

Facultad de Ciencias Médicas de Sagua La Grande.

Asignatura: Farmacología General.

Profesor que imparte la asignatura:

Dra. Yaquelin Martínez Chávez. Profesor asistente.

Dra. Yaima García Milera. Profesor asistente.

Correo electrónico: yaquelinmc@infomed.sld.cu

yaimagm@infomed.sld.cu

Tema 2: Bases científicas que regulan el uso y la posterior utilización de un medicamento.

Farmacología Preclínica o Básica: Es la parte de la farmacología que estudia el efecto y la toxicidad en animales de experimentación (animal total u órgano aislado) u otro sistema biológico (cultivo de bacterias, cultivo de tejidos, insectos sistemas enzimáticos, etc.) Así como las características farmacocinéticas de una sustancia.

Farmacología Clínica: Cuando estudia el efecto y la toxicidad en el hombre. Debe verificar si las acciones descritas en la fase preclínica se producen en el ser humano, ya sea sano o enfermo.

ESTUDIOS FARMACOLÓGICOS PRECLÍNICOS:

□ **Tamizaje Farmacológico:** Proceso que se realiza en farmacología con el objetivo de buscar una sustancia que posea una determinada acción farmacológica o que pueda ser de interés para un ulterior y más detallado estudio, cualquiera que sea el origen de dicha sustancia. Se le considera una **técnica cualitativa**.

El tamizaje puede seguir dos vías:

1.- Mejorar las acciones farmacológicas de las drogas ya existentes, aumentando su potencia y disminuyendo su toxicidad.

Ej.: Penicilinas.

2.- Buscar nuevas drogas que posean nuevas acciones hasta entonces desconocidas.

Tipos de Tamizajes:

a) Dirigido: Permite hallar una determinada acción farmacológica en uno o varios compuestos. Ej.: cuantificación de la glicemia para detectar un hipoglicemiante.

Aquí se emplean técnicas o métodos específicos para buscar acciones farmacológicas determinadas, o sea, tiene un carácter dirigido. Ej.: recto abdominal de la rana para detectar acción relajante de la placa neuromuscular, el íleon de cobayo para detectar acción antihistamínica.

b) Tamizaje Ciego: Realiza la pesquisa de múltiples actividades biológicas que pudieran estar presentes en uno o varios compuestos para orientar hacia la acción a la que se van a dirigir los estudios posteriores. Ej. Cuando se hacen diferentes modificaciones químicas en una molécula precursora y se evalúan estos compuestos por diferentes modelos experimentales para hallar si tienen algún efecto de interés farmacológico.

- **Bioensayo (ensayo biológico):** Cualquier investigación o estudio realizado en un sistema biológico que permite valorar el **efecto y la potencia** de una sustancia y cuantificar los principios activos que contiene con el objetivo de garantizar la uniformidad de los efectos que se deben obtener con su administración. Es un **método cuantitativo**.

Toxicología: Es una ciencia que se ocupa del estudio de los tóxicos. Un tóxico es toda sustancia química capaz de producir algún efecto nocivo sobre un ser vivo, ya sea por su contacto directo con éste o por medios físicos a distancia.

La toxicología es una rama de la farmacología que estudia los efectos adversos o indeseables de los medicamentos en diferentes sistemas biológicos que incluyen al hombre. Aun después de introducida una sustancia y de ser utilizada en el hombre, se continúa vigilando la aparición de efectos indeseables inesperados o no identificados previamente por tal motivo existe la toxicología preclínica y la clínica.

Ramas de la Toxicología:

1.- Toxicología Clínica: Se ocupa del estudio de reacciones adversas que producen las sustancias tóxicas sobre el organismo, así como las diferentes enfermedades que se producen por dichas sustancias.

2.- Toxicología Ambiental: Se ocupa del estudio de las intoxicaciones del medio ambiente. Ej.: derivados del petróleo, desechos reactivos.

3.- Toxicología Industrial: Estudia el efecto de las sustancias tóxicas en las industrias, potencialmente dañinas para los seres vivos y por lo tanto para los trabajadores.

4.- Toxicología Forense: Se ocupa de los problemas toxicológicos que tienen una connotación legal o sea, los envenenamientos.

Estudios Toxicológicos preclínicos:

Tipos:

1.- Agudos: Se utilizan principalmente para determinar la mortalidad inducida a corto plazo por el producto en cuestión mediante el cálculo de la DL-50. Puede durar un solo día o varias semanas.

2.- Subagudos: Pueden durar de 1-3 meses. Se administra el tóxico por V.O. a ratas o perros. Se realizan para determinar efectos indeseables.

3.- Crónicos: Pueden durar de 6m a 2 años, se realizan con tres niveles de dosis administradas generalmente por V.O. en un mínimo de dos especies (ratones o monos). Su objetivo principal es ver si se producen alteraciones funcionales o histopatológicas. Se controlan periódicamente por las variaciones de peso del animal, el consumo de alimentos, análisis de orina, sangre, temperatura, EKG, etc.

4.- Especiales: Son aquellos experimentos o estudios que permiten evaluar la reproducción, el potencial mutagénico y carcinogénico.

Principales características	Tipos de estudios		
	Agudos	subagudos	Crónicos
Duración	24 a 48 horas *	30 a 90 días	6 meses a 2 años
Objetivo	Determinar mortalidad a corto	Determinar efectos tóxicos acumulativos	Determinar efectos tóxicos acumulativos
Mediciones	DL 50	<ul style="list-style-type: none"> - Pruebas de laboratorio (glicemia, orina, sangre, transaminasas y otros). - Alteraciones cardiacas por electrocardiograma - Temperatura, Presión arterial, nutrición, otros. - Alteraciones macro y microscópicas de los tejidos y órganos 	<ul style="list-style-type: none"> - Pruebas de laboratorio (glicemia, orina, sangre, transaminasas y otros). - Alteraciones cardiacas por electrocardiograma - Temperatura, Presión arterial, nutrición, otros. - Alteraciones macro y microscópicas de los tejidos y órganos. - Estudios especiales.
Requisitos para su realización	<ul style="list-style-type: none"> - Tres especies una no roedora. - Mas de una vía de administración. - Uno o más niveles de dosis. - Tres niveles de dosis como mínimo. 	<ul style="list-style-type: none"> - No menos de dos especies una no roedora. - Vía de administración oral o la que el medicamento se va a suministrar. - Tres niveles de dosis como mínimo. 	<ul style="list-style-type: none"> - No menos de dos especies, una no roedora. - Vía de administración oral o por la vía que el medicamento se va a suministrar.

* Pueden durar hasta 7 días

Los ensayos sobre reproducción comprenden:

1. Estudios de teratogenicidad, que permiten evaluar la capacidad de producir anomalías en el desarrollo fetal, que se traducen en malformaciones congénitas o muertes.
2. Estudios de fertilidad, que miden la afectación de este factor por medio del porcentaje de cópulas que llegan a embarazos, de embarazos que alcanzan su término, de recién nacidos que arriban a las 4 semanas de vida y otras variables.

3. Estudios multigeneracionales, que evalúan efectos adversos que se expresan en la descendencia, por ejemplo el adenocarcinoma de células claras de vagina en las hijas de madres que tomaron etildietilbestrol durante el embarazo.

Los estudios para evaluar el potencial carcinogénico.

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

Los estudios sobre actividad mutagénica o genotoxicidad.

Valoran el efecto de los fármacos sobre la estabilidad genética en modelos in Vitro o in vivo.

LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS PRECLÍNICOS

Los resultados obtenidos en la fase de investigación en animales de experimentación presentan limitaciones porque:

- existen diferencias de especies que limitan la extrapolación de los resultados al hombre, particularmente los datos cuantitativos como dosis efectiva y tóxica.
- pueden aparecer efectos adversos no detectados debido a la baja incidencia de presentación y se necesitarían muchos individuos expuestos al medicamento para que se manifieste
- Las toxicidades no relacionadas con la dosis, como las reacciones de hipersensibilidad y las de idiosincrasia, tampoco son detectadas en la etapa preclínica.

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

BIBLIOGRAFÍA:

Básica.

- Farmacología general Morón – Levy Cap. 2 Pág. 9-21

Complementaria.

- Acciones y reacciones medicamentosa. Ruth Levine. Cap. 14. - Flórez 6ta edición pág. 198-206.

-