicinas utilizan la vía biliar, además de la renal. La excreción biliar resulta provechosa cuando se van a tratar infecciones de estas vías, pero en caso de obstrucción la eficacia puede reducirse.

La duración del efecto de una dosis depende de la tasa de eliminación. El tiempo de vida media ($t_{½}$) es un indicador de la tasa de eliminación y es el parámetro farmacocinético más utilizado en la práctica clínica; permite determinar el intervalo óptimo entre dosis. En algunos antimicrobianos existe la posibilidad de prolongar el ($t_{½}$) de diversas formas, por ejemplo: la bencilpenicilina tiene un $t_{½}$ muy corto, sin embargo, en presentaciones que contienen sustancias que la liberan lentamente en el sitio de administración (penicilina procaínica y benzatínica), o al administrar dosis muy elevadas, o indicarlas asociada con probenecid, permite su administración a intervalos menos frecuentes.

Dosificación. Los errores más frecuentes en el tratamiento con antimicrobianos están relacionados con las dosis, los intervalos entre ellas, además de realizar cambios antes que transcurran 48 h de haber comenzado la administración, sin tener justificación para hacerlo. Como ocurre con la mayoría de los fármacos, la dosificación no puede definirse en téminos fijos, por eso se utilizan rangos de dosis. Es igualmente perjudicial el exceso o el defecto en la

dosificación; si se superan las dosis máximas se producen efectos indeseables o tóxicos y por debajo de las mínimas el tratamiento es ineficaz. Por otra parte, cuando está comprometida la excreción del fármaco hay que hacer ajustes de dosis para evitar efectos tóxicos, como ocurre en las edades extremas de la vida o en los pacientes con insuficiencia renal.

Se indican las dosis máximas no tóxicas en las infecciones graves, tejidos poco accesibles y para microorganismos sensibles con respuesta pobre a dosis mínimas. Se administran las dosis mínimas en las infecciones leves provocadas por microorganismos muy sensibles.

Cuando el régimen de administración es intermitente, en cada intervalo de administración los niveles séricos fluctúan entre niveles máximos (pico) y mínimos (valle). A continuación le explicaremos qué ocurre cuando se violan la dosis o los intervalos:

1. Si duplicamos la dosis o aumentamos la frecuencia de administración podemos acercarnos a niveles tóxicos que resultan peligrosos, si el medicamento tiene un estrecho margen de seguridad. Si administramos la mitad de la dosis o duplicamos los intervalos, el nivel sérico medio se aleja de la concentración mínima efectiva, lo que puede provocar fracaso del tratamiento y favorecer la resistencia bacteriana.
2. Si administramos una dosis inicial mayor no hay retraso en alcanzar los niveles séricos medios deseados (dosis saturación) → (dosis sostén). Por ejemplo, en algunos casos se puede iniciar un tratamiento con dosis elevadas no tóxicas o en intervalos más frecuentes y a las 24 o 48 h modificarlo a su esquema habitual, esto acorta el tiempo necesario para lograr el comienzo del efecto terapéutico.

Duración del tratamiento. Además del factor concentración, es preciso considerar el factor tiempo o duración del contacto del antimicrobiano con el microorganismo.

Muchas veces las infecciones mucosas superficiales se curan con una sola dosis de tratamiento, por ejemplo, en la gonorrea genitourinaria no complicada. Por lo general, bastan de 3 a 5 días para observar el inicio del efecto beneficioso de un tratamiento antimicrobiano, salvo en endocarditis, procesos tuberculosos que pueden demorar semanas o infecciones en pacientes inmunodeprimidos, donde debe mantenerse hasta que los datos clínicos objetivos demuestren ausencia de infección.

Si al transcurrir el tiempo mínimo no hay una respuesta adecuada, debe considerarse un cambio de antimicrobiano, no obstante, previamente deben descartarse las causas posibles que entorpecen su acción. Debe tenerse en cuenta que el tratamiento excesivamente prolongado incrementa la posibilidad de efectos adversos, la aparición de resistencia bacteriana y los costos.

Farmacodinamia. El principio fundamental de la quimioterapia antimicrobiana es la toxicidad selectiva, lo cual es posible por las diferencias que existen entre las células de los agentes causales de la infección y las del huésped.

Los sitios diana o receptores donde los antimicrobianos ejercen su acción pueden ser estructuras celulares o reacciones bioquímicas esenciales para el agente infeccioso, blancos que no existen en la célula del mamífero, o si existen, los del microorganismos son más vulnerables. En la figura 12.5 está representada la estructura de una célula bacteriana: la pared celular le confiere su forma y le garantiza protección osmótica, ya que impide su ruptura en las soluciones hipotónicas en que suele existir; en ella se encuentra el péptido glicán, un polímero complejo que no está presente en la célula eucariótica; su síntesis involucra numerosas enzimas que pueden ser bloqueadas por diversos antimicrobianos en varios puntos. En los microorganismos grampositivos es más grueso (15-50 nm) y se encuentra cerca de la superficie celular, en los gramnegativos es más fino (2 nm) y está alejado de esta (Fig. 12. 6).

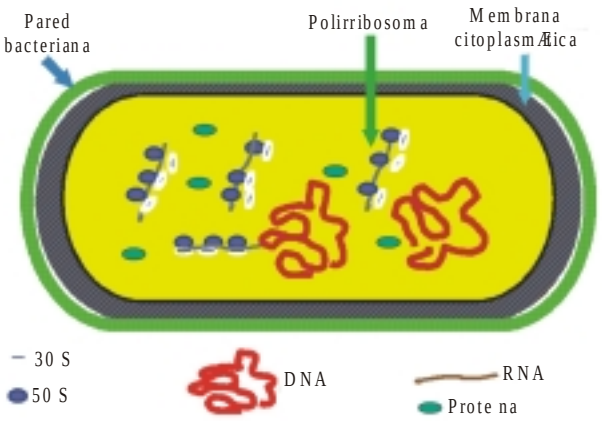


Fig. 12.5. Representación esquemática de una célula bacteriana.

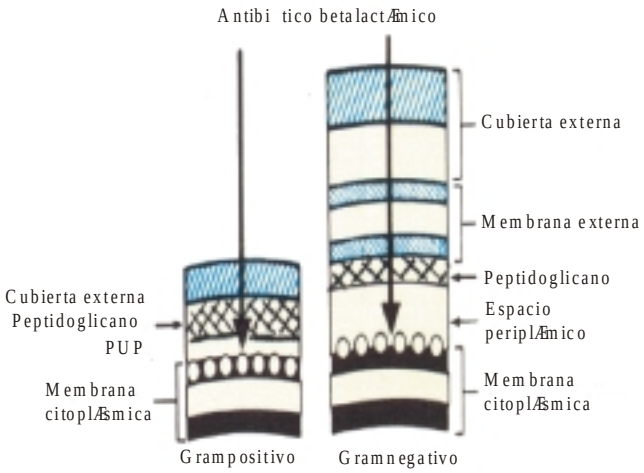


Fig. 12.6. Esquema de la pared bacteriana.

La pared celular de los microorganismos gramnegativos es más compleja, poseen una membrana externa de lipopolisacáridos que dificulta la penetración de antimicrobianos como penicilina G, meticilina, macrólidos, rifampicina, vancomicina, bacitracina o ácido fusídico. Los antimicrobianos hidrofílicos penetran por canales o poros llamados porinas, cuyo número varía según el tipo de bacteria gramnegativa y que solo permiten el paso de moléculas con peso molecular inferior a 600 dalton.

La membrana citoplasmática, por su parte, es una estructura bastante similar a la de los mamíferos y en algunas bacterias y hongos puede ser alterada fácilmente su permeabilidad.

El ribosoma es una nucleoproteína fundamental en la síntesis de proteínas de la célula, cada subunidad ribosomal tiene un coeficiente de sedimentación que para las células eucarióticas es 60S y 40S y para las procarióticas es 50S y 30S. Los 3 tipos de ARN están involucrados en la síntesis proteica. El ARN ribosomal es parte integral del ribosoma, el mensajero lleva la información genética y el de transferencia transporta los aminoácidos.

Para iniciar la síntesis de ADN participan varias enzimas que son también sitios diana de acción de antimicrobianos como: la topoisomerasa o girasa del ADN. Esta enzima se encarga del desenrollamiento y superenrollamiento de la molécula del ADN, la cual es estructuralmente diferente en los mamíferos, en otra parte de la síntesis son puntos vulnerables la ADN y la ARN polimerasa.

El ácido fólico es necesario para la síntesis del ADN bacteriano y humano, pero las bacterias y algunos protozoos como el *Plasmodium* spp. tienen que sintetizarlo, mientras que las células humanas lo obtienen de la dieta. Su síntesis puede ser inhibida en 2 pasos secuenciales, con un medicamento que sea un análogo estructural de una sustancia elemental para que esta síntesis ocurra, y bloqueando la acción de una enzima que está presente en la célula de los microorganismos y de los humanos, pero más sensible a ser inhibida en las bacterias y en protozoos.

En los helmintos los sitios diana pueden ser organelos intracelulares o fibras musculares, lo cual se explicará con más detalles en el capítulo correspondiente.

Las estructuras celulares o reacciones bioquímicas anteriormente señaladas, donde los antimicrobianos ejercen su acción, permiten agruparlos como sigue:

1. Los que inhiben la síntesis de la pared bacteriana: penicilinas, cefalosporinas y otros betalactámicos, vancomicina y otros glicopéptidos, fosfomicina, cicloserina, bacitracina y antimicóticos imidazólicos (miconazol, ketoconazol, etc.).
2. Los que afectan la permeabilidad de la membrana citoplasmática del microorganismo: polimixinas y antimicóticos poliénicos (nistatina y anfotericín B).
3. Los que inhiben la síntesis proteica a nivel ribosomal: aminoglucósidos y tetraciclinas (subunidad 30S), macrólidos, fenicoles y lincosamidas (subunidad 50S).
4. Los que afectan la síntesis o el metabolismo de los ácidos nucleicos: ciprofloxacina y otras quinolonas (girasa del ADN), rifampicina (ARN polimerasa), aciclovir (ADN polimerasa), metronidazol y clofazimina.
5. Antimetabolitos que bloquean la síntesis del ácido fólico: sulfonamidas, sulfonas, trimetropima y pirimetamina.

Se ha demostrado tanto *in vitro* como *in vivo* que el efecto de la mayor parte de los antimicrobianos sobre los microorganismos persiste un tiempo después de su exposición al mismo, al que se le ha denominado *efecto posantibiótico* (EPA).

El mecanismo por el cual se produce no es bien conocido. En el caso de los antimicrobianos que inhiben la síntesis proteica al nivel ribosomal (aminoglucósidos, macrólidos, tetraciclinas, cloranfenicol, etc.) podría reflejar el tiempo necesario para que el fármaco libere el ribosoma, y en los betalactámicos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana puede estar relacionado con el tiempo requerido por la bacteria para sintetizar nuevas enzimas transpeptidasas.

La importancia clínica de este fenómeno es que permite administrar estos fármacos con menor frecuencia que la calculada según su tiempo de vida media. Esto ha sido útil para los aminoglucósidos; actualmente estos se pueden administrar hasta una vez al día, sin variar la dosis total, lo que no afecta su efectividad y al parecer con menos toxicidad.

Eficacia/Seguridad/Costo. La mayor parte de los antimicrobianos tienen un amplio margen de seguridad y son bien tolerados, no obstante todos tienen efectos adversos, pero no siempre su aparición exige suspender el tratamiento. No se trata de estar predispuestos frente a antimicrobianos valiosos, por su toxicidad, ni de confiarnos y no tenerla en cuenta.

En general, se recomienda que en infecciones severas se puede aceptar un riesgo mayor de toxicidad si el antimicrobiano es superior a otros para el microorganismo causante; en infecciones ligeras o moderadas y tratamientos profilácticos se debe elegir el menos tóxico que posea efecto comprobado para el agente causal.

La intolerancia gastrointestinal suele ser frecuente con las tetraciclinas, la eritromicina, el cotrimoxazol, la nitrofurantoína y la rifampicina. No debe olvidarse que la administración parenteral puede provocar irritación local, sobre todo en tratamientos prolongados. En la tabla 12.4 se resumen los efectos adversos más relevantes de antimicrobianos de uso frecuente.

Los antimicrobianos más nuevos suelen ser más caros, por otra parte, las toxicidades graves o el fracaso del tratamiento puede incrementar los costos, por ejemplo, cuando debe dializarse a un paciente con insuficiencia renal aguda que ha sido causada por aminoglucósidos.

Asociaciones. Lo ideal es usar un solo antimicrobiano, siempre que sea posible. Salvo contadas excepciones en pacientes muy graves, las combinaciones de antimicrobianos no son más eficaces que el tratamiento con una sola droga. Un tratamiento combinado puede indicarse hasta que se reciban los resultados de los cultivos, entonces el

Tabla 12.4. Efectos adversos más relevantes de algunos antimicrobianos de uso frecuente

Antimicrobiano	Efectos adversos
Penicilinas	Urticaria, broncospasmo, anafilaxia, diarrea, colitis pseudomembranosa, convulsiones en dosis elevadas
Aminoglucósidos	Nefrotoxicidad, ototoxicidad, bloqueo neuromuscular
Quinolonas	Alteraciones en el SNC, intolerancia gastrointestinal
Sulfonamidas	Alteraciones hematológicas y renales, eritema multiforme, síndrome de Stevens--Johnson
Cloranfenicol	Aplasia medular, síndrome gris del recién nacido
Rifampicina	Hepatotoxicidad

tratamiento debe modificarse con un agente menos tóxico y de espectro más reducido, que posea eficacia comprobada para el microorganismo causal.

La necesidad de un tratamiento combinado se reduce cuando se dispone de medicamentos de amplio espectro como los carbapenémicos, cefalosporinas de 3ra. y 4ta. generación, fluoroquinolonas, etc.

Debe evitarse el uso frecuente de combinaciones que no se hayan validado mediante estudios clínicos o al menos pruebas *in vitro* o en animales.

El uso frecuente de combinaciones o de antimicrobianos de amplio espectro cubre la imprecisión diagnóstica, ofrece una falsa sensación de seguridad y tiene las siguientes desventajas:

1. Mayor costo.
2. Aumento de la tasa de superinfecciones.
3. Aumento de las bacterias resistentes a los antimicrobianos.
4. Aumento de las reacciones adversas debidas a las interacciones.
5. Aparición de antagonismos entre antimicrobianos.

Situaciones clínicas en las que el uso combinado de antimicrobianos resulta beneficioso y por lo tanto está justificado:

1. Para tratar infecciones bacterianas mixtas (Fig. 12.7) conocidas o desconocidas, las cuales no son sensibles a un agente común, por ejemplo, paciente con sepsis intrabdominal secundaria ocasionada por una perforación intestinal que incluye gérmenes anaerobios (*Bacteroides. fragilis*) y bacilos aerobios gramnegativos del tracto gastrointestinal.
   En forma similar, las infecciones ginecológicas, las neumonías aspirativas, o la sepsis de cabeza o cuello a punto de partida de focos odontógenos son situaciones donde el polimorfismo de los agentes causales no puede ser cubierto por un solo antimicrobiano.
2. En infecciones causadas por organismos que hacen rápida resistencia a la monoterapia, por ejemplo, tratamiento de la tuberculosis, o de la sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*.
3. Para prevenir la inactivación del agente antimicrobiano, por ejemplo, muchas cepas de *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y otros microorganismos elaboran betalactamasas que inactivan a la mayoría de las penicilinas; actualmente hay drogas capaces de inhibir esas enzimas como es el ácido clavulámico, sulbactam y tazobactam.
4. En infecciones donde el agente pasa por diferentes estadios de evolución y no existe un medicamento capaz de actuar con eficacia en todos, por ejemplo, tratamiento del paludismo.

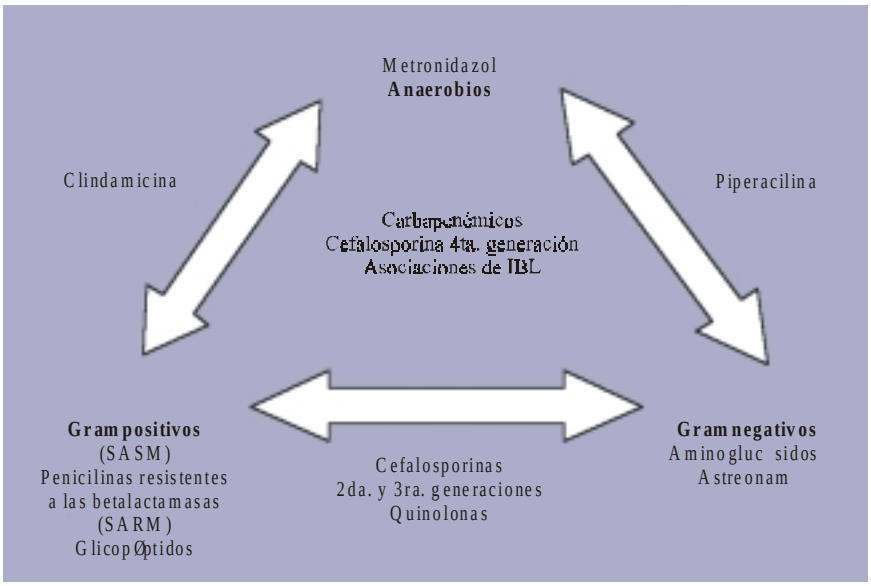


Fig. 12.7. Propuesta de tratamiento para infecciones mixtas. Posibilidades: 1. Asociar uno de un vértice con uno del lado opuesto. 2. Asociar uno de cada vértice. 3. Monoterapia con uno de los medicamentos del centro del triángulo.

5. Para lograr un efecto sinérgico que supere la actividad individual de cada droga, por ejemplo, sulfametoxazol (bacteriostático) + trimetoprima (bacteriostático) = cotrimoxazol (bactericida).
6. Para disminuir las reacciones adversas del agente más efectivo, por ejemplo, anfotericina B y 5 fluorocitosina en las meningitis por *Criptococcus neoformans*. La anfotericina B como monoterapia requiere 10 semanas de tratamiento y es muy tóxica, con fluorocitosina sola se produce rápida resistencia a este fármaco.

Mecanismos básicos de actividad sinérgica de los antimicrobianos. En ocasiones, al asociar 2 antimicrobianos se logra un efecto significativamente mayor que la suma de los efectos de cada medicamento, esto puede deberse a:

1. Un aumento de la permeabilidad de la pared bacteriana, provocado por la acción de uno de los antimicrobianos que facilita el acceso del otro al interior del germen y acelera la actividad antimicrobiana, por ejemplo, betalactámicos más aminoglucósidos.
2. La inhibición por uno de los antimicrobianos de las enzimas bacterianas capaces de degradar al otro medicamento, por ejemplo, inhibidor de betalactamasas más betalactámico.
3. Un bloqueo simultáneo de pasos sucesivos en una secuencia metabólica del microorganismo por los 2 compuestos:
   a) Sobre la síntesis de ácidos nucleicos: sulfonamidas más trimetoprima.
   b) Sobre la síntesis proteica: macrólidos más tetraciclinas.

Mecanismos básicos de actividad antagónica de los antimicrobianos:

1. Si por definición las drogas bactericidas requieren del crecimiento bacteriano para ejercer su acción y las bacteriostáticas lo inhiben, si se asocian se comportan de forma antagónica, sobre todo cuando ambas se administran en dosis mínimas, a veces esto ha ocurrido *in vitro* y no *in vivo*, lo que puede deberse a que el antimicrobiano bacteriostático se comporte como bactericida para el agente causal, además de la contribución inmunológica del enfermo.
2. Cuando se combina un inductor de betalactamasas como los carbapenémicos o la cefoxitina con un antimicrobiano lábil a la enzima, se produce una inactivación rápida *in vitro* e *in vivo* de cefalosporinas de 3ra. generación si se utilizan para tratar infecciones por *Pseudomonas* spp., *Serratia marcesens*, *Enterobacter aerogenes* y *Citrobacter* spp.

Huésped o paciente

Localización de la infección. Generalmente, en los tejidos accesibles y bien perfundidos como pulmón, riñón e hígado se obtienen concentraciones hísticas mayores y en los que son poco accesibles como ojo, hueso, meninges (SNC) puede ser necesaria la instilación local, además de la administración sistémica. La vancomicina, gentamicina y anfotericina B se utilizan por vía intratecal en el tratamiento de las menigoencefalitis.

No obstante, aun cuando se hayan logrado concentraciones plasmáticas efectivas, el deterioro de la circulación o la isquemia pueden afectar la llegada del antimicrobiano al foco, por ejemplo, diabéticos, *shock*, escaras, trastornos circulatorios, etc.

Como se observa en la tabla 12.5 no todos los antimicrobianos alcanzan niveles terapéuticos en el sistema nervioso central. La inflamación meníngea puede incrementar las concentraciones del fármaco a este nivel, incluso para los aminoglucósidos, pero en este caso los niveles alcanzados son inadecuados para las *Pseudomonas* y limítrofes para las enterobacterias. La eficacia no solo depende de la concentración en el líquido cefalorraquídeo; las sulfonamidas alcanzan niveles adecuados, sin embargo, la mayoría de las cepas del meningococo son resistentes a estos antimicrobianos.

Tabla 12.5. Concentraciones terapéuticas de antimicrobianos en el líquido cefalorraquídeo

Buena	Aciclovir, amoxicilina, ampicilina, carbapenémicos, carbenicilina, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, ciprofloxacina, cloranfenicol etambutol, fluconazol, fluorocistocina, fosfomicina, isoniacida, metronidazol, penicilina G; piperacilina, piracinamida, rifampicina, sulfonamidas, ticarcilina, trimetoprima
Regular	Astreonam, cefoxitina, doxiciclina, meticilina, sulbactam
Escasa o nula	Aminoglucósidos, anfotericina B, ácido clavulámico, cefalosporinas de 1ra. y 2da. generación, ketoconazol, lincosamidas, macrólidos, polipéptidos, tetraciclinas, vancomicina.

Condiciones del foco. La presencia de pus, el medio ácido o hipóxico puede favorecer la inactivación del antimicrobiano como ocurre con los aminoglucósidos y glicopéptidos. Sin embargo, las tetraciclinas y la nitrofurantoína son más activas en medio ácido.

Un cuerpo extraño, ya sea una articulación artificial o prótesis en válvulas cardíacas o una sonda uretral permanente, o el paciente con litiasis biliar o renal, puede

interferir con la acción antimicrobiana, pues los microorganismos se acumulan en su superficie y se cubren de una capa de glicocáliz que los protege del antimicrobiano y de los leucocitos, lo cual ocasionan recaídas que solo se resuelven con la remoción del material extraño.

Problemas terapéuticos especiales:

1. Fisiológicos
   a) Edad. En los niños no solo se usan dosis menores que en el adulto, además hay antimicrobianos que no se pueden usar, por ejemplo, las sulfonamidas, responsables de la aparición de *kernicterus*, y el cloranfenicol que puede provocar el llamado síndrome gris en el recién nacido. Las tetraciclinas en menores de 13 años causan alteraciones en la coloración de los dientes. Otros como las quinolonas deben usarse en situaciones donde el beneficio supere la posibilidad del riesgo de padecer artropatía observada en estudios preclínicos. En los ancianos hay que hacer ajuste de dosis porque disminuye el aclaramiento de muchos medicamentos.
   b) Gestación. El riesgo para el feto o el lactante debe ser cuidadosamente analizado, solo deben indicarse los que son seguros o inocuos (tabla 12.6).

Tabla 12.6. Seguridad y riesgo de los antimicrobianos en el embarazo

A	Amoxicilina, ampicilina, carbenicilina, cefalexina, cefalotina, cefoxitina, cloranfenicol,[1] eriromicina, fenoximetilpenicilina, isoniacida, penicilina G
B	Azitromicina, azlocilina, aztreonam, ciprofloxacina,[2] claritromicina, lincosamidas, metronidazol,[3] piperacilina, ticarcilina, vancomicina
C	Aciclovir, amantadina, cotrimoxazol, dapsone, ketoconazol, nitrofurantoína, pirimetamina,[4] rifampicina, sulfonamidas[5]
D	Aminoglucósidos, cloroquina, tetraciclinas

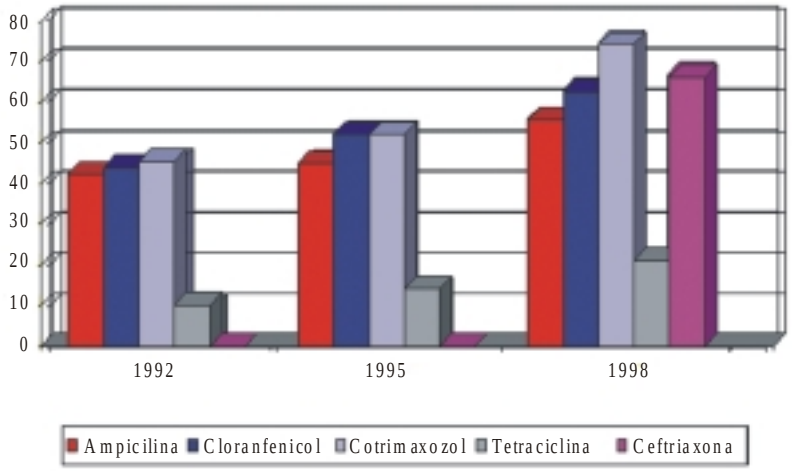
Leyenda: A: Se consideran seguros. B: Aparentemente seguros (usados en un número limitado de gestantes). C: Provocan alteraciones por sus acciones farmacológicas sin ser teratógenos. D: Primariamente teratógenos.

[1] Síndrome gris a término.
[2] Riesgo de artropatía.
[3 y 4] No usar en el 1er. trimestre.
[5] Kernícterus a término.

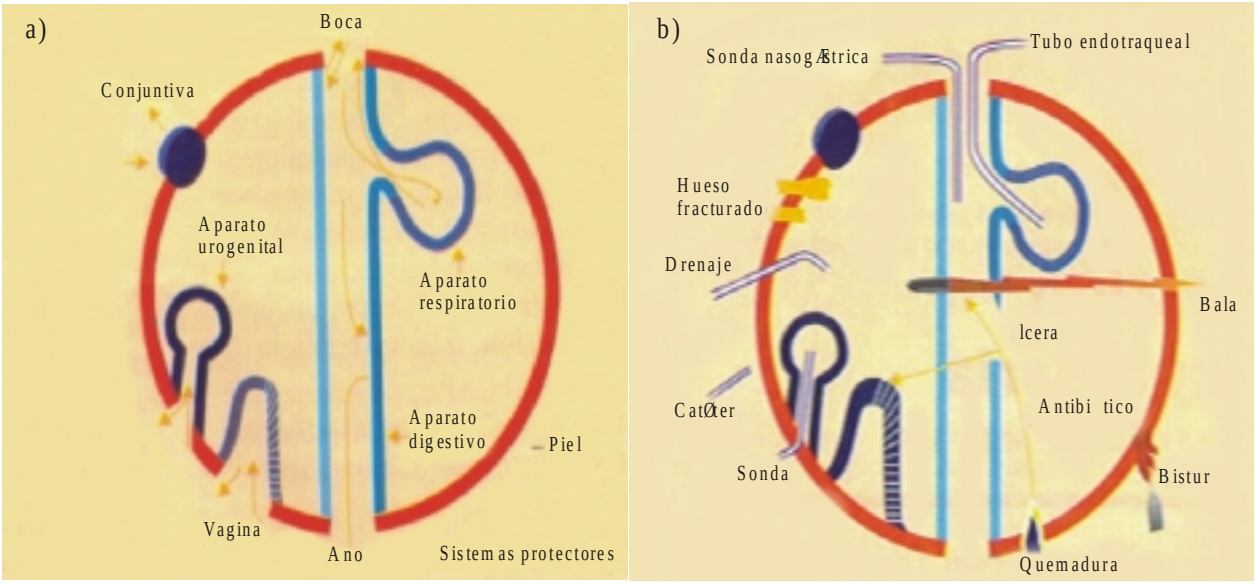
2. Patológicos
   a) Ambiente o lugar donde se adquirió la infección: extrahospitalaria o comunitaria e intrahospitalaria o nosocomial. No es igual adquirir una infección en la comunidad, en un paseo por el campo, en el ascensor o el ómnibus, que en el hospital. El hospital y en especial los servicios cerrados como las unidades de cuidados intensivos pueden ser sitios peligrosos, allí no solo abundan los gérmenes sino que estos tienen mayor resistencia a los antimicrobianos (Fig. 12.8).
   Además de que la susceptibilidad del huésped está aumentada porque los mecanismos protectores o barreras defensivas en la puerta de entrada de piel y mucosas están alteradas, ya sea como resultado de traumatismos, fracturas, quemaduras o de procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos (agujas, drenajes, suturas, etc.) (Fig. 12. 9).
   Por último en las instituciones hospitalarias el medio de transmisión está garantizado; el más común de persona a persona a través de las manos, el descuido de las normas de asepsia, ropas, instrumentos, soluciones parenterales, aire contaminado y vectores.
   b) Inmunodepresión. Cuando la contribución inmunológica humoral y celular del huésped está deteriorada, el paciente es más susceptible de infectarse y además la evolución suele ser tórpida, por ello, además de prevenir la adquisición de la infección y mejorar las defensas del paciente se deben elegir antimicrobianos bactericidas de amplio espectro como ureidopenicilinas, cefalosporinas de 3ra. y 4ta. generación, monobactámicos, carbapenémicos, quinolonas, vancomicina, antimicóticos y antivirales.
   c) Insuficiencia renal o hepática. La velocidad de eliminación de algunos antimicrobianos disminuye en los ancianos y en pacientes con insuficiencia renal crónica; en esos casos debe hacerse ajuste de dosis, para ello, primero es necesario calcular el aclaramiento de creatinina (Cls), ya sea por fórmulas o normogramas. El Cls es el volumen de plasma que es "aclarado", en este caso de la creatinina (Cs) por unidad de tiempo y es un indicador confiable de la eficiencia del funcionamiento renal. En los pacientes con insuficiencia renal, el Cls se reduce mucho más si la alteración es grave:

$$\text{Cls} = \frac{(140\text{-edad})\ (\text{peso en kg})}{72\text{-Cls (mg x100 mL)}} \times (0{,}85 \text{ en la mujer})$$

   Existen tablas que indican cómo incrementar los intervalos sin cambiar la dosis basados en el Cls. Otra posibilidad sería reducir la dosis sin cambiar los intervalos; en este caso el Cls se expresa en por ciento y se multiplica por la dosis que le corresponde al paciente si no tuviera insuficiencia renal.
   Los fármacos que sufren alteraciones severas de su excreción en la insuficiencia renal son los aminoglucósidos, cefazolina, colistina, fosfomicina, vancomicina, tetraciclinas, etambutol y flucistocina. En estos casos o cuando el antimicrobiano es nefrotóxico, o si tiene un margen estrecho de seguridad, puede considerarse la posibilidad de un fármaco alternativo. En la insuficiencia hepática severa deben modificarse las dosis de cloranfenicol, eritromicina, clindamicina, vancomicina, cefoperazona, isoniacida, piracinamida y rifampicina.



Fuente: Rev Pan Infect 1999:3S1.
Fig. 12.8. Resistencia microbiana por *Haemophilus influenzae* en procesos invasivos.



Fuente: Factores determinantes de la infección. Meakins JL, Puyana JC, 1989.
Fig. 12.9. a) Vías de acceso de los microorganismos al cuerpo humano. b) Alteración de los sistemas protectores que permiten la invasión bacteriana.

d) Otras afecciones. El antecedente de hipersensibilidad debe explorarse, si la reacción fue intensa (anafilaxia) constituye una *contraindicación* para el antimicrobiano que la provocó y todos los que tengan estructura similar, como suele ocurrir con los betalactámicos. Si fue leve, puede valorarse la relación beneficio-riesgo y tomar las precauciones necesarias.
Si un paciente tiene uno o varios factores de riesgo que contribuyen a la toxicidad de un medicamento, deben valorarse cuidadosamente antes de decidir su uso, por ejemplo, evitar los aminoglucósidos en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal, deshidratados, en *shock* o que toman diuréticos. De esta forma, evitamos producir iatrogenia y ahorramos recursos, ya que la atención y la rehabilitación será más rápida y menos costosa.
Los pacientes con antecedentes de epilepsia pueden tener elevada predisposición a las convulsiones por altas dosis de betalactámicos.

Causas comunes de fracaso del tratamiento antimicrobiano

1. Del microorganismo:
   a) Desarrollo de resistencia.
   b) Infección dual al principio (detectar y tratar solo una).

c) Superinfección.
d) Reporte erróneo de la susceptibilidad del microorganismo.

2. Del antimicrobiano:
   a) Selección inadecuada.
   b) Vía de administración y dosis inadecuada.
   c) Nivel en sangre y tejido inadecuado (por mala absorción, inactivación local, etc.).
3. Del paciente:
   a) Abcesos de pus no drenado.
   b) Cuerpo extraño infectado o retenido.
   c) Inmunodeficiencia.

Quimioprofilaxis

Se habla de quimioprofilaxis cuando los antimicrobianos se indican antes de que se manifieste la enfermedad, para prevenir la adquisición y establecimiento de los microorganismos patógenos endógenos o exógenos, es decir, que forman o no parte de la flora normal. En algunas situaciones resulta beneficiosa y su eficacia está comprobada en: los contactos cercanos de pacientes con meningococcia o tuberculosis, los contactos sexuales de gonorrea y sífilis, las personas que viajan a zonas endémicas de paludismo, los pacientes con riesgo de endocarditis, las exacerbaciones de bronquitis crónicas, las mujeres con más de 3 episodios anuales de infecciones genitourinarias y durante la fase neutropénica del transplante de médula ósea.

En cirugía se aplica en el período perioperatorio para prevenir las complicaciones posquirúrgicas, cuando el riesgo de infección en la incisión bajo condiciones óptimas es mayor del 5 %, ya sea porque implica sección de la mucosa respiratoria, gastrointestinal o del tracto genitourinario. También se indica en otras intervenciones consideradas limpias, como en cirugía cardiovascular u ortopédica, donde si se produce una infección, esta puede ser letal o severa.

El objetivo de la quimioprofilaxis en cirugía es garantizar niveles hísticos adecuados del medicamento antes de la posible contaminación, para prevenir las complicaciones infecciosas inherentes a la intervención (Fig. 12.10). Para lograrlo se indica un antimicrobiano bactericida por el tiempo más breve posible, se recomienda administrar 2 h antes y repetir la dosis entre 12 y 24 h después de la intervención. Hay evidencias de beneficios máximos con una sola dosis preoperatoria, aunque esto depende de la duración de la intervención y de la farmacocinética del medicamento usado.

La quimioprofilaxis no está indicada en:

1. Infecciones virales agudas (excepto en epidemias de influenza).
2. Exacerbaciones del asma bronquial.
3. Pacientes con alteración de las defensas por diabetes mellitus.
4. Enfermos con terapia esteroidea.
5. Pacientes comatosos.
6. Pacientes con cateterismo, sonda vesical o instrumentación en la unidad de cuidados intensivos.
7. Cirugía limpia.

Probióticos

Los efectos benéficos de la microbiótica intestinal están demostrados, no solo protegen las enzimas digestivas y ejercen un efecto trófico sobre esta; además, impiden la

Fuente: *Antimicrobial prophylaxis in surgery.* Geroulanos MD, 1983:113.
Fig. 12.10. Antibioticoterapia perioperatoria. El uso perioperatorio, cuando está indicado, puede prevenir las complicaciones infecciosas, pero pierde eficacia si no se cumplen las medidas de asepsia y antisepsia o cuando la técnica quirúrgica es deficiente.

multiplicación de gérmenes patógenos, modulan la acción de las toxinas y ejercen un efecto inmunoestimulante.

El concepto de probióticos es muy antiguo, el uso de la fermentación como tratamiento fue descrito desde los tiempos bíblicos, se retomó a principios del siglo xx y se revitaliza en la década del 90.

Los probióticos se definen como microorganismos que estimulan las funciones protectoras del tracto digestivo, que han sido afectadas como consecuencia de la acción de los antimicrobianos, cambios en la alimentación o el estrés. Son importantes aliados en el tratamiento preventivo y terapéutico de las diarreas aguda y crónica, lo que ha demostrado que se pueden emplear microorganismos para luchar contra microorganismos.

En la actualidad se dispone de preparados en gránulos o cápsulas. De acuerdo con los trabajos reportados en la literatura, las bacterias lácticas como el *Lactobacillus* spp. y las levaduras *Saccharomyces boulardii* son los más prometedores en cuanto a eficacia y seguridad. En infecciones digestivas el tratamiento con microorganismos y no con antimicrobianos, no solo es más lógico sino que puede ofrecer más beneficios.

Políticas de antimicrobianos

El uso de los antimicrobianos debe ser científico y racional, es decir responsable, el personal médico desempeña una función importante con sus conocimientos y su experiencia. Sin embargo, su aplicación no carece de problemas, se han realizado numerosos estudios de utilización de antimicrobianos que han detectado diferencias en el consumo por países, regiones e instituciones y deficiencias relacionadas con su prescripción como:

1. Utilización excesiva.
2. Selección inadecuada.
3. Dosis, tiempo y vía de administración incorrectas.
4. Aparición de efectos adversos evitables.
5. Combinaciones inapropiadas.
6. Desconocimiento de los patrones de resistencia.
7. Escasa o nula utilización de procedimientos para controlar su eficacia.

Las tendencias de prescripción y consumo pueden estar influidas por muchos factores como las preferencias del médico, disponibilidad de medicamentos e incluso propaganda de la industria farmacéutica.

En muchos países se han aplicado políticas farmacéuticas nacionales con el objetivo de garantizar la calidad de la atención médica, haciendo un uso óptimo de los recursos, las *políticas de antimicrobianos* son parte de ellas. Aunque pueda parecer paradójico, los primeros en preocuparse por esta actividad fueron los países desarrollados que poseen amplios recursos, de ahí que su extensión está más que justificada a los que están en vías de desarrollo.

Conceptualmente el término política en una de sus acepciones significa “arte de conducir un asunto para alcanzar un fin”, desde el punto de vista de los antimicrobianos se define como “el conjunto de actividades o tareas realizadas por un grupo multidisciplinario de profesionales, con el objetivo de lograr el uso racional de estos medicamentos en una institución y, por lo tanto, contribuir a reducir la resistencia bacteriana”

La tarea más difícil para implantar una *política de antimicrobianos* es sensibilizar al personal médico de su necesidad. La tarea más importante para comenzarla es obtener los mapas microbiológicos, se trata de un informe de los niveles de resistencia de la institución. Otras actividades no menos importantes son la creación de un grupo técnico asesor, la categorización de los antimicrobianos en *no controlados, semicontrolados y restringidos o de reserva.* Se deben elaborar guías internas o de tratamientos por afecciones (elección y alternativas) en cada servicio, que pueden coincidir o no con los que aparecen en la literatura y que no son estáticas porque dependen de la situación de la resistencia bacteriana de ese lugar y en ese momento. Por último, es necesario aplicar planes educacionales y realizar el control de su ejecución.

Los antimicrobianos son un recurso al que se debe acudir solo cuando son realmente necesarios. La estrategia presente y futura para enfrentar la inmensa versatilidad de las bacterias en su afán de sobrevivir, no puede descansar únicamente en el ingenio de los investigadores para crear antimicrobianos superiores, también se deben usar de manera correcta y adoptar las medidas que eviten la transmisión de microorganismos multirresistentes.

Bibliografía

Cabrera LN, Peña MM, Cires MP, Acosta GJ. Comportamiento de la resistencia *in vitro* después de aplicar una política de antimicrobianos. Rev Cubana Hig Epidem 1993; 31(2):100-8.

Finch R, Ball P. Infection Reference Guide: General principles of Chemotherapy. Volumen 3. Ed. Blackwell Science, 1998: 177-85.

Fisby AJ. Introduction on the Use of Antibiotics Guideline. Thomas Jefferson University, 1995 [INTERNET (http:jeffline.tju.edu/cwis/oac/antibiotics-guide/ /into.html)].

García SJ. Criterios para la aplicación de una política de antibióticos en hospitales. Rev Cubana Salud Pública 1991;17 (2): 74-8.

Georgopapadakou NH. Penicillin-binding proteins and bacterial resistance to betalactams. Antimicrob. Agents and Chemotherapy 1993; 3710:2045-53.

Grupo MSD. Fármacos antibacterianos. Merck Sharp & Dohme de España. SA., 2000, [INTERNET (http:www.msd.es/publicaciones/mmerck/MM-13-153.htm)].

Halloway WJ, Palmer D. Clinical applications of a new parenteral antibiotic in the treatment of severe bacterial infections. Am J Med 1996; 24:100(6A):52S-59S.

Hernández-Sampelayo T, Gómez JA, Navarro ML, Cristóbal P. Infección en el paciente pediátrico y neonatal. Medicina 1995; 7(77):3405-19.

Livornese LL, Díaz SC, et al. Hospital adquired infection with vancomycin resistant enterococcus faecium trasmitted by electronic thermometers. Ann Intern Med 1992; 117: 112-6.

Madoff LC, Kasper DI. Introduction to infection disease: host-parasite interaction. En: Harrison TR. Principles of Internal Medicine. 13th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1994:485-9.

Mandell GL. Introducción a las enfermedades microbianas. En: Wyngaarden JB, Smith LIH, Bennet JC (eds). CECIL. Tratado de Medicina Interna. 19ª ed. Vol 2, Part 20, Cap 282. México DF: Interamericana-Mc Graw-Hill, 1994:1823-4.

Mensa PJ et al. Etiología y tratamiento empírico de algunos síndromes de causa infecciosa. En: Guía de la Terapéutica antimicrobiana. 6ta. ed. Capítulo 4. Barcelona: Ed Masson SA, 1996, 327-28.

Murray BE. Can antibiotic resistance be controlled? New England J Medicine 1994; 330(17):1229-30.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Basic Principles of Chemotherapy in Pharmacology. 4ta. ed. Londres: Ed. Churchill Livinston, 1999: 648-63.

Rockefeller University Workshop. Multiple-antibiotic-resitan pathogenic bacteria. New England J Medicine 1994; 330(17): 1247-51.

Rhodes KH, Henry NK. Antibiotic therapy for severe infections in infants and children. Mayo Clin Proc 1992;66:59-68.

Sande MA, Kapusnik-Uner JE, Mandell GL. Agentes anti-microbianos. Consideraciones generales. En: Goodman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8ª ed. Parte XI, Capítulo 44. México DF: Ed. Médica Panamericana, 1993:991-1017.

Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, Sandem. A. Guía Terapéutica Antimicrobiana 26ta. ed. Madrid: Ed. Díaz Santos SA, 1997: 140-43.

Strachan KI. Antibioterapia profiláctica perioperatoria. Acta Med del HHA 1998;8 (1): 105-9.

Vandenplis Y. Mitos y realidades de los probióticos. Rev Enf Infecc Ped 1998;XI (46):184-9.

WHO. Drug Information 1999;13:245-58.

Plantas medicinales y medicamentos herbarios

DR. FRANCISCO J. MORÓN RODRÍGUEZ

El empleo de plantas medicinales y medicamentos herbarios ha tenido un marcado y ascendente auge en el ámbito mundial a partir de que la OMS llamó a introducir recursos medicinales tradicionales en los sistemas de salud en 1977; por esta razón, nos referimos muchas veces en este capítulo a la medicina tradicional (MT), ya que el uso de las plantas es una de las formas de dicha práctica, aunque sin dudas es la más universal, pues aparece en todas las culturas.

Nuestro país ha ido dando pasos en esa dirección, sobre todo desde 1991 cuando se constituye un programa prioritario de gobierno, en el cual el Ministerio de Salud Pública tiene la responsabilidad de su coordinación y ejecución.

Por las razones anteriores, resulta importante que en la formación de los profesionales de la salud se introduzca este amplio tema, que tiene una relevancia especial en farmacología, porque esta rama de las ciencias médicas brinda las bases científicas para que el egresado realice una terapéutica racional, donde incluya las plantas y los fitoterápicos como una opción de tratamiento.

Las plantas medicinales y los medicamentos herbarios constituyen elementos terapéuticos actuales y útiles, sobre todo en la atención primaria; por esa razón, el estudiante debe aprender los principios de la fitoterapia y adquirir habilidades en el análisis crítico de la literatura, para hacer las prescripciones más racionales, considerando las relaciones beneficio/riesgo y beneficio/costo en cada paciente.

Medicina tradicional y Organización Mundial para la Salud

No es posible tratar este tema sin mencionar brevemente el papel de este organismo internacional del Sistema de Naciones Unidas en el impulso a la utilización de recursos de la MT en los sistemas de salud.

El primer paso relevante fue la Reunión sobre Promoción y Desarrollo de la Medicina Tradicional que se celebró en Ginebra, del 28 de noviembre al 2 de diciembre de 1977, con el auspicio de la OMS. En ella, los participantes destacaron el interés que esta medicina tenía y de igual forma se manifestó la Trigésima Asamblea Mundial de la Salud, donde fue aprobada la resolución WHA 30,49 sobre este tema por los representantes de los países miembros en el propio año.

El foro de expertos, que representaban los principales sistemas de medicinas tradicionales en el mundo, en la mencionada reunión, tenía como meta presentar un programa para promoverlas y desarrollarlas en los estados que participan en la OMS. Al examinar el tema atendieron a los aspectos siguientes:

1. Medicina tradicional y atención de salud.
2. Razones que justifican la promoción de la MT.
3. Uso de la MT en los sistemas nacionales de salud (SNS).
4. Integración de la MT y la Medicina Moderna.
5. Formación de personal en MT.
6. Fomento y desarrollo de las investigaciones sobre MT.

A continuación presentamos una síntesis de los anteriores aspectos considerados esenciales en el Programa de Medicina Tradicional de la OMS.

Medicina tradicional y atención de salud

Medicina tradicional es el conjunto de todos los medicamentos y prácticas, sean susceptibles de explicación o no, utilizados para prevenir, diagnosticar y eliminar los desequilibrios físicos, mentales y sociales, exclusivamente sobre las bases de las experiencias y las observaciones prácticas transmitidas sucesivamente de una generación a otra, de manera verbal o por escrito. También puede considerarse como una amalgama constituida por una práctica médica activa y la experiencia ancestral.

De las 2 definiciones enunciadas podemos percatarnos fácilmente de lo amplio que resulta el concepto de medicina tradicional, pero es importante saber distinguir lo que es

tradicional de aquello que realmente no lo es y, por tanto, carece del aval que el uso empírico durante muchas generaciones le otorga.

La reunión antes mencionada, consideró a toda medicina como moderna (con independencia del tiempo, el lugar y la cultura en que se practique) en la medida en que esté bien orientada hacia el logro del objetivo común que es la asistencia sanitaria. En mi opinión, este enfoque conduce a eliminar la falsa separación entre MT y la llamada académica, ortodoxa, alopática, occidental o moderna, porque es incuestionable que esta última tiene sus orígenes en la primera (ver capítulo 1); además, favorece la síntesis de ambas en los sistemas de salud y esclarece la aparente contradicción filosófica donde la predecesora y su sucesora se niegan mutuamente de manera dialéctica.

Las diferencias entre los sistemas de medicinas provienen de las culturas de los pueblos donde se desarrollan y practican, por eso no es correcto hablar de la MT como si fuera única, por el contrario debemos referirnos a medicinas tradicionales, o mejor a sistemas médicos tradicionales; porque en nuestra medicina académica se presentan claros matices en relación con cada cultura que analicemos. Lo opuesto contradiría que la medicina es una ciencia biopsicosocial y caeríamos en un enfoque biologicista, muy limitado para nuestros tiempos, y de la concepción integrativa de la salud pública cubana.

La MT tiende a ser considerada frecuentemente por el personal profesional de la salud de una manera peyorativa que está motivada, en buena medida, por el normal rechazo a lo desconocido.

Tanto los países en desarrollo como los desarrollados se han interesado en aprovechar sus recursos tradicionales para aplicarlos en los programas nacionales de salud. Los países en desarrollo hacen uso de estas posibilidades en la atención primaria y han comenzado a introducir sistemas y procederes alternativos de salud en los planes de estudios en las facultades de ciencias médicas en los últimos años de los 90 del pasado siglo.

Razones que justifican la promoción de la medicina tradicional

La MT es un sistema emanado de los pueblos y, por consiguiente, bien aceptado como parte de sus culturas. La OMS la consideró un medio factible para contribuir al logro, no alcanzado, del objetivo de tener en el año 2000 una cobertura total de la población mundial con métodos de atención sanitaria aceptables, seguros y económicamente asequibles. Muchos estamos convencidos de que este propósito resultará inalcanzable para muchos países con sus economías empobrecidas, sometidos a las demandas neoliberales y con gobiernos que carecen de un programa político donde la salud pública sea una verdadera prioridad.

Entre los argumentos que favorecen el uso de la MT y otras alternativas por la población, incluso la de países desarrollados se indican:

1. Rechazo a tratamientos modernos cuando el pronóstico es desfavorable.
2. Experiencias exitosas previas del paciente, familiares o amigos con tratamientos tradicionales.
3. Deficiencias de la medicina académica (despersonalización, costo elevado, inaccesibilidad, desinterés o incompetencia médica).
4. Cultura.

Las 3 ventajas más reconocidas de la MT son:

1. Resultados efectivos científicamente comprobados.
2. Poco costo.
3. Coadyuvar en el tratamiento de pacientes con enfermedades crónicas o terminales que no responden a la terapéutica moderna.

Por supuesto, no todo tiene que ser bueno, con la MT al igual que ocurre con los medicamentos de síntesis y otros procederes terapéuticos actuales, si no se emplea racionalmente pueden presentarse desventajas como:

1. Retardar el uso de otros procederes más eficaces para el tratamiento.
2. Provocar efectos indeseables y otros daños por el empleo inadecuado.
3. Elevar los costos de los tratamientos en algunos casos.
4. Propiciar fraudes.

Los 2 primeros están muy relacionados con el empleo inadecuado y es válido tanto para la MT como para la académica. En ambos casos depende, en gran medida, de la capacitación del terapeuta y de su aptitud para el desempeño profesional.

Los costos de productos naturales y medicamentos herbarios, en sociedades donde la medicina privada es ejercida, pueden muchas veces superar los precios de los medicamentos sintéticos, pues constituyen una moda y, por tanto, hay una creciente demanda de estos recursos; no debe excluirse el incremento del costo cuando se hacen indicaciones inapropiadas o inefectivas al paciente y se tarda más su recuperación, lo cual es válido para ambas terapéuticas.

El último aspecto tiene estrecha relación con actitudes fraudulentas comerciales de diversos tipos (no ser el producto declarado, adulteraciones de la calidad, carencia de efectividad, etc.), así, un estudio del Congreso de los Estados Unidos de América, en 1984, estimaba que este concepto podría superar los 10 billones de dólares norteamericanos. La falta de reglamentos en muchos países para el registro, la ausencia de uniformidad de los requisitos para otorgar esos permisos de comercialización y el subterfugio de legalizarlos como no medicamentos en formas de complementos dietéticos u otras, para después ofrecerlo al consumidor con indicaciones terapéuticas, dosis y propagandas que muestran resultados milagrosos, propician sin dudas el fraude.

Uso de la medicina tradicional en los sistemas nacionales de salud

Su desarrollo se plantea sobre 3 vías principales que son: evaluación, integración y formación de personal.

Evaluación de las prácticas y remedios tradicionales. La OMS considera esencial separar el mito de la realidad, que están estrechamente relacionados en MT, ser capaces de distinguir las prácticas y remedios válidos de los ineficaces o peligrosos al igual que en la medicina moderna. En consecuencia, la OMS promueve esta actividad mediante métodos adecuados que garanticen los principios de: *seguridad, eficacia y calidad.*

Internacionalmente no hay uniformidad de criterio sobre los requisitos que deben cumplirse para garantizar esos 3 importantes principios. Existen diversos estudios que deben cumplimentarse para desarrollar y utilizar en seres humanos un nuevo medicamento (ver capítulo 2), sin dudas no se puede exigir lo mismo a una nueva molécula sintetizada y que nunca el hombre ha estado expuesta a ella, con total desconocimiento de sus acciones y efectos adversos, que a la parte de una planta medicinal en su forma tradicional de administración por muchos siglos y tal vez empleada en múltiples países, como el té de hoja de guayaba para la diarrea en nuestra región. Lo anterior confiere, sin dudas, un aval de seguridad y eficacia, si las numerosas generaciones que la han empleado hubieran observado efectos adversos o carencia de eficacia, sin dudas habrían discontinuado su empleo.

Sin embargo, no podemos limitar a la sabiduría popular la seguridad y la eficacia porque cada parte de una planta tiene numerosas sustancias con actividad biológica y capaces potencialmente de producir cualquier efecto indeseable, muchos de los cuales pueden pasar inadvertidos fuera de una investigación adecuadamente diseñada como: actividad genotóxica, cancerígena o hepatotoxicidad. La población podría detectar aquellas que tengan frecuencias de aparición altas y de aparición aguda, muy próximas a la administración del remedio tradicional, pero las que se presenten de manera tardía podrían pasar inadvertidas al observador no entrenado. Hay una errónea frase popular que dice, refiriéndose a los remedios tradicionales: "si no te hace bien, no te hace mal"; en realidad debería ser: "si no te hace bien, te podría hacer daño" (tablas 13. 1 y 13.2).

Integración de la MT y los sistemas de salud nacionales. Este proceso se ha realizado de 2 formas fundamentales según la OMS:

1. La síntesis de las MT y moderna, por ejemplo en la República Popular China y de Vietnam, que incorporan elementos tradicionales (acupuntura, moxibustión, masaje, medicina herbaria) a los planes de estudios.
2. El desarrollo separado, paralelo, de ambas medicinas como en Birmania, India y Nigeria.

La OMS recomienda en los países interesados, basados en la experiencia de la primera forma, *a introducir elementos tradicionales de utilidad comprobada en sus sistemas de salud, particularmente en atención primaria.*

Tabla 13.1. Interacciones clínicas de medicamentos herbarios con fármacos

Especie	Fármaco	Riesgo potencial
Echinacea spp. (administrada por más de 8 semanas)	Esteroides anabólicos Ketoconazol Metrotexato	Hepatotoxicidad
Echinacea spp. (inmunoestimulante)	Inmunosupresores (corticosteroides, ciclosporina)	Antagonismo
Allium sativum L. (ajo)	Warfarina	Alteración del tiempo de sangramiento
Zingiber officinale Roscoe (jengibre)	Warfarina	Alteración del tiempo de sangramiento
Panax ginseng C.A. Meyer	Warfarina	Alteración del tiempo de sangramiento
Valeriana officinalis L. (valeriana)	Barbitúricos	Aditivo, sedación
Hypericum perforatum L. (hierba de San Juan)	Sales de hierro orales	Disminución de absorción del hierro por el ácido tánico que contiene la planta
Capsicum frutescens L. (ají picante)	IECA Teofilina	Tos Aumento de la biodisponibilidad del fármaco
Momordica charantia L. (cundeamor)	Clorpropamida	Hipoglicemia
Tamarindus indica L. (tamarindo)	Aspirina, cloroquina	Aumento de la biodisponibilidad de los fármacos
Carica papaya L. (fruta bomba o papaya)	Warfarina	Aumenta el tiempo de sangramiento

Nota: La tabla muestra diversos ejemplos de interacciones conocidas entre especies medicinales y fármacos.

Tabla 13.2. Plantas con eficacia clínica establecida mediante estudios de metaanálisis

Especie	Uso	Número de ensayos clínicos publicados	Número de pacientes
Hypericum perforatum L. (hierba de San Juan)	Depresión ligera o moderada	23	1 757
Ginko biloba L.	Retardo del curso clínico de la demencia	9	1 497
Serenoa repens (W. Bartram) Small	Hipertrofia benigna de la próstata	18	2 939
Aesculus hippocastanum L.	Insuficiencia venosa crónica	5	1 083

Nota: El uso de metaanálisis para validar clínicamente la efectividad y seguridad de medicamentos herbarios tiene marcado interés en la actualidad porque muchos de los ensayos clínicos publicados se han hecho con muestras pequeñas y no permiten llegar a conclusiones.

Formación de personal. La OMS sugiere que para realizar la capacitación es necesario:

1. Incorporar en los estudios de los trabajadores habituales de la salud, algunos remedios y prácticas, cuya inocuidad y efectividad se hayan evaluado y comprobado científicamente.
2. Normalizar las dosis de extractos de plantas utilizadas en medicina tradicional y en atención primaria de salud. Esto incluye la inspección de la calidad de los medicamentos mediante la selección de los mejores métodos para valorar y estandarizar los extractos de plantas medicinales (cromatografía en capa delgada, gaseosa, líquida o métodos biológicos).

Con lo anterior se mejora la efectividad terapéutica y aumenta la relativa inocuidad de las plantas y sus medicamentos herbarios, cuyos agentes farmacológicamente activos pueden causar efectos adversos.

Fomento y desarrollo de las investigaciones

La OMS recomienda que las prioridades de las investigaciones para desarrollar la MT deben establecerse en cada país y sus objetivos principales deben ser evaluar la *seguridad, efectividad y calidad* de las preparaciones con plantas medicinales tradicionales y otros procederes como la acupuntura.

Al evaluarse el Programa de Medicina Tradicional de la OMS en 1990, los participantes consideraron importantes los progresos realizados y orientaron la labor futura hacia las actividades destinadas a desarrollar políticas nacionales con una particular indicación de las plantas medicinales y la acupuntura.

Situación internacional

Tanto en los países en vías de desarrollo como en los más industrializados se ha producido un aumento del uso de la Medicina Tradicional y Natural (MTN) que tiende a denominarse principalmente como **medicina complementaria**; aunque ha tenido otros nombres como son alternativa, no-ortodoxa y holística. Ante este auge, muchas universidades han establecido cátedras u otras formas organizativas para el estudio de la MTN, y su introducción en los programas de las carreras es creciente en los últimos años.

Hay estudios que han demostrado que alrededor de la mitad de la población en las naciones industrializadas usa regularmente medicina complementaria. Por solo citar un país de ejemplo, ofreceremos algunos datos de los EE.UU. que tiene la mayor economía de nuestro continente:

1. En 1998, se determinó que el 40 % de los estadounidenses empleaban estos recursos, principalmente plantas medicinales, acupuntura y magnetoterapia, lo que representó un incremento del 50 % en relación con 1990. El mercado, gasto de los consumidores de plantas medicinales comercializadas como suplementos herbarios, fue estimado en 4 billones de dólares (USD) anuales. Un hecho interesante que demuestra que no son las personas de bajos ingresos o escolaridad las que más tienden a usar recursos tradicionales está dado porque en ese estudio encontraron que el estrato que más los empleaba estaba formado por mujeres blancas, relativamente jóvenes, universitarias y con ingresos superiores a los 50 000 USD cada año.
2. El 64 % de las escuelas de medicina en las universidades de EE.UU. brindaban cursos electivos o regulares sobre diferentes formas de MTN a sus estudiantes en el curso 1997-1998.
3. En 1999 fue creado en esa nación el *National Center for Complementary and Alternative Medicine*, con un presupuesto inicial de 50 millones USD anuales, para coordinar e impulsar la investigación-desarrollo en el tema.

Podemos citar ejemplos similares en otras regiones. En los países latinoamericanos y en especial los que tienen costas al Caribe, sean insulares o no, también han ido de manera creciente incorporando procederes de MTN y de

plantas medicinales. Sin embargo, aún la aprobación oficial de uso no se ha hecho en muchos casos.

Como proyectos internacionales se destacan en las investigaciones sobre plantas medicinales: el Subprograma de Química-Fina Farmacéutica del Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología, así como la importante actividad que desarrolla el Programa de Investigación Aplicada de Plantas Medicinales Caribeñas (TRAMIL) que ha identificado las especies que significativamente emplea la población en países de la región, ha realizado estudios de validación en su red de expertos, la publicación de una Farmacopea Vegetal Caribeña y hace una importante labor de difusión de las especies que se deben recomendar para la solución de problemas de salud en el nivel primario en universidades médicas y para la población en general. Cuba participa activamente en ambos grupos y existen muchas plantas comunes, por lo que buena parte de las especies empleadas en el SNS nuestro se encuentra en sitios tan vecinos como Haití y República Dominicana o algo más distantes como Brasil. Esta cooperación, sin dudas, permite reforzar los estudios para validar la seguridad y eficacia de nuestra flora medicinal.

Principales características de la medicina tradicional y de las plantas medicinales relacionadas con el sistema de salud en Cuba

Hemos brindado una idea resumida sobre este asunto en el ámbito internacional y es importante precisar algunas características sobre nuestro país:

1. La MT que llega a nuestros días tiene relativamente sus orígenes bastante recientes. La conquista española, en 1492, hace que la población aborigen se reduzca en un período muy breve, se produce una fuerte inmigración desde la Metrópolis y de mano de obra esclava africana, seguida después por los colonos chinos y yucatecos en condiciones neoesclavistas.
2. La MT, conformada por esa mezcla cultural, fue el sistema de salud al cual tenía acceso fácil la población mayoritaria, de escasos recursos económicos, durante la etapa colonial y de la República mediatizada que le continuó. El curandero, el yerbero y la comadrona constituían nuestros médicos tradicionales, como en la actualidad permanecen muy vigentes en América Latina.
3. El Triunfo Revolucionario del 1ro. de enero de 1959 y el desarrollo socialista ulterior permitieron, desde muy temprano, comenzar el desarrollo de un sistema nacional de salud único, gratuito y accesible para todos, con carácter eminentemente preventivo. En estos años, de manera sostenida se ha perfeccionado la calidad y cobertura de sus servicios asistenciales desde la atención primaria hasta la más especializada:
   - Los medicamentos gratuitos para todos los pacientes ingresados y para los externos, en determinados programas de salud, así como los bajos precios subvencionados por el estado cubano (tanto los de producción nacional como los importados) también han sido una característica de estos años.
   - Lo anterior permitió a nuestro pueblo poder acudir masivamente a los servicios médicos y cumplir sus prescripciones; propició una reducción marcada de la importancia de yerberos y curanderos, así como llevó a la extinción de la partera como promotores para resolver sus problemas de salud.
   - El empleo de la MT y de las plantas medicinales, en particular, quedaron limitados al uso popular y estuvieron ausentes en los programas de la educación media y superior en ciencias médicas, y su uso por los profesionales de la salud fue minimizado, que es una tendencia similar a la presentada en occidente. La encuesta realizada por los grupos juveniles de investigación "Juan Tomás Roig" en el primer lustro de los 80 demostró que apenas el 1 % de las indicaciones de plantas medicinales eran hechas por los facultativos y un porcentaje similar presentaron las farmacias como sitio de adquisición de estos recursos.
4. La investigación de plantas medicinales siempre estuvo presente en la actividad científica nacional, en ella se destacó el Dr. Juan Tomás Roig, de quien es muy conocida su obra *Plantas Medicinales, Aromáticas o Venenosas de Cuba* publicada en 1945; no obstante, la labor científica en general y en esta temática, se incrementó de forma sostenida a partir del Triunfo de la Revolución como parte de una política nacional.
5. Los primeros pasos para desarrollar la MT se comenzaron a dar a inicios de los años 80. Esta etapa está caracterizada por el estudio nacional, antes mencionado, para determinar las plantas medicinales más usadas por la población, y en 1987 se organizó un plan de investigaciones destinado principalmente a valorarlas desde el punto de vista farmacológico y toxicológico.
   Las facultades de ciencias médicas se integraron a esta tarea como una de las líneas de investigaciones priorizadas en el MINSAP y la antigua Academia de Ciencias, hoy Ministerio de Ciencia Tecnología y Medio Ambiente (CITMA).
6. En 1990 comienza un proceso de desarrollo e introducción acelerada de las plantas medicinales, la acupuntura y otros recursos naturales con un enfoque que contempla la investigación, la formación de recursos humanos, la producción y la introducción de estos procederes en la atención médica. Un año más tarde, toda esta actividad constituyó un programa priorizado de gobierno para incorporar la MTN al Sistema Nacional de Salud que ha sido continuamente perfeccionado en estos años.

Podemos citar algunos ejemplos de esta actividad como son:

- Investigaciones: se establece un Plan Nacional de Investigaciones en Plantas Medicinales que comienza su ejecución en 1991. Tiene una concepción integral y multidisciplinaria (Farmacología y Toxicología preclínicas, Fitotecnia, Química Farmacéutica y Ensayos Clínicos) para desarrollar principalmente medicamentos herbarios destinados al SNS. Desde 1997 existe un programa ramal del MINSAP para las investigaciones de MTN.
- Se inició la edición de la serie FITOMED (1991) y de la Revista Cubana de Plantas Medicinales (1996).
- Docencia: cursos de posgrado que se incrementan a partir de 1990, se incorpora en la asignatura Farmacología las plantas medicinales en el curso 1992-1993, comienza una maestría en MTN (1994) y una especialidad en 1995.
- Asistencia médica y producción de fitofármacos: se elabora una guía para la producción de formulaciones dispensariales de plantas y derivados apícolas (1992) y sus indicaciones para la atención primaria.
- Fue creada la Dirección Nacional de Medicina Tradicional y Natural en el MINSAP en 1996.

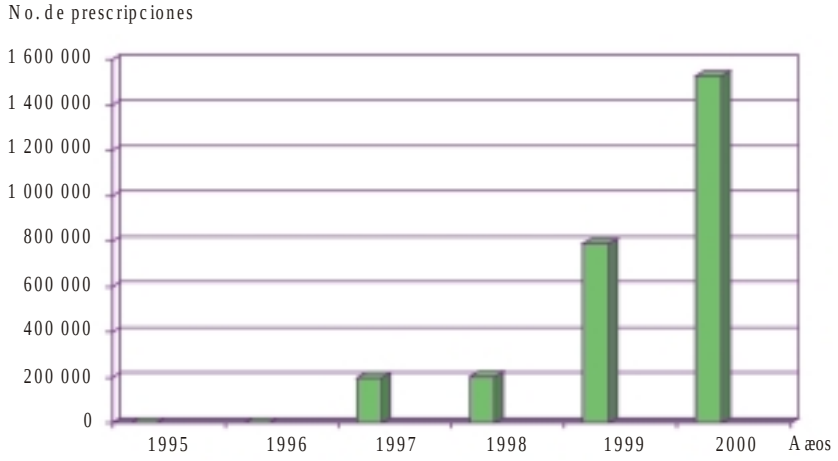
La entrada de la MTN a nuestro sistema de salud fue acelerada por las condiciones impuestas por el denominado Período Especial, pero es oportuno esclarecer que no fue iniciado por este y es criterio de nuestro Ministerio de Salud Pública que no estará restringida al tiempo que dure la situación económica actual del país. Resulta esencial que esta concepción sea conocida por nuestros estudiantes y los profesionales de las ciencias médicas.

Para ilustrar lo señalado anteriormente podemos brindar algunos datos de interés. El 94,2 % de los especialistas en Medicina General Integral, el 95,2 % de los estomatólogos y el 89,8 % de los médicos estaban al menos capacitados con el curso básico de MTN y practicaban esta medicina en todo el país según las estadísticas del año 2000. El 58,5 % de las prescripciones en consultas estomatológicas y el 14,7 % de las consultas médicas en hospitales comprendían fitoterápicos, lo que representa el segundo lugar de los procederes de MTN empleados, solo superado por la acupuntura. La figura 13.1 muestra el incremento de las prescripciones de plantas medicinales en la Ciudad de La Habana.

Principales plantas medicinales y sus usos en el sistema nacional de salud

Cuando se trata sobre el empleo de plantas medicinales, es importante destacar la identificación de la especie que vamos a usar, ya sea a partir de una colecta en un patio o jardín hasta la que nos llega industrialmente. Errores en este requisito pueden determinar que no se observe el efecto deseado, pero también que se puedan producir graves intoxicaciones o muertes.

Popularmente se llaman a las plantas por sus nombres comunes y los médicos tendemos a hacer lo mismo porque es más fácil; sin embargo, el nombre común puede representar más de una especie de plantas, cambia según las regiones de un país y más aún de una nación a otra. Por eso es estrictamente necesario nombrar las plantas por sus nombres botánicos, que son en latín, pero es la garantía de que estamos refiriéndonos en todo momento a una especie definida taxonómicamente.



Fuente: Departamento de Medicina Tradicional y Natural. Dirección Provincial de Salud. Ciudad de La Habana, 2000.
Fig. 13.1. Se observa un incremento de las prescripciones de plantas medicinales en Ciudad de La Habana lo que está en relación con una mayor capacidad de los médicos y estomatólogos, así como de la aceptación por los pacientes.

El nombre botánico o científico en latín tiene 3 partes:

1. El género a que pertenece la especie y se escribe en mayúscula.
2. La especie que aparece en minúscula.
3. Las iniciales o nombre del (o de los) botánico(s) que la clasificaron. Así, *Psidium guajava* L. denomina a la guayaba y significa que es la especie *guajava*, del género *Psidium* y que fue clasificada por Linneo. En cualquier sitio de nuestro planeta, al nombrarla de esta manera, no habrá duda alguna de la especie a que nos referimos; es el primer paso para garantizar la calidad de lo que prescribimos.

La biodiversidad de la flora cubana y las plantas que la población emplea sobrepasa las 400 especies y las potencialmente medicinales alcanzan un millar. Sin embargo, el SNS ha seleccionado un grupo de especies que tiene mayor interés por cumplir con los principios para su uso y existir disponibilidad suficiente, bien sea por cultivo o mediante colecta (tabla 13.3 y Figs.13.2--13.8).

Tabla 13.3. Principales especies medicinales empleadas en el Sistema Nacional de Salud en Cuba

Nombre científico	Nombre común	Parte empleada	Uso
Capsicum frutescens L.	Ají guaguao	Fruto	Antiinflamatorio (revulsivo)
Capsicum annum L.	Ají picante	Fruto	Idem
Allium sativum L.	Ajo	Bulbo	Antibacteriano, antifúngico, hipocolesterolémico y antitrombótico
Ocimum basilicum L.	Albahaca	Follaje	Antiespasmódico
Oriza sativa L.	Arroz	Semilla	Antipruriginoso
Coffea arabica L.	Café	Semilla	Tónico
Cucurbita moschata Duch.	Calabaza	Semilla	Antihelmíntico
Senna fistola L.	Caña fístola	Fruto	Laxante
Cymbopogon citratus (DC.) Staph.	Caña santa	Hoja	Antiespasmódico y antimicrobiano
Cocos nucifera L.	Coco	Jugo o agua del fruto	Diurético
Anethum graveolens L.	Eneldo	Fruto o semilla	Antiespasmódico
Eucaliptus sp.	Eucalipto	Hoja	Antiséptico y antiinflamatorio
Psidium guajava L.	Guayaba	Hoja	Antidiarreico y antiespasmódico
Foeniculum vulgare Mill.	Hinojo	Fruto	Antiespasmódico y carminativo
Zingiber officinale Rosc.	Jengibre	Rizoma	Antiemético (mareo por movimiento) y tónico
Citrus aurantifolia (Christm.) *Swing. var* mexicana	Limón	Hoja y corteza del fruto	Protector pequeños vasos, antiespasmódico, antibacteriano y antifúngico
Citrus aurantium L.	Naranja agria	Idem	Idem
Citrus sinensis (L.) Osbeck	Naranja dulce o de china	Idem	Idem
Plantago major L.	Llantén	Hoja	Antiséptico y antiinflamatorio
Zea mays L.	Maíz	Estilos (pelos)	Diurético
Matricaria recutita L.	Manzanilla	Capítulos florales	Antidiarreico y antiespasmódico, Antimicrobiano y sedante
Ocimum gratissimum L.	Orégano cimarrón	Hoja	Antiespasmódico
Passiflora incarnata L.	Pasiflora	Follaje	Sedante
Rosmarinus officinalis L.	Romero	Follaje	Colerético, hepatoprotector y antiespasmódico
Aloe vera L.	Sábila	Hoja (mesófilo)	Cicatrizante, laxante y antiulceroso
Maranta arundinacea L.	Sagú	Rizoma	Antidiarreico
Salvia officinalis L.	Salvia de Castilla	Hoja	Antiinflamatorio y antimicrobiano
Tamarindus indica L.	Tamarindo	Fruto	Laxante, antiséptico urinario y diurético

Tabla 13.3 (continuación)

Nombre científico	Nombre común	Parte empleada	Uso
Orthosiphon aristatus Blume	Té de riñón	Follaje	Diurético
Justicia pectoralis Jacq.	Tilo	Follaje	Sedante
Melissa officinalis L.	Toronjil	Follaje	Carminativo y antiséptico
Mentha x piperita L.	Toronjil de menta	Follaje	Antiespasmódico, carminativo y antiséptico
Catharanthus roseus (L.) G. Don	Vicaria	Flores (blancas)	Antiséptico ocular
Manihot sculenta Crantz	Yuca	Tubérculo	Antipruriginoso
Indigofera suffruticosa Mill.	Añil cimarrón		Pediculicida
Calendula officinalis L.	Caléndula	Capítulos florales	Antibacteriano y antiinflamatorio
Plectranthus amboinicus (Lour.) Spreng.	Orégano francés	Hoja	Antitusivo y expectorante
Beta vulgaris L.	Remolacha	Rizoma	Tónico

Fuente: FITOMED, MINSAP.

Fuente: Foto de H Joseph. Cortesía de L Robineau. Universidad de Antillas y Guyana/enda-caribe.
Fig. 13.2. *Aloe vera* L.

Formas de administración de las plantas medicinales

Las plantas medicinales, o sus partes, pueden usarse en su forma fresca como tradicionalmente se emplean por la población, siempre que existan criterios que permitan avalar la seguridad, eficacia y calidad. Esta manera de administración no constituye una forma farmacéutica definida y, por lo tanto, no es habitualmente sometida a registro y control por las autoridades reguladoras de medicamentos de cada país. Generalmente se administran en extractos acuosos como decocciones, infusiones o maceraciones, los cuales son aplicados tópicamente cuando se pretenden acciones locales o administrados por vía oral para lograr efectos sistémicos.

La *decocción* se prepara poniendo la parte de la planta (5 g), previamente lavada, en agua (250 mL), se coloca al fuego hasta que alcance la ebullición y se mantiene durante 5 o 10 min. Se retira del fuego, se deja refrescar, se filtra y se administra. Esta forma generalmente se emplea para partes de las plantas que son duras como tallos, cortezas, raíces, semillas, pero que no contienen aceites esenciales como constituyentes activos porque de lo contrario podrían evaporarse durante la cocción; en ese caso, debe hacerse la decocción en un recipiente tapado y no someter al calor por más de 3 min.

La *infusión* es un proceso en el cual se pone a hervir una cantidad de agua similar y cuando esta ha hervido unos 5 min, se retira del fuego, se le añade el material vegetal (lavado), se tapa y se deja refrescar; después se filtra y se administra. Las partes blandas como flores, follaje y especialmente las que contienen aceites esenciales son preparadas de esta manera.

Para la *maceración*, se coloca el material vegetal limpio y preferentemente en pequeños fragmentos en un recipiente y se cubre con agua hervida u otro vehículo con el cual se pretende realizar la extracción. Se mantiene por algunas horas con agitación cada cierto tiempo, se filtra y administra.

Es importante destacar que las preparaciones acuosas tienen poca estabilidad de sus principios activos, lo que se expresa frecuentemente con cambios de color del extracto al pasar algún tiempo, por esa razón deben de consumirse tan pronto como son elaboradas.

Fuente: Foto de H Joseph. Cortesía de L Robineau. Universidad de Antillas y Guyana/enda-caribe.
Fig. 13.3. *Catharanthus roseus* (L.) G. Don.

Fuente: Foto de H Joseph. Cortesía de L Robineau. Universidad de Antillas y Guyana/enda-caribe.
Fig. 13.4. *Indigofera suffruticosa* Mill.

Un medicamento herbario es aquel producto medicinal acabado y etiquetado cuyos ingredientes activos están formados por partes de plantas u otro material vegetal, o combinaciones de estos, en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales. Puede contener excipientes, sustancias que no tienen una acción farmacológica, pero que contribuyen a la elaboración de la forma farmacéutica, y se utilizan para la prevención, diagnóstico o tratamiento. Está caracterizado por el conocimiento de la eficacia y de los riesgos de su uso. Estos medicamentos tienen que cumplir los requisitos de registro que establezca la entidad reguladora de medicamentos que es el CECMED en Cuba.

Hay unas formas farmacéuticas propias de los medicamentos herbarios, que resulta importante definir, y que pueden ser a la vez empleadas como materias primas para la elaboración de preparaciones más complejas de estos; a continuación presentamos las más usuales.

La *droga o droga cruda* es una planta o parte desecada y generalmente fragmentada o pulverizada mediante un proceso controlado y con indicadores de calidad que debe cumplir.

Fuente: Foto de H Joseph. Cortesía de L Robineau. Universidad de Antillas y Guyana/enda-caribe.
Fig. 13.5. *Momordica charantia* L.

Fuente: Foto de H Joseph. Cortesía de L Robineau. Universidad de Antillas y Guyana/enda-caribe.
Fig. 13.6. *Orthosiphon aristatus* Blume.

Fuente: Cortesía de L Robineau. Universidad de Antillas y Guyana/enda-caribe.
Fig. 13.7. *Mentha x piperita* L.

Fig. 13.8. *Psidium guajava* L.

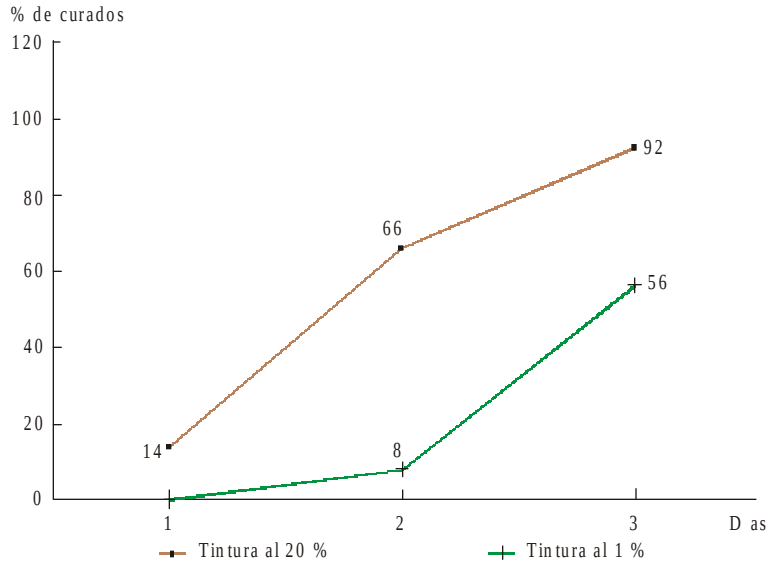


Fig. 13.9. Tintura de *Psidium guajava* 20 %, ensayo clínico, fase II. Se observa un número significativamente mayor de pacientes curados a las 24, 48 y 72 h de evolución de la enfermedad diarreica aguda en adultos.

El *extracto fluido* es un producto líquido, obtenido de una droga, que contiene alcohol (30 a 80 % usualmente) como disolvente y preservativo; elaborado de tal forma que cada mililitro contiene los principios activos de 1 g de la droga.

La *tintura* también es un producto líquido que contiene alcohol, casi siempre más del 50 % en agua, porque los principios se extraen fundamentalmente en la fase etanólica. En su preparación, tienen usualmente no más del 20 % de droga (20 g en 100 mL), ya que los principios poseen una elevada actividad farmacológica. Puede ser elaborada a partir de una *droga* o de un *extracto fluido* (Fig. 13.9).

Los medicamentos herbarios pueden fabricarse en diversas formas farmacéuticas, acordes con las vías de administración para la que se desean, ya sean internas o externas (capítulo 3).

Como fue expuesto, el uso de plantas medicinales y de medicamentos herbarios puede ser útil para solucionar problemas de salud, pero también, como los fármacos de síntesis, deben emplearse racionalmente y valorar la relación entre el beneficio y el riesgo en cada caso. En general, los medicamentos herbarios no deben ser empleados en mujeres embarazadas o que estén con intención de procrear; tampoco son aconsejables durante la lactancia ni en los niños, especialmente los usos internos en menores de 5 años. En estas condiciones especiales se requieren informaciones que habitualmente no están disponibles ni para los fármacos con principios activos bien definidos.

Bibliografía

Akerele O. Programa OMS de medicina tradicional: progresos y perspectivas. Crónicas de la OMS 38(2):83-8,1984.

Berman BM. Teaching complementary medicine offers a way of making teaching more holistic. BMJ 2001;322:212-2 (http://www.bmj.com/cgi/content/full/322/7279/121).

Bodeger G. Lessons on integration from the developing word's experience. BMJ 2001;322:164-6. (http://www.bmj.com/cgi/content/full/322/7279/164).

Ernst E: Herbal medicines: where is the evidence? BMJ 2000;321:395-96 (http://www.bmj.com/cgi/content/full/321/7258//395).

Fugh-Berman A. Herb drug interaction. Lancet 2000;355(Jan 8):134-8.

Medicina Natural y Tradicional en Cuba. Dic. 2000 (www.sld.cu//sistema de salud/metodologica/medicinatradicional)

Morón F, Jardines, JB. La medicina tradicional en las universidades médicas. Rev Cubana Plant Med 1997;2(1):35-41.

Morón F, Sierra P, Villán J, Martínez MJ. Programa de Medicina Tradicional Herbolaria en Cuba. Las Plantas Medicinales en la Terapéutica. Rev Cubana Med Gen Integr 1991;7(3):276-284.

OMS. Medicina tradicional y asistencia sanitaria moderna. Informe del Director General sobre los progresos realizados. Consejo ejecutivo. 87 ma reunión (EB87/11), Ginebra, 31 de octubre de 1990.

OMS. Promoción y desarrollo de la Medicina Tradicional. Serie de Informes Técnicos No. 662. Ginebra, 1978.

Programa Nacional para el Desarrollo y Generalización de la Medicina Tradicional y Natural. MINSAP. 1997-61.

Sierra P, Morón F, Villán J, Martínez MJ. Programa de Medicina Tradicional Herbolaria en Cuba. Rev Cubana Med Gen Integr 1989;5(2):249-253.

Tanne JH. US spends more than L16 bn on alternative remedies. BMJ 1998;317:1408 (http://www.bmj.com/cgi/content/full/317//7170/1408).

Vickers A, Zullman C. ABC of Complementary Medicine: Herbal Medicine. BMJ 1999;319:1050-53 (http://www.bmj.com/cgi/content/ /full/319/7216/1050).