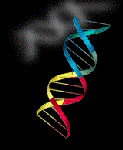
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA.

FACULTAD DE TECNOLOGÍA DE LA SALUD.

FARMACOLOGÍA GENERAL.

PARA EL LICENCIADO EN REHABILITACIÓN.

**(FOLLETO COMPLEMENTARIO)**



**MSc. Evelio Cruz García.**

**P.A.**

**CURSO 2019-2020**

**Farmacología**

**Unidad No I Generalidades de la Farmacología.**

**Sumario**: **1.1 Reseña histórica del desarrollo de la Farmacología. Concepto y Clasificación.**

**1.2. Principales ramas de la Farmacología.**

**1.3. Principales conceptos.**

**1.4. Origen de las drogas: vegetal, animal, mineral.**

Objetivo:

* Explicar de forma breve como surge el desarrollo de la Farmacología.
* Enunciar el concepto de Farmacología, así como su clasificación y las ramas asociadas al estudio de la misma.
* Explicar conceptos más utilizados en Farmacología que faciliten una mayor comprensión.
* Describir el origen de las drogas.

Introducción:

La vida moderna expone a grandes sectores de la población al contacto diario con sustancias que en su mayoría son fármacos. Desde hace muchos años muchas personas consumen medicamentos aun sin estar enfermos, tal es el caso de las vitaminas, analgésicos y anticonceptivos orales por citar algunos ejemplos.

En el entorno social actual, el medicamento se ha convertido en un elemento que ejerce un impacto muy peculiar y es por eso que la farmacología se sitúa en un importante lugar del conocimiento.

Desarrollo:

El uso de sustancias es tan antiguo como el mismo hombre. El hombre primitivo buscaba soluciones apoyándose en el uso de la magia y la experimentación. Desde la Edad de Piedra utilizaban plantas o sustancias animales con fines curativos.

En Mesopotamia grababan escrituras en tablillas de arcillas donde describían el uso de algunas plantas como por ejemplo el tomillo y la adormidera. Mientras que en Egipto la información se acumulaba en papiros y monumentos, siendo el papiro más importante el Ebers, nombre que se le debe a su descubridor y consta con más de 7000 sustancias y 800 formulaciones, en él se describe el hierro con fines terapéuticos, el aceite de resino y el opio.

Más tarde en la cultura grecorromana se utiliza la serpiente como representación del símbolo médico y farmacéutico debido a la leyenda del héroe Gilgamesh. Y desde ya figuras como Hipócrates se atrevían hablar de terapéutica racional.

Los musulmanes fueron los primeros en establecer las primeras boticas y dispensarios médicos, fundaron la primera escuela de farmacia y separaron la práctica médica de la farmacéutica. Ya en Europa, en la ciudad de Florentina, Italia se publica el primer libro que legislaba preparados farmaceuticos y se destaca la figura de Paraselcio quien comprendió que existía una relación entre la cantidad de fármaco y su efecto beneficioso o perjudicial.

En los siglos XVIII y XIX tuvieron lugar, importantes descubrimientos para el mundo de la farmacología. En 1805 se descubre la morfina como hipnoanalgésico y en 1832 el Hidrato de Cloral como hipnótico, la Codeína como antitusígeno en 1833, y el Ácido Acetilsalicílico como antipirético en 1874. Antimicrobianos como el Salvarsán para el tratamiento de la sífilis en 1911, el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1935. En 1922 se descubre la insulina tras el tratamiento con extracto de páncreas logrando su remisión. En la década del 60 de revoluciona al mundo la hormonoterapia con los anticonceptivos orales. En los 80 se describen las características antagonistas del Calcio y su importancia en el tratamiento de la Hipertensión arterial, la angina de pecho, las arritmias cardiacas, y así hasta nuestros días donde nos encontramos en pleno desarrollo de anticuerpos monoclonales y nuevas búsquedas para el tratamiento del cáncer, la inmunodeficiencia y enfermedades infecciosas entre otras y todo esto gracias al desarrollo de la Farmacología.

**¿Qué que estudia la Farmacología?**

La **Farmacología** es la ciencia biológica que estudia las acciones y propiedades de los fármacos en los organismos vivos y se clasifica en: Farmacología experimental y Farmacología clínica. La farmacología experimental comprende el efecto de los fármacos sobre los diferentes sistemas orgánicos de los animales, óseos antes de la aplicación en el ser humano, mientras que la Farmacología clínica se dedica al estudio de estas acciones en el hombre. Por lo tanto, no existe disociación entre la farmacología experimental y la clínica.

**Principales ramas de la farmacología**

1. **Farmacognosia:** Estudia origen, características, composición química de las drogas y sus constituyentes en su estado natural asegurando su identificación. estas drogas no sufren ningún proceso solo recolección y secado.
2. **Farmacodinamia**: Estudia cómo actúa las drogas en el organismo sobre sus procesos fisiológicos y bioquímicos, así como su mecanismo de acción.
3. **Farmacocinética:** Estudia los procesos (absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y excreción o eliminación) y factores que determinan la cantidad de fármaco que debe estar presente en el sitio donde ejerce su acción biológica o terapéutica.
4. **Farmacotécnia:** Estudia la preparación de los medicamentos en formas de presentación adecuadas (Formas farmacéuticas) para ser administradas a los pacientes.
5. **Terapéutica:** es el arte de aplicar los medicamentos y otros medios físicos, dietéticos, y psíquicos al tratamiento de las enfermedades.
6. **Toxicología:** Estudia el origen, acciones, investigación, diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones, se encuentra estrechamente ligada con la medicina legal y la medicina industrial.
7. **Farmacoeconomía:** Aplica el análisis económico al campo de los medicamentos.
8. **Farmacoepidemiología:** Ciencia que estudia el impacto de los medicamentos en poblaciones humanas.
9. **Farmacovigilancia:** se encarga de la recolección, seguimiento, investigación, valoración y evaluación de la información procedente de los profesionales de salud y de los pacientes, sobre efectos adversas a los medicamentos, con el objetico de identificar nuevos datos sobre riesgo y prevenir daños a pacientes.
10. **Farmacología molecular:** Estudia la relación que existe entre la estructura química de una droga y su actividad biológica.
11. **Farmacogenética:** Estudia alteraciones genéticas trasmitidas que pueden afectar el uso de las drogas empleadas a dosis terapéuticas.

**Droga:** De la palabra holandesa “Droog”: Seco. La definición estricta sería la de un medicamento tal como lo ofrece la naturaleza o sujeto solamente a sencillas operaciones de preparación; sin embargo, esta palabra podría considerarse como sinónimo de fármaco.

**Fármaco** es, en sentido amplio, toda sustancia química capaz de interactuar con un organismo vivo. En sentido más restringido, y en el que se considerará en esta obra, es toda sustancia química utilizada en el tratamiento, la curación, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad, o para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado.

**Medicamento:** Sustancia medicinal y sus combinaciones y 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 y condicionado para entregar al paciente.

**Tóxico**: Sustancia química que, aun careciendo de uso terapéutico, puede ser causa frecuente de intoxicaciones en el hogar y en la industria, así como de contaminación ambiental. El término incluye toda sustancia que interactúa con un ente vivo modificando desfavorablemente su comportamiento.

**Origen de las drogas**

Los fármacos se derivan de los tres reinos de la naturaleza (vegetal, animal, y mineral)

**Drogas vegetales**: se utiliza la parte de la planta más rica del compuesto o bien preparados de la planta y sus partes. Ej., la menta de las flores, el jarabe de orégano de las hojas, aceite de resino a partir de las semillas.

**Drogas animales**: se emplean polvos de órganos desecados, Ej. Polvos tiroideos en la obtención de las hormonas.

**Drogas minerales:** Se utilizan sustancias purificadas o sus sales Ej. Sulfato de magnesio, sulfato de zinc, cloruro de potasio.

El **objetivo** primordial de **la Farmacología** es beneficiar al paciente y hacerlo de un modo tan racional y estricto como el que suele seguirse para llegar a un buen diagnóstico. Eso sólo se consigue si previamente existe un profundo conocimiento de qué hacen los fármacos, cómo lo hacen en la situación patológica concreta del paciente, y qué problemas pueden plantear

**Sumario: 1.1 Criterios para la selección de un medicamento.**

**1.2 Etapas para el desarrollo de un nuevo medicamento.**

1.3 Estudios farmacológicos preclínicos: tamizajes y bioensayo

**Farmacológico.**

1.4 Curva dosis-respuesta. Tipos e importancia.

Objetivo

* Explicar los criterios a tener en cuenta para la selección de un medicamento.
* Mencionar las etapas para el desarrollo de un nuevo medicamento.
* Explicar en qué consisten los estudios farmacológicos preclínicos.
* Estudiar las Curvas Dosis- respuestas más utilizadas y su importancia.

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 el efecto farmacológico deseado y tiene una seguridad adecuada para su uso en seres humanos. Y es precisamente seguridad conjuntamente con eficacia, conveniencia y costo los criterios que debemos tener en cuenta para la selección de un fármaco.

Desarrollo

**Criterios para la selección de un fármaco:**

* **Eficacia:** Es la capacidad del compuesto de producir el efecto máximo. *Un medicamento es más eficaz cuando mayor sea la magnitud del efecto que produce independientemente de la dosis,* que necesite para lograrlo, Ej. Diuréticos del ASA (furosemida), es más eficaz que la hidroclorotiazida (diurético tiazídico). La eficacia de un medicamento se determina generalmente a partir de la fase II de los ensayos clínicos, mediante la comparación de los tratamientos en los que se emplea el medicamento y un grupo control (que no recibe tto o recibe placebo)
* **Seguridad**: Característica que permite usar un medicamento con la menor probabilidad de presentar efectos tóxicos injustificados. Es por tanto una característica relativa.
* **Conveniencia**: Tendremos en cuenta los intervalos de dosificación
* **Costo:** valor monetario.

Estos principios predominan unos sobre otros en el mismo orden de aparición. Si dos 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 iguales de eficaces y seguros se escogerá aquel que sea más cómodo de administrar y por supuesto el más barato para el paciente y el sistema de salud.

La demostración del efecto farmacológico, la seguridad y eficacia del medicamento requiere un largo proceso que dura alrededor de 10 a 15 años y un costo elevado. Una parte de estos estudios se llevan a cabo en animales de experimentación u otros modelos experimentales a través de la Farmacología experimental y otros en el hombre tras la aplicación de la Farmacología clínica.

**La farmacología preclínica o básica** permite determinar las acciones farmacológicas y efectos tóxicos, así como las características farmacocinéticas de una sustancia en los animales de experimentación y otros sistemas biológicos (cultivos de bacterias, de tejidos, sistemas enzimáticos, etc.) utilizando las técnicas y procedimientos adecuados que permitan la caracterización de las sustancias antes de ser utilizadas en el humano, esto conlleva al desarrollo de estudios farmacológicos preclínicos donde encontramos el tamizaje y bioensayo, farmacológico diseños experimentales esenciales de la Farmacología básica.

El **Tamizaje** o screning permite detectar una acción o cualquier actividad biológica en un compuesto nuevo. Se considera una técnica cualitativa y EFexisten dos tipos, el **Tamizaje dirigido** (permite hallar una acción farmacológica en uno o varios compuestos) Ej. Medir la tensión arterial para ver efecto antihipertensivo y el **Tamizaje a ciegas** (realiza la pesquisa de múltiples actividades biológicas que pueden estar presentes en uno o varios compuestos.

El **bioensayo** constituye una de las técnicas más antiguas y a la vez una de las más utilizadas. Es un procedimiento biológico que permite valorar el efecto y la potencia de una sustancia con el propósito de garantizar la uniformidad de los efectos tras su administración. Es un método cuantitativo.

Para el estudio de la actividad farmacológica de un compuesto se estudian las curvas dosis - respuesta o las curvas dosis respuestas graduales que permiten cuantificar el efecto de una dosis determinada y nos dan la medida de la magnitud del compuesto investigado.

**MESETA (DOSIS)**

**VARIABILIDAD**

**BIOLÒGICA**

**Eficacia**

**PENDIENTE**

**POTENCIA**

**Las curvas dosis - respuesta** generalmente son de forma sigmoidal, el eje de las abscisas expresa el logaritmo de la dosis y tiene 4 variables características:

* **Pendiente**: Unión del medicamento al receptor. Si la pendiente es amplia significa que el compuesto va a estar unido a mayor cantidad de receptores para lograr la respuesta farmacológica. Generalmente tiene un estrecho margen terapéutico.
* **Potencia**: dosis requerida de un fármaco para producir un efecto determinado. El medicamento más potente es aquel que a menor dosis provoca igual o mayor efecto. Depende de la afinidad (k) de los receptores por unirse con el fármaco, la eficacia de la interacción droga-receptor y la capacidad de alcanzar el sitio receptor.
* **Eficacia**: Capacidad del compuesto de producir efecto máximo, y la eficacia máxima de un fármaco, está limitada por la aparición de efectos indeseables.
* **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, a lo que llamamos **variabilidad interindividual**, si la diferencia aparece en el mismo individuo de denomina **variabilidad intraindividual**. Constituye la forma más frecuente e importante para establecer los regímenes de dosificación.

Existen dos tipos de curvas D-R, las curvas D-R graduales y las curvas dosis – respuesta de frecuencias acumuladas poblacionales o cuantales. En las curvas dosis – respuesta de frecuencias acumuladas poblacionales o cuantales se suman las respuestas individuales y se obtiene la distribución de frecuencias acumuladas que va a amostrar el efecto cuantal en función del log- dosis. A partir de las mismas se van a identificar una serie de dosis que van a ser indispensables para lograr la dosis terapéutica:

**Dosis Efectiva** (DE): Es aquella que produce una magnitud de respuesta cualquiera del efecto considerado de la curva dosis – respuesta que puede ser terapéutico o no.

**Dosis umbral** (DU): Es la dosis mínima que produce el efecto estudiado.

**Dosis efectiva 50 (DE50):** Dosis a la cual el 50% de los individuos presenta el efecto cuantal específico.

**Dosis Toxica** 50 (**DT**50): Dosis que se va a requerir para producir un efecto tóxico específico en el 50% de la población, si el efecto tóxico es la muerte sería entonces **DL**50 y esta dosis se mide en los estudios toxicológicos preclínicos.

En ambas se ofrece información para poder tomar decisiones terapéuticas adecuadas, las curvas D-R gradual nos brindan datos sobre la potencia y la selectividad de los medicamentos mostrando resultados de variabilidad potencial y eficacia máxima, mientras que las curvas cuantales brindan información sobre el margen de seguridad de los medicamentos y el índice terapéutico (IT) que relaciona la dosis tóxica y la dosis efectiva.

Mientras mayor sea el índice terapéutico mayor será la seguridad del medicamento.

IT=DT/DE

**ESTUDIO INDIVIDUAL.**

1. **¿Por qué cree Ud. es importante el estudio de la farmacología para su desarrollo profesional?**
2. **Investigar acerca de los ensayos clínicos controlados y sus fases.**
3. **De acuerdo a los campos de estudios de la Farmacología relacione las proposiciones de la columna “A” con los conceptos de la columna “B”.**

|  |  |
| --- | --- |
| **“A”** | **“B”** |
| a).- Farmacocinética.  b).- Farmacoterapeútica  c).- Farmacodinámia.  d).- Farmacoeconomía  e).- Toxiocología.  f).- Farmacovigilancia.  g).- Farmacoepidemiología.  h).- Farmacología molecular.  i).- Farmacogenética.  j).- Farmacognosia.  l).- Terapeútica. | **\_\_\_** Estudia alteraciones genéticas trasmitidas que pueden afectar el uso de las drogas.  \_\_\_\_ se encarga de la recolección, seguimiento, investigación, valoración y evaluación de la información procedente de los profesionales de salud y de los pacientes.  \_\_\_\_ Estudia el origen, acciones, investigación, diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones.  \_\_\_\_ Estudia los procesos de absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y excreción de los fármacos.  \_\_\_\_ Ciencia que estudia el impacto de los medicamentos en poblaciones humanas. |

**4).- La farmacología pre clínica permite valorar el efecto y la potencia de una sustancia, de acuerdo a lo planteado, identifique los procedimientos descritos.**

**a).- Es un procedimiento biológico que permite valorar el efecto y la potencia de una sustancia con el propósito de garantizar la uniformidad de los efectos tras su administración. Es un método cuantitativo. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.**

**b).-Realiza la pesquisa de múltiples actividades biológicas que pueden estar presentes en uno o varios compuestos. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.**

**c).- Permite hallar una acción farmacológica en uno o varios compuestos \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.**

**d).- Permite determinar las acciones farmacológicas y efectos tóxicos, así como las características farmacocinéticas de una sustancia en los animales de experimentación y otros sistemas biológicos \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.**

**5).- Explique los procesos fundamentales que ocurren en la pendiente de la curva dosis respuesta.**

**6).- ¿Qué relación guarda la potencia y la eficacia en la aplicación de un fármaco?**

**Sumario: 1.1 Estudios toxicológicos preclínicos más utilizados. Importancia.**

**1.2 Estudios clínicos. Concepto de ensayo clínico. Pilares de ensayos clínicos controlados.**

**1.3 Utilidad del conocimiento de los principios del desarrollo de un nuevo medicamento.**

Objetivo:

* Conocer acerca de los estudios preclínicos y su importancia.
* Definir concepto de ensayos clínicos, sus fases y pilares básicos.
* Explicar la importancia de los conocimientos de los principios del desarrollo de un nuevo medicamento.

Todo medicamento tiene el potencial de producir reacciones adversas (RAM) por lo que se deben realizar estudios toxicológicos preclínicos siguiendo protocolos bien definidos, con el objetivo de determinar los efectos tóxicos del compuesto sobre sistemas animales.

Desarrollo:

Las pruebas toxicológicas preclínicas consisten en una serie de estudios **agudos** (implica la administración de una dosis única o unas pocas dosis administradas a intervalos repetidos en un lapso de 24 h fundamentalmente), **subagudos** y **crónicos** (consisten en la administración diaria del medicamento durante varios días o años, estos están dirigidos a identificar efectos tóxicos conductuales, fisiológicos e histológicos, así como la relación dosis respuesta de esos efectos, el órgano blanco, la reversibilidad y otros factores que influyen en la aparición del efecto indeseable como la edad, el peso, el estado nutricional y otros. Tabla 2.1 Pág. 14

Actualmente se ha establecido como requisito evaluar la reproducción a través de ensayos de teratogenecidad, de fertilidad, y estudios multigeneracionales, el potencial mutagénico o citotoxicidad valoran el efecto de los fármacos sobre estabilidad genética en modelos in vitro como microorganismos o células de mamíferos en cultivo, pero también in vivo como en la determinación de micronúcleos en medula ósea, las malformaciones en espermatozoides o la letalidad dominante en ratones. Los estudios carcinogénicos se realizan cuando se pretende utilizar la sustancia en el hombre durante periodos prolongados, suelen durar hasta 2 años y en ellos se estudian alteraciones hematológicas e histológicas.

De los resultados obtenidos depende si se introduce en la práctica clínica o no la sustancia que con fines terapéuticos se investiga, aun después de introducidas y de ser utilizada en el hombre se continúa vigilando la aparición de efectos adversos inesperados.

Al concluir toda la evaluación preclínica se le da paso a la aplicación de la farmacología clínica donde utilizamos como modelo experimental el **ensayo clínico**.

Existen diferentes etapas del ensayo clínico conocidas como fase I, II, III IV. Para iniciar los ensayos clínicos **fase I** la Unidad reguladora del país debe dar su autorización teniendo en cuenta los resultados de la etapa preclínica. Se caracteriza por ser la primera administración de un medicamento al ser humano. Generalmente se realiza en voluntarios sanos, aunque en ocasiones se utilicen enfermos ej. con quimioterápicos antineoplásicos, candidatos a fármacos contra el SIDA. Su objetivo principal es verificar que el fármaco es tolerado de manera satisfactoria, y se pueden obtener datos farmacodinámicos y farmacocinéticos. En la **fase II** se evalúa el medicamento en sujetos con la enfermedad o entidad clínica de interés, se utilizan diseños de ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria al tratamiento, siempre se utiliza como control un placebo. Tiene como objetivo evaluar la eficacia y la farmacodinamia continuando con la farmacocinética, ampliando los datos de seguridad obtenidos en fase I. **En la fase III** se establece la relación beneficio riesgo del medicamento en comparación con otras alternativas terapéuticas disponibles o con placebos si no hay tratamientos disponibles. Se realiza en una muestra de pacientes mayor que en la fase anterior. Permite identificar y cuantificar las Reacciones Adversas Medicamentosas, definir la eficacia, interacciones medicamentosas y otros factores externos que puedan alterar el efecto farmacológico. Y ya en la **fase IV** comienza la verdadera historia del medicamento tiene como objetivo establecer la efectividad de los medicamentos en la población en general y subpoblaciones especiales, de forma general comprende los estudios clínicos que se realizan con el medicamento después del registro y la obtención de una licencia para su comercialización, permite mejorar el perfil de seguridad, dosificaciones, determinar las posibles interacciones medicamentosas, ajustar los rangos de dosis, establecer eficacia y seguridad. En esta fase se desarrollan estudios de Farmacovigilancia.

Pág. 49-53 Lt. farmacología general

El ensayo clínico controlado se considera el patrón de oro de los métodos de la investigación clínica. Es un estudio prospectivo que se realiza en humanos donde en el que se compara con un grupo control el efecto y valor de una determinada intervención médica con el objetivo de determinar cuál de los tratamientos es más efectivo.

**Pilares básicos del Ensayo clínico controlado**

1. Determinación del origen y tamaño de la muestra, criterios de inclusión y exclusión.
2. Asignación aleatoria.
3. Exposición a diferentes tratamientos.
4. Enmascaramiento.

La utilidad de la metodología que se establece en el desarrollo de nuevos medicamentos permite conocer relaciones de causalidad y sus limitaciones, así como localizar las principales fuentes de aplicación confiables, que permiten establecer la validez de los resultados y su aplicación en la práctica clínica habitual a través de los principales diseños de investigación clinicoepidemiológicos.

**ESTUDIO .INDIVIDUAL:**

**1).- Identifique las diferentes etapas del ensayo clínico que se describen:**

**a).- Tiene como objetivo establecer la efectividad de los medicamentos en la población en general y subpoblaciones especiales, comprende los estudios clínicos que se realizan con el medicamento después del registro y la obtención de una licencia para su comercialización \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.**

**b).- Se establece la relación beneficio riesgo del medicamento en comparación con otras alternativas terapéuticas disponibles o con placebos si no hay tratamientos establecidos.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.**

**c).- Se evalúa el medicamento en sujetos con la enfermedad o entidad clínica de interés, se utilizan diseños de ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria al tratamiento \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.**

**d).- La Unidad reguladora del país debe dar su autorización teniendo en cuenta los resultados de la etapa preclínica. Se caracteriza por ser la primera administración de un medicamento al ser humano.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.**

**2).- Se comienza a poner en práctica un candidato vacunal contra el COVCID-19 a las poblaciones que fueron diagnosticadas de positivas para evaluar potencia y eficacia en el fármaco diseñado.**

**a).- Identifique la fase del bioensayo que se describe en el protocolo.**

**3).- La farmacología preclínica o básica permite determinar las acciones farmacológicas y efectos tóxicos, Identifique que procedimientos se describen;-**

**a).- Permite detectar una acción o cualquier actividad biológica en un compuesto nuevo. Se considera una técnica cualitativa\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.**

**b).- Permite hallar una acción farmacológica en uno o varios compuestos\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.**

**c).-Realiza la pesquisa de múltiples actividades biológicas que pueden estar presentes en uno o varios compuestos.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_.**

**Sumario: 1.1 Vías de administración. Ventajas y desventajas de las vías:**

**Tópica, entérica, parenteral, inhalatoria y percutánea**

**1.2 Formas Farmacéuticas. Concepto. Ejemplos de las más utilizadas**

**Utilizadas según vía de administración.**

Objetivos:

* Explicar en qué consiste cada vía de administración., sus ventajas y desventajas.
* Explicar a través de ejemplos las formas farmacéuticas más utilizadas según la vía de administración.

Las sustancias medicamentosas para poder ser administradas a un paciente deben sufrir una serie de trasformaciones que las convierten en preparados farmacéuticos, formas farmacéuticas o formas de dosificación. Las formas farmacéuticas existen en diferentes estados físicos: sólidos, líquidos y gaseosos.

Desarrollo

Los fármacos se administran en el organismo con el objetivo de obtener un efecto local en un sitio diferente al de aplicación, para ello existen diferentes formas de aplicación que se denominan vías de administración.

**Vía de administración:** Son las diferentes formas en las que se pone en contacto el medicamento con el organismo para ejercer el efecto deseado. Se clasifican en:

* **Externa, tópica o local**: Piel, Mucosas (Fosas nasales, Uretra, Vagina, Conjuntiva ocular), Oídos, Orofaringe
* **Interna: Entérica** (a través del tubo digestivo): oral o bucal, sublingual, rectal **Parenteral** (por inyecciones), intradérmica, subcutánea, intramuscular, endovenosa, Intraarterial, Intratecal, **Inhalatoria.**
* **Percutánea**: A través de la piel para ejercer su acción en otro sitio.

**Forma Farmacéutica:** Es la forma en la que se va administrar el medicamento. Contiene el producto farmacéutico elaborado con una dosificación determinada de principios terapéuticos activos y otras sustancias auxiliares, permitiendo que el medicamento sea biodisponible en el sitio de acción.

**Biodisponibilidad**: Es la rapidez con que el fármaco llega al sitio de acción, alcanzando la circulación general a la misma velocidad y en igual magnitud después de su administración.

**Bioequivalencia:** Dos productos son bioequivalentes cuando tiene la misma biodisponibilidad.

* **Vía administración Tópica**: Consiste en la aplicación directa de los 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.

Ej. Forma farmacéutica **líquidos:** Gotas nasales y oticas, colirios, Loción: (preparados líquidos en forma de suspensión o emulsión), Linimentos: (preparados líquidos en forma de emulsión o suspensión) Tinturas, espumas.

Formas **Semisólidas:** Ungüentos (consistencia blanda entre pasta y cremas), Pastas (preparados bien concentrados), cremas (emulsiones de aceite en agua o agua en aceite, muy espesas), geles

Formas **Sólidos:** Polvos(mezclas homogéneas de principios activos y excipientes), óvulos vaginales, comprimidos bucales (gárgaras, anestésicos locales).

Ventajas

* Permite la aplicación directa en el sitio afectado.
* Puede aplicarse grandes concentraciones del medicamento en la lesión.
* Es una técnica sencilla que generalmente permite la autoadministración del preparado farmacéutico.

Desventajas

* Resulta incómodo o poco estético para el paciente.
* Pueden aparecer efectos indeseables
* Pueden provocar irritación local.
* No siempre se puede alcanzar las dosis requeridas en las capas profundas de la piel por lo que se precisa la utilización concomitante de otra vía para obtener un efecto sistémico.
* **Vía de administración Interna: Entérica, Oral** consiste en la administración del medicamento por la boca y su introducción por deglución

**Forma farmacéutica líquidos**: **soluciones** (mezclas homogéneas que se obtienen por disolución de los principios activos en el vehículo), **emulsiones** (sistemas dispersos groseros, de 2 o más líquidos no miscibles entre sí), **suspensiones:**(preparados líquidos de aspecto turbio- lechosos, constituidos por la dispersión de un sólido insoluble en un vehículo apropiado), **jarabes** (Soluciones acuosas concentradas, en más del 80% contiene sacarosa), **elixires** (soluciones hidroalcohólico generalmente con un 25% de alcohol y edulcorante para enmascarar el olor y el sabor de algunos medicamentos), **gotas florales, infusiones, decocciones, tinturas y extractos fluidos.**

**Forma farmacéutica solidos:** comprimidos o tabletas, capsulas (ofrecen mayor biodisponibilidad al fármaco, brinda seguridad, enmascara olores y sabor desagradables), polvos, granulados

**Forma farmacéutica sublingual:** Permite que los medicamentos se absorben con mayor rapidez por su rica vascularización, independientemente que tienen baja superficie de absorción o de contacto. El sistema venoso de la boca drena en la vena cava superior en muchos casos evitando el efecto del primer paso.

Ej. Comprimidos, gotas, aerosoles.

Ventajas y desventajas vía oral

Ventajas:

* Es una técnica sencilla, cómoda, no dolorosa y económica
* Permite la autoadministración del medicamento en la mayoría de los casos.
* No requiere de técnicas especiales.
* Es una vía segura, su administración no altera ninguna protección del cuerpo como la piel en la vía parental y en caso de sobredosis parte de la droga que permanece en el estómago puede eliminarse mediante el lavado gástrico.

**Desventajas:**

* El efecto del medicamento no aparece rápidamente por lo que no se puede emplear en casos de urgencias o cuando se requiere de un efecto rápido
* Algunos medicamentos como los AINES producen irritación gástrica, por lo que no se pueden emplear en muchos pacientes.

**Ventajas vía sublingual**

* Técnica sencilla, cómoda, no dolorosa.
* Permite la autoadministración del medicamento.
* El efecto es más rápido que por vía oral.
* Permite eliminar de la boca un exceso del medicamento si el efecto es muy intenso.

**Desventajas:**

* Solo pueden administrarse medicamentos liposolubles, potentes, que garantizan el efecto deseado a partir de la absorción de pocas moléculas.
* La acidez y el mal sabor no permite administrar todo tipo de medicamentos por esta vía.

**Rectal:** Consiste en la colocación del medicamento en el recto. Se emplea con el objetivo de ejercer acción local. Tiene la característica de ser una zona rica en vascularización, lo que hace que el proceso de absorción sea más rápido y el hecho de que las venas hemorroidales inferiores drenen hacia la vena cava inferior, hace que se evite el efecto del primer paso hepático.

Ej. Forma farmacéutica supositorios, enemas, pomadas

**Ventajas:**

* La absorción es más rápida que por vía oral.
* No es una vía dolorosa.
* Puede emplearse en situaciones en que la vía oral no se pueda utilizar.

**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.
* No s e puede emplear en pacientes con diarreas.
* **Vía administración entérica parenteral**: Son preparados estériles, apirogénicos. Consiste en la inyección de medicamentos en los tejidos. La administración por esta vía a diferencia de las otras permite conocer con exactitud la cantidad de medicamento a administrar. Son preparados inyectables en las que el principio activo se encuentra disuelto emulsionado o suspendido en agua o en algún líquido no acuoso convenientemente.

**Ventajas y desventajas generales**

**Ventajas:**

* Es la forma más precisa de administración del medicamento
* Su administración no depende de la conciencia o juicio del paciente
* ES muy útil cuando por vía oral no se puede emplear algunos medicamentos.

**Desventajas:**

* Es dolorosa, costosa, requiere de personal entrenado para su aplicación y de condiciones asépticas
* Pueden contraer algunos riesgos al establecer una vía de comunicación con el exterior.

Existen 4 categorías principales de inyecciones parenterales.

**Endovenosa**, (EV), Método más rápido para introducir un medicamento en la circulación, permite obtener un inicio de acción inmediato, se puede suspender su administración si aparecieran efectos indeseables, pueden administrase grandes volúmenes a velocidades constantes, es útil para medicamentos irritantes o de absorción errática.

La administración muy rápida puede provocar efectos indeseables, que pueden llegar a ser mortales debido a las altas concentraciones que se alcanzan en plasma o tejidos. Una vez inyectado no puede retirarse de la circulación, es posible la trasmisión de enfermedades como el SIDA, hepatitis y otras.

**Subcutánea,** (SC), Permite la administración de microcristales, suspensiones que forman pequeños depósitos a partir de los cuales absorbe gradualmente el medicamento por largo periodo y así se logra un efecto sistémico. Solo permite la aplicación de pequeños volúmenes para no provocar dolor por distensión. No permite la administración de sustancias irritantes que pu4eden provocar dolor intenso y destrucción del tejido.

**Intramuscular, (**IM**)** Son solucionesinyectables y parenterales**.** La absorción es más rápida que por vía subcutánea y pueden administrarse sustancias más irritantes y volúmenes mayores de medicamentos. Puede producir dolor intenso por distensión, la inyección de sustancias irritantes por esta vía puede producir escaras o abscesos locales, la inyección en el nervio ciático puede implicar parálisis o atrofia del musculo del nervio inferior.

**Vía intradérmica:** Por esta vía el fármaco se inyecta en la dermis, inmediatamente por debajo de la epidermis, la parte del cuerpo más empleada son la parte media anterior de los antebrazos y la región subescapular de la espalda, la cantidad que se suele administra es 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 entre otras.

**Vía Intratecal subaranoidea:** Es administrada directamente en el espacio subaranoideo, para producir una acción local sobre las meninges o sobre las raíces delos nervios raquídeos, se alcanzan concentraciones más altas que en la medula y en otros sitios del SNC.

**Vía epidural:** Cuando una droga se administra por esta vía, su penetración en la medula espinal depende de su difusión a través de las meninges, así como el espacio subaranoideo, por lo tanto, la concentración de droga en la medula espinal es menor que cuando se administra por vía Intratecal, Ej. Algunos anestésicos y analgésicos.

**Vía Intratecal:** Esta vía puede emplearse cuando se desea localizar el efecto de un fármaco en un órgano determinado, se emplea en ocasiones para la administración de medios de diagnósticos, tratamientos de cáncer o administración de drogas antineoplásicas.

**Vía intraperitoneal:** Es la introducción de soluciones en la cavidad peritoneal, 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.

* **Vía interna inhalatoria**: administración de un fármaco en forma de gases, forma de polvo, forma líquida, vehiculizado por el aire inspirado con el objetivo de ejercer efecto sobre el árbol bronquial o sistémico después dela absorción. Ej. Aerosoles, anestésicos generales y locales.

**Ventajas:**

* Requiere de dosis pequeñas del medicamento, debido a que el **efecto aparece rápidamente.**

Desventajas:

* No es probable la dosificación exacta, ya que parte de esta se pierde porque se quedan en el aire.
* El alivio rápido de los síntomas en muchos casos provoca adicción.
* Puede producir efectos indeseables debido a la rapidez de absorción de fármacos potentes.
* En niños no siempre resulta útil debido a la dificultad para una correcta técnica de inhalación.
* **Vía percutánea**: Es la administración de principios activos a través de la piel con el objetivo de ejercer una acción sistémica.

**Ventajas:**

* Evita el efecto del primer paso hepático.
* Permite obtener niveles plasmáticos del fármaco estables y un mejor cumplimiento terapéutico.
* Reduce la aparición de efectos indeseables.
* Permite el uso de medicamentos de vida media corta.

**Desventajas:**

* Se debe utilizar en pacientes con enfermedades crónicas ya que el estado de equilibrio en plasma demora algún tiempo en alcanzarse por la lenta difusión de principios activos.
* Es útil para fármacos liposolubles y de pequeña masa molecular, debido a que estos pueden penetrar a través de la capa cornea.

**ESTUDIO INDIVIDUAL.**

**1).- Los fármacos se administran en el organismo con el objetivo de obtener un efecto local en un sitio diferente al de aplicación, para ello existen diferentes formas de aplicación que se denominan vías de administración.**

**a).- Explique qué ventajas le ofrece la vía endovenosa en la administración de fármacos.**

**b).- Una de las vías más utilizadas en la rehabilitación física de un paciente es la vía tópica; explique las variaciones farmacocinéticas que ocurren en la aplicación de una crema analgésica.**

**c).- Explique las desventajas que le ofrece la vía percutánea en la aplicación de algunos tratamientos rehabilitadores.**

**d).- Es la forma más precisa de administración del medicamento, su administración no depende de la conciencia o juicio del paciente muy útil cuando por vía oral no se puede emplear algunos medicamentos. Esta descripción representa aventajas de una vía de administración ¿A cuál nos referimos?**

**Unidad No 2. Farmacocinética y Farmacodinamia. Teoría de los receptores.**

**Sumario: 2.1 Mecanismo de transporte a través de las membranas celulares.**

**2.2 Absorción. Concepto. Efecto del primer paso hepático. Biodisponibilidad.**

**2.3 Factores que modifican la absorción.**

Objetivos

* Explicar los diferentes mecanismos de transporte a través de los cuales los fármacos penetran en el organismo.
* Definir a que llamamos absorción, sus características y los tipos de absorción.
* Explicar los factores que modifican la absorción.

Para que un fármaco produzca sus efectos terapéuticos o tóxicos, debe alcanzar un intervalo preciso de concentraciones en la biofase, es decir, el medio en que interactúa con sus receptores. Debajo de este intervalo, no se observará ningún efecto farmacológico o éste será subterapéutico; por encima, el efecto puede ser excesivo o pueden aparecer otros efectos no deseados.

El conocimiento de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos y de los factores que los alteran es esencial para la adecuada selección del preparado farmacéutico, la vía de administración, la dosis y la pauta de administración más adecuada para conseguir la máxima eficacia con el menor riesgo en un paciente concreto.

**¿Recuerdan ustedes cuál de las ramas de la farmacología es la encargada del estudio de los procesos a los cuales están sometidos los fármacos en el organismo?**

**La farmacocinética** estudia el curso temporal de las concentraciones y cantidades de los fármacos, y de sus metabolitos, en los líquidos biológicos, tejidos y excretas, así como su relación con la respuesta farmacológica, y construye modelos adecuados para interpretar estos datos.

La **farmacocinética clínica** se marca como **objetivo** alcanzar y mantener la concentración plasmática necesaria para conseguir el efecto terapéutico sin llegar a producir efectos tóxicos. Estudia el curso temporal de las concentraciones plasmáticas de los fármacos en el ser humano, su relación con los efectos y la influencia que tienen sobre ellos diversos factores fisiológicos, patológicos o yatrógenos. Basándose en estos conocimientos puede predecirse el curso temporal de las concentraciones plasmáticas y de los efectos, y diseñarse pautas especiales para subgrupos de pacientes, llegando a individualizar el tratamiento en un paciente concreto en función de sus características fisiológicas, enfermedad y tratamiento.

Todos los procesos farmacocinéticos de absorción, distribución y eliminación requieren el paso de las moléculas del fármaco a través de membranas biológicas formadas por una doble capa de lípidos en la que se intercalan proteínas. Aunque las proteínas son las responsables de la mayor parte de las funciones de la membrana, incluyendo algunos procesos de transporte de fármacos, los lípidos condicionan en mayor grado el paso de los fármacos.

Este movimiento de moléculas a través de la membrana se denomina biotransporte y los mecanismos que se utilizan se denominan mecanismos de transporte. Existen 2 mecanismos de transporte fundamentales:

* **transporte pasivo** (difusión simple o pasiva, difusión facilitada**)**
* **transporte activo**

**Difusión simple o pasiva:** *Se produce a favor de gradientes de concentración* y/o cargas eléctricas que se encuentran a ambos lados de la membrana, utilizando poros que existen en ella, es decir ocurre de una zona de mayor concentración de la sustancia en cuestión hacia una zona donde la concentración es menor. No consume energía, la velocidad en que ocurre se rige por la **Ley de Fick**, (será tanto mayor cuanto mayor sea el gradiente de concentración, menor sea el tamaño de la molécula y mayor sea su liposolubilidad) y **depende de la liposolubilidad** *(mientras más liposoluble más a fin será el fármaco a la membrana citoplasmática debido a que se disuelven mejor en la bicapa lipídica, depende del grado de ionización).*

La **liposolubilidad** de una molécula depende de la cantidad de **grupos polares** que presentan en relación con su tamaño. Según la cantidad de **grupos polares** existentes en su estructura química se comportaran **como acido o bases débiles**. Estos términos indican que la sustancia no se disocia totalmente en sus iones, sino que va a existir un equilibrio entre la zona menos ionizada (más liposoluble, difunde con mayor facilidad en las membranas) y la zona ionizada (menos liposoluble).

La forma no ionizada difundirá libremente hasta que se equilibre a ambos lados de la membrana, mientras que la forma ionizada, por su riqueza en grupos hidrofílicos, no pasará. Cuando la membrana separa dos medios con distinto pH (p. ej., la sangre respecto a la luz intestinal, orina, leche, saliva o líquido prostático), se producirá una acumulación del fármaco en el lado en que haya mayor grado de ionización: las bases en el medio ácido y los ácidos en el medio básico. En los procesos de absorción, el fármaco absorbido es retirado constantemente por la sangre, que lo transporta al resto del organismo, por lo que no llega a alcanzarse un equilibrio y el proceso continúa hasta que la absorción es completa

**Difusión facilitada:** Se produce también a favor del gradiente de concentración, no consume energía. Es selectiva (funciona para determinados fármacos), implica la existencia de un transportador específico que puede saturarse limitando la velocidad de transporte y estaríamos en presencia de una farmacocinética no lineal.

**Transporte activo:** *Ocurre en contra del gradiente de concentración por lo que requiere consumo de energía* procedente del metabolismo celular (como la hidrólisis de ATP) y la presencia de una macromolécula de membrana que ejecute el reconocimiento y posteriormente su transporte al interior de la célula. **Debe ser saturable** a una concentración que ocupe todos los puntos de fijación de la proteína transportadora. **Debe permitir la posibilidad de una inhibición competitiva** con sustancias a fines. Puede ser inhibida por mecanismos o sustancias que interfieran con la producción de energía (cambios de temperatura, atmósfera anaerobia o inhibidores metabólicos como el cianuro). Se clasifican en primario (Ej. La bomba de Na+-K+ que transporta el sodio al exterior de la membrana y entra el potasio) y secundario (siempre va a existir un transporte primario que desencadene su activación). Este tipo de transporte activo de fármacos se ha observado en el túbulo proximal renal, el tubo digestivo, el tracto biliar, el paso del LCR a la sangre y el paso de la sangre a la saliva.

Otros mecanismos de transporte:

**Transporte por filtración o conectivo**: La velocidad de filtración depende del tamaño de las hendiduras y de las partículas (por ello no pasa el fármaco unido a proteínas), del gradiente de concentración y de las presiones hidrostática, en la parte arterial del capilar**.** Ocurre a través de dos mecanismos:

**Pinocitosis:** Permite la transportación de macromoléculas. Las macromoléculas se transportan mediante exocitosis o endocitosis. En la exocitosis, las vesículas intracelulares se fusionan con la membrana expulsando su contenido al exterior. En la endocitosis se forma una invaginación, pequeña en la pinocitosis y grande en la fagocitosis, que engloba las macromoléculas del exterior de la membrana; estas invaginaciones se rompen en el interior de la célula, formando vesículas que contienen las macromoléculas.

**Par iónico:** Consiste en la asociación de los iones a determinada proteína, de esta manera se neutraliza la carga y el ion se vuelve más liposoluble permitiendo su paso a través de las barreras fisiológicas para legar a su sitio de acción.

**Absorción**

El proceso de absorción comprende los procesos de liberación del fármaco de su forma farmacéutica, su disolución, la entrada de los fármacos en el organismo desde el lugar de administración, los mecanismos de transporte y la eliminación presistémica, así como las características de cada vía de administración, la velocidad de disolución (mayor velocidad de disolución más rápido será la absorción) y la cantidad con que el fármaco accede a la circulación sistémica (dosis) y los factores que pueden alterarla.

Por tanto se define como absorción, el proceso mediante el cual el fármaco atraviesa barreras fisiológicas alcanzando concentraciones biodisponibles en el plasma, o sea el paso de un medicamento desde su sitio de administración hacia el plasma.

El conocimiento de las características de absorción de un fármaco es útil para seleccionar la vía de administración y la forma farmacéutica óptimas para cada caso. La absorción de un fármaco depende de las siguientes características estas pueden ser **independientes** de la vía de administración o **dependientes** de la vía de administración.

Independientes de la vía de administración:

* **Características fisicoquímicas del fármaco**. Comprenden el peso molecular que condiciona el tamaño de la molécula, la liposolubilidad y su carácter ácido o alcalino, que junto con su pKa, condicionan el grado de ionización. De estos factores depende el mecanismo por el cual se produce la absorción (difusión pasiva, filtración y transporte activo) y la velocidad a la que se realiza. Ej. los aminoglucósidos no se absorben por vía oral por ser fármacos muy polares, las tetraciclinas forman enlaces covalentes con los iones de calcio de la leche y de otros alimentos ricos en este ion decreciendo la absorción.
* **Velocidad de disolución** (determina la cantidad de fármaco disponible, cuando es muy lenta se necesita hacer cambios en la formulación del producto o reducir el tamaño de las partículas)
* **PH del medio de absorción.** (la acidez del estómago, presencia del jugo gástrico puede disminuir la absorción formando precipitados insolubles)
* Liposolubilidad.
* Gradiente de concentración.
* Mecanismo de transporte.

Dependientes de la vía de administración:

Según la vía de administración la absorción puede ser de dos tipos **Mediata** (cuando el fármaco tiene que atravesar membranas celulares para penetrar en el interior del organismo Ej. Cuando se utiliza otras vías de administración que no sea la EV) e **Inmediata** (cuando el fármaco no tiene que atravesar membrana celulares para penetrar en el interior del organismo y alcanzar circulación sistémica, Ej. (Vía EV).

* Absorción **oral:** Los fármacos administrados por vía oral se absorben generalmente en el intestino aunque algunos se absorben en el estómago. Mayormente ocurre por transporte pasivo y depende de la **liposolubilidad** y **el gradiente de concentración**. **la irrigación sanguínea** (mayor irrigación mayor absorción, estados hipovolémicos reducen la absorción), **forma farmacéutica**(forma farmacéutica solida debe desintegrarse y disolverse como paso previo a la absorción, mientras que las liquidas se absorben mas rápido), **tamaño de partículas** (menor tamaño de partículas más rápido se disuelve, más rápido se absorbe), **vaciamiento gástrico (**Mientas mayor sea el vaciamiento gástrico mayor será la absorción), **Motilidad intestinal**(mientas mayor sea la motilidad intestinal, mayor será la velocidad de disolución y más rápida será la absorción).

Si la motilidad intestinal se incrementa disminuye el tiempo de permanencia del fármaco en su sitio de acción reduciendo la biodisponibilidad y por tanto reduce las concentraciones plasmáticas del fármaco. **Ej**. Metoclopramida, digoxina aumentan la motilidad intestinal y el metilbromuro de homatropina disminuye la motilidad intestinal, las bebidas alcohólicas se absorben a nivel intestinal, disminuyen la motilidad intestinal y por tanto aumenta el tiempo de permanencia del fármaco en su sitio de acción. Esto también ocurre en algunas enfermedades como la migraña

Para que un fármaco penetre a la luz intestinal y alcance circulación sistémica no solo es necesario que penetre la mucosa hay una serie de enzimas en la pared intestinal y el hígado que pueden inactivarlo.El proceso que ocurre en el hígado se denomina **Efecto del primer paso hepático**: Inactivación que puede sufrir una droga antes de alcanzar circulación sistémica o la metabolización del fármaco absorbido en el tracto gastrointestinal que llega al hígado a través de la vena porta y que se metaboliza en él antes de llegar a la circulación sistémica (Los medicamentos que sufren un importante efecto del primer paso hepático necesitan una dosis mayor en comparación con otras vías de administración pues sufren una fracción de extracción alta lo que significa que menos del 30% de la dosis absorbida llega a circulación sistémica).

A la proporción de medicamento que pasa a circulación sistémica y es distribuido hacia los sitios de acción después de haber sido administrado por vía oral, teniendo en cuenta la absorción y la degradación metabólica se le denomina **Biodisponibilidad(**si la capacidad metabolizadora o excretora del hígado esta elevada, la biodisponibilidad de ese fármaco se verá disminuida). La absorción de medicamentos administrados por esta vía puede aumentar, disminuir o no afectarse en presencia de los alimentos y otros fármacos concomitantes.

* **Absorción IM**: Es más rápida en hombres que en mujeres. En el antebrazo va a ser mucho más rápido que en el muslo o en el glúteo.
* **Absorción SC**: En pacientes obesos se reduce el proceso de absorción por la escasa irrigación y será más lento en los glúteos, que en los muslos y el antebrazo**.**
* **Absorción rectal**: Puede verse afectada por la escasa superficie de absorción, el contenido líquido que puede afectar la velocidad de disolución y por la presencia de heces en la ampolleta rectal.
* **Absorción sublingual**: Puede ser irregular debido a que parte del medicamento puede ser deglutido por la saliva.

ESTUDIO .INDIVIDUAL;

**1).- Paciente masculino de 65 años que acude a consulta de estomatología por presentar dolor en un molar. El especialista refiere que es necesario hacer una extracción e indica Tetraciclina 250 mg 2 tab/ c 12 h por indicios de sepsis.**

**a).-¿Podrá verse afectada la absorción del medicamento en este paciente?, Explique su respuesta**

**b).- Calcule el índice terapéutico, de acuerdo a su resultado interprételo.**

**2).- JLM es un paciente con antecedentes de cirrosis hepática donde se encuentra disminuida la capacidad metabolizadora de esta glándula anexa al sistema digestivo y por una micosis se le indica Aziclovir cada 12 horas, este fármaco se metaboliza a nivel hepático , a su juicio existe un fallo terapéutico. Justifique.**

**3).- La absorción de un fármaco depende de las características independientes o dependientes de la vía de administración.**

**a).- Explique la velocidad de dilución y PH del medio de absorción ¿cómo influyen en este proceso farmacocinético?**

**b).- Explique cómo se ve afectada la Biodisponibilidad si la capacidad metabolizadora o excretora del hígado esta elevada.**

**4).- Explique en qué consiste el Transporte por filtración o conectivo. ¿Cuáles son sus variantes o modalidades?**

**5).- Dada las características siguientes; Ocurre en contra del gradiente de concentración requiere la presencia de una macromolécula de membrana que ejecute el reconocimiento y posteriormente su transporte al interior de la célula. Debe ser saturable Debe permitir la posibilidad de una inhibición competitiva con sustancias a fines.**

**a).- Identifique el tipo de transporte.**

**b).- ¿Qué tipo de energía requiere para su realización?**

**Teoría de los receptores.**

**Sumario: 2.1 Distribución. Definición. Factores que la modifican.**

**2.2 Paso del fármaco a través de las barreras del organismo. Unión a proteínas plasmática Volumen de distribución. Importancia**

**2.3 Factores que modifican el proceso de distribución.**

Objetivos

* Definir el concepto de distribución.
* Explicar como ocurre el paso del fármaco a través de las barreras biológicas, y su unión a proteínas plasmáticas.
* Fundamentar a que se le denomina Volumen de distribución y su importancia.
* Explicar los factores que modifican el proceso de distribución.

Para que el fármaco alcance desde su lugar de absorción su lugar de acción, debe atravesar diversas membranas para llegar a la sangre y para pasar de ésta al líquido intersticial y, en su caso, al interior de las células e, incluso, de estructuras intracelulares.

Desarrollo

¿Cómo podríamos definir entonces el proceso de distribución?

**Distribución**: Es el proceso mediante el cual el fármaco llega al organismo a través del torrente sanguíneo hacia el líquido extravascular de modo reversible (distribución) o irreversible (eliminación). (Se distribuye en órganos, tejidos y líquidos celulares)

Compartimentos acuosos del organismo:

1-Fluido extracelular: Constituido por el plasma sanguíneo, el fluido intersticial y la linfa.

2-Fluido intracelular o citoplasmático: Suma del contenido acuoso de todas las células (30-40 % del peso corporal).

3-Fluido transcelular: Constituido por el LCR, el líquido intraperitoneal, líquido pleural, líquido sinovial y las secreciones gástricas.

Este proceso va a depender de 4 factores:

* Transporte del fármaco a la sangre.
* Abandono del torrente sanguíneo.
* Retorno del fármaco a la sangre.
* Modificación de estos procesos.

La distribución de los fármacos permite su acceso a los órganos en los que debe actuar (interacción con receptores) y a los órganos que lo van a eliminar y condiciona las concentraciones que alcanzan en cada tejido. Tiene especial importancia en la elección del fármaco más adecuado para tratar enfermedades localizadas en áreas especiales como el SNC y en la valoración del riesgo de los fármacos durante el embarazo y la lactancia.

Los fármacos **pueden hallarse en la circulación en forma libre o unida a proteínas plasmáticas y hematíes,** alcanzando un equilibrio entre una forma y otras. La unión de los fármacos a las proteínas del plasma es muy variable, haciendo que el porcentaje de fármaco libre que pasa a los tejidos fluctúe desde un 100% (el atenolol, 0% de unión a proteínas plasmáticas) hasta un 0.2% (el naproxeno, 99.8 % de unión a proteínas plasmáticas) ya que **sólo el fármaco libre difunde libremente a los tejidos y puede acceder al espacios extravascular** en dependencia del gasto cardiaco y del flujo de cada zona de esta manera alcanza un equilibrio entre este espacio y la sangre. **Por tanto el fármaco libre será el que va a estar biodisponible.**

Las proteínas plasmáticas encargadas de transportar fármacos son la **Albumina** por excelencia (se encarga del transporte de fármacos tanto de carácter acido como básico mediante enlaces iónicos y en menor medida covalentes), Las bases débiles y las sustancias no ionizables liposolubles suelen unirse a las lipoproteínas. La **alfa- glucoproteína** (Transporta fármacos de carácter básico) y en menor medida las globulinas

Dos sustancias que tengan gran afinidad por las proteínas plasmáticas pueden unirse a dos sitios diferentes de la proteína sin desplazarse entre sí o competir por el mismo lugar (dos fármacos que compitan por el mismo sitio de unión a proteínas plasmáticas provoca el desplazamiento entre ellos lo que aumenta la biodisponibilidad del fármaco con menos unión a P.P y disminuyendo el tiempo de vida media del fármaco desplazado, lo que puede dar lugar a la aparición de efectos tóxicos o subterapéutico)

Ej. Si se administran simultáneamente Ácido acetil Salicílico y Digoxina, ambas se unen a proteínas plasmáticas, entonces se establece una competencia, uno se acumula y el otro se enlaza. ASA 50% de fijación y Digoxina 1% de fijación. En este caso la Digoxina se acumula porque el asa la desplaza de su sitio de unión y se potencian las interacciones de la Digoxina con su molécula blanco dando lugar a efectos tóxicos

**Tiempo de vida media (t1/2**): Es el valor numérico que refiere el tiempo de permanencia de un fármaco en el organismo y está relacionado con su biodisponibilidad. Tiempo requerido para que la concentración máxima disminuya a la mitad.

Los fármacos liposolubles pueden almacenarse en los tejidos y estos actuar como reservorios, una vez que la concentración plasmática va disminuyendo, el tejido libera lentamente el fármaco **prolongando su efecto**. La unión del fármaco a proteínas plasmáticas es un complejo reversible.

Un fármaco muy liposoluble accederá más fácilmente a los órganos muy irrigados, como el cerebro, el corazón, el hígado o los riñones, más despacio al músculo y con mayor lentitud a la grasa y otros tejidos poco irrigados, como las válvulas cardíacas. Incluso puede haber diferencias dentro de un órgano, por ejemplo, entre la corteza y la médula renales, o entre el hueso cortical y esponjoso., no ocurriendo así con los menos liposoluble que llegarán bien a los tejidos cuyos capilares son ricos en hendiduras intercelulares, como es el caso de los sinusoides hepáticos que permiten el paso de sustancias con elevado peso molecular, pero al mismo tiempo tendrá dificultad para acceder a los tejidos que carecen de ellas, como el SNC.

El fármaco disuelto en la sangre pasa de los capilares a los tejidos a favor del gradiente de concentración. Este paso depende de las características del fármaco (tamaño de la molécula, liposolubilidad y grado de ionización), de su unión a las proteínas plasmáticas, del flujo sanguíneo del órgano, de la luz capilar, del grado de turgencia y de las características del endotelio capilar.

El acceso a áreas especiales, como el SNC, el ojo, el paso a la circulación fetal y el acceso a secreciones exocrinas como lágrimas, saliva, leche o líquido prostático, presentan características peculiares ya que la filtración a través de hendiduras intercelulares en estas áreas está muy limitada. Por ello, el transporte de F en estas áreas ha de realizarse por difusión pasiva o por transporte activo. Además, en algunas de estas áreas hay diferencias de pH que pueden generar un efecto de atrapamiento.

La **barrera hematoencefálica** es una de las barreras que deben atravesar los fármacos está formada por un conjunto de estructuras que dificultan notablemente el paso de las sustancias hidrófilas desde los capilares hacia el SNC. Está localizada entre el plasma sanguíneo de los vasos cerebrales y el espacio extracelular del encéfalo. Para algunos fármacos es difícil atravesar dicha barrera. Por ej. La dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que debe administrarse L-Dopa para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La L-dopa se asocia habitualmente con inhibidores de la dopadecarboxilasa como la benzeracida o la carbidopa que no atraviesan la barrera hematoencefálica y solo actúan a nivel periférico, impidiendo la conversión de L-dopa en dopamina periférica lo cual es útil en terapéutica, ya que evitan efectos adversos provocados por esta catecolamina a nivel periférico. Algunos antihistamínicos como la loratadina no atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que no desarrollan somnolencia. Los fármacos sólo pueden pasar por difusión pasiva y la velocidad de paso depende críticamente de la liposolubilidad y del grado de ionización, por lo que es alterada por los cambios de pH en el plasma.

El coeficiente de partición (log Pk ˃ 2) significa que el fármaco atraviesa la barrera hematoencefálica

La **Barrera placentaria**. Es especialmente importante permite la administración de cualquier droga en el período de la organogénesis que comprende en forma práctica el primer trimestre del embarazo, ya que los fármacos liposolubles, no ionizados pasan con facilidad, por ej. la morfina, anestésicos gaseosos, líquidos volátiles, salicilatos, sulfamidas, benzodiacepinas, neurolépticos, el alcohol, etc. La glucosa y otras hexosas atraviesan la placenta por difusión facilitada, los iones y aminoácidos por transporte activo, las inmunoglobulinas y proteínas por pinocitosis. Pero principalmente pasan por difusión pasiva y su velocidad de paso depende del gradiente de concentración, de la liposolubilidad, del grado de ionización y del pH de la sangre materna y fetal.

También existe la Barrera hematoocular

Cuando la concentración plasmática del fármaco disminuye, este pasa de nuevo a la sangre a favor del gradiente de concentración.

El volumen de distribución se concibe como el volumen aparente (porque no so9lo el fármaco está disuelto en el líquido intersticial también puede estar unido a proteínas plasmáticas) al cual accede el fármaco teniendo en cuenta la cantidad de medicamento en el organismo (dosis) y la concentración medida en el plasma al tiempo cero. (C0) Traduce el reparto del medicamento en una serie de tejidos y órganos especialmente en aquellos que puede llegar y ejercer su acción.

El **volumen de distribución aparente** se calcula dividiendo la cantidad de sustancia administrada entre la concentración plasmática en el tiempo cero (t0)

Vd.(L/Kg)=Dosis(mg/kg)/Concentración plasmática (C0)

Interpretación del volumen de distribución aparente: el valor de 0,6 L/Kg de peso corporal se toma como referencia, por tanto:

**Vd. mayor de 0,6 L/Kg** significa que el fármaco no solo se reparte en el agua intercambiable sino que llega a estructuras celulares, por tanto la concentración en los tejidos será alta y baja en plasma. Estaríamos en presencia de un fármaco liposoluble, en este caso se distribuye ampliamente. Y permanece más tiempo en el organismo

**Vd. inferior a 0,6 L/Kg y mayor de 0.1L/Kg** significan que el fármaco difunde en plasma hacia los líquidos intersticiales pero no penetra en la célula. En este caso la concentración hística es baja y la plasmática es alta. Estaríamos en presencia de un fármaco hidrosoluble, el abandono del fármaco de la sangre es más lento.

Cuando los medicamentos se unen de manera considerable a Proteínas plasmáticas (90%) su transferencia a los tejidos está restringida y tiene un Vd. que se superpone al Volumen plasmático que es de 0.1L/Kg.

* Se dice que un **Vd.** de aproximadamente 5 L: el fármaco se encuentra distribuido en la sangre y el fármaco es hidrosoluble.
* **Vd**. Aprox 10 y 20 L: el fármaco se encuentra distribuido a nivel de líquido extracelular o intersticio.
* **Vd**. Aprox 25 y 30 L: el fármaco se encuentra distribuido a nivel intracelular.es un fármaco liposoluble.
* **Vd.** Mayor de 40 L**:** el fármaco se encuentra distribuido en todo el organismo, altamente liposoluble.

El volumen de distribución puede servir para calcular la dosis de ataque o en las dosis de mantenimiento cuando la respuesta de un fármaco puede tardar horas o días.

**El retorno del fármaco a la sangre** depende de la afinidad del fármaco por los tejidos, en este caso los fármacos liposolubles tendrán un retorno más lento comparado con los fármacos hidrosolubles.

**Factores que modifican el proceso de distribución**

* Liposolubilidad del fármaco
* Grado de ionización(forma no ionizada se distribuye mas)
* Gasto cardiaco(a mayor gasto cardiaco, mayor será la distribución)
* Unión a proteínas plasmáticas (mientras mayor sea la unión a proteínas plasmáticas, mayor será el tiempo de vida media y menor la biodisponibilidad del fármaco)
* Factores fisiológicos, como el patrón genético, la edad, los hábitos dietéticos, la ingesta de alcohol o el hábito de fumar. Son particularmente importantes las diferencias entre el niño, el adulto y el anciano, así como la influencia del embarazo.
* Factores patológicos, como la existencia de alteraciones de la función renal, hepática o cardíaca.( la hepatotoxicidad disminuyen la proteínas plasmáticas y provoca mayor cantidad de fármaco libre lo que hace que el tiempo de vida media sea menor, la biodisponibilidad aumente provocando efectos tóxicos) variaciones de peso, edemas, derrames pleurales, ICC, acidosis
* Factores yatrógenos, es decir, las interacciones entre fármacos administrados simultáneamente que puedan alterar la respuesta

**ESTUDIO .INDEPENDIENTE;**

**1).- Paciente en tratamiento con Anticoagulantes orales (Warfarina 90% de afinidad a P.P), por una infección se le indica tratamiento con Penicilina Rapilenta 1bb c/ 12h (afinidad a P.P 60%), como consecuencia ocurre un sangramiento espontaneo. Explique lo ocurrido con este paciente.**

**2).- ¿Qué importancia reviste el tiempo de vida media de un fármaco? ¿Qué relación guarda con su distribución?**

**3).- Explique por qué se plantea que ; El fármaco libre será el que va a estar biodisponible.**

**4).- Argumente la siguiente afirmación *“El volumen de distribución puede servir para calcular la dosis de ataque o en las dosis de mantenimiento cuando la respuesta de un fármaco puede tardar horas o días”***

**Sumario: 2.1 Metabolismo. Definición. Factores que lo modifican.**

**2.2 Inhibición e Inducción enzimática.**

**2.3 Circulación enterohepática.**

Objetivo

* Definir el concepto de metabolismo
* Explicar los factores que modifican el metabolismo de los fármacos.
* Explicar como ocurre la inhibición y la inducción enzimática.
* Explicar a qué se le denomina circulación enterohepática.

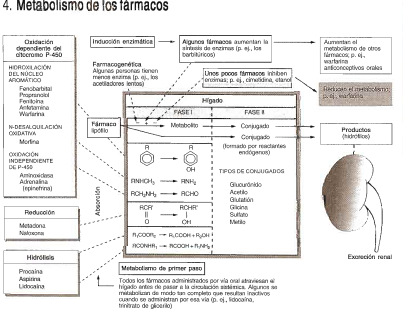
La concentración activa del fármaco en el organismo humano disminuye como consecuencia de dos mecanismos: la metabolización y la excreción por tanto la eliminación de los fármacos en el organismo ocurre a través de dos procesos fundamentales metabolismo hepático y excreción renal.

Los fármacos hidrosolubles se excretan generalmente en forma no modificada por el riñón, no sucediendo así con los fármacos liposolubles que aunque se filtren por el riñón, se reabsorben y deben metabolizarse (principalmente en el hígado) a metabolitos más polares. Estos metabolitos, junto con los fármacos hidrosolubles, se excretan principalmente por el riñón y la bilis.

La mayoría de los fármacos se eliminan, en mayor o menor proporción, por ambos mecanismos. Las características de eliminación de un fármaco son importantes en el momento de elegir el fármaco adecuado en función de la duración del efecto y del intervalo de administración, así como para valorar los factores que puede alterarlas.

**¿Cómo podríamos definir el proceso de metabolismo?**

De acuerdo a la interpretación de los procesos que ocurren en la siguiente gráfica estaremos en condiciones de definir qué es el metabolismo de un fármaco;-



**Por tanto:-**

**Metabolismo**: Proceso mediante el cual los fármacos se transforman en sustancias más polares (más hidrosolubles). Ocurre principalmente en el hígado mediante reacciones químicas de dos tipos. (Fase I o no sintética o Fase II o sintética), aunque también puede ocurrir en menor proporción en otros órganos como riñón, pulmón, intestino, glándulas suprarrenales y otros tejidos así como la propia luz intestinal (mediante acción bacteriana).

El metabolismo puede llevar a un proceso de activación, disminución de la actividad o inactivación del fármaco.

**Metabolismo Hepático.**

**Reacción FASE I**: En esta fase la reacción fundamental es la de **Oxidación,** aunque también puede ocurrir **reducción** (Cloranfenicol y ocurre a nivel microsomal) o **hidrólisis** (ocurre a través de enzimas no microsomales que se encuentran en el tubo digestivo, el hígado y el plasma). Las reacciones de reducción son catalizadas por oxidasas y reductasas (enzimas) que se encuentran en el retículo endoplásmico liso de la célula conocido como **sistema microsomal** (comprende al menos 4 tipos de enzimas, **citocromo P 450** y **b5** monoaminoxidasa (MAO), xantinoxida, Aldehidrodeshidrogenasa, Acetildeshidrogenasa(sistemas microsomales más específicos).

Este sistema es inespecífico para fármacos liposolubles. Puede oxidar medicamentos con estructuras químicas diversas (esteroides endógenos, prostaglandinas, ácidos grasos entre otros).

*El fármaco afectado por este proceso no siempre se inactiva, puede transformarse en un metabolito activo o metabolitos tóxicos o convertir un producto activo en otro activo*

Ej. Paracetamol----- Oxidación--------epóxido (metabolito Tóxico) ------- necrosis hepática altas dosis

Captopril------Enalapril (profármaco) igual acción farmacológica.

Diazepan-------Nordiazepan------Oxacepan (metabolitos activos)

L- Dopa-------- Dopamina (metabolito activo)

**Reacciones de FASE II:** durante la fase I los medicamentos se hacen más hidrosolubles, pero no siempre excretables o inactivos, debido a esto muchos fármacos pasan a fase II donde el fármaco o metabolito producido en fase I se conjuga con un sustrato endógeno como el ácido glucorónico, (glutatión), un aminoácido o 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 dificultando su paso a través de la membrana, son inactivados y más polares y se excretan más fácilmente por el riñón o a través del hígado por la bilis que los metabolizados en fase I

**Reacciones de conjugación más frecuente**

1. **Glucoronoconjugación:** Es la más común y la única que ocurre en el sistema enzimático microsomal hepático. Ej. Morfina, Cloranfenicol.
2. **Acetilación:** Utilizada por fármacos como la Isoniacida, Hidralazina, Procainamida, La sulfas.
3. **Sulfoconjugación:** Reacción entre un sulfato inorgánico y un grupo alcohol o fenol, eliminándose rápidamente por la orina.
4. **Metilación:** El tiuracilo y algunas catecolaminas se inactivan por esta vía.
5. **Conjugación con un aminoácido como glutamina o glicina:** Producen metabolitos que se eliminan fácilmente por la orina

La velocidad con que se metaboliza cada fármaco es proporcional a la cantidad de fármaco que se encuentra en la sangre. La variedad de sus metabolitos y su concentración dependen del patrón metabólico genéticamente establecido de cada individuo y de la influencia de numerosos factores fisiológicos, patológicos y yatrogénicos que condicionan notables diferencias de unos individuos a otros.

**Factores que influyen en el metabolismo (pueden dar lugar a un aumento o enlentecimiento de la eliminación del Fármaco):**

1- **Edad**: La función hepática en general y el metabolismo en particular varía con la edad y son numerosos los fármacos cuya biotransformación está disminuida en neonatos y ancianos. En el anciano hay una menor capacidad biotransformante debida, en parte, a la reducción del flujo sanguíneo hepático. A ello se le debe sumar la reducción en la función renal, ambos factores contribuyen a aumentar el tiempo de vida media del fármaco y el riesgo de acumulación tóxica, mientras que en los neonatos la capacidad metabolizadora alcanza solamente un 30%.

2- **Factores genéticos**: La velocidad en que ocurre el metabolismo es variable y tiene una fuerte base genética aunque también los factores ambientales pueden contribuir. Ej. La acetilación en el hígado realizada por la N-acetil transferasa está determinada por un gen recesivo. Los acetiladores lentos son más propensos a presentar efectos adversos por aumento de las concentraciones del fármaco.

**Ej** de medicamentos que son metabolizados por acetilación: isoniacida, hidralacina, nitrazepam, dapsone, sulfasalazina. Estos pacientes deben recibir dosis menores comparados con los acetiladores rápidos o de ser posible evitar su uso.

3- **Inducción o inhibición enzimática**: La inducción enzimática produce efectos en días o semanas sin embargo la inhibición enzimática el efecto es inmediato.

***Inducción:*** Consiste en el aumento de la actividad enzimática como consecuencia de la síntesis de nuevas enzimas. Estimulada por un incremento de la concentración de sustratos por lo que un fármaco puede inducir su propio metabolismo o influenciar el metabolismo de otro que sea metabolizado por las mismas enzimas.

**Ej** Fenobarbital, Carbamacepina, Fenitoina son metabolizados por la misma enzima que los progestágenos y estrógenos de modo tal que una mujer que tenga tratamiento con alguno de estos anticonvulsivantes y además utilice anticonceptivos orales, tendrá mayor riesgo de fallo concepcional. El humo del cigarro es capaz de incrementar el metabolismo de la Teofilina. Las enzimas cuya síntesis es inducible pertenecen a las familias de las monoxigenasas cit. P450. Medicamentos que inducen enzimas metabólicas en el hígado: carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, griseofulvina y fenitoína.

***Inhibición:*** La inhibición conjunta de dos medicamentos puede producir la inhibición de la actividad enzimática.

**Ej.** La Eritromicina inhibe el metabolismo de la Carbamacepina y aumenta su concentración y el riesgo de aparición de efectos tóxicos. Entre los medicamentos que inhiben enzimas metabolizantes en el hígado se encuentran: Cloranfenicol, Cimetidina, Disulfiran, Isoniacida, Ciprofloxacina

4- **Fisiológicos**: Embarazo: El metabolismo del fármaco que depende de la capacidad metabólica hepática aumenta progresivamente con el embarazo lo que se ha atribuido a la acción inductora de la progesterona. Ej. Carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, teofilina. Hay una disminución del metabolismo del diazepam, cafeína atribuida al aumento de estrógenos.

5- **Dietéticos**: Las proteínas y los carbohidratos ejercen acciones contrapuestas sobre la oxidación de los fármacos, la dieta hiperproteica tiende a aumentar el metabolismo oxidativo de algunos fármacos

**EJ.** Teofilina, mientras que el aumento de carbohidratos tiende a reducirlo. El aumento proteico aumenta el contenido de citocromo P450 en los microsomas hepáticos lo cual estimula la inducción enzimática, mientras que la dieta rica en carbohidratos reduce el contenido de cit. P450.

6- **Sexo**: El estado hormonal influye sobre la actividad de enzimas microsómicas ej. Testosterona disminuye el tiempo de vida medio de la antipirina porque provoca su metabolismo (ver otros ej. En Flórez p. 81). También el conjunto de enzimas biotransformantes depende de la dotación genética del individuo

7- **Factores patológicos**: las alteraciones hepáticas influyen principalmente en el metabolismo y la excreción biliar de los fármacos ya que pueden disminuir la cantidad y/o actividad enzimática del hepatocito, disminuir de la masa celular, disminuir el flujo sanguíneo hepático, obstrucción biliar

**Circulación enterohepática**. Los fármacos eliminados a la luz intestinal en forma activa a través de la bilis o del epitelio intestinal pueden reabsorberse pasivamente en el intestino a favor de un gradiente de concentración. También los metabolitos pueden contribuir a esta reabsorción de fármaco mediante la acción de la flora intestinal. Por ejemplo, ciertas bacterias poseen glucuronidasas que liberan el fármaco original de su conjugado con ácido glucurónico. Estos procesos dan origen a una circulación enterohepática en que parte del fármaco que pasa a la luz intestinal es reabsorbido, lo que retrasa la caída de las concentraciones plasmáticas y prolonga la duración del efecto.

**ESTUDIO INDIVIDUAL:**

**Paciente de sexo F de 25 años de edad, acude a consulta debido a la presencia de un cuadro infeccioso, la misma utiliza como método anticonceptivo, anticonceptivos orales, fármaco que sufre efecto del primer paso hepático, se distribuye altamente en tejidos y órganos y tiene como función disminuir la fecundación. Se le indica tto con tetraciclina 2 tab c/ 12 h, este fármaco se absorbe fácilmente en el duodeno, induce ligeramente el metabolismo hepático y sufre circulación enterohepática. Al cabo de 15 días la paciente acude nuevamente al especialista refiriendo presentar síntomas de embarazo**

***a).- Podría Ud. explicar las razones de dicho fallo terapéutico. ¿Qué recomendaría?***

**2).- Explique qué importancia revisten los *f*actores que influyen en el metabolismo de un fármaco. Enumere estos factores.**

**3).- Explique cómo se ve afectado el metabolismo de un fármaco en una gestante.**

**3).- ¿Qué importancia se debe tener en cuenta en una embarazada que este en el primer trimestre de embarazo para la administración de los fármacos que son capaces de pasar la barrera placentaria?**

**4).- ¿Cómo influyen los factores patológicos en la administración de los fármacos?**

**5).- ¿Qué precauciones usted debe tener en la administración de fármacos en geriatría?**

**6).- ¿Qué importancia y precaución se debe tener en cuenta en la circulación enterohepática?**

**Sumario 2.1. Excreción. Vías fundamentales de excreción. Factores capaces de afectar la excreción.**

**2.2. Interacciones. Clasificación. Ejemplos**

**2.3. Influencia de los alimentos y nutrientes en los procesos Farmacocinéticos.**

Objetivo

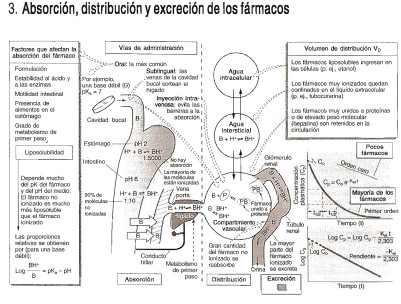
* Definir el concepto de Excreción.
* Conocer las vías fundamentales mediante las cuales ocurre la eliminación de los fármacos.
* Explicar a través de ejemplos las interacciones medicamentosas más frecuentes y su clasificación.
* Explicar cómo influyen los alimentos y nutrientes en los procesos farmacocinéticos.

Las características de eliminación de un fármaco son importantes en el momento de elegir el fármaco adecuado en función de la duración del efecto y la cantidad de fármaco administrado diariamente, así como para valorar los factores que pueden alterarlas. La eliminación de un fármaco condiciona el tiempo que tarda en alcanzarse y en desaparecer su efecto cuando se administran dosis múltiples y, por lo tanto, las pautas de administración adecuadas para evitar fluctuaciones excesivas de sus concentraciones plasmáticas.

¿Cómo definimos entonces el proceso de Excreción o eliminación?

El proceso de eliminación 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 se excretan, por orden decreciente de importancia, por vía urinaria, vía biliar-entérica, sudor, saliva, leche y epitelios descamados.



La **eliminación renal** es la vía más importante de excreción de los fármacos, siendo particularmente relevante cuando se eliminan de forma exclusiva o preferente por esta vía, en forma inalterada o como metabolitos activos. Ocurre mediante 3 procesos: **filtración glomerular, secreción tubular activa o reabsorción tubular activa.**

* **Filtración glomerular** se produce en los capilares del glomérulo renal, que poseen abundantes poros intercelulares por donde pasan todas las moléculas, excepto las de gran tamaño y las unidas a las proteínas plasmáticas. Como consecuencia, la filtración aumenta cuando disminuye la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas.
* **Secreción tubular activa** puede ser activa o pasiva. El transporte activo utiliza proteínas transportadoras de sustancias endógenas. (Ej penicilina, probenecid, salicilatos o ácido úrico) La secreción pasiva se realiza en la parte más proximal del túbulo renal a favor de un gradiente de concentración.
* **Reabsorción tubular activa** se produce principalmente por difusión pasiva cuando la reabsorción de agua en el túbulo proximal aumenta la concentración de fármaco en su luz, invirtiendo el gradiente de concentración. La reabsorción pasiva depende de la liposolubilidad del fármaco y, por lo tanto, del pH de la orina que condiciona el grado de ionización. La alcalinización de la orina aumenta la eliminación de ácidos débiles, como barbitúricos o salicilatos, mientras que la orina ácida favorece la eliminación de bases débiles, como las anfetaminas o quinidinas

**La excreción biliar**: Sigue en importancia a la excreción urinaria y está muy relacionada con los procesos de biotransformación. Se produce principalmente por secreción activa con sistemas de transporte diferentes para sustancias ácidas, básicas y neutras. Se eliminan principalmente por la bilis.

**La excreción fecal:** Algunas drogas se excretan por las heces en una proporción variable, en forma inalterada, cuando escapan a los procesos de la absorción gástrica o intestinal

**La excreción intestinal**: Los fármacos pueden pasar directamente de la sangre a la luz intestinal, por difusión pasiva, en partes distales en que el gradiente de concentración y la diferencia de pH lo favorezcan, por lo que pueden sufrir **circulación enterohepática.**

**La excreción a la leche** puede hacer que los fármacos lleguen al lactante y originen reacciones idiosincrásicas y tóxicas. Los fármacos pasan a la leche sobre todo por difusión pasiva, por lo cual el cociente leche/ plasma será tanto mayor cuanto mayor sea su liposolubilidad y menor sea su grado de ionización y unión a proteínas plasmáticas**.**

**La excreción salival** es poco importante desde el punto de vista cuantitativo y, además, la mayor parte del fármaco excretado por la saliva pasa al tubo digestivo, desde donde puede reabsorberse de nuevo. Los fármacos pasan a la saliva principalmente por difusión pasiva, por lo que la concentración salival es similar a la concentración libre del fármaco en el plasma**.**

En el caso de **la eliminación cutánea** se incluye no solo la piel sino también las uñas y el pelo, lo que tiene valor toxicológico (acumulación tiempo - dependiente de tóxicos) y valor terapéutico (acumulación de ciertos fármacos, como los antimicóticos**).**

Las diferencias en la eliminación son la causa principal de la variabilidad individual en la respuesta a un fármaco y condicionan la necesidad de ajustar la dosis de mantenimiento cuando haya factores que la alteren como por ej:

* Características individuales:

1. Dotación genética
2. Sexo
3. Edad
4. Recién nacido prematuro y a término
5. Niño
6. Anciano
7. Hábitos dietéticos
8. Otros hábitos(Ejercicio físico, Ingesta de alcohol, Hábito de fumar)
9. Embarazo

* Factores ambientales
* Ritmos circadianos
* Exposición ambiental
* Factores patológicos

1. Obesidad
2. Enfermedad renal
3. Enfermedad hepática
4. Insuficiencia cardíaca
5. Enfermedad tiroidea
6. Alteraciones en la unión a proteínas de fármacos con eliminación restrictiva

* Interacciones
* Inducción enzimática
* Inhibición enzimática
* Competición por el transporte activo renal
* Cambios del pH urinario

La mayor parte de los medicamentos son eliminados por una cinética de primer orden o sea el índice de eliminación es proporcional a la concentración plasmática. La eliminación puede medirse por medio de dos variables **el aclaramiento (Acl) y el tiempo de vida media (t1/2)**

Se dice que un fármaco pierde todo su efecto luego de haber transcurrido 4 tiempos de vida media

**t1/2= 0.692/Ke Acl= Vd. \* K**

**Por tanto si aumenta la Ke disminuye el (t1/2)**

**Si disminuye Ke aumenta el (t1/2)**

**Aclaramiento:** Se define como el volumen de plasma que es depurado de la sustancia por unidad de tiempo. Este proceso muestra la eficiencia de los órganos al eliminar una sustancia que fluye en la sangre

**Por tanto si aumenta el Vd y aumenta la Ke aumenta el Acl**

**Si aumenta (t1/2) y disminuye el Acl disminuye la Ke**

**Si aumenta el Vd., aumenta (t1/2)**

**Si aumenta el Vd., disminuye la Ke**

Es necesario tener en cuenta que cuando la capacidad metabólica es grande, el aclaramiento es igual al flujo sanguíneo (70 ml/min). Por ej. Cuando la capacidad metabólica es pequeña el aclaramiento depende de la proporción de la fracción libre circulante, que será la metabolizada

**ESTUDIO INDIVIDUAL;**

**1).- Explique cómo Influyen los alimentos sobre la absorción oral de los fármacos.**

**2).- Argumente la siguiente información; *“La eliminación renal es la vía más importante de excreción de los fármacos”***

**3).- JLM tiene tratamiento vitalicio con complejo “B” vive en una zona de alta incidencia y prevalencia de Dengue, sin embargo nunca a presentado signos ni síntomas de la enfermedad, justifique por qué se comporta como protegido.**

**4).- Usted recibe un paciente en los servicios de rehabilitación que tiene antecedentes de insuficiencia renal crónica y se realiza métodos depuradores de hemodiálisis. Explique ¿cómo se verá afecta la excreción del fármaco Azitromicina 500 mg cada 12 hora para una sepsis urinaria que presenta.**

**.**

**Sumario 2.1. Sistema nervioso simpático y parasimpático. Principales característica anatomofisiológicas.**

**2.2. Mecanismos de neurotransmisión. Pasos involucrados en la**

**Neurotransmisión. Principales características.**

**2.3. Ejemplos de la neurotransmisión adrenérgica, colinérgica e**

**Histaminérgica.**

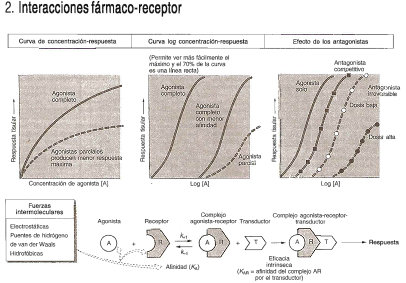
Objetivo

* Conocer las características anatomofisiológicas del Sistema nervioso simpático y parasimpático.
* Explicar en qué consisten los mecanismos de neurotransmisión.
* Conocer los pasos a través de los cuales ocurre la neurotransmisión y sus características.
* Explicar a través de ejemplos como sucede la neurotransmisión adrenérgica, colinérgica e histaminérgica.

Numerosos científicos aun desde épocas tempranas enfocaron sus estudios en la fisiología y anatomía del Sistema nervioso, tanto a nivel central (SNC) como periférico (SNP). Estudios que en la actualidad aún no han sido concluidos pues se producen nuevos descubrimientos y surgen nuevas teorías sobre el funcionamiento de dicho sistema.

La comunicación entre las células de un organismo es condición indispensable para que funcione coordinadamente y específicamente en el sistema nervioso central el cual se caracteriza por su especial capacidad para recibir y emitir información.

El SN se divide en SNC y SNP en ellos se encuentran toda una gama de sustancias químicas encargadas de transmitir una cadena de señales químicas. A estas sustancias químicas liberadas por diferentes neuronas y capaces de modular y transmitir una información determinada se le denomina Neurotransmisores



El SNP está constituido por los siguientes elementos:

1. Sistema nervioso autónomo (SNA)

2. Sistema somático eferente.

3. Sistema somático y visceral aferente.

En particular el Sistema nervioso Autónomo o degenerativo (SNA) se caracteriza por regular integradamente gran número de funciones viscerales de forma autónoma, sin requerir el control de la conciencia. Ej el tono del musculo liso (o sea la contracción o relajación del musculo liso ya sea en el árbol respiratorio, en el tracto gastrointestinal o a nivel vascular), secreciones exocrinas (como las sudoríparas y las salivales) y algunas endocrinas, frecuencia y fuerza de contracción cardiaca, así como la velocidad de conducción del impulso cardiaco la función sexual y algunos procesos del metabolismo intermediario como la utilización de la glucosa, lípidos y carbohidratos.

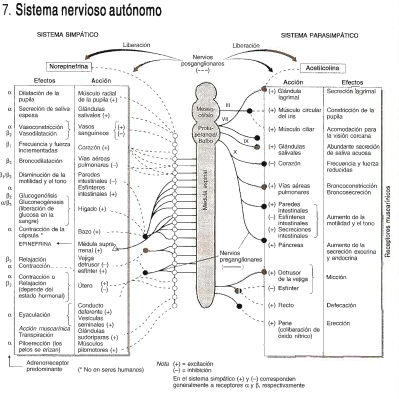
Morfológicamente el SNA se divide en dos grandes secciones: el simpático (SNS), el parasimpático (SNP) y el sistema nervioso entérico, el cual consiste en los plexos intrínsecos del tracto gastrointestinal, los que están estrechamente conectados con el Sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático. Posee la capacidad integradora de funcionar independientemente del SNC a diferencia del SNS y el SNP.

El SNA transmite todos los impulsos nerviosos desde el SNC hacia el resto del organismo exceptuando al músculo esquelético, el que es inervado por el Sistema somático eferente.

Existen algunas diferencias entre ambos sistemas, el Sistema somático eferente posee dos tipos de motoneuronas conectadas en serie, ambas ubicadas en el SNC. La primera localizada en estructuras cerebrales y la segunda que conecta el SNC con las fibras esqueléticas. Se encuentran en la medula espinal, de manera que quedan localizadas todas las sinapsis somáticas dentro del eje cerebroespinal. Todas las fibras motoras son mielinizadas.

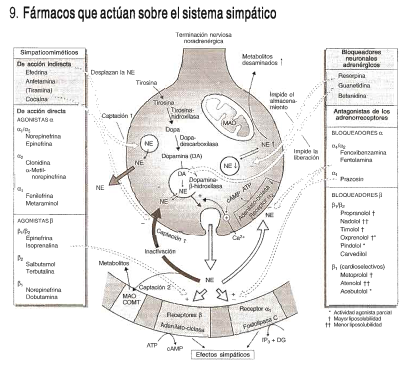
El SNA posee dos tipos de neuronas conocidas como preganglionar y posganglionar. La preganglionar se encuentra en la medula espinal y sus fibras nerviosas son mielinizadas y la posganglionar en los ganglios autónomos y sus fibras nerviosas son desmielinizadas. Estos se localizan por fuera del SNC por lo que la sinapsis ocurre fuera del SNC.

Tanto en el sistema simpático como en el parasimpático existen fibras preganglionares que hacen sinapsis en los ganglios autónomos con las fibras posganglionares y las sinapsis con los órganos efectores.



**El SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO**

Las fibras preganglionares simpáticas son cortas y las posganglionares son largas, el ganglio esta distante del órgano efector y su neurotransmisor a nivel periférico generalmente es la Noradrenalina



**El SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO**

Las fibras preganglionales parasimpáticas son largas y culminan haciendo sinapsis en los ganglios cerca de los órganos inervados, mientras que las fibras posganglionales son cortas, y su neurotransmisor a nivel periférico es la Acetilcolina

En algunos sitios como el corazón los sistemas simpáticos y parasimpáticos producen efectos fisiológicos opuestos, pero en otros órganos uno de los sistemas opera. Ej en las glándulas salivales y los vasos sanguíneos tienen solamente inervación simpática mientras que el musculo ciliar del ojo tiene solo inervación parasimpática, pero no en todos los casos las acciones son totalmente antagónicas como en los órganos sexuales masculinos donde el sistema parasimpático media la erección y el sistema simpático la eyaculación.

**PASOS GENERALES EN EL MECANISMO DE LA NEUROTRANSMISIÓN**

1. Biosíntesis del Neurotransmisor.

2. Almacenamiento del Neurotransmisor.

3. Liberación del Neurotransmisor por impulso nervioso.

4. Interacción con receptores específicos (neurona, células efectoras)

5. Inducción de una respuesta (excitatoria e inhibitoria)

6. Inactivación del neurotransmisor.

7. Repolarización de la neurona o célula efectora.

**Pasos de la Neurotransmisión en el Sistema Simpático o Adrenérgico.**

1. La Noradrenalina se sintetiza en la neurona adrenérgica a partir de un aa llamado L- tirosina con la intervención de una secuencia de enzimas.

2. Se almacena en vesículas y puede ser liberado por un proceso de exocitosis. El Neurotransmisor liberado puede actuar sobre los receptores alfa o beta adrenérgicos o dopaminérgicos en el caso de la inervación dopaminérgica para desencadenar una serie de fenómenos que conducen a la respuesta del órgano efector (contracción, relajación, secreción)

3. La inactivación del Neurotransmisor puede ser por 2 mecanismos:

* **Inactivación enzimática.** Puede ser intraneuronalmente (por la enzima MAO) o extraneuronalmente (por la enzima catelorto-metil-transferasa, la COMT)
* **Inactivación no enzimática**. Puede ocurrir a 2 niveles, intraneuronalmente o mecanismo de captación 1 (por la enzima MAO) en la cual parte de la NA liberada regresa a la terminación y se realmacena en las vesículas o es metabolizada por la MAO y extraneuronalmente o mecanismo de captación 2 (donde la NA es captada por el órgano efector y posteriormente metabolizado por la COMT

El tejido recupera la capacidad de respuesta luego de un proceso eléctrico de Repolarización.

**Pasos de la Neurotransmisión en el Sistema Parasimpático o colinérgico.**

1. La biosíntesis de la acetilcolina se lleva a cabo por la acetilación de la Colina mediante la enzima colinoacetilasa.

2. La acetilcolina (Acth) se almacena en vesículas en las terminaciones nerviosas colinérgicas bajo la influencia de un impulso nervioso, las vesículas más próximas a la membrana se funden en ella y expulsan su contenido al espacio sináptico mediante exocitosis.

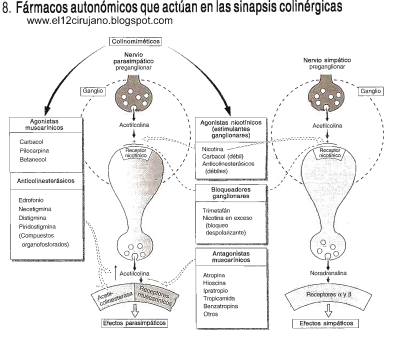
3. Una vez liberada la (Acth), la enzima acetilcolistenerasa hidroliza la acetilcolina convirtiéndola en Colina y Ácido acético. La colina se incorpora a la terminación pudiendo neutralizarse.

El tejido recupera la capacidad de respuesta luego de desaparecer el NT del medio.

La transmisión nerviosa se realiza a través de los NT encargados de llevar la información de una neurona a otra, por tanto cada neurona biosintétisa su NT

Ejemplos: NT Adrenérgica (NA), NT Colinérgica (ATCH), NT Dopaminérgica

(Dopamina), NT Serotoninérgica (Serotonina), NT Histaminérgica (Histamina)



**ESTUDIO INDIVIDUAL;-**

**1.- Explique la importancia de la unión de un fármaco a uno o varios receptores farmacológicos.**

**2).- Enumere los pasos de la neurotransmisión.**

**3).- Explique los pasos a través de los cuales ocurre la neurotransmisión y sus características.**

**4).- Explique a través de ejemplos como sucede la neurotransmisión adrenérgica, colinérgica e histaminérgica.**

**Sumario 2.1. Receptores farmacológicos. Concepto e importancia.**

**2.2. Clasificación general de los receptores. Tipos y subtipos.**

**2.3. Drogas agonistas y antagonistas. Características de las drogas. Tipos de Antagonismo.**

Objetivo

* Definir el concepto de Receptor farmacológico y su importancia.
* Explicar cómo se clasifican los receptores teniendo en cuenta los tipos y subtipos de receptores que existen.
* Definir el concepto de drogas agonistas y antagonistas.
* Conocer las características de las drogas agonistas y antagonistas.
* Explicar los tipos de antagonismos existentes.

Los fármacos son sustancias capaces de modificar la actividad celular, no originan funciones nuevas, ni tampoco alteran las características del sistema en que actúan, simplemente las modifican aumentándolas o disminuyéndolas. De este modo un fármaco no puede provocar la contracción de una célula nerviosa, ni la secreción de una célula cardiaca, todo lo que puede hacer es aumentar o disminuir la excitabilidad de una célula nerviosa o la fuerza de contracción cardiaca.

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 casi siempre reversibles aunque en menor medida pueden ser irreversibles.

Teóricamente, existen en los diversos órganos subcelulares innumerables moléculas con radicales capaces de asociarse al fármaco y formar un complejo. Con toda probabilidad, muchas de estas asociaciones no originan respuesta celular alguna: porque la molécula celular aceptora no es modificada por la molécula farmacológica en una forma que pueda repercutir sobre el resto de la célula o bien porque la función de la molécula aceptora del fármaco no es suficientemente importante para operar un cambio objetivable en la vida celular, se trata de sitios de fijación inespecífica o sitios de perdida.

Las moléculas con las que los fármacos son capaces de interactuar selectivamente para generar modificaciones constantes y específicas en la función celular (cambios iónicos, fenómenos de carácter metabólico, etc.) ya sea en el sentido de inhibición o estimulación se les denominan Receptores Farmacológicos.

Los receptores son estructuras macromoleculares de naturaleza proteica y glucoproteíca, asociadas a veces a radicales lipídicos o hidrocarbonados, que se encuentran localizados en gran número en las membranas externas de las células, en el citoplasma y en el núcleo celular. Desde el punto de vista cuantitativo las proteínas son la clase más importantes de macromoléculas con las que los fármacos se combinan para producir sus acciones, aunque también los ácidos nucleicos, constituyen un eslabón impotente en la acción de varios fármacos antitumorales y antimicrobianos.

Las proteínas celulares pueden comportarse como receptores de fármacos y se clasifican en 4 grupos:

1. **Enzimas**: Inhiben reacciones enzimáticas críticas para la función celular.

Ej. Ciclooxigenasa (COX) se une a la ASA de forma irreversible a través de un enlace covalente, Enzima convertidora de angiotensina (ECA) se une al Captopril, Acetilcolistenerasa, forma unión reversible con la Neostigmina y aumenta la Acetilcolina.

2. **Canal iónico**: Proteínas transmembranas que en su interior presentan un conducto o canal que permite el paso de un número de iones (Na+, K+, Ca+) y agua. Esto ocurre a favor de un gradiente de concentración y de un potencial eléctrico específico.

Ej canales de calcio sensibles al voltaje inhibidos por el nifedipino, diltiazen, verapamilo, canales de cloruro regulados por GABA, inhibidos por Benzodiacepinas, Fenobarbital..

3. **Transportadores de moléculas**: Van a permitir el movimiento de iones y moléculas orgánicas pequeñas como (aminoácidos, azúcar, carbohidratos) a través de la membrana celular. A diferencia de los de canales iónicos solo pueden fijar 1 o pocas moléculas a la vez y la velocidad de transporte es más lenta.

Ej. Bomba de H+,-K+-ATpasa que se encuentra en la mucosa gástrica es inhibida por el Omeprazol, bomba de Na+-K+- ATpasa que se encuentra en la célula cardiaca es inhibida por la digoxina.

4. Proteínas receptoras de moléculas reguladoras (receptores fisiológicos)

Ej.- Receptores adrenérgicos B2- activados por el Salbutamol, inhibidos por el Propranolol.

* Receptores Dopaminérgicos D2 activados por la Dopamina, inhibidos por

La Clorpromazina

* Receptores Histaminérgicos H1 inhibidos por la Difenhidramina
* Receptores Histaminérgicos H2 inhibidos por la Cimetidina.

**Tabla 6.1 Pág. 51 Lt. Farmacología General**

Los dos requisitos básicos de un receptor farmacológico son la afinidad elevada por «su» fármaco, con el que se fija aun cuando haya una concentración muy pequeña de fármaco, y la especificidad, gracias a la cual puede discriminar una molécula de otra, aun cuando sean parecidas. Esta unión Fármaco – Receptor (F-R) Esta interacción se realiza mediante fuerzas intermoleculares, atracción o enlace iónico, puentes de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals e interacciones hidrófobas que van a resultar en enlaces débiles (reversibles) y enlaces covalentes (que ocurren excepcionalmente y son firmes e irreversibles). Como consecuencia de esta interacción se inducen cambios conformacionales en el receptor que desencadenan una serie de eventos que conducen a un efecto (generar señales que se traducen en mensajes intracelulares para controlar las funciones de la célula).Ej. Activar una enzima, estimular la transcripción de genes al núcleo, regular la apertura o cierre de un canal iónico, etc.

Si bien cualquier componente macromolecular del organismo puede comportarse como receptor de fármaco, particularmente el grupo que constituye los receptores fisiológicos resulta de gran importancia

Receptores fisiológicos: Son aquellas proteínas celulares que normalmente reciben y transforman la señal de los ligandos reguladores endógenos que actúan como mediadores químicos de la comunicación intercelular (neurotransmisores, cotransmisores, hormonas, autacoides, factores de crecimiento.)

Familia 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 acoplados a este se distinguen 4 tipos o familias de receptores fisiológicos.

* **Tipo1: Receptores acoplados a canales iónicos** (ionotrópicos o ionotrópos).Se encuentran localizados en la membrana celular en un lugar de fácil acceso al ligando. A través de estos receptores actúan los mediadores fisiológicos Ej los neurotransmisores que producen efectos celulares en milisegundos (transmisión sináptica). La unión del ligando con el receptor provoca la apertura o cierre del canal, lo que origina cambios en el potencial transmembrana (despolarización, o hiperpolarización)

A esta familia pertenece el receptor colinérgico nicotínico, el receptor GABA (para acido gamma-aminobutinico) y receptor de glutamato, aspartato y glicina.

* **Tipo 2: Receptor acoplado a Proteína G** (metabotrópicos o metabotrópos). Están localizados en la membrana celular, tiene función transductora por su capacidad de fijar o hidrolizar GTP. Al activar las Proteínas G convierten las señales delos ligandos reguladores en activación o inhibición de proteínas efectoras (Ej Adenilciclasa, fosfolipasa A2, C y D, canales iónicos).

A esta familia pertenecen los siguientes receptores: adrenérgicos alfa y beta, dopaminérgicos, colinérgicos, muscarínicos, histaminérgicos, triptaminérgicos y purinérgicos, también incluye los receptores para GABA, eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos), angiotensina II, bradiquinina, opiodes y hormonas.

* **Tipo 3 Receptores con actividad enzimática**. Están localizados en la membrana celular y en su estructura se distinguen 2 dominios (uno para unirse al ligando (como fijación) y el otro con actividad enzimática propia

(dominio efector o catalítico)

A este tipo de receptores pertenecen los sistemas enzimáticos de la Guanililciclasa que sintetiza al segundo mensajero GMPciclico y de las proteincinasas efectoras (factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de insulina) que actúan por fosforilación conduciendo finalmente a los efectos. Los receptores Guanililciclasa se encuentran en musculo liso de vasos sanguíneos, células renales

* **Tipo 4 Receptores que regulan la transcripción de genes** (factores de transcripción). Son proteínas intracelulares, que pueden encontrarse en el núcleo o citoplasma celular, por lo que el fármaco debe penetrar al interior de la célula para poder interactuar con ellos. SE distinguen 2 regiones o dominios diferentes, una de unión al ligando y un dominio de unión con secuencias específicas de ADN (elementos de respuesta hormonal). Activa o reprime la transcripción de genes modificando la síntesis de proteínas específicas codificadas para dichos genes.

A esta familia pertenece sustancias de naturaleza esteroide (glucocorticoides, mineralocorticoides,) hormonas tiroideas, Retinoides (Vitamina A), sustancias inductoras del metabolismo de los fármacos (fenobarbital)

Desde el punto de vista práctico la clasificación de los receptores farmacológicos constituye una base útil para resumir los efectos de los fármacos y la obtención de numeroso fármacos con propiedades agonistas o antagonistas con mayor selectividad.

**Receptores Presinápticos y Possinápticos**

Para comprender los efectos de algunos receptores resulta útil diferenciar su localización en relación con las neuronas.

En las neuronas pueden distinguirse receptores soma- dendríticos, localizados en o cercanos al cuerpo celular y las dendritas. Son en las neuronas los equivalentes a los receptores localizados en estructuras no neuronales pero que reciben inervación. Ej musculo liso, glándulas. A estos receptores se les denomina Possinápticos. Los que se encuentran en las terminaciones axónicas que al ser activados facilitan o inhiben la liberación del neurotransmisor se les denomina receptores Presinápticos.

Los receptores Presinápticos constituyen un importante sistema de regulación fisiológica de la sinapsis en el sistema nervioso que modula la liberación del neurotransmisor desde la terminación nerviosa.

Para que un fármaco produzca un efecto biológico necesita reunir dos propiedades fundamentales:

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 con la letra griega α y permite diferenciar fármacos que se unen al mismo sitio del receptor y producen efectos diferentes.

Los fármacos provistos de gran afinidad por el receptor y alta actividad intrínseca se conocen como ***Fármacos agonistas***.

Los fármacos que poseen afinidad por el receptor pero no poseen actividad intrínseca se les denomina ***Fármacos antagonistas***, debido a que bloquean el efecto de los fármacos agonistas. Este tipo de fármacos no producen efectos por si solos, necesitan de la presencia de un fármaco agonista.

Existen fármacos dotados de afinidad pero con baja actividad intrínseca. Estos fármacos se comportan en presencia de un agonista potente como agonistas y antagonistas a la vez y se denomina ***Fármacos de acción dual o agonistas parciales***.

La clasificación de los receptores facilita la obtención de numerosos fármacos agonistas y antagonistas selectivos.

La importancia de los fármacos antagonistas en el campo farmacológico y terapéutico es extraordinaria. El antagonismo es la interferencia (disminución o anulación) de una sustancia química a través de la acción de la otra. Ej. La inhibición de neurotransmisores fisiológicos como la adrenalina, la acetilcolina, la histamina constituyen la base de intervenciones terapéuticas tales como el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial, procesos alérgicos, tratamiento de la ulcera péptica e incluso en casos de sobredosificaciones de fármacos.

**De acuerdo a su naturaleza y mecanismo el antagonismo se puede clasificar en:**

* **Antagonismo químico**: Se produce como resultado de una reacción química entre dos sustancias, lo que origina la pérdida del efecto farmacológico (empleo de antiácidos para neutralizar la acidez de la secreción gástrica) o tóxico de la sustancia activa (intoxicaciones con sales de hierro, muy frecuentes en niños por administrar sobredosis, intoxicación por digoxina). Ej Empleo de agentes quelantes en el tto de intoxicaciones por metales pesados tales como EDTA, Deferroxamina.
* **Antagonismo fisiológico**: Ocurre cuando dos fármacos agonistas actúan en un mismo órgano efector a través de receptores diferentes produciendo acciones opuestas que se anulan entre sí. También se conoce como antagonismo funcional

Ej La noradrenalina aumenta la frecuencia cardiaca al estimular receptores β1- adrenérgicos en el corazón y la acetilcolina disminuye la frecuencia cardiaca por estimulación de receptores muscarinícos M2 localizados en el corazón

* **Antagonismo farmacológico**.: Los fármacos antagonistas anulan o disminuyen el efecto de un fármaco agonista en dependencia de la dosis impidiendo que se forme el complejo F-R. El antagonista puede ser un NT o un fármaco administrado al organismo.

Existen dos tipos de antagonismo farmacológico competitivo y no competitivo:

**Antagonismo farmacológico competitivo**: En este caso las moléculas del fármaco agonista y del fármaco antagonista compiten por un mismo receptor. A menudo a estos fármacos que actúan de esta forma se les denominan bloqueadores. Y su acción puede ser reversible (puede utilizarse mayores concentraciones del fármaco agonista para lograr el desplazamiento del fármaco antagonista) o irreversible (debido a la formación de enlaces covalentes. Ej el uso del Omeprazol en el tratamiento de la ulcera péptica y la ASA como antiagregante plaquetario.

**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 a medida que aumente la acción del antagonista habrá una disminución del efecto máximo. Puede ser reversible o irreversible. Ej bloqueadores de canales de calcio frente a mediadores fisiológicos que permiten la la contracción del musculo liso,

Como pueden ver el conocimiento de los receptores farmacológicos así como los fármacos agonistas y antagonistas tanto selectivos como no selectivos 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. Dichos efectos deben corresponderse con la interacción de los fármacos con sus receptores específicos localizados en tejidos. De esta manera puede predecirse tanto los resultados deseados como algunos de los efectos indeseables que puedan presentarse.

**ESTUDIO INDIVIDUAL.**

**1).- Explique cuál es la importancia de un receptor farmacológico.**

**2).- Describa la clasificación los receptores teniendo en cuenta los tipos y subtipos de receptores que existen.**

**3).- Explique que es una droga agonistas y una antagonistas.**

**4).- Describa las características de las drogas agonistas y antagonistas.**

**5).- Explique los tipos de antagonismos existentes.**

**Sumario 3.1 Reacciones adversas. Concepto, causas, Relación causal.**

**3.2. Clasificación. Tipos.**

Objetivo

* Definir el concepto de Reacciones adversas.
* Explicar las causas y la relación causal en la aparición de las Reacciones Adversas a los medicamentos.
* Conocer la clasificación y los tipos de Reacciones adversas según la clasificación.

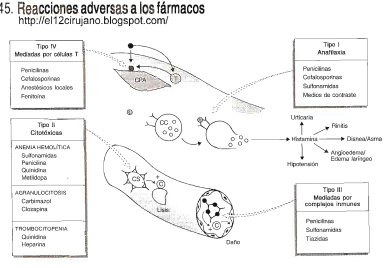
Asociado al desarrollo de la industria farmacéutica ha ido aumentando el consumo de medicamentos y por ende la probabilidad de aparición de efectos no deseados o reacciones adversas.

La acción farmacológica de los fármacos con fines terapéuticos está unida al riesgo de aparición de efectos indeseables, y todos los fármacos, aún 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 un enfermo.

Como estudiamos en clases anteriores la comercialización de un nuevo medicamento no significa que su relación beneficio/riesgo este bien establecida. Debido a esto se impone una valoración post registro que permite detectar los efectos no deseados graves y aquellos que se producen con muy poca frecuencia o no aparecen descritas en la literatura, es por eso que la fase IV o post comercialización es la más importante en la labor del farmacéutico y los profesionales de la salud.

En tal sentido la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha llevado al desarrollo de la Farmacovigilancia (FV), disciplina que se encarga de la recolección, seguimiento, investigación, valoración y evaluación de la información procedente de los profesionales de salud y de los pacientes, sobre efectos adversas a los medicamentos, con el objetico de identificar nuevos datos sobre riesgo y prevenir daños a pacientes.

¿Qué ustedes entienden por reacción adversa?



**Reacción adversa a medicamento**: Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis habituales en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas.

**Clasificación de las Reacciones Adversas Medicamentosas.**

**MECANISMO DE PRODUCCIÓN:**

***Hipersensibilidad***: Es la aparición de una respuesta inusual, atípica de naturaleza inmunológica, en la cual el fármaco y sus metabolitos adquieren carácter antigénico. *Se requiere de un contacto sensibilizante previo con el fármaco o con otra de estructura y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo.* En este caso *la reacción no guarda relación con los efectos farmacológicos habituales o esperados,* la intensidad o la gravedad de la misma no se relaciona con la dosis o sea pequeñas concentraciones pueden desencadenar efectos graves. La sintomatología es propia de una reacción inmunológica como fiebre, erupciones cutáneas, prurito, alteraciones sanguíneas, angioedema, shock anafiláctico, enfermedad del suero, etc. Puede ser varios tipos

1. **Tipo I o anafiláctica o de hipersensibilidad inmediata**: Consecuencia de reaccionar un antígeno reagínico (IgE, IgG, IgM). Son Reacciones de **tipo Shock Anafiláctico**, el edema angioneurótico, la urticaria y el broncoespasmo)

Entre los fármacos que producen este tipo de reacción con mayor frecuencia se encuentran. Penicilinas, Cefalosporinas, contrastes yodados, estreptomicina, anestésicos locales, ácido acetilsalicílico y heroína.

1. **Tipo II o citotóxicas:** El anticuerpo (IgG, IgM, IgA) reacciona con el antígeno unido a la superficie de ciertas células provocando la destrucción celular. Se manifiesta como anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitosis.

Entre los fármacos que producen este tipo de reacción con mayor frecuencia se encuentran: Dipirona, Penicilina, Cloranfenicol, Meprobamato, Sulfamidas.

1. **Tipo III:** Ocurre cuando el medicamento permanece mucho tiempo en la circulación y se forman complejos inmune. Estas reacciones están relacionados con anticuerpos como El IgG o IgM. Se manifiestan enfermedades como la **Enfermedad del Suero**, que puede ser causada por Penicilinas, Sulfamidas, contrastes yodados, Difenilhidantoina, **la glomerulonefritis y las vasculitis alérgicas** producidas por Cloranfenicol, tiazidas, los salicilatos, Digitalicos, etc.
2. **Tipo IV:** Depende de la inmunidad celular, no se asocia con anticuerpos circulantes. Sus manifestaciones más comunes son la dermatitis alérgica por contacto y la dermatitis atópica producida por el Cloranfenicol, anestésicos locales, neomicina, eritromicina, fenobarbital, tetraciclinas etc.

***IDIOSINCRASIA:*** Es una **respuesta atípica a una droga**. Esta genéticamente determinada y muy relacionado con deficiencias enzimáticas. La magnitud del efecto indeseado no depende de la dosis, se pone de manifiesto al primer contacto del fármaco con el paciente. Ej. Crisis hemolíticas provocadas por Primaquina, ASA, Cloranfenicol en pacientes con Déficit de glucosa -6- fosfato deshidrogenasa, la metahemoglobinemia hereditaria por la administración de nitritos y sulfamidas, neuropatías periféricas en pacientes acetiladores lentos tras la administración de isoniazida y la hepatotoxicidad en acetiladores rápidos.

***SOBREDOSIS RELATIVAS O EFECTO TÓXICO:*** Puede ocurrir en todos los sujetos si la dosis es suficientemente alta, por efecto toxico del medicamento y sus metabolitos, depende de la dosificación tiempo de exposición, de ciertos estados patológicos y la susceptibilidad del paciente.

**Ej**. Citotoxidad y nefrotoxicidad por el uso de aminoglucosidos, cardiotoxicidad por el uso de Adriamicina, hepatotoxicidad por el uso de Rifampicina, Intoxicación digitálica e hipoglicemia por el uso de Insulina

***EFECTO COLATERAL***: Efecto no deseado que depende de la acción farmacológica y el mecanismo de acción del medicamento aparecen casi siempre cuando es administrado y la intensidad depende de la dosis, no son peligrosas para la vida del paciente.

**E**j la adrenalina utilizada como antiasmático puede producir HTA por estimular receptores α, taquicardia por estimular receptores β, los anticolinérgicos producen constipación, resequedad bucal, algunos diuréticos causan hipopotasemia, somnolencia por benzodiacepinas.

***EFECTO SECUNDARIO:*** Surge como consecuencia dela acción farmacológica principal, pero no es inherente a ella, es decir no es debido a la reacción principal sino que es el resultado de la misma.

**Ej.** Diarrea por suprainfección como consecuencia del uso de antimicrobianos, aparición de candidiasis generalizada después de la administración der corticoides sistémicos, lo cual es consecuencia de la inmunosupresión que produce.

***SOBREDOSIS RELATIVA:*** Consiste en la elevación de concentraciones plasmáticas del fármaco, aun administrado a las dosis habituales.

**Ej** ototoxicidad por aminoglucosidos en pacientes con daño renal.

***EFECTO PARADÓJICO:*** El fármaco provoca un efecto opuesto al que habitualmente provoca el fármaco, tiende confundir al personal sanitario pues el efecto que provoca es clínicamente igual o parecido al cuadro patológico que provoco el uso del medicamento.

**EJ.** Broncodilatadores en aerosol, pueden provocar broncoespasmo, los antiarrítmicos pueden causar taquicardia ventricular y extrasístoles y algunos antimicrobianos pueden inducir fiebre por hipersensibilidad, así como la ansiedad tras ttos con benzodiazepinas.

***EFECTO REBOTE***: Agudización de la sintomatología y agravamiento del paciente al suprimir bruscamente la administración del medicamento que se emplea como tratamiento.

**Ej** Hipotensores como el Propranolol provocan hipertensión grave, los anticonvulsivantes inducen estado de mal epiléptico, los descongestionantes nasales aumentan el estado de congestión nasal, Cimetidina aparecen ulceras pépticas múltiples y sangramientos.

***TOLERANCIA:*** Ocurreuna disminución gradual de la respuesta de un fármaco después de la administración continuada o crónica de la misma dosis. Se puede presentar para los efectos deseados como los efectos indeseados. a droga cuando se administra por tiempo prolongado

**Ej**el uso de barbitúricos, morfina, diazepam, antihistamínicos H1 entre otros)

***TAQUIFILAXIA*** Es la disminución de la respuesta a una droga si se administra repetidamente a corto plazo. se comporta como una tolerancia

**Ej** cuando se administra Efedrina como broncodilatador

***INTOLERANCIA:*** Es una respuesta indeseable muy exagerada que ocurre a dosis muy pequeñas se plantea que son de origen genético.

**Ej**. Intolerancia al yodo.

***RESISTENCIA O INMUNIDAD MEDICAMENTOSA***: Perdida total de la respuesta farmacológica primaria a pesar que se han alcanzado las concentraciones terapéuticas del medicamento.

***REACCIÓN DE JARISH-HERXHEIMER:*** Se produce por la liberación de grandes cantidades de toxinas de bacterias muertas luego del tratamiento con antimicrobianos

***EFECTO TERATÓGENO:*** Manifestaciones de malformación o anomalías de carácter anatómico o funcional provocadas en el feto por la administración de medicamentos a la madre durante el periodo de gestación. Se pueden manifestar en el momento del parto e incluso muchos años después del nacimiento. El periodo embrionario (primer trimestre sobre todo en la 4ta y 8va semana de gestación que es el periodo de organogénesis) es el de mayor riesgo de aparición. Ocurre tras la administración de fármacos capaces de atravesar la barrera placentaria.

Las pautas de administración de los medicamentos durante la gestación están basadas en datos obtenidos a través de estudios preclínicos y humanos. Según la Agencia Reguladora de Medicamentos de Norteamérica se clasifican en 5 grupos:

1. **Categoría A:** Los estudios controlados realizados en mujeres no han mostrado riesgos para el feto en el primer trimestre y la posibilidad de daño fetal es remota Ej ácido fólico, Vit B6, Vit B12, Vit B1.
2. **Categoría 2:** Los estudios realizados en animales no indican riesgos para el feto y no hay estudios controlados en humanos que muestren efectos adversos sobre el feto. Se aplica también a medicamentos que estudios preclínicos han demostrado efectos adversos pero en humanos no han demostrado daños fetales

Ej Ciprohetadina, Dimenhidrinato, Amoxicilina, Ampicilina, Azitromicina, Cefazolina, Ceftriaxone, Cefotaxima, Difenhidramina.

1. **Categoría C:** Las investigaciones en animales han demostrado que el medicamento ejerce efectos teratógenos o tóxicos en los embriones, pero se carece de estudios controlados en mujeres.

Ej ciclosporina, diltiazen, Propranolol. Levodopa, Mebendazol, Morfina, Amitriptilina, etc.

1. **Categoría D:** Se dispone deevidencias científicas demostrada que existe riesgo teratogénico en seres humanos pero los beneficios bajo ciertas circunstancias por ejemplo enfermedades graves que ponen en riesgo la vida y para los cuales no existen otras alternativas justifican su empleo.

**Ej** Citarabina, Doxiciclina, Acido Valproico, Diazepam, Captopril, Ibuprofeno, Piroxicam, Indometacina.

1. **Categoría X:** Los estudios en animales y seres humanos han demostrado que evidencias claras e irrefutables que revelan el alto riesgo de algunos medicamentos que causan teratogenecidad por tanto está suspendido su uso en el embarazo.

**Ej.** Danazol, Contraceptivos Hormonales, Talidomida Dihidroergotamina, Dietilestilbestrol, Sinvastatina, Metotrexato.

***DEPENDENCIA:*** Es un trastorno conductual en el cual ***la persona tiene disminuido el control sobre el consumo de una sustancia psicoactiva o sea*** drogas que actúan en el SNC donde el paciente se habitúa al uso de esta droga y no puede dejar de usarla trayendo consigo trastornos físicos y psíquicos.

**Ej** Alcohol, nicotina, cocaína.

**SEVERIDAD O INTENSIDAD O GRAVEDAD**

**Leve**: manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que no ameritan suspensión de tratamiento ni antidoterapia

.**Ej**. malestar epigástrico tras el uso de tetraciclina, náuseas por el Oseltamivir

**Moderada**: manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que provocan hospitalización o atención de urgencia. Requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento. Interfieren con la actividad usual cotidiana.

**Ej.** Erupciones cutáneas por penicilinas, vómitos por teofilina.

**Grave**: Causan o prolongan la hospitalización del paciente por amenazar su vida. Se requiere la suspensión del fármaco y antídototerapia. Producen incapacidad permanente o sustancial, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

**Ej** Shock anafiláctico y otras reacciones de hipersensibilidad como la Necrolisis Tóxica Epidérmica por el uso de Anticonvulsivante y sulfamidas

**Mortales**: Contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

**Frecuencia:** Se clasifican en muy frecuentes, frecuentes, infrecuentes u ocasional, rara y muy raras

***Muy frecuente***  >= 1/10 >= 10%

***Frecuente***  >= 1/100 y < 1/10 >=1% y < 10%

***Infrecuente***  >=1/1000 y < 1/100 >=0.1% y <1%

***Rara***  >=1/10000 y <=1/1000 >= 0.01% y < 0.1%

***Muy rara*** < 1/10000 <0.01%

**Rawlins y Tompsom**: De acuerdo con la aplicación clínica-epidemiológica, se agrupan en :

**Reacciones de tipo A**. (Aumentada) Son originadas por exageración del efecto de un fármaco administrado en dosis terapéuticas habituales. Se consideran reacciones predecibles y esperables. La intensidad se relaciona con la dosis administrada. Por lo general, su letalidad es baja. Los efectos colaterales constituyen un ejemplo de eso, ejemplo, taquicardia por agonistas betaadrenérgicos y hemorragia por anticoagulantes.

**Reacciones de tipo B**. (bizarra, rara) Suelen ser más graves y raras que las de tipo A. La magnitud de la reacción no depende de la dosis administrada. Tienen una elevada letalidad. Su mecanismo de producción, generalmente, no se conoce. Ejemplo de eso son las reacciones de hipersensibilidad e idiosincrasia.

**Reacciones de tipo C**. Son efectos indeseables asociados con tratamientos prolongados, por ejemplo, nefropatías o insuficiencia renal por uso prolongado de aspirina.

**Reacciones de tipo D**. Son las retardadas o tardías. Aparecen tiempo después de haberse retirado el medicamento, por ejemplo, el carcinoma de de vagina en adolescentes, cuya vida intraútero estuvieron expuestas al dietilestilbestrol, carcinoma hepático por contraceptivos hormonales.

**Reacciones tipo E** (ending of use). Son las que aparecen por la retirada de medicamentos, por ejemplo, la abstinencia que se desencadena por suprimir, bruscamente, fármacos como las benzodiacepinas y otros efectos de rebote.

**Reacciones tipo F (failure).** Se producen por falla del tratamiento

* **Causalidad** (imputabilidad): Existen varios algoritmos los cuales pueden ser cualitativos o cuantitativos. Los más utilizados son los de Karch y Lasagna y el de Claudio Naranjo. La aplicación de los mismos permite evaluar cinco elementos fundamentales
* **secuencia temporal:** es decir si el medicamento ha sido administrado antes de que ocurriera la RAM.
* conocimiento previo al efecto indeseable.
* **existencias de causas alternativas** que puedan explicar la aparición del efecto indeseable.
* respuesta del paciente al retirar el medicamento.
* se valoran si existen los síntomas en casos de existir re-exposición.

Teniendo en cuenta estas variables se podrá medir la imputabilidad quedando clasificadas las RAM de la siguiente manera

**Definitiva**: Acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento y no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco debe ser plausible, clínicamente. Si es necesario, se utiliza procedimiento de reexposición concluyente; por este motivo, las RAM mortales nunca podrán ser incluidas en esta clasificación.

**Probable**: La reacción se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento. Es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente y a otros fármacos o sustancias. Tras la retirada del fármaco, se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre reexposición para asignar esta definición.

**Posible**. Existe una secuencia temporal plausible, en relación con la administración del medicamento, pero, los síntomas y signos presentados también pueden ser explicados por la enfermedad concurrente o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.

**Improbable**. Se manifiesta con una secuencia temporal que no guarda relación con la administración del medicamento y puede ser explicada de forma más detallada por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.

**Condicional**. Acontecimiento clínico, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para hacer una evaluación apropiada.

**Desenlace**. Recuperado y no recuperado, recuperado con secuelas y mortal.

**Factores asociados con la aparición de Reacciónese Adversas Medicamentosas**

Relacionados con el fármaco:

Dosis

Forma farmacéutica.

Vía de administración.

Interacciones medicamentosas.

Relacionados con el paciente

a) FISIOLÓGICOS:

**Edad.** Los ancianos y niños son los grupos etarios más susceptibles de presentar algún tipo de Reacción Adversa Medicamentosa (RAM). En los primeros, por deterioro en la distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos o un incremento en la sensibilidad de los receptores a estos. Además, los pacientes ancianos padecen, usualmente, enfermedades concurrentes que motivan un tratamiento múltiple, lo que favorece la aparición de RAM por interacciones medicamentosas. En los niños, lactantes y neonatos, en particular, por inmadurez de los sistemas enzimáticos y de eliminación que intervienen en el metabolismo y excreción de los medicamentos.

**Sexo**. Las mujeres acuden más a recibir asistencia médica y se le prescriben más medicamentos que a los hombres. Además, las mujeres poseen menor masa corporal y tienden más a automedicarse. Sin embargo, hasta el momento no existen datos confiables que demuestren que el sexo sea un factor de riesgo mayor para las reacciones adversas.

**Embarazo**. Se producen cambios fisiológicos que pueden alterar la respuesta ante los fármacos. Se observan modificaciones hormonales, alteraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas: aumento del pH intragástrico, retardo del vaciamiento gástrico, y se ha observado una disminución de los niveles séricos de numerosos fármacos, especialmente, en el tercer trimestre, pues, con frecuencia, los aclaramientos renal y hepático suelen estar aumentados.

**Factores genéticos**. Algunos individuos presentan déficits enzimáticos que implican la aparición de RAM, ejemplo, anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa tras la administración de ciertos fármacos como la primaquina. También se puede citar la apnea producida por succinilcolina en pacientes con déficit de la butirilcolinesterasa, enzima responsable de causar hidrólisis de este fármaco. Otro ejemplo es la variabilidad de polimorfismo del metabolismo hepático de la Isoniacida, la cual es acetilada por la enzima N-acetil transferasa. Los acetiladores lentos tienen incrementado el riesgo de desarrollar neuropatía periférica, mientras que el fenotipo de acetiladores rápidos, tienen mayor riesgo de presentar daño hepático.

**Factores nutricionales**. Los compuestos polares se distribuyen menos en tejido adiposo que los apolares; otro factor que se debe tener presente es la malnutrición. Esta induce alteraciones farmacocinéticas: afectación en la capacidad de eliminación hepática y renal, cambios en la absorción gastrointestinal y, por tanto, puede favorecer la aparición de RAM.

**B) PATOLÓGICOS:**

**Enfermedades asociadas**. Modifican el patrón farmacocinético o la acción farmacodinámica de los medicamentos sobre el organismo, ejemplo, insuficiencia renal, hepática, cardíaca, hipoalbuminemia, entre otras.

**Polifarmacia**. El uso de múltiples medicamentos se ha asociado como determinante en la aparición de efectos indeseables. Mientras más medicamentos son usados, mayor será el riesgo de aparecer interacciones farmacológicas, que en muchas ocasiones producen RAM en el individuo

**Automedicación**. No es más que el consumo de medicamentos, productos naturales u otros remedios por iniciativa del paciente, es decir, sin recibir prescripción médica justificada. Esta práctica puede favorecer la aparición de efectos indeseables.

La existencia de una gran variedad de medicamentos potentes representa un riesgo para la salud si no se manejan de forma adecuada. Está demostrado que un 3-10% de los enfermos que ingresan en los hospitales, lo hacen como consecuencia de los efectos producidos por los medicamentos.

La Farmacovigilancia de un medicamento en el mercado no debe concluir nunca, y debe estrecharse en los medicamentos de nueva comercialización, teniendo en cuenta las limitaciones propias del ensayo clínico por muy amplio que sea.

**ESTUDIO INDIVIDUAL;-**

**1).- ¿Qué aspectos caracterizan una reacciones adversa?**

**2).- Explique las posibles causas y la relación causal en la aparición de las Reacciones Adversas a los medicamentos.**

**3).- clasifique y enumere los tipos de Reacciones adversas.**

**Sumario 3.1 Interacciones medicamentosas.**

**3.2. Clasificación. Tipos.**

Objetivo

* Definir el concepto de interacciones medicamentosas.
* Conocer cómo se clasifican las interacciones medicamentosas.
* Ejemplos de interacciones medicamentosas.

La administración de varios fármacos es más a menudo la regla que la excepción. Así cuando 2 fármacos se administran de manera simultánea a un paciente pueden provocar fenómenos de sinergismo o antagonismo o pueden ocurrir modificaciones en la farmacocinética que pueden conducir al aumento o disminución del efecto farmacológico, si tenemos en cuenta que además del principio activo que contienen los fármacos los excipientes también juegan su papel

Las interacciones entre medicamentos pueden resultar ilimitadas, pero no hay transcendencia significativa de sus resultados en la clínica, ya que solo el 10% de ellas son debidamente identificadas debido a la carencia de estudios al respecto, por lo que el riesgo real de aparición de interacciones medicamentosas es difícil de establecer.

El resultado de una interacción medicamentosa no siempre es nocivo existen sinergismos convenientes en la terapéutica como es el uso de antimicrobianos β- lactámicos con aminoglucósidos o inhibidores de las betalactamasas, el uso de beta bloqueadores y diuréticos en la HTA, agonistas B2 inhalados y corticoides en el tratamiento del asma bronquial, azatriopina y ciclosporina para la inmunodepresión postrasplante. etc.

**CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS SEGÚN EL MECANISMO FARMACOLÓGICO RESPONSABLE PUEDEN SER:**

1).- de **carácter farmacocinético:** Un fármaco desencadenante provoca cambios en la **absorción** (los fármacos anticolinérgicos reducen la absorción del paracetamol por retardo en el vaciamiento gástrico, mientras que la metoclopramida lo acelera y aumenta la absorción del paracetamol, antiácidos con tetraciclinas que forma la aparición de complejos insolubles, interacciones con alimentos como ocurre con el captopril que los alimentos disminuyen su absorción), en estos casos se debe separar la administración de ambos fármacos, **distribución**( fármacos que se unen en un alto porcentaje a proteínas plasmática y su volumen de distribución es pequeño como Warfarina, Fenitoina, Tolbutamida, Sulfamidas, valproatos, salicilatos pueden interaccionar entre si y ser desplazados de su sitio de unión incrementando la fracción libre del fármaco, aumentando la fracción de excreción y reduciendo las concentraciones del fármaco desplazado, **metabolismo** (fármacos inductores o inhibidores del metabolismo hepático, el humo del cigarro induce el metabolismo de fármacos como la teofilina, propanolol, antidepresivos tricíclicos) y **excreción** (fármacos como las tiacidas, las sulfamidas, el probenecid, los salicilatos, la acetozolamida, la Clorpromazina pueden competir por la secreción renal ya que comparten el mismo sistema en el túbulo proximal) del fármaco objeto.

1. De **carácter farmacodinámico:** Se deben a modificaciones en la respuesta del órgano efector, dando origen a fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación, ocurre a través de la interacción de fármacos agonistas y antagonistas en los receptores y sistemas fisiológicos. Ej Salbutamol y Propranolol simultáneamente, fármacos con acciones aditivas como verapamilo y un betabloqueador que provocaría una severa depresión de la contractibilidad miocárdica

3. De **carácter mixto**: Se producen alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.

4. De **carácter fisicoquímico**: Cuando los fármacos se mezclan para ser administrados pueden precipitarse o inactivarse, aunque también pueden ocurrir reacciones dentro del organismo. Ej inactivación de la carbenicilina por la gentamicina, reacción entre penicilinas y fenitoína, reacción entre hidrocortisona y heparina. **Por lo que los fármacos no deben mezclarse a no ser que se haya demostrado que no existen interacciones entre ellos**

**FÁRMACOS POTENCIALMENTE DESENCADENANTES DE INTERACCIONES**

* Los que muestran una **alta afinidad a proteínas** y, por lo tanto, pueden desplazar con más facilidad a otros fármacos de sus sitios de fijación: antiinflamatorios no esteroideos.
* Los que **alteran el metabolismo de otros fármacos**, porque lo estimulan o porque lo inhiben: estimulantes (antiepilépticos, rifampicina), inhibidores (cimetidina, metronidazol y otros imidazoles, alopurinol, fenilbutazona).
* Los que alteran la función renal y el aclaramiento renal de otros fármacos: diuréticos, aminoglucósidos y algunos uricosúricos.

**FÁRMACOS QUE POTENCIALMENTE SON OBJETO DE INTERACCIÓN**

* Aquellos que tienen una curva dosis-efecto de gran pendiente.
* Fármacos que tiene **efectos tóxicos graves y bajo índice terapéutico** de modo que cambios muy pequeños en las concentraciones plasmáticas provocan consecuencias graves Ej.: fármacos que actúan sobre el SNC (benzodiazepinas, antidepresivos, barbitúricos, anticonvulsivantes), hipoglucemiantes orales, anticoagulantes orales, antiarrítmicos, glucósidos cardiotónicos, anticonceptivos orales, aminoglucósidos, antineoplásicos e inmunodepresores.

**FACTORES QUE FAVORECEN LA APARICIÓN DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

* ***Dependientes del fármaco:*** Polifarmacia, (Uso de fármacos con alta afinidad a proteínas plasmáticas, uso de fármacos que inducen o inhiben el metabolismo de otros, fármacos con estrecho margen terapéutico o con una elevada pendiente de la curva dosis- respuesta)
* Dependientes del paciente:

1. ***Edad (***ancianos)
2. Automedicación
3. Presencia de enfermedades que afectan la farmacocinética y farmacodinamia (ICC, Insuficiencia renal y hepática, cáncer, diabetes mellitus, obesidad.

Además de los factores mencionados anteriormente la **Variabilidad genética** juega un papel importante en la aparición de interacciones medicamentosas, ya que estas pueden manifestarse en unos individuos y en otros no, sobre todo debido a diferencias interindividuales en las velocidades iniciales de metabolización y en la sensibilidad a los inductores enzimáticos, aunque también están sometidas a un descontrol genético.

**INTERACCIONES FÁRMACO – ALIMENTOS**

Las interacciones entre los fármacos y la nutrición, en general, pueden agruparse en tres áreas fundamentales:

* Interacciones alimento-medicamento (IAM): influencia de los alimentos y de la dieta sobre los fármacos. Pueden tener lugar tanto sobre la farmacocinética (con alteración de la absorción, distribución, metabolismo o excreción del fármaco) como sobre la farmacodinamia.
* Interacciones medicamento-alimento (IMA): influencia de los fármacos sobre el aprovechamiento de los nutrientes y sobre el estado nutricional. Es especialmente problemático con el empleo de fármacos de uso crónico y en poblaciones especialmente sensibles, como los ancianos.

1. consecuencia del propio efecto del fármaco: el resultado es que se afecta la absorción del nutriente. Se produce en fármacos eméticos, en fármacos que modifican el pH, en los que modifican las secreciones gastrointestinales y en aquéllos que inducen hiperperistaltismo (laxantes)
2. Interacción consecuencia de un efecto secundario del fármaco:

Fármacos que alteran el apetito, por acción a nivel central o periférico.

Fármacos que estimulan el centro de la emesis.

Fármacos que alteran la función gastrointestinal, provocando náuseas, vómitos, diarrea y/o constipación.

Fármacos que lesionan la mucosa intestinal.

Fármacos antimetabolitos (anticoagulantes o antineoplásicos) que modifican la utilización de nutrientes.

1. Interacción propiamente dicha:

Formación de quelatos insolubles en el tracto digestivo.

Inducción enzimática del recambio de un nutriente.

Inhibición competitiva del mecanismo de absorción.

Depleción (consumo) de un nutriente.

* Influencia del estado nutricional sobre la disposición de los fármacos.

**Estudio Individual:**

**Estudiar Lt pág. 148 cuadro 11.3 y pág. 149 cuadro 11.4**

**Cuadro 11.2 pág. 146, cuadro 11.1 pág. 144.**

**1).- Explique qué es una interacciones medicamentosas.**

**2).- ¿cómo se clasifican las interacciones medicamentosas?**

**3).- Ponga ejemplos concretos de interacciones medicamentosas.**

**Tema IV: Generalidades de los grupos farmacológicos**

**Objetivos:**

* Identificar los grupos farmacológicos más frecuentemente utilizados y medicamentos más representativos en las afecciones que afecten el Sistema Osteomioarticular.
* Valorar las principales acciones farmacológicas y efectos indeseables de los fármacos que actúan sobre el SOMA
* Explicar las principales indicaciones y contraindicaciones en el uso de suplementos vitamínicos.
* Explicar los factores que influyen en el éxito del tratamiento de analgesia terapia y rehabilitador.
* Explicar las particularidades del uso de fármacos en situaciones especiales: embarazo, lactancia, tercera edad, etc.

**Sumario: 4.1 Farmacología del dolor.**

**4.2 AINES. Mecanismo de acción. Fármacos representativos.**

**4.3 Reacciones adversas más frecuentes. Interacciones medicamentosas**.

Objetivos

* Definir el concepto de AINES
* Explicar el mecanismo de acción mediante el cual actúan los AINES.
* Identificar los fármacos más representativos pertenecientes a este grupo farmacológico.
* Conocer las RAM más significativas y los fármacos con que interactúan.

El dolor es uno de los signos de enfermedad, que con mayor frecuencia lleva al paciente a consulta médica. Es una sensación desagradable que se concentra en alguna parte del cuerpo y se describe a menudo como un proceso penetrante o destructivo de los tejidos (p. ej., lancinante, quemante, constrictivo, desgarrante u opresivo) o como una reacción emocional o corporal (p. ej., terrorífico, nauseabundo, asqueante). Además, todo dolor moderado o intenso conlleva ansiedad y el deseo imperioso de eludir o de suprimir esa sensación.

Según la Asociación internacional para el estudio del dolor; **el dolor se define** como *una experiencia sensorial y emocional displacentera, asociada a un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de daño tisular".*

***Tipos de dolor. Clasificación***

* ***Nociceptivo:*** Consecuencia de estímulo que produce daño o lesión somática o visceral, habitualmente está bien localizado y es fácil de describir
* ***Neuropático:*** se percibe como un dolor sostenido, en ausencia de daño histíco continuado (neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, neuropatía diabética). Con frecuencia los pacientes padecen de hiperalgesia, hiperestesia y alodinia
* ***Idiopático:*** la percepción del dolor es exagerada en relación al proceso patológico que presenta el individuo, es conocida también como psicosomático.

***De acuerdo a la intensidad***

* ***Leve:*** cuando se percibe como una molestia que no interfiere en la actividad diaria
* ***Moderado***: La actividad diaria esta algo limitada
* ***Severo:*** Existe una limitación extrema de la actividad diaria o inmovilización.

***Según su duración***

* ***Agudos:*** Es de comienzo súbito y de corta duración, Cuando es severo puede producir taquicardia, sudoraciones, aumento de la frecuencia cardiaca, dilatación de la pupila, hipertensión.
* ***Crónicos:*** Dura semanas o meses, puede ser recurrente en término de meses o años y está asociado a una enfermedad prolongada como el cáncer. Comúnmente no produce las manifestaciones que causa el dolor agudo pero puede producir insomnio, falta de apetito, pérdida de peso, constipación, depresión y disminución de la actividad

**Tratamiento farmacológico para el alivio del dolor puede ser de 3 tipos:**

1. Analgésicos no opiodes (AINEs)
2. Analgésicos opiodes
3. Adyuvantes de la analgesia**.**

**Antiinflamatorios no esteroideos o no opiodes (AINEs):** Son un grupo heterogéneo de compuestos, con frecuencia sin relación desde el punto de vista químico. En general comparten acciones analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias

**Clasificación según su estructura química:**

1. **AINEs ácidos: (Ácidos Carboxílicos).**

* Derivados del ácido salicílico: Ácido acetilsalicílico(Aspirina)
* Derivados del ácido Acético: Indometacina, Diclofenaco
* Derivados del ácido Propiónico: Ibuprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno
* Derivados del Ácido Antranílico: Mefenámico, Flufenámico.

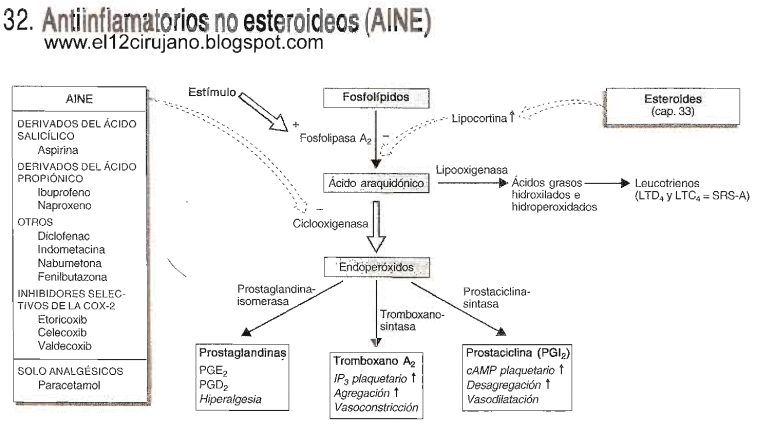
(Ácidos Enólicos)

* Oxicamos: Piroxicam , Tenoxicam
* Pirazolónicos: Fenilbutazona, Dipirona o Metamizol

1. **AINEs básicos:**

* Derivados de Paraamenofenoles: Paracetamol o acetaminofén

**Acciones farmacológicas:** Interfieren la respuesta antiinflamatoria y disminuyen los síntomas asociados por lo que se utilizan en el tratamiento de los trastornos musculo-esqueléticos como la osteoartritis, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, además alivian también el dolor de baja a moderada intensidad (dolores posoperatorios, síndrome premenstrual, dolores secundarios a procesos inflamatorios, cefaleas, artralgias, mialgias) y disminuyen la fiebre. Por su mecanismo de acción también tienen acción antiagregante plaquetaria.



**Mecanismo de acción:**

Inhiben reversiblemente a la Ciclooxigenasa, que genera prostanoides proinflamatorios y de esta forma disminuyen la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.

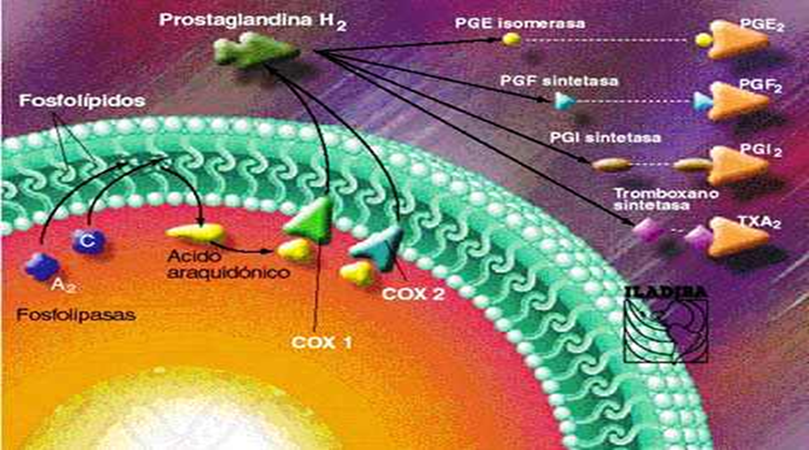
Existen 2 isoformas de Ciclooxigenasa: COX1, COX2, que tienen diferentes vías de activación, regulación, localización intracelular y selectividad por el sustrato.

**La COX1** es una enzima constitutiva responsable de la generación de TXA2, prostaciclina y PGE2 y es importante en el mantenimiento de la homeostasis.

**La COX2** actúa como constitutiva en algunos pocos tejidos (cerebro y médula espinal) y está relacionada con la transmisión nerviosa del dolor y de la fiebre. Aparece rápidamente como enzima inducible en las células inflamatorias cuando es estimulada por citoquinas proinflamatorias y otros factores de la inflamación, por lo que se hace responsable a esta enzima de eventos relacionados con el proceso inflamatorio, el control del crecimiento celular y la generación de sustancias sensibilizadoras al dolor.

De todos los AINE el ASA es el único que inhibe irreversiblemente la COX.

Adicionalmente, algunos de ellos inhiben la lipooxigenasa y bloquean la producción de leucotrienos como es el caso del Diclofenaco.



El caso más extremo es el del **paracetamol,** que siendotan útil como los demás AINE en ciertos dolores moderadosno es buen inhibidor de la síntesis de prostaglandinasen tejidos periféricos.

**Indicaciones:**

• **Antiinflamatorios**: En trastornos músculo esqueléticos como artritis reumatoide, artritis postraumática y espondilitis anquilosante. Hay 2 medicamentos que tienen una pobre acción antiinflamatoria, pero son muy útiles como analgésicos y antipiréticos, es el caso del paracetamol (se inactiva por el peróxido de hidrógeno en el sitio de la inflamación) y la Dipirona.

• **Analgésicos**: Son eficaces para tratar dolores leves y moderados como los postoperatorios, los asociados a inflamación, cólicos, dolores postraumáticos, dolores oncológicos, dolor posparto, la cefalea y la osteoartritis (en esta indicación se prefieren los de escasa o nula actividad antiinflamatoria como son el paracetamol y la Dipirona).

• **Antipiréticos**: En este caso también se prefieren el paracetamol y la dipirona, aunque es igualmente de útil el ibuprofeno.

• **Antiagregante plaquetario**: El ASA tiene este efecto debido a la inhibición de la síntesis de TXA2 que se produce durante toda la vida de la plaqueta, lo que explica los efectos beneficiosos del ASA en los procesos trombóticos (angina, IMA, accidentes vasculares cerebrales).

**Efectos indeseados**

* Algunos ensayos clínicos han demostrado que los AINE pueden incrementar las cifras tensionales de las personas normotensas e hipertensas tratadas o no con fármacos, se ha sugerido que esto podría ser debido a la inhibición de prostaglandinas en el riñón, lo que provocaría una mayor retención de sodio y agua.
* Se han descrito también alteraciones asociadas con la disminución de la producción de prostaglandinas renales de las cuales depende el flujo sanguíneo renal en enfermedades como la insuficiencia cardiaca congestiva, por lo que el uso de AINE debe hacerse con cautela ya que suprimen el filtrado glomerular y esto permite que sustancias vasoconstrictoras como la angiotensina II actúen sin ser contrarrestadas lo que puede conducir a una insuficiencia renal irreversible.
* En general, prácticamente todos los analgésicos antiinflamatorios de acción periférica pueden ser nefrotóxicos. Los salicilatos son nefrotóxicos directos cuando se administra una sobredosis de los mismos y actúan de manera sinérgica en la nefropatía mixta por analgésicos; son componentes frecuentes de muchos fármacos. Prácticamente todos los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (que son inhibidores en distintos grados de la síntesis de prostaglandinas) pueden provocar lesiones en el epitelio del túbulo renal, con hipoperfusión, necrosis papilar y nefritis tubulointersticial crónica.
* Uso del Ácido Acetil Salicílico (AAS) en niños es peligroso en enfermedades febriles de etiología viral (sobre todo por el virus de la influenza y el de la varicela), por su relación directa con la etiopatogenia del Síndrome de Reyé (encefalopatía y alteraciones de las funciones hepáticas), razón por la que no se debe emplear en esta situación.
* El ASA tiene efecto antiagregante plaquetario puede originar hemorragias, melenas.
* En el sistema nervioso pueden aparecer diferentes manifestaciones como visión borrosa, papiledema, trastornos retinianos, depósitos corneales, ambliopía y agravamiento del glaucoma por aumento de la presión arterial general y por tanto se aumenta la tensión arterial ocular sobre todo con tratamientos prolongados, especialmente con Indometacina, naproxeno e ibuprofeno.
* Al intervenir en los mecanismos de producción de prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos y sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad cruzada, y otras manifestaciones alérgicas como broncoespasmo o empeoramiento del asma bronquial ya existente (inhibición de síntesis de PGE2 pulmonar broncodilatadora). También pueden empeorar cuadros de EPOC.
* Se han descrito algunos cuadros de anemia aplasica, agranulocitosis y neutropenia asociados al uso de AINE.
* Pueden aparecer alteraciones de las transaminasas, aunque las hepatitis clínicas son raras.
* Su uso en el embarazo está contraindicado, ya que no existen estudios controlados en humanos, aunque se plantea que en el 1er. trimestre pueden ser embriotóxicos y teratogénicos. En el 2do y 3er trimestre pueden provocar oligohidramnios, sangramiento fetal por disminución de la agregación plaquetaria, perforación del tubo digestivo fetal y cambios degenerativos en el miocardio. Casi todos atraviesan la leche materna, variando sus concentraciones según su composición y vida media. El tratamiento de enfermedades sistémicas con AINES 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.
* Como los AINE son ácidos débiles y no están ionizados al pH gástrico, difunden libremente a través de la barrera mucosa al interior de las células epiteliales gástricas, donde se liberan iones H+ que conducen a la lesión celular. Los efectos sistémicos parecen estar mediados a través de su capacidad para inhibir la actividad de la Ciclooxigenasa y con ello la producción de prostaglandinas. Al inhibir la producción de prostaglandinas los AINE inducen varias alteraciones del microentorno gástrico (p. ej., reducción del flujo sanguíneo del estómago, reducción de la secreción de moco y HCO3, disminución de la reparación y la replicación celular), que conducen al deterioro de los mecanismos defensivos de la mucosa. Los trastornos gastrointestinales varían desde ligeros síntomas dispépticos hasta úlceras gastroduodenales, hemorragias y perforaciones del tubo digestivo. Estos síntomas pueden pasar inadvertidos en ocasiones, hasta que se presenta un cuadro agudo. Los de mayor riesgo son los del grupo de los Oxicamos y los de menor riesgo los del grupo de ácido Propiónico como el ibuprofeno.
* Toxicidad hepática. Paracetamol al metabolizarse forma un metabolito tóxicos denominado nacetilpara-benzoquinona que puede conducir a una necrosis hepática. Este efecto se potencia con el alcohol y glucocorticoides.

***Interacciones medicamentosas***

* Antihipertensivos: Disminuyen el efecto de todos los grupos farmacológicos que se utilizan para tratar la hipertensión arterial
* Sustancias con alta afinidad por las proteínas, que al competir aumentan sus niveles séricos como: fenitoína, ácido valproico, Metotrexato, digoxina, Warfarina e hipoglucemiantes orales.
* Alcohol y corticosteroides: potencia efecto ulcerogénico
* Bicarbonato de sodio: se absorbe vuelve la orina básica y aumenta la excreción de ASA, y disminuye el t1/2.
* Cloruro de amonio: acidificante urinario, disminuye excreción de ASA y aumenta su t1/2.
* Heparina, anticoagulantes orales: aumenta el riesgo de sangramiento.
* Antiácidos: disminuyen la absorción de Indometacina.

**4.2 Fármacos opiodes. Mecanismo de acción. Fármacos representativos. Reacciones adversas más frecuentes. Interacciones medicamentosas.**

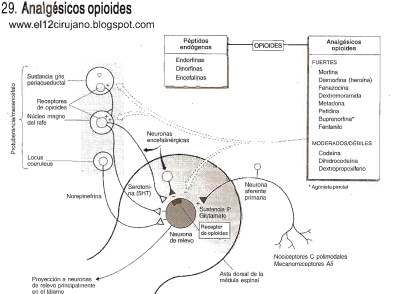
**4.3 AIES. Mecanismo de acción. Fármacos representativos. Reacciones adversas más frecuentes. Interacciones medicamentosas**

Objetivos

* Definir el concepto de fármacos opiodes y AIES
* Conocer el mecanismo de acción mediante el cual actúan los fármacos opiodes y los AIES como fármacos adyuvantes de la analgesia.
* Identificar los fármacos más representativos pertenecientes a estos grupos farmacológicos.
* Conocer las RAM más significativas y los fármacos con que interactúan.

**Opiodes**: Son fármacos analgésicos que se utilizan para producir analgesia en el dolor severo.

**Mecanismo de acción**: Los fármacos opiodes se unen a receptores esteroespecíficos (receptores mu, kappa y delta) con una alta afinidad por estos en el SNC y el SNP, por lo que producen además de analgesia somnolencia, cambios en el estado de ánimo, pesadez en las extremidades, calor, prurito en el rostro y sequedad bucal.



**Fármacos pertenecientes a este grupo farmacológico:**

Codeína, Morfina, Metadona, Meperidina, Fentanyl, Tramadol

**Clasificación de los fármacos opiodes**

• **Agonistas puros**: Morfina, Metadona, Meperidina, Fentanyl, Codeína

• **Agonistas parciales**: Tramadol (de origen sintético)

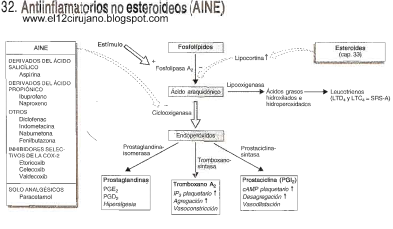
• **Agonistas antagonistas**: Nalbufina, Pentazocina

**Reacciones adversas**: nauseas, vomitas, depresión del sistema nervioso central, depresión respiratoria, reacciones de hipersensibilidad (broncoespasmo, urticaria, prurito, anafilaxia), Tolerancia, dependencia, síndrome de abstinencia, constipación

**Interacciones medicamentosas**:

* Con fármacos depresores del sistema nervioso central como la imipramina, Clorpromazina, aumenta la depresión del SNC.
* La Anfetaminas potencian la acción analgésica.

Los fármacos antiinflamatorios esteroidales**, (AIES)** también conocidos como glucocorticosteroides: son fármacos liposolubles que tienen acción antiinflamatoria, inmunosupresora y antialérgica. Actúan inhibiendo la síntesis y liberación de mediadores de la inflamación, así como la inhibición de la fagocitosis y liberación de enzimas lisosomales.



**Mecanismo de acción.**

Los AIES penetran en la célula donde se combinan de forma dimérica con el receptor, inducen la síntesis de una proteína denominada lipocortina I, proteína inhibidora de la enzima fosfolipasa A2, por lo que no se libera ácido araquidónico y por tanto se inhibe la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.

Fármacos pertenecientes a este grupo farmacológico: Dexametasona, Prednisona, Hidrocortisona, Triancinolona, Metilprednisolona, Betametasona, Beclometasona, Budesonida, Flucotisona

**Indicaciones:**

• Insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria.

• **Afecciones reumáticas: espondilitis anquilosante, artritis, bursitis.**

• Colagenopatías: fiebre reumática aguda, lupus eritematoso, etc.

• Afecciones dermatológicas: eritema, dermatitis, micosis, psoriasis.

• Estados alérgicos: asma bronquial, estado de mal asmático, dermatitis de contacto, rinitis vasomotora, reacciones de hipersensibilidad a medicamentos.

**Efectos indeseables**

• **Pueden incrementar las cifras de tensión arterial tanto en personas normotensas como las hipertensas tratadas**, se ha sugerido que esto podría ser debido a la inhibición de prostaglandinas en el riñón, lo que provocaría una mayor retención de sodio y agua.

• T**ienen efecto mineralocorticoides reabsorben sodio, agua y excretan potasio y pueden provocar edema,** esto hace que se deban utilizar con cuidado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y provoque hipertensión. La prednisona tiene menos efecto mineralocorticoide.

• **Al excretar potasio** pueden provocar arritmias cardiacas, alteraciones electrocardiográficas.

• **Disminuyen la absorción intestinal de calcio**, causan hipocalcemia, debilidad muscular, pérdida de las masas musculares, rupturas tendinosas, osteoporosis (fragilidad en los huesos).

• **Úlceras gastroduodenales**: inhiben la fosfolipasa A2 y por tanto la síntesis de prostaglandinas.

• **Glaucoma:** por aumento de la presión arterial general y por tanto se aumenta la tensión arterial ocular.

• **Aumentan la gluconeogénesis y por tanto los niveles de glucosa en sangre** por lo que deben utilizarse con precaución en pacientes diabéticos.

• **Tienen acción inmunosupresora** por lo que se contraindican en enfermedades virales y bacterianas como herpes simple y tuberculosis.

**Interacciones**

• **Paracetamol**: los glucocorticoides inducen el metabolismo del paracetamol, obteniéndose en mayor medida el metabolito hepatotóxico y se aumenta hepatotoxicidad.

• **Alcohol y AINE**: se potencia efecto ulcerogénico.

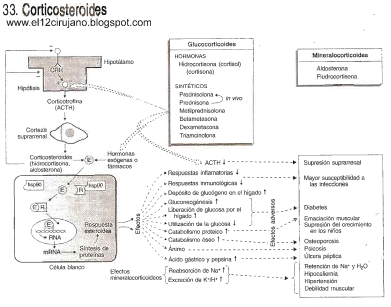
• **Anfotericina B y diuréticos excretores de potasio**: se contraponen al efecto de los diuréticos al retener sodio y agua, además excretan potasio al igual que los diuréticos y la Anfotericina y se produce hipopotasemia.

• **Heparina**, **anticoagulantes orales**: aumenta el riesgo de sangramiento.

• **Hipoglucemiantes orales e insulina**: efecto antagónico.

• **Atropina**: como esta agrava el glaucoma combinados el efecto es más severo.

• **Glucósidos cardíacos (Digoxina)**: la hipopotasemia que producen los glucocorticoides favorecen la intoxicación digitálica.



**CUADRO RESUMEN DE LA TERAPIA ANALGÉSICA**

**Analgésicos no opioides:**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **MEDICAME NTO** | **FORMA DE PRESENTACIÓN** | **INDICACIONES** | **CONTRA INDICACIONES** | **REACCIONES ADVERSAS** | **INTERACCIONES.** |
| **Ácido acetilsalicílico.(ASA)** | Tabletas 25 y 500 mg. | Tratamiento del dolor leve o moderado, fiebre, inflamación no reumática, dolor musculo-esquelético, lesiones deportivas, bursitis, tendinitis, tenosivitis aguda, osteoartritis, fiebre reumática, profilaxis del Infarto, profilaxis de enfermedad cerebro vascular. | Hipersensibilidad a los salicilatos u otros AINEs, antecedentes de úlcera gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, niños y adolescentes menores de 16 años, hemofílicos. | Nauseas, vómitos, dispepsia, hemorragia Gastro intestinal, ulceras Gastro duodenales.  Urticarias, erupciones  Rinitis, espasmos bronquiales, disnea.  Trombocitopenia  Hepatotoxicidad en pacientes jóvenes con artritis | No se recomienda su uso prolongado de ASA con paracetamol ya que aumenta el riesgo de nefropatía.  Corticosteroides y alcohol aumenta riesgo de hemorragia gastrointestinal.  Evitar asociación con la Warfarina |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Espasmaforte** | Ámpulas de 5 ml | Estados espásticos dolorosos agudos | Hipersensibilidad a algunos de sus componentes (Camilofilina y Metamizol magnésico)  No administrar a menores de 25 años  Íleo paralítico, miastenia gravi, embarazo. | A dosis altas: nauseas, vómitos, obnubilación, disuria, constipación, taquicardia, nerviosismo, excitación mental, somnolencia | Similares a la Dipirona. |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Diclofenaco Sódico | Ámpulas 75 mg/3 mL. | Dolor e inflamación en procesos reumáticos y otros dolores musculo-  esqueléticos, gota aguda | Hipersensibilidad al Diclofenaco, precauciones en  pacientes asmáticos, depresión de médula ósea, por vía endovenosa está contraindicado con otros AINEs,  Contraindicado con la Heparina.  No administrar en pacientes con hipovolemia y deshidratación | Iguales a la del Ibuprofeno. | Iguales al Ibuprofeno. |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Dipirona (Metamizol Sódico) | Ámpulas 600 mg/2mL.  Tabletas 300 y 500 mg.  Supositorio Infantil 300 mg | Dolor agudo post traumático, fiebres. | Hipersensibilidad a las pirazolonas.  Antecedentes alérgicos.  Antecedentes de agranulocitosis por medicamentos.  Anemias aplásica.  Niños menores de 3 meses o peso inferior a 5 kg. Por posible trastorno de la función renal.  Insuficiencia hepática. | Ocasionales: erupciones, bronco espasmos urticaria, oliguria o anuria  Proteinuria,  Raras:  Reacciones de hipersensibilidad.  Rasch cutáneo.  Conjuntivitis.  Agranulocitosis. | Clorpromazina puede  Producir hipotermia severa si se suministra de forma concomitante.  Ciclosporina disminuye su concentración.  Alcohol: incrementa su efecto  Metrotexato; Aumenta su toxicidad por disminución de su aclaramiento renal. |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ibuprofeno** | **Tabletas de 400mg** | **Tratamiento sintomático para el dolor leve a moderado de procesos inflamatorios.**  **Dolor musculo- esquelético.**  **Artritis gotosa**  **0steoartritis, bursitis, tendinitis.** | **Hipersensibilidad al Ibuprofeno o a cualquier otro AINEs**  **Ataques de asma.**  **Broncoespasmo.**  **Úlcera gasto duodenal sospechada o activa.** | **Frecuentes:**  **Nauseas, vómitos, dispepsia.**  **Sensación de molestia abdominal.**  **Diarreas molestias intestinales.**  **Posible alteración ulcerosa y hemorragias (melenas, hematemesis)**  **Ocasionales:**  **Ulceración y perforación.**  **Cefalea.**  **Confusión.** | **Ciclosporina, compuestos de oro y otros medicamentos neurotóxicos.**  **Aminoglucosidos, cisplatino penicilaminas**  **Diuréticos: incrementan riesgos de nefrotoxicidad.**  **Digoxina: Aumento de los niveles plasmáticos.**  **Aumento de las transaminasas TGO y TGP.**  **Y otros.** |

**ESTUDIO INDIVIDUAL:-**

**Nota: Estas preguntas son comunes para todo el cuadro de medicamentos que se utilizarán en la rehabilitación del paciente.**

**1).- Defina ¿Qué es un fármacos opiodes , AINEs y AIEs**

**2).- Explique el mecanismo de acción mediante el cual actúan los opiodes, los AINEs y los AIEs como fármacos adyuvantes de la analgesia.**

**3).- Identifique los fármacos más representativos pertenecientes a estos grupos farmacológicos que usted emplea en los servicios de rehabilitación.**

**4).- Explique las RAM más significativas y los fármacos con que interaccionan para lograr su efecto farmacológico de los grupos más usados en el servicio de rehabilitación.**

Bibliografía Básica

1).-MORÓN-LEVY: Farmacología General: La Habana, Ed: Ciencias Médicas, 2002.206p

2).- Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México, Ed: interpanamericana, 2001

Bibliografía Complementaria

1).-Carmine Pascuzzo – Lima: Farmacología Básica, Ed: 2008

2).- Jesús Flores: Farmacología humana, 3era Edición.

3).- Ministerio de Salud Pública, centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología. Formulario Nacional de Medicamentos. Cuba: Ecimed, 2014