

FARMACOLOGÍA PARA PROMOTORES DE LA SALUD



Ernesto Rangel Sánchez

FARMACOLOGÍA PARA PROMOTORES DE LA SALUD

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE LA CIUDAD DE MÉXICO

DRA. TANIA HOGLA RODRÍGUEZ MORA
RECTORA

M. EN I. RAÚL AMILCAR SANTOS MAGAÑA
COORDINADOR ACADÉMICO

MTRA. MARISSA REYES GODÍNEZ
COORDINADORA DE DIFUSIÓN CULTURAL Y EXTENSIÓN UNIVERSITARIA

EQUIPO DE LA BIBLIOTECA DEL ESTUDIANTE

ÁNGELES GODÍNEZ GUEVARA
RESPONSABLE

ANA BEATRIZ ALONSO OSORIO
FLORINA PIÑA CANCINO
MIGUEL NAPOLÉON ESTRADA SERRANO
SERGIO JAVIER CORTÉS BECERRIL
VERÓNICA DURÁN CARMONA

FARMACOLOGÍA PARA PROMOTORES DE LA SALUD

Ernesto Rangel Sánchez

FICHA CATALOGRÁFICA E-S/N

Rangel Sánchez, Ernesto, autor.

Farmacología para promotores de la salud / Ernesto Rangel Sánchez. — Primera edición. — México : Universidad Autónoma de la Ciudad de México, 2021

146 páginas : ilustraciones ; 28 cm.

ISBN 978-607-8692-53-8

1. Farmacología — Estudio y enseñanza (superior). -- I. título.

LC RM101

Dewey 615.1

Farmacología para Promotores de la Salud

primera edición, 2021

D.R. © Ernesto Rangel Sánchez

D.R. © Universidad Autónoma de la Ciudad de México

García Diego 168, col. Doctores, alc. Cuauhtémoc,
06720, Ciudad de México

ISBN: 978-607-8692-53-8

<https://www.uacm.edu.mx/BibliotecadelEstudiante>

Material educativo universitario de distribución gratuita para estudiantes de la UACM. Prohibida su venta

Hecho e impreso en México

UNIDAD I
FARMACOLOGÍA GENERAL

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN A LA FARMACOLOGÍA

Un objetivo importante de la farmacología es la búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento, diagnóstico y prevención de enfermedades que dañan o ponen en riesgo la salud del hombre.

La farmacología utiliza los alcances de la biología, fisiología, farmacia, química, bioquímica entre otras ciencias; resuelve problemas del tratamiento, prevención y diagnóstico de enfermedades infecciosas y no infecciosas. Actualmente, es imposible imaginar el tratamiento y la cura de enfermedades sin el uso de fármacos.

Para el estudio, la farmacología se divide en dos partes: la farmacología general y la farmacología especial. La primera estudia los principios generales de la interacción fármaco-organismo y organismo-fármaco. Y se divide en farmacodinámica y farmacocinética.

La farmacología especial estudia el origen, las propiedades fisicoquímicas, la farmacodinámica, la farmacocinética, los efectos colaterales e indicaciones terapéuticas de cada fármaco en concreto o de varios agrupados de acuerdo al lugar, mecanismo de acción o uso terapéutico.

■ ¿QUÉ ES LA FARMACOLOGÍA?

La palabra farmacología deriva de la palabra griega «pharmakon», que significa medicamento, poción o droga.

Esta ciencia estudia las acciones, usos, mecanismos de acción y efectos adversos de los fármacos. Así, no tiene que ver tanto con los casos en que debe usarse el medicamento (medicamento no es precisamente un fármaco), sino con las acciones que ejerce y cuál es su destino en el organismo vivo.

Para aclarar lo anterior, hay que definir qué son los fármacos, los medicamentos, las sustancias activas y las drogas.

- Fármaco es toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no presente forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.
- Medicamento es toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrientes, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios.

- Sustancia activa es aquella que al ingresar al organismo causa una alteración fisiológica, pero no precisamente debe causar un efecto terapéutico, sino que puede ser incluso dañina al organismo.
- Droga se le llama a la sustancia que se usa con propósitos recreativos (mejorar el estado de alerta, de ánimo, de imaginación, de sensibilidad, etcétera). Dentro de éstas, se encuentran los medicamentos que pueden causar farmacodependencia (adicción); sustancias ilegales que alteran el estado de ánimo, tales como el *cannabis* (marihuana), la heroína, el LSD, la cocaína, así como, sustancias de uso cotidiano como la cafeína, la nicotina y el alcohol. Ejemplo de ello, es el consumo de cocaína para mejorar el estado de ánimo y no con el propósito anestésico local utilizado en intervenciones en otorrinolaringología.

■ RAMAS DE LA FARMACOLOGÍA

- Farmacia es la ciencia que estudia la obtención y preparación de medicamentos.
- Farmacoterapia es la disciplina que estudia el tratamiento de enfermedades mediante el uso de medicamentos.
- Farmacogenética estudia las relaciones que existen entre los factores genéticos y las respuestas a las acciones de los fármacos.
- Farmacogenómica investiga la variabilidad en la expresión génica (diferencias genéticas) en respuesta a determinados fármacos.

■ CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS

Los fármacos se clasifican por:

- Su origen (natural, galénico, semisintético o sintético)
- Sus acciones farmacoterapéuticas
- Sus acciones farmacológicas
- Su naturaleza química

Ejemplo:

Paracetamol	a) Sintético b) Analgésico y antipirético c) Inhibidores de $\text{Cox}_{1,2}$, AINES d) Paraminofenol
-------------	--

■ NOMENCLATURA DE LOS FÁRMACOS

Un fármaco puede ser conocido por distintas denominaciones a la vez:

- Nombre químico: ácido ortoacetoxibenzoico
- Nombre genérico: ácido acetilsalicílico
- Nombre patentado: Aspirina, Empirín

Un fármaco de patente o registrado es aquel que se encuentra en una fórmula farmacéutica llamada medicamento de patente o registrado.

Los medicamentos registrados o de patente son aquellos que desde su aparición en el mercado quedaron registrados ante las autoridades con derecho de autor por los laboratorios que poseen la exclusividad de elaborarlos y venderlos al mercado farmacéutico.

Por lo general, la patente tiene un periodo de vigencia de 10 a 18 años, que luego de expirar cualquier otro laboratorio puede producir, vender y darle otro nombre comercial; aunque los nombres de los fármacos y el excipiente tendrán sus nombres químicos o genéricos adoptados internacionalmente.

En el campo farmacológico, los fármacos se clasifican de acuerdo con la acción terapéutica que estos ejercen sobre algún órgano, sistema o célula. Por ejemplo: antibióticos, antiinflamatorios, analgésicos, etcétera, que pueden pertenecer a diferentes clasificaciones químicas y mecanismos de acción. Los antibióticos constan de gran variedad de clasificación química: sulfas, macrólidos, tetraciclinas, antifolatos; por esta razón, los estudiaremos por su acción terapéutica.

■ ¿QUÉ ESTUDIA LA FARMACOCINÉTICA?

La Farmacocinética estudia los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción (LADME) de los fármacos por el organismo vivo (Figura 1); además de factores que determinan estos procesos (dosis, cantidad y velocidad de absorción, volumen de distribución, biodisponibilidad y velocidad de eliminación).

La liberación del fármaco es la salida de éste de su forma farmacéutica. La absorción del fármaco ocurre en el tracto digestivo y sitios de aplicación, hasta llegar a la circulación sanguínea y sitio de acción. La distribución del fármaco se dirige hacia todos los compartimientos del organismo. El metabolismo del fármaco ocurre principalmente en el hígado, riñón, pulmones y demás tejidos. La excreción del fármaco se da a través del riñón, bilis y vías respiratorias.

La presencia del fármaco en el organismo tiene un principio y un final. Asimismo, la farmacocinética describe los cambios cuantitativos que experimenta el fármaco durante los procesos antes mencionados.

Por su parte, la Farmacodinámica se ocupa del estudio de la localización, mecanismos de acción, acciones terapéuticas, efectos secundarios, efectos colaterales, efectos adversos y dosis-respuesta.

■ VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Los fármacos llegan a sus sitios de acción para producir sus efectos, gracias a las siguientes vías de administración:

TÓPICA

Los fármacos se aplican en el lugar en el que se necesitan, dando la ventaja de que no tienen que cruzar ninguna barrera ni membrana. Ejemplo de ello son los ungüentos cutáneos, gotas óticas, nasales y oftálmicas; los aerosoles inhalados para el tratamiento del asma. No obstante, los fármacos pueden ser absorbidos y llegar a la circulación sistémica causando efectos adversos. Muchos de los efectos se presentan dependiendo de la cantidad de fármaco que se aplique. Existen algunas sustancias que se absorben fácilmente a través de las mucosas y piel como los insecticidas (Paratión, Malatión), la nicotina, etcétera.



ENTERAL

Los fármacos se administran por vía oral o rectal, es decir, los fármacos alcanzan su objetivo después de absorberse en el tubo gastrointestinal. Es la vía de administración menos predecible debido a que el fármaco experimenta una amplia metabolización por el tracto digestivo y el hígado, pudiendo fijarse además a los alimentos que alteran su absorción. También las masas fecales alteran este proceso.

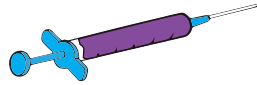
La absorción de fármacos comienza desde las partes superiores del tubo gastrointestinal y ésta se puede ver modificada por factores como la motilidad gastrointestinal, la solubilidad, la calidad y las concentraciones de los medicamentos, la estabilidad de la estructura química del fármaco ante la presencia de enzimas y el pH, fijaciones a alimentos y el estado anatomofisiológico del tracto digestivo. Las ventajas de esta vía son su facilidad y economía de administración.



PARENTERAL

Los fármacos se administran de tal manera que evitan pasar por el tracto digestivo. Por lo general, esto se logra a través de la inyección intramuscular, intravenosa, intraarte-

rial, subcutánea, epidural, intratecal, sublingual y otras. Sus principales ventajas son la absorción más rápida y predecible así como una mayor precisión al determinar la dosis. Sus desventajas consisten en que se necesita una asepsia estricta, necesidad de personal capacitado y, por ende, un costo más elevado.

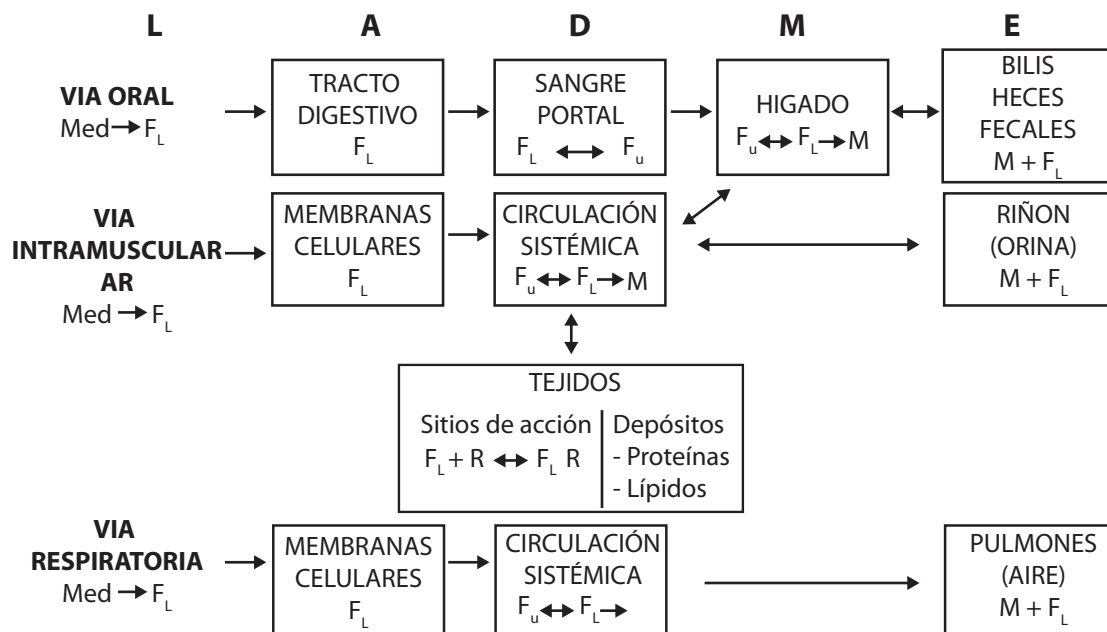


■ ELECCIÓN DE LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Ésta depende de los objetivos terapéuticos. Si se requiere que se obtengan efectos de mayor duración con una intensidad moderada y uniforme, se recomienda la vía oral. Pero si se necesitan efectos rápidos e intensos se requiere la vía parenteral.

Cabe mencionar que esta elección no sólo depende de lo antes mencionado, sino también de los posibles cambios que puede experimentar el fármaco en su estructura y, por tanto, en su acción farmacológica; asimismo, de los posibles daños que el fármaco cause al organismo. Sin embargo, se ha observado que aumenta la toxicidad del fármaco por vía parenteral.

Por vía enteral, los fármacos o parte de estos pueden ser destruidos, mientras que por vía parenteral pueden causar daños de toxicidad. La elección de la vía de administración depende también del estado de salud del paciente y otros factores (edad, urgencia, estado de consciencia, etcétera).



Med: Medicamento, F_L : Fármaco libre, F_u : Fármaco unido, M: Metabolito, R: Receptor.

Figura 1. Representación del proceso que experimenta el fármaco desde su entrada hasta su salida del organismo.

CAPÍTULO II. FARMACOCINÉTICA

■ LIBERACIÓN DE LOS FÁRMACOS DE SU FORMA FARMACÉUTICA

Las características de la forma farmacéutica administrada (solución, polvo, cápsulas, comprimidos, tamaño de las partículas, tipo de excipiente o el mismo proceso de fabricación) condicionan la liberación del fármaco en el lugar de administración y, en consecuencia, la cantidad y velocidad de su absorción.

■ ABSORCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Cualquiera que sea la vía de administración, es necesario que los fármacos se absorban, es decir que lleguen al sitio de acción e interactúen con el tejido blanco.

La absorción es el paso de un fármaco desde el sitio donde se administra hasta el torrente sanguíneo. La absorción de un fármaco y su llegada a la circulación sistémica depende de factores tales como: características de la forma farmacéutica, vía de administración, de factores biológicos y de los distintos fenómenos de degradación que puedan sufrir antes de alcanzar la circulación sistémica.

La absorción es diferente en cada vía de administración. En el caso de la inyección intravenosa, la absorción del fármaco es de 100%, o sea, la dosis total llega a la circulación sistémica. Por tanto, decimos que la biodisponibilidad de la vía de suministro intravenosa es de 100%.

Independientemente de la vía de suministro, la absorción del fármaco comprende el paso de éste a través o entre las células que constituyen las membranas. Esto sucede por medio de:

- a. La filtración a través de hendiduras intercelulares (canal acuoso o poro).
- b. El paso a través de membranas celulares.

■ MECANISMOS Y FACTORES QUE REGULAN LA ABSORCIÓN

- a. La filtración

Para que el fármaco se absorba a la circulación sanguínea, tiene que atravesar el endotelio capilar y lo hace pasando entre el espacio (canal o poro) que existe entre célula y célula (filtración) (Figura 2). La filtración depende de:

- Tamaño y peso molecular. El tamaño pequeño y el bajo peso molecular del fármaco favorecen su paso por el canal o poro.

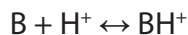
- Gradiente de concentración. El fármaco pasa desde donde hay mayor a donde hay menor concentración.
- La distancia entre células. A los fármacos se les dificulta filtrarse por donde hay un espacio pequeño. Ésta es la causa de que algunos fármacos no puedan atravesar la barrera hematoencefálica.
- Presión hidrostática. El fármaco pasará de un lugar donde exista una presión hidrostática mayor a otro de menor presión.
- Presión osmótica. Los fluidos correrán hacia donde haya una presión osmótica mayor.

b. El paso a través de membranas

Las membranas son bicapas lipídicas, por lo tanto, la absorción suele ser proporcional a la liposolubilidad del fármaco en las membranas (Figura3). El paso a través de membranas depende de:

- Tamaño y carga del fármaco. Las moléculas pequeñas sin carga se difunden a través de las membranas cuando no presentan carga eléctrica y su peso molecular es menor a 1000 Da.

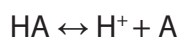
Las moléculas no ionizadas (B) son mucho más solubles que las que se encuentran ionizadas (BH⁺) y rodeadas por una capa de agua.



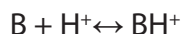
Los fármacos de gran tamaño podrán atravesar las membranas por medio de endocitosis, pinocitosis y exocitosis.

- Efecto del pH

Los fármacos pueden ser ácidos o bases débiles. Los ácidos liberan protones:



Las bases aceptan protones:



Los fármacos van a tender a encontrarse en forma ionizada (con carga) cuando se encuentran en un medio con pH contrario a su propia naturaleza. Por tanto, los fármacos ácidos débiles no se cargarán en el estómago y serán absorbidos en éste, mientras que las bases débiles sí se cargarán solamente en el intestino delgado, donde el pH es similar, los fármacos perderán la carga y serán absorbidos.

La aspirina, por ser un ácido débil, al encontrarse en un pH similar en el estómago, será absorbida.

- Tipo de transporte

El desplazamiento del fármaco en forma de iones o moléculas, en contra de su gradiente de concentración, es facilitado por moléculas transportadoras localizadas en la membrana celular. Existen dos tipos de transporte:

- Sin gasto de energía (pasivo), que puede ser a su vez uniporte, simporte o antiporte, y se realiza a favor del gradiente de concentración.
- Con gasto de energía (activo), realizado por moléculas transportadoras (bombas) a través del espesor de la membrana. Además, lo impulsa la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP) y se da por lo general en contra del gradiente de concentración.

- Factores físicos

- Flujo sanguíneo en el sitio de absorción. La absorción intestinal es mayor que la estomacal, debido a que hay mayor flujo sanguíneo en el intestino.
- Área de superficie disponible para la absorción. Las microvellosidades intestinales aumentan considerablemente el área de superficie generando una mayor absorción.
- Tiempo de contacto con la superficie de absorción. El ritmo de los movimientos del tubo gastrointestinal regula el tiempo de absorción. En caso de estreñimiento aumenta el tiempo de absorción. En caso de diarrea disminuye el tiempo de absorción. La presencia de alimentos durante la administración oral de fármacos enlentece el vaciamiento gástrico y, por tanto, aumenta el tiempo de absorción.

■ BARRERAS TISULARES QUE DIFICULTAN O CIERRAN EL PASO DEL FÁRMACO

Las membranas epiteliales de la piel, tubo gastrointestinal, córnea, vejiga urinaria y vasos capilares se constituyen de células que se encuentran adheridas entre sí por zonulas oclusivas, que son uniones estrechas continuas formadas por hileras de partículas de una membrana (cinturones). El fármaco, al no poder pasar por estas uniones cerradas, se ve en la necesidad de atravesar el espesor de la membrana, pero lo puede hacer únicamente si cuenta con la liposolubilidad necesaria para ello.

TIPOS DE BARRERAS

- Barreras epiteliales de piel, tubo gastrointestinal, córnea, vejiga urinaria y algunos vasos capilares.
- Barrera hematoencefálica de vasos sanguíneos que se encuentran en el sistema nervioso central (plexos coroideos).
- Barrera placentaria. Algunos fármacos no logran llegar al feto a través de la placenta. Esto no se debe a estructuras específicas que impidan el paso del fármaco, sino a la disminución del flujo sanguíneo materno que circula a la placenta, que impide que las concentraciones del fármaco sean mayores en el feto que en el organismo materno.

Es necesario destacar que el paso del fármaco a través de membranas no es exclusivo del proceso de absorción. Esto ocurre también en los procesos de distribución, metabolismo y excreción.

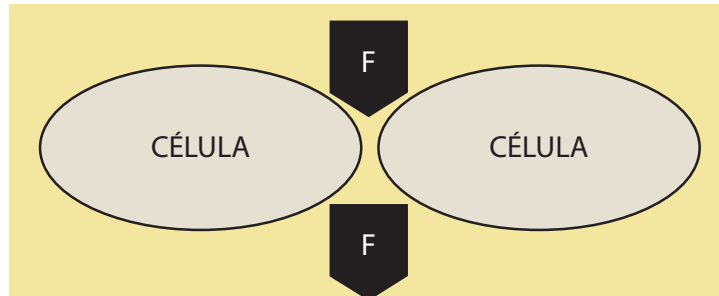


Figura 2. Filtración del fármaco a través de hendiduras intercelulares.

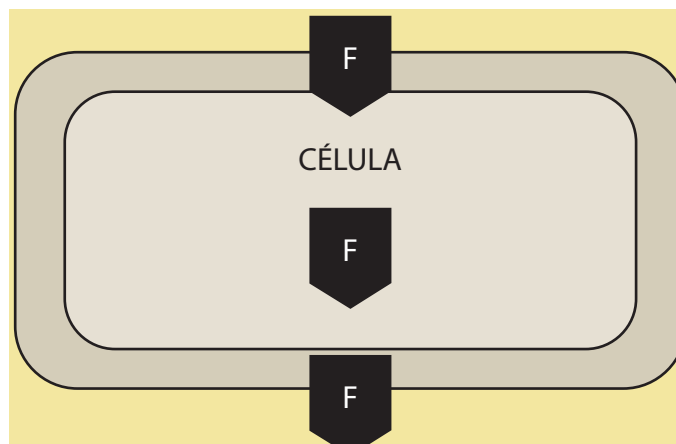


Figura 3. Paso del fármaco a través de la membrana lipídica.

■ BIODISPONIBILIDAD DE LOS FÁRMACOS

Biodisponibilidad es la fracción de la dosis del fármaco administrado que alcanza la circulación sistémica sin modificación química alguna.

La biodisponibilidad se calcula determinando las concentraciones del fármaco durante su presencia en el plasma, se grafica y se determina la concentración total. La estimación se compara con la concentración de la dosis de la vía de administración intravenosa.

FACTORES QUE MODIFICAN LA BIODISPONIBILIDAD

- Metabolismo hepático. Después de la absorción del fármaco en el tubo digestivo, ingresa a la circulación portal, llegando al hígado en donde una fracción se metaboliza. Esto provoca que disminuya la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica.

- Solubilidad del fármaco. Si un fármaco no es lo suficientemente soluble en las membranas celulares, entonces se dificulta el paso a través de éstas, dificultando la absorción y trayendo como consecuencia la disminución de su cantidad en la circulación sistémica. Un fármaco se absorbe bien si es relativamente hidrofóbico e hidrofílico.
- Inestabilidad química. La estructura química del fármaco se puede ver alterada cuando éste atraviesa el tracto digestivo debido a la acción del pH o enzimas. De ahí que parte o toda la cantidad del fármaco no llegue a la circulación sistémica. Por tanto, estos fármacos se administrarán por vía parenteral. Por ejemplo, la insulina, la morfina, la penicilina G, etcétera.
- Formulación del fármaco. Si alguno de los componentes de la formulación altera el proceso de absorción, se altera también su biodisponibilidad. Por ejemplo, la pérdida de solubilidad, precipitación, etcétera.

La elección del medicamento debe hacerse con estricto apego a su biodisponibilidad, bioequivalencia y equivalencia terapéutica, y no de acuerdo con alguna marca de laboratorio o prestigio de esa marca.

Bioequivalencia: un fármaco es bioequivalente a otro si su biodisponibilidad y tiempo para lograr concentraciones máximas en el plasma sanguíneo son parecidas.

Existe siempre la duda sobre la elección y la compra de medicamentos que no son de patente, ya que se cuestiona su calidad (biodisponibilidad) pero que tienen un menor costo (medicamentos genéricos, similares, de primer nivel, entre otros). Lo anterior se resuelve comprando medicamentos con equivalencia terapéutica.

Equivalencia terapéutica: dos fármacos pueden ser bioequivalentes, pero para ser considerados bioequivalentes terapéuticos deben ser similares en cuanto a eficacia y seguridad.

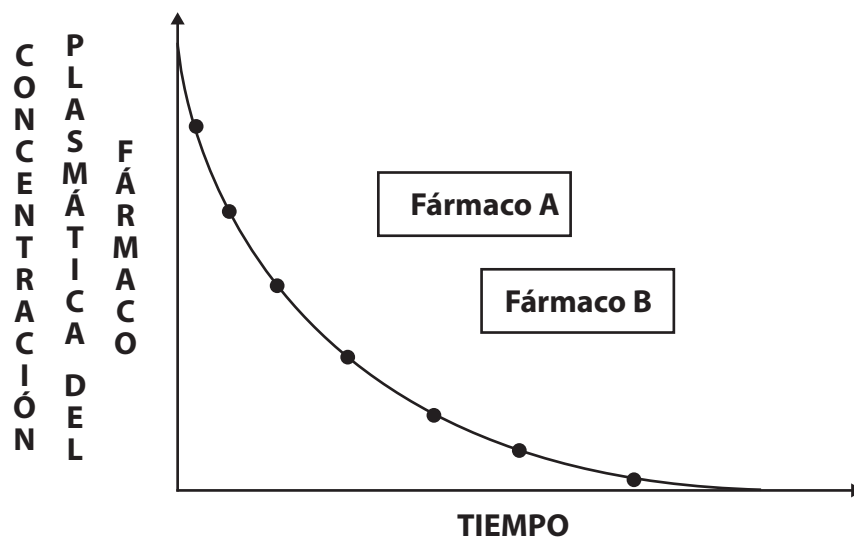


Figura 4. Gráfica de biodisponibilidad de dos fármacos (bioequivalentes).

■ DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Después de que el fármaco llega al torrente sanguíneo, una fracción se transforma de manera libre solubilizada en el plasma y otra, de manera fija, en proteínas plasmáticas.

El fármaco libre, durante su trayecto por la circulación sanguínea abandona el torrente sanguíneo de manera reversible, entrando al intersticio (espacio extracelular) y a las células de los tejidos o a ambos. El fármaco hará su efecto únicamente en las células del tejido blanco.

Durante la distribución, la concentración sérica del fármaco libre continuamente cambia, debido a que parte de éste, desde un inicio, se une a proteínas plasmáticas, se metaboliza, se excreta y ocupa otros compartimientos corporales de los cuales puede o no retornar al torrente sanguíneo (existe afinidad del fármaco por ciertos tejidos).

A medida que la concentración plasmática del fármaco libre disminuye, se repone parte de ésta por medio de la liberación del fármaco unido a las proteínas. Esto quiere decir que este fenómeno sirve como regulador de la concentración sérica del fármaco. El retorno de una fracción del fármaco desde otros compartimientos, también regula este proceso continuo y dinámico, manteniendo su equilibrio.

Algunos tejidos sirven de depósito de ciertos fármacos, aspecto que se debe tomar en cuenta durante todo el proceso de administración para evitar las sobredosis.

Los fármacos con naturaleza ácida se unen a la albúmina y los básicos a las globulinas.

■ FACTORES DE LOS QUE DEPENDE LA LLEGADA DEL FÁRMACO AL LÍQUIDO INTERSTICIAL Y A LAS CÉLULAS

- Flujo sanguíneo. Los fármacos llegan más rápidamente a los órganos y tejidos con mayor flujo sanguíneo (cerebro, hígado y riñón) que al músculo esquelético. La llegada al tejido adiposo ocurre de un modo aún más lento. Sin embargo, algunos fármacos lipofílicos pueden prolongar su estancia en el tejido adiposo por un largo periodo de tiempo. Éste es el caso del Tiopental, que se usa como anestésico.
- Permeabilidad capilar. La salida del fármaco del sistema vascular depende de su permeabilidad capilar, determinada por la estructura capilar.
- La estructura capilar (véase barreras tisulares) es un factor importante para la llegada o no del fármaco a ciertos sitios del organismo. Algunas estructuras capilares facilitan la entrada y salida de fármacos del sistema vascular (uniones de brecha, fenestras), mientras que otras las dificultan (uniones estrechas oclusivas).
- Unión a proteínas plasmáticas. La fracción del fármaco unida a proteínas plasmáticas queda confinada a la circulación sanguínea, pero una vez que se libera puede salir y entrar nuevamente al torrente sanguíneo. La presencia de un segundo fármaco puede alterar la proporción de fijación del primero, dando como resultado una alteración del volumen de distribución aparente (V_d) de ambos.

La distribución del fármaco en el organismo no es uniforme, puesto que desde el inicio parte de éste busca los diferentes compartimientos corporales (vascular, espacio

intersticial, espacio intracelular y cavidades de órganos) en donde distribuirse, fijarse a proteínas o acumularse en ciertos tejidos (formación de depósitos).

Existen varias formas cuantitativas para el cálculo de V_d , que determinan la localización del fármaco en los diferentes compartimientos corporales.

$$V_d = \text{Dosis administrada} / \text{Concentración plasmática}$$

Cuando

$V_d < 5$ litros el fármaco se encuentra en el espacio vascular

$V_d < 15$ litros el fármaco se encuentra en el espacio extracelular

$V_d > 15$ litros el fármaco se encuentra en todo el espacio corporal

$V_d \gg 15$ litros el fármaco tiene una fijación hística

Por ejemplo, si se administran 100 mg de un medicamento y la concentración en el plasma es de 25 mg/L, entonces:

$$V_d = 100 \text{ mg} / 25 \text{ mg/L} = 4 \text{ L} \text{ el fármaco se encuentra en el espacio vascular}$$

Transcurrido un tiempo determinado, la concentración plasmática se redujo a la mitad. Entonces:

$$V_d = 100 \text{ mg} / 12.5 \text{ mg/L} = 8 \text{ L} \text{ el fármaco se encuentra en el espacio extracelular}$$

En la medida que transcurre el tiempo la concentración plasmática disminuye y V_d aumenta, lo que indica que el fármaco se va difundiendo gradualmente por todo el organismo. No obstante V_d se verá afectado por los procesos de eliminación (metabolismo y excreción).

■ FACTORES QUE DETERMINAN LA DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS

- El flujo sanguíneo en órganos y tejidos.
- Permeabilidad, estructura capilar y las barreras hísticas.
- Unión a proteínas plasmáticas.
- Interacción farmacocinética a nivel de distribución debido a la competencia por la unión a proteínas.
- La afinidad hística de ciertos fármacos por lo que forman depósitos en los tejidos.

■ METABOLISMO DE FÁRMACOS

Al cambio de la estructura química del fármaco en el organismo se le conoce como biotransformación.

El metabolismo puede ocurrir en todo el organismo, ya que todos los órganos y tejidos son capaces de biotransformar cualquier sustancia, tanto propia como ajena a éste, pero el sitio de mayor importancia donde se lleva a cabo la mayor parte del metabolismo es el hígado. Existen otros sitios no menos importantes como el tubo gastrointestinal, los pulmones y los riñones.

El metabolismo es una de las formas de eliminación de sustancias complementaria con los procesos de excreción.

Una vez que el fármaco llega a la circulación sanguínea, es transportado al hígado, ya sea por la sangre portal (cuando el fármaco se administra por vía oral) o por el torrente sanguíneo y la circulación sistémica (cuando el fármaco se administra por vía parenteral).

Cuando el fármaco es suministrado por vía oral hay que considerar que éste se expone a ser metabolizado durante su paso a través del tracto digestivo por sustancias y enzimas digestivas (metabolismo de primer paso). Por esta razón, los fármacos administrados por vía oral deben presentar estabilidad químicoestructural ante el metabolismo de primer paso. Aunque siempre hay una pérdida pequeña, que por lo general está contemplada en la dosis.

Los fármacos inestables ante el metabolismo de primer paso se administran por vía parenteral.

Al llegar al hígado, el fármaco sufre una serie de biotransformaciones en su estructura química (metabolito) que trae como consecuencia cambios en sus propiedades físico-químicas y farmacológicas.

- Cambios en sus propiedades físico-químicas

La mayor parte de sustancias ajenas al organismo, incluyendo los fármacos, cuando no son metabolizadas y se excretan por la bilis o los riñones, son nuevamente reabsorbidas en el intestino y en los túbulos renales, prolongándose su estancia y efectos en el cuerpo humano. Esto se debe a que estas sustancias son liposolubles y tienen la facilidad de ingresar nuevamente a la circulación sanguínea.

Después del metabolismo, las sustancias liposolubles experimentan cambios químicos estructurales adquiriendo mayor polaridad y por consecuencia, mayor hidrosolubilidad, lo cual facilita su eliminación permanente del organismo.

- Cambios en sus propiedades farmacológicas

Los cambios que pueden ocurrir con los fármacos al metabolizarse son los siguientes:

- a. Disminución de la actividad farmacológica

Fármaco activo Paracetamol	Metabolismo →	Metabolito inactivo Glucuronado
-------------------------------	------------------	------------------------------------

b. Conservación de la actividad farmacológica

Fármaco activo Diazepam	Metabolismo →	Fármaco activo Oxacepam
----------------------------	------------------	----------------------------

c. Aumento de la actividad farmacológica

Fármaco activo o Profármaco	Metabolismo →	Fármaco activo
Prednisona	Metabolismo →	Cortisona
Codeína	Metabolismo →	Morfina
L - Dopa	Metabolismo →	Dopamina

Se les llama profármacos a aquellas sustancias farmacológicamente inactivas que después del metabolismo se vuelven activas.

Las biotransformaciones que experimentan los fármacos durante el metabolismo son debidas a las reacciones que llevan a cabo una gran cantidad de grupos enzimáticos (enzimas del sistema P_{450} y otras enzimas de reacciones de conjugación).

LAS REACCIONES METABÓLICAS SE CLASIFICAN EN:

- Reacciones de fase I o funcionalización.

Estas reacciones generan la introducción de un grupo funcional (NH_2 , OH) en las moléculas lipofílicas, aumentando la polaridad de éstas, lo que las convierte en hidrofílicas y las hace fáciles de excretar del organismo y susceptibles a las reacciones de fase II (conjugación).

Existen dos tipos de reacciones de fase I:

- Reacciones con participación del sistema microsomal de función mixta P_{450} que incluye la oxidación causante de hidroxilación alifática, N-oxidación, oxidación alifática, N-desalquilación y S-desmetilación.



Hidroxilación
[O₂]



S - desmetilación
[O₂]

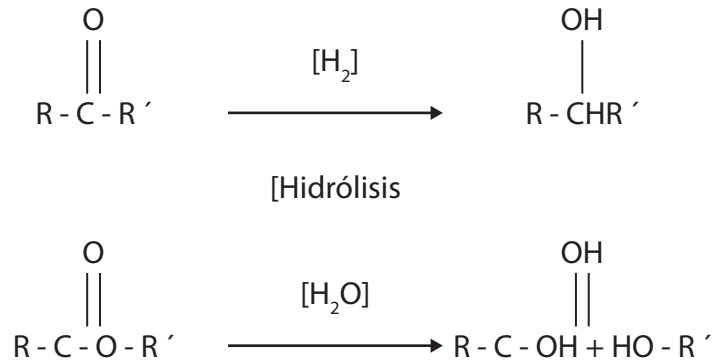


Ejemplos:

- Reacciones sin participación del sistema P₄₅₀

Estas reacciones son producidas por enzimas microsómicas y citosólicas, que llevan a cabo la reducción del fármaco, y por otra serie de enzimas que causan la hidrólisis del fármaco (peptidasas, hidrolasas, esterasas y amidasas).

Reducción



- Reacciones de fase II o conjugación.

Los fármacos provenientes del metabolismo de fase I y los fármacos no metabolizados, pero que contengan en su molécula grupos funcionales OH, NH₂ o COOH entran en reacciones de conjugación, donde adquieren un grupo voluminoso endógeno (metilo, acetilo, sulfato, glucuronato, glutatión) que los hace más hidrosolubles y fáciles de eliminar.

Las reacciones de conjugación son biocatalizadas por una variedad de enzimas microsómicas y citosólicas llamadas transferasas. La conjugación tiene un efecto detoxificante, aunque existen compuestos en las que se ve intensificada su actividad tóxica o farmacológica.

No siempre el metabolismo de fármacos sigue el orden de fase I y luego II, puede suceder a la inversa, como la isoniacida.



Figura 5. Biotransformación de fármacos.

■ FACTORES QUE ALTERAN EL METABOLISMO DEL FÁRMACO

El metabolismo de fármacos con propósitos de eliminación, detoxificación y algunas veces de activación, se ve alterado por los siguientes factores.

a. Inducción enzimática

Algunas sustancias como el humo del cigarro y de carnes asadas, el alcohol, fármacos de manera individual y conjunta, y la sobredosis pueden generar la sobreproducción de enzimas del sistema P_{450} que trae como consecuencia la aceleración del metabolismo, dando lugar a la elevación de metabolitos, que puede causar lo siguiente:

- Eliminación rápida del fármaco, con una disminución de su tiempo de efecto terapéutico. La disminución de las concentraciones plasmáticas del fármaco durante el tratamiento provoca la falta de resultados terapéuticos y la resistencia de las bacterias a los antibióticos.
- Saturación de las vías normales metabólicas generando metabolitos tóxicos, carcinógenos y mutágenos para el organismo.

Ejemplos:

SOBREDOSIS	EFEECTO
Alcohol	Hepatotóxico
Humo del cigarro	Carcinógeno
Paracetamol	Hepatotóxico

b. Inhibición enzimática

Al contrario de la inducción enzimática algunos fármacos disminuyen la actividad enzimática, por lo que tardan en metabolizarse y eliminarse prolongando la acti-

vidad del fármaco y de otros suministrados conjuntamente. Esto podría producir una sobredosis.

c. Reacciones idiosincráticas

Son una serie de reacciones adversas que aparecen ante el consumo de ciertos fármacos debido a la ausencia genética de ciertas isoformas del sistema enzimático P-450 que participan exclusivamente en el metabolismo adecuado de ciertos fármacos.

d. Otros factores

- La edad. Los niños y adultos mayores presentan dificultades para metabolizar los fármacos y, por ende, sufren los efectos tóxicos.
- Sexo. También hay una diferencia entre el metabolismo de fármacos entre hombres y mujeres, seguramente por las diferencias fisiológicas (hormonales, ciclos, etcétera).
- Estados fisiopatológicos. Algunas patologías de los órganos y tejidos metabolizadores disminuyen su función metabolizante (hepatitis, cirrosis, cáncer).
- Factores genético raciales e individuales.
- Dieta. Algunas sustancias de los alimentos (carnes asadas, proteínas, carbohidratos, ácidos grasos, vitaminas, minerales, micronutrientes y productos químicos formados durante su preparación) pueden producir inducción o inhibición enzimática.

■ EXCRECIÓN DE LOS FÁRMACOS

Los fármacos, al igual que sus metabolitos, se excretan por diferentes vías.

Las sustancias polares hidrófilas se eliminan fácilmente a través del riñón por la orina. El riñón es el órgano más importante para la depuración de sustancias en el organismo. Otras vías no menos importantes son la biliar y el aire exhalado por los pulmones.

- Excreción renal

Existen tres procesos involucrados en la formación de la orina. Estos procesos no sólo determinan la composición de la orina, sino también la salida de sustancias ajenas (metabolitos, fármacos) al organismo a través de ésta.

- Filtración glomerular

A través de las arterias renales, los fármacos y metabolitos llegan al riñón. Estas sustancias viajan a gran velocidad y presión por los plexos glomerulares que conforman el glomérulo de Malpighi. Si los fármacos y metabolitos son hidrófilos, están en forma libre (no unidos a proteínas plasmáticas) y cuentan con un tamaño pequeño (peso molecular < 20,000 Da), pueden atravesar la pared capilar glomerular

y la membrana de ultrafiltración capsular (de Bowman), pudiendo formar parte del filtrado que viaja por los túbulos distales, asa de Henle, túbulos proximales, tubo colector, colector, uréteres, vejiga y uretra hasta el exterior. El proceso de filtración se da a favor del gradiente de concentración, por lo tanto, es pasivo y, además, ni el pH ni la liposolubilidad del fármaco alteran este proceso.

- Reabsorción tubular

Éste es un proceso mediante el cual muchas de las sustancias (nutrientes, vitaminas, minerales, metabolitos, fármacos, etcétera), contenidas en el filtrado glomerular, cuando van viajando por la sección tubular de la nefrona (proximales y distales) atraviesan el espesor del túbulo, salen al espacio intersticial y nuevamente llegan a la circulación sanguínea. Éste es un proceso homeostático que evita pérdidas de sustancias importantes para el organismo. Los fármacos que se encuentran en el filtrado son reabsorbidos si no presentan carga (moléculas neutras) y son lo suficientemente liposolubles para atravesar las membranas de los túbulos. Un factor importante que puede alterar la carga del fármaco es el pH. Este tipo de transporte es pasivo, pero muchas sustancias pueden reabsorberse por medio de un transporte activo. Ejemplo: la reabsorción de sacarosa.

Si se requiere que la aspirina se expulse rápidamente por causa de intoxicación, se alcaliniza más la orina con bicarbonato; pero si se desea un efecto mayor, se acidifica con ácido ascórbico (vitamina C).

- Secreción tubular

Los fármacos libres, los unidos a proteínas y las sustancias que no son filtradas continúan su viaje a través de las arteriolas deferentes y pasan a los plexos capilares que rodean a los túbulos proximales (capilares peritubulares). Allí son transportados por acarreadores con gasto de energía. Al pasar cierta cantidad considerable de fármaco libre a la luz de los túbulos, comienza una disociación del fármaco unido a la proteína y éste también es transportado a luz de los túbulos.

Todas las sustancias que utilizan el mismo mecanismo de transporte compiten por éste. Por esta razón el transporte de una puede inhibir el transporte de la otra.

Por lo antes mencionado, en la orina podemos encontrar no solamente el metabolito, sino el fármaco sin cambios estructurales y actividad biológica.

- Excreción biliar

El fármaco al llegar al hígado, por cualquier vía de administración, es metabolizado, transformándolo en un conjugado dentro de los hepatocitos. Este conjugado sale de los hepatocitos a los canalículos biliares y al conducto hepático que llegan a la vesícula biliar y de allí pasa al intestino delgado por el colédoco. En el intestino el conjugado sufre una hidrólisis, dejando al fármaco libre y sujeto a que una fracción de éste se reabsorba nuevamente a la circulación y vuelva a llegar al hígado (cir-

culación enterohepática). Otra fracción del fármaco puede ser arrastrada y salir del organismo con las heces fecales.

Un parámetro farmacocinético importante, que relaciona la concentración plasmática con la velocidad de eliminación del fármaco del organismo, es el tiempo de vida media $t_{1/2}$.

El tiempo de vida media de un fármaco es el tiempo que tarda la concentración plasmática del fármaco en descender hasta la mitad de su valor original.

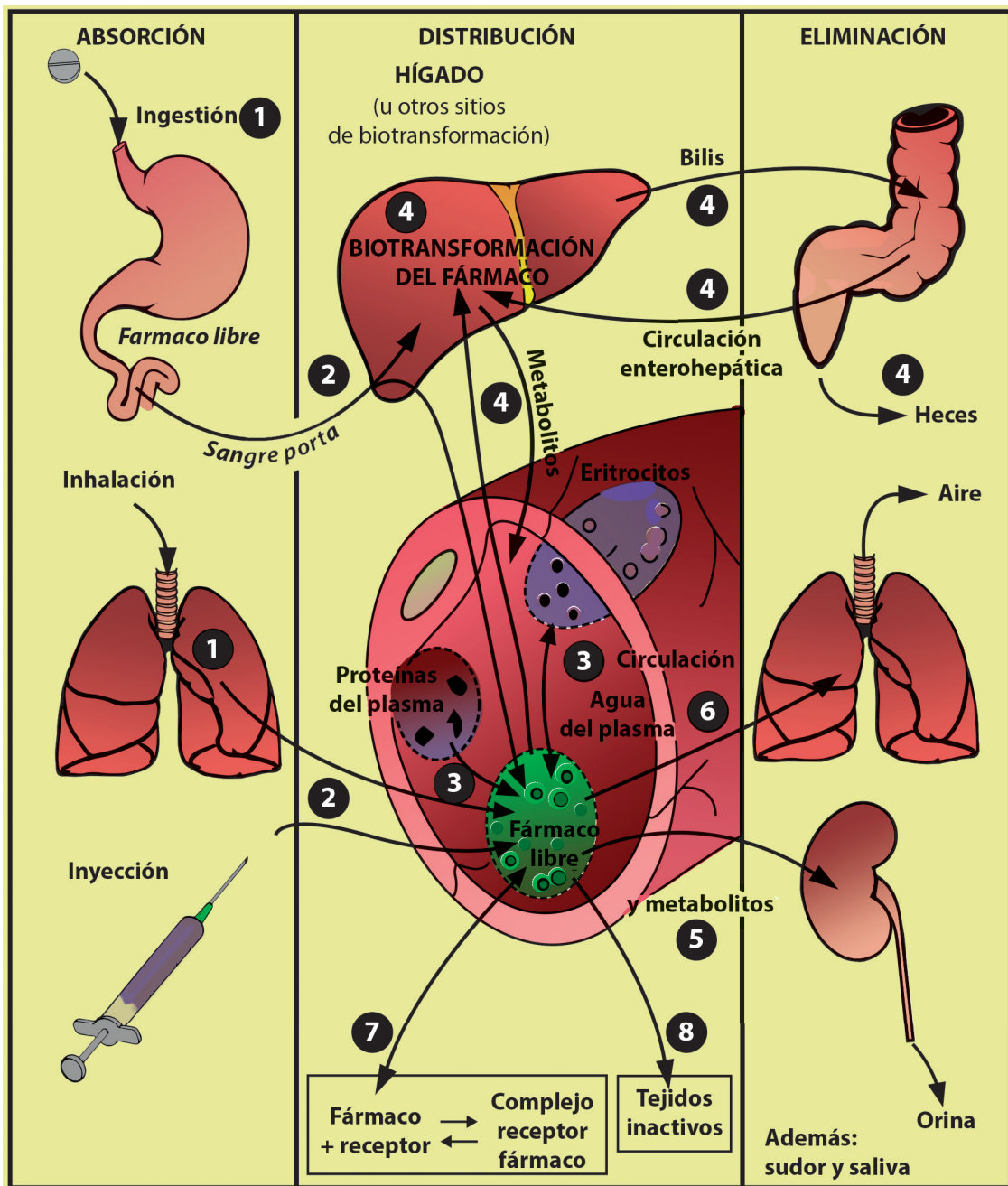


Figura 6. Farmacocinética del fármaco por las diferentes vías de administración

CAPÍTULO III. FARMACODINÁMICA

■ ACCIONES DE LOS FÁRMACOS

Los fármacos pueden llevar a cabo su acción en el organismo de manera inespecífica y específica.

- a. Acción inespecífica. Esta acción del fármaco es debida únicamente a sus propiedades físico-químicas; es decir, el fármaco no interactúa con ninguna estructura biológica. Ésta es la causa por la que disminuye su peligrosidad y puede ser administrado en mayor dosis que los fármacos de acción específica.

Por ejemplo, los anestésicos locales logran su acción gracias a que sus moléculas se colocan entre los canales de sodio, bloqueando físicamente la entrada de sodio e impidiendo que dispare un potencial de acción que lleva la información del dolor a las estructuras del sistema nervioso central (SNC).

Los antiácidos logran su efecto con base en una reacción química de neutralización del ácido gástrico y con esto disminuye la irritación sobre la mucosa gástrica.

Otros ejemplos serían algunos laxantes, antidotos por envenenamiento, etcétera.

- b. Acción específica. Esta acción del fármaco involucra la interacción con alguna estructura determinada (enzima, receptor) que constituye el blanco celular del fármaco. Estos blancos pueden ser o no parte del organismo.

■ BLANCOS O SITIOS DE FIJACIÓN DEL FÁRMACO

- a. Enzimas. Éstas son proteínas biocatalizadoras que aumentan la velocidad de las reacciones, sin que ellas sufran un cambio neto en su estructura durante la reacción.

Estas enzimas se pueden encontrar dentro y fuera de las células propias y ajenas (bacteriana, micótica, etcétera) del organismo.

Los fármacos se fijan a ciertos sitios específicos de la enzima, provocando su inactivación o pueden actuar como falso sustrato en las reacciones dando productos que inhiben algún proceso fisiológico.

- b. Receptores. Estos sitios son macromoléculas proteicas específicas que se pueden unir a los ligandos endógenos (hormonas y neurotransmisores) o exógenos (fármacos, xenobióticos, etcétera) por medio de fuerzas químicas que se localizan en la superficie de la membrana, en el citoplasma y en el núcleo de la célula.

Los fármacos, al igual que los ligandos endógenos, son «mensajeros químicos» (primeros mensajeros), ya que llevan, por así decir, una información para la célula blanco y ésta, al recibirla, dará una respuesta.

Existe más de un receptor para cada mensajero, es por eso que el mensajero, al interactuar con receptores similares localizados en diferentes tejidos, órganos y sistemas, produce efectos colaterales, además del efecto primario.

En la actualidad, una de las metas del farmacólogo es la búsqueda de fármacos más específicos.

Especificidad. Se denomina especificidad a la capacidad de uni de un fármaco con un tipo de receptor.

■ TIPOS DE RECEPTORES Y MECANISMOS DE SEÑALAMIENTO (ACTIVACIÓN)

Existen cuatro tipos de receptores para los mensajeros químicos y factores de crecimiento.

1. Receptores asociados directamente a canales iónicos
2. Receptores asociados a proteínas G
3. Receptores asociados a enzimas
4. Receptores de esteroides (o a ADN)

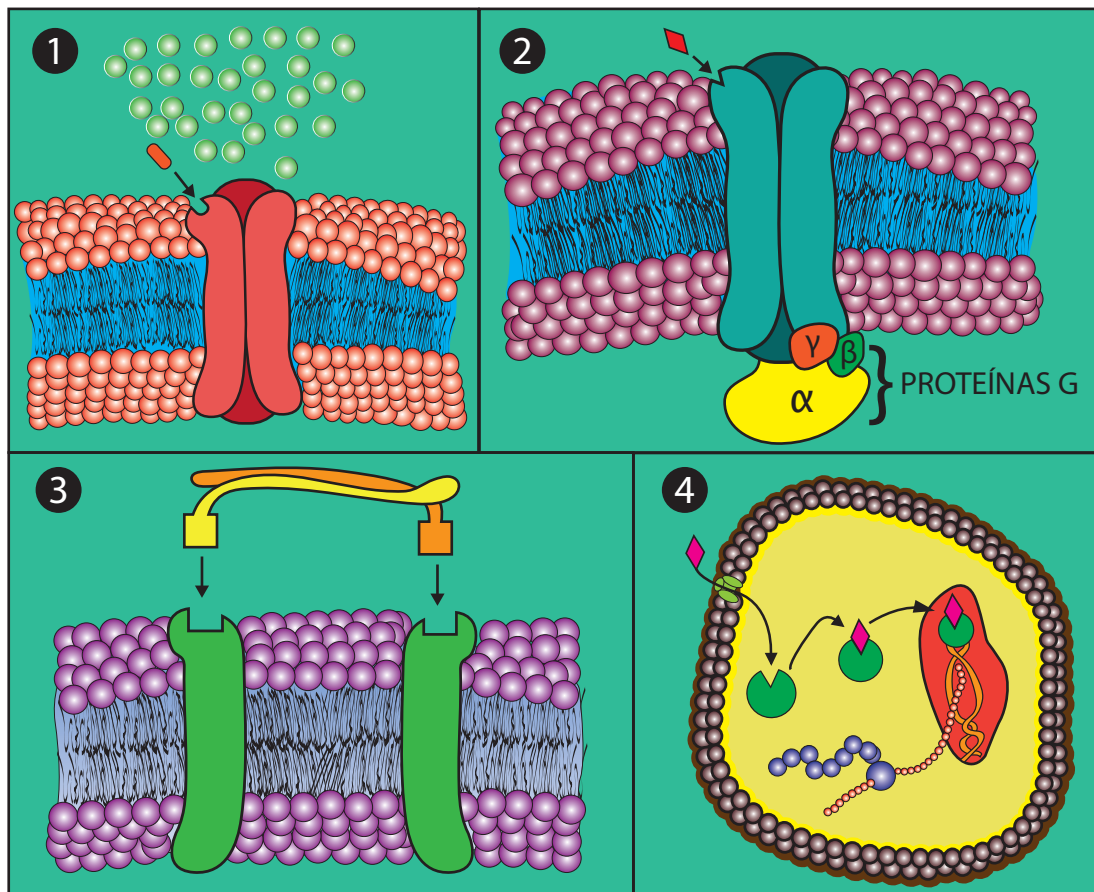


Figura 7. Tipos de receptores (receptores asociados a canal iónico, a proteínas G, a tirosinacinasas y a ADN).

RECEPTORES ASOCIADOS A CANALES IÓNICOS

Están involucrados en la neurotransmisión sináptica rápida (milisegundos). Por ejemplo: los receptores nicotínicos, gabaérgicos, del glutamato y para la glicina.

El receptor está constituido por 5 subunidades (α_1 , α_2 , β , γ , δ) y 20 segmentos proteicos transmembranales con función determinada que revisten el canal acuoso.

Mecanismo de activación.

Los neurotransmisores y ciertos fármacos (benzodiazepinas, barbitúricos, nicotina, carbacol y otros) al fijarse a subunidades del receptor posináptico que se encuentran en la superficie de la membrana, regulan la apertura del canal iónico (modulación de compuerta), por el cual fluyen los iones que generan los potenciales de acción que regulan los movimientos, contracciones musculares, secreciones glandulares, excitación o inhibición del sistema nervioso (respuesta celular).

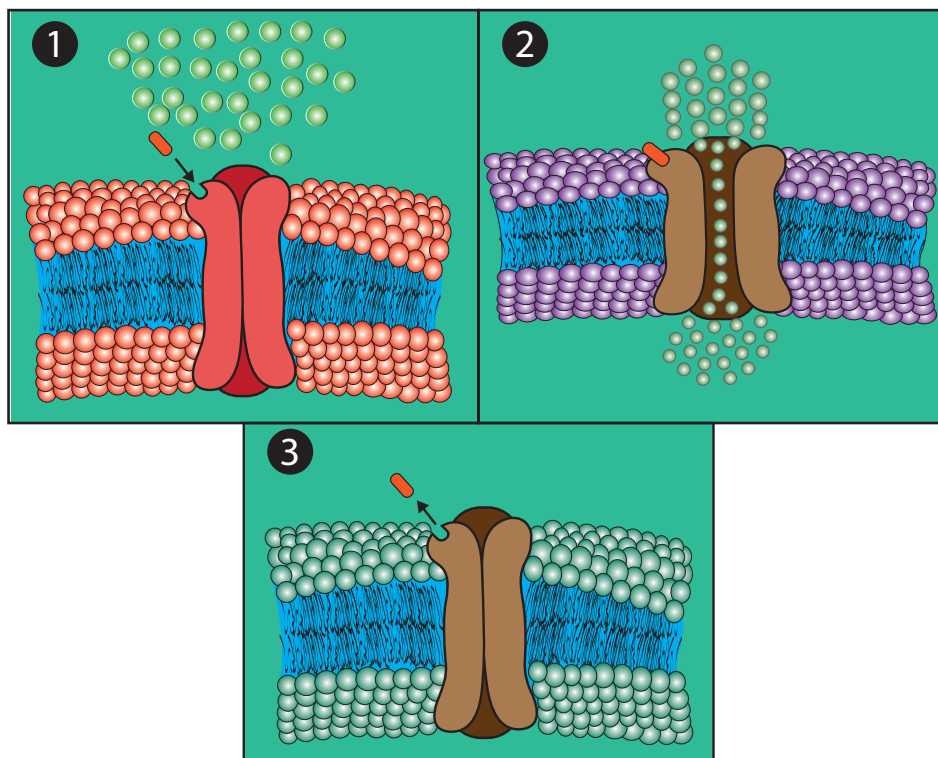


Figura 8. Mecanismo de activación de receptor asociado a canal iónico.

RECEPTORES ASOCIADOS A PROTEÍNAS G

Son receptores de transmisión relativamente rápida que generan respuestas en segundos. Ejemplo de estos son los receptores muscarínicos de la Acetil Colina (ACh), los adrenérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos y los opioides.

El receptor también está formado por varias subunidades y segmentos de función determinada que atraviesan el espesor de la membrana celular.

Este tipo de receptor presenta un sitio de fijación para el ligando (primer mensajero) en uno de los extremos de la superficie membranal extracelular y, en el otro extremo de la superficie interna, se encuentra asociado a una proteína de forma G, un trímero desacoplado constituido por subunidades (α , β , γ).

Mecanismo de activación y transducción de señales

Los ligandos extracelulares (primeros mensajeros), al fijarse al receptor desencadenan una serie de reacciones químicas con cambio conformacional en la proteína receptora que produce lo siguiente:

- La activación del dímero desacoplado $\beta\gamma$, que se encuentra en la superficie interna de la membrana.
- El dímero $\beta\gamma$ trae a la subunidad α y ésta de nuevo se desprende, haciendo un recorrido por la superficie interna membranal. Todos esos procesos energéticos son abastecidos por trifosfato de guanosina (GTP).
- En su recorrido, la subunidad activada α puede provocar la activación de enzimas efectoras o canales iónicos de transmisión relativamente rápida. Estas enzimas efectoras o dianas pueden ser: adenililciclase, guanililciclase o fosfolipasa C.
- Las enzimas dianas al actuar sobre sus respectivos sustratos, producen los segundos mensajeros encargados de seguir generando las reacciones intracelulares necesarias, para producir la respuesta (activación de enzimas, proteínas transportadoras contráctiles, canales iónicos, etcétera) iniciada por el primer mensajero.

Antes de esperar la respuesta celular, efectuada por los segundos mensajeros, la subunidad α se desprende de la enzima diana y se desactiva, dando así fin a este ciclo y quedando a disposición para el inicio de un nuevo ciclo.

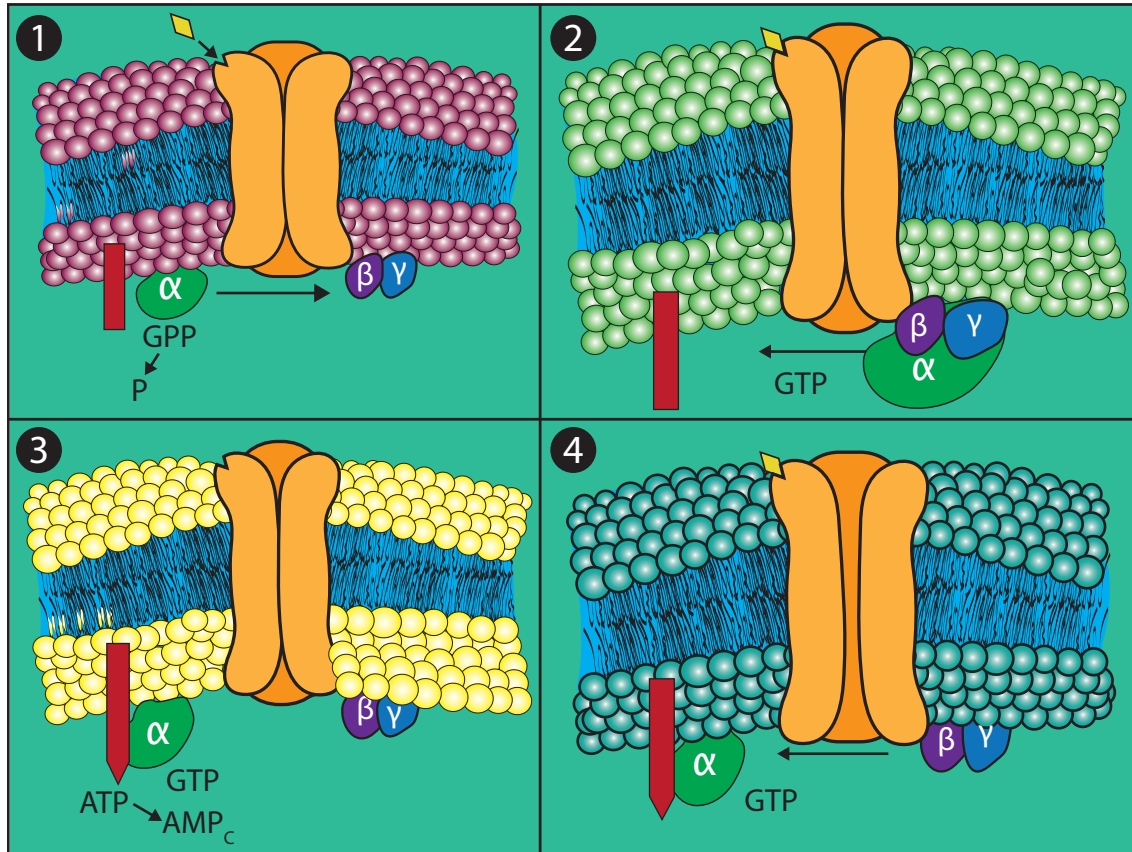


Figura 9. Mecanismo de activación y transducción de señales de los receptores asociados a proteínas G.

Tabla 1. Sistemas enzimáticos y sus segundos mensajeros

SUSTRATOS	ENZIMAS DIANA	SEGUNDOS MENSAJEROS
ATP	Adenililciclase	AMP _c monofosfato cíclico de Adenosina
GTP	Guanililciclase	GMP _c monofosfato cíclico de Guanosina
Fosfatidilinositol (4,5) bifosfato	Fosfolipasa C	DAG Diacilglicerol IP ₃ Inositoltrifosfato

RECEPTORES ASOCIADOS A ENZIMAS (TIROSINACINASAS, GUANILILICLASAS)

- Receptores de tirosinacinasas

Son receptores que median señales de una serie de compuestos endógenos conocidos como factores de crecimiento (ejemplos son la insulina, el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento derivado de plaquetas) que regulan el crecimiento y la

diferenciación celular del organismo; así como también, algunas respuestas metabólicas. El tiempo de respuesta de la transducción iniciada por la enzima es lento (minutos).

Estos receptores están constituidos por cadenas simples polipeptídicas que atraviesan la membrana plasmática y forman tres dominios: uno de fijación de ligandos extracelulares; otro, transmembrana y uno más, intracelular que posee la porción que efectúa la actividad enzimática del receptor.

Mecanismo de activación y transducción

Al fijarse el factor de crecimiento al receptor se activa la función de la enzima tirosinacinasasa en el dominio citoplasmático del receptor, debida a una autofosforilación de los residuos tirosina que forman parte de la estructura química del dominio de actividad enzimática.

Esta enzima activa por medio de la fosforilación a otro grupo de proteinacinasas que se encargan de continuar con las reacciones en cascada necesarias para obtener la respuesta celular.

RECEPTORES DE GUANILILCICLASAS

Este grupo de receptores son los que responden a las señales de un grupo de hormonas peptídicas conocidas como péptidos natriuréticos auriculares (PNA), que son secretados por las células musculares de las aurículas del corazón en respuesta a la elevación de la presión arterial. Este receptor, al igual que el de tirosinacinasas, es un receptor transmembranal.

Mecanismo de activación

Al fijarse los PNA al receptor renal provocan la activación de la enzima guanililciclase con la producción de un segundo mensajero, monofosfato cíclico de guanosina (GMP_c) que, a su vez, activa a proteinacinasas y una cascada de señales no del todo conocidas que generan una respuesta manifiesta, como un aumento de excreción renal del ion sodio y agua que disminuirá la presión arterial.

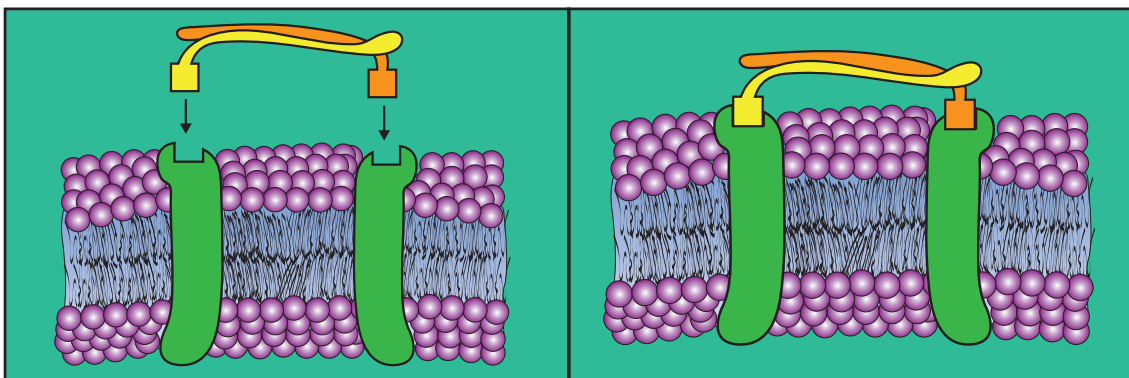


Figura 10. Activación de receptor asociado a tirosinacinasas

RECEPTORES DE ESTEROIDES (O A ADN)

Son receptores para ligandos liposolubles que fácilmente llegan a estos atravesando la membrana celular. Algunos ejemplos son: los glucocorticoides, mineralocorticoides, hormonas tiroideas, esteroides sexuales, ácido retinoico y vitamina D.

Estos receptores se localizan en el citoplasma y están constituidos por una cadena polipeptídica que cuenta, al igual que en los anteriores receptores, con dominios: dominio de fijación al ligando, dominio de fijación al ADN (éste se encuentra unido a una proteína mientras el receptor no se activa) y el dominio activador de transcripción.

Mecanismo de activación

Al unirse el ligando al receptor, se desplaza la proteína que cubre al dominio de activación quedando libre para fijarse al gen de ADN que activará para dar inicio a la transcripción.

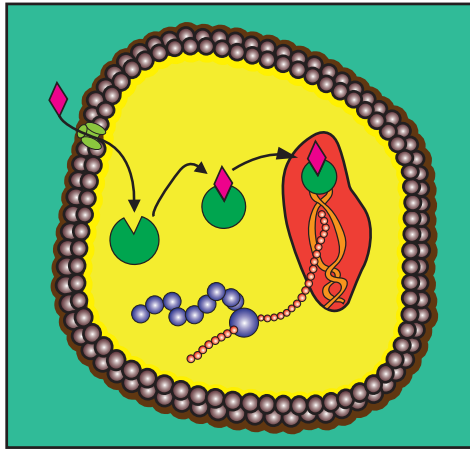


Figura 11. Activación de receptor asociado ADN

■ INTERACCIONES FÁRMACO-RECEPTOR

En la actualidad no existe un fármaco que sea específico por completo, es decir, que actúe exclusivamente sobre un tipo de receptor celular o se exprese sobre un tejido de órgano blanco para producir el efecto primario (terapéutico). Sin embargo, la mayor parte de los fármacos expresan una acción relativamente selectiva sobre un tipo de receptor, lo que reduce la aparición de efectos no deseados (colaterales, tóxicos). Existen dos tipos de selectividad:

- La selectividad farmacodinámica que es la capacidad que tiene el fármaco de combinarse con un tipo reducido de receptores.
- También existe la selectividad farmacocinética que exhibe el fármaco al distribuirse y metabolizarse en ciertos tejidos u órganos en especial.

La unión fármaco-receptor se debe principalmente a fuerzas químicas o enlaces (covalente, puente de hidrogeno, fuerzas de Van der Waals y electrostáticas); la más común es la electrostática. Al ajustarse la estructura molecular del fármaco a la del receptor, éste se retiene temporalmente lo suficiente para la activación del receptor. Los antagonistas irreversibles se fijan por mucho tiempo o permanentemente, y eso se debe a que los enlaces de unión son más fuertes (covalentes).

■ CURVA DE DOSIS-RESPUESTA

El resultado de la interacción fármaco-receptor puede provocar que se active o no el receptor. Dependiendo de esto, clasificamos a los fármacos de la siguiente forma:

• Agonistas

Se fijan al receptor, liberando energía que induce cambios de estructura molecular desencadenando una activación de reacciones bioquímicas en el interior de la célula, lo cual conduce a una respuesta.

Los agonistas se dividen en:

- Los agonistas puros poseen alta eficacia, produciendo una respuesta máxima ocupando un mínimo de receptores disponibles.
- Se entiende por eficacia de un fármaco a su capacidad de activar el receptor y suscitar la máxima respuesta (100%).
- Agonistas parciales, no generan la respuesta máxima al fijarse a los receptores, aún cuando ocupen todos los receptores disponibles.

• Antagonistas

Se unen al receptor pero no lo activan. No producen cambios estructurales que promuevan las reacciones necesarias para obtener una respuesta, es decir, carecen de eficacia. La importancia de los antagonistas radica en que impiden que los agonistas se fijen al receptor, bloqueando así su acción.

Existen dos tipos de antagonistas:

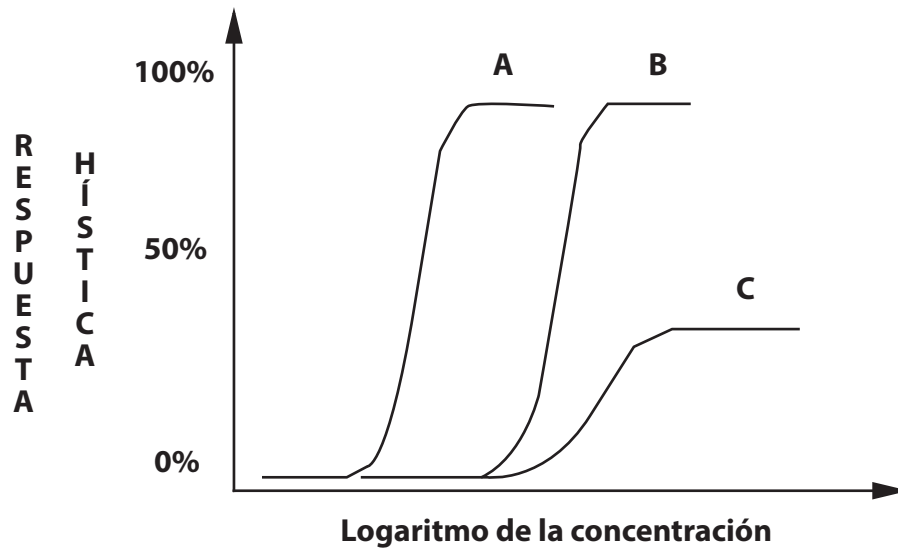
- Antagonistas competitivos o reversibles

Estos compiten por el lugar de fijación del receptor con los agonistas, debido a que de igual manera poseen la misma afinidad por el receptor y se unen por enlaces débiles iónicos a estos, de manera reversible. El efecto mayor será de aquellos que se encuentren en mayor concentración.

La presencia de un antagonista competitivo provoca el desplazamiento hacia la derecha de la curva dosis-respuesta del agonista puro.

Esto es evidente en la gráfica de dosis respuesta de la acción de la epinefrina (adrenalina) y el propanolol que son antagonistas. El propanolol atenúa los aumentos de la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción.

Los antagonistas competitivos únicamente bloquean los receptores, atenuando la respuesta del agonista. Si se requiere el efecto de alguno de ellos en particular, entonces es necesario aumentar su concentración.



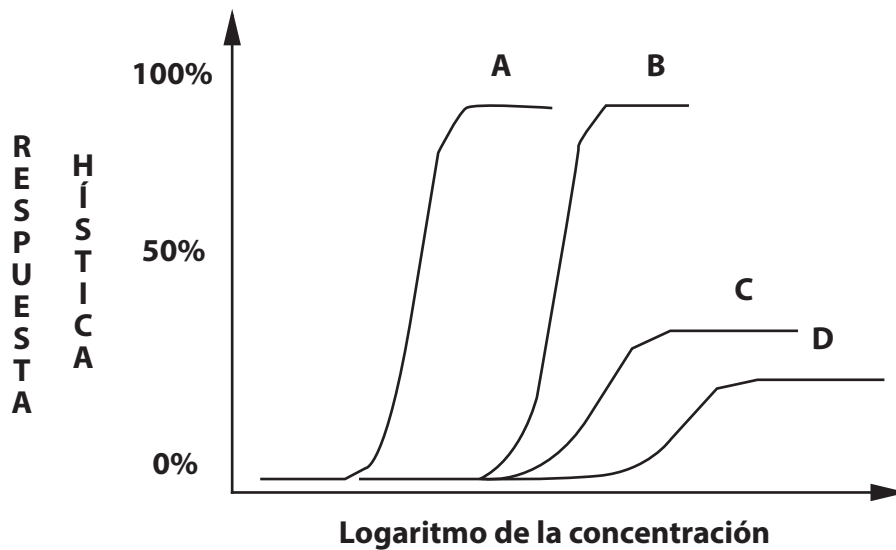
- A: Agonista puro
- B: Agonista puro con antagonista competitivo
- C: Agonista parcial

Figura 12. Comparación de las curvas logaritmo de la dosis-respuesta de un agonista puro, parcial y antagonista competitivo.

- Antagonistas irreversibles no competitivos

Se unen a receptores afines de manera irreversible e indefinida por enlaces covalentes.

Su presencia también desplaza hacia la derecha en paralelo la curva dosis-respuesta, pero cuando se trata de contrarrestar el efecto antagonista por los agonistas, ya no puede ser superado el efecto de los antagonistas no competitivos mediante la adición de dosis mayores de agonista. Sin embargo, se ha observado que la adición del agonista provoca un ligero desplazamiento de la curva dosis-respuesta del agonista.



- A: Agonista puro
- B: Agonista puro con antagonista competitivo
- C: Agonista parcial
- D: Agonista puro con antagonista irreversible

Figura 13. Comparación de las curvas logaritmo de la dosis-respuesta de un agonista puro, parcial, antagonista competitivo y antagonista irreversible.

De estas observaciones, se descubrió que el efecto de desplazamiento fue alcanzado debido a que había cierta cantidad de receptores libres sin ser ocupados por el antagonista, por lo que, después de aumentar la dosis de agonista, éste ocupó esos receptores disponibles (reserva de receptores).

Reserva de receptores. Es una cantidad de receptores que sirve para agudizar la sensibilidad en la respuesta celular a pequeños cambios en la concentración del agonista.

Sin embargo, una concentración suficiente de antagonista irreversible que exceda a la ocupación de la reserva de receptores deprime por completo la eficacia y la potencia del agonista.

Potencia. Se le denomina potencia a la concentración efectiva de agonista o antagonista que produce el 50% de la respuesta máxima (EC_{50}).

Con base en la cuantificación de la potencia y sobre todo a la dosis eficaz o efectiva se determina el índice terapéutico de un fármaco.

El índice terapéutico de un fármaco es la relación entre la dosis tóxica y la dosis efectiva.

$$It = \frac{D_{tóxica}}{D_{efectiva}}$$

El valor del índice terapéutico nos muestra el margen de seguridad del fármaco. Entre mayor sea el índice terapéutico del fármaco, mayor es su margen de seguridad y viceversa.

■ INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Al administrar más de un fármaco durante un tratamiento terapéutico, aumenta el riesgo de una interacción entre ellos que se puede ver reflejado en la alteración de sus efectos. Los efectos pueden presentarse disminuidos, neutralizados o potenciados, ya sea de uno de los fármacos o de todos.

Las interacciones que se presentan por desconocimiento médico u otro motivo (iatrogenia) y que afectan el tratamiento son interacciones negativas (adversas). Pero, existen las interacciones positivas que el médico genera con el fin de obtener mejores resultados durante el tratamiento.

Las interacciones farmacológicas pueden producir efectos de potenciación, adición, sinergismo, adversos, secundarios, colaterales y tóxicos. Se clasifican en farmacocinéticas y farmacodinámicas.

• Interacciones farmacocinéticas

Son aquellas donde la interacción puede alterar alguno de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos.

Interacción en:

- La absorción

Algunos fármacos que contienen calcio disminuyen la absorción de tetraciclinas, debido a que forman complejos quelatos no absorbibles. Esto ocurre también con alimentos lácteos de la dieta.

La falta de la concentración plasmática necesaria para el efecto antibacteriano, crea condiciones para la resistencia de bacterias.

El suministro conjunto de aspirina y diazepam potencia el efecto de éste último debido a que la aspirina desplaza al diazepam de la albúmina, dando como resultado una elevación de la concentración plasmática de diazepam libre y del efecto.

- En la distribución

Al entrar dos o más fármacos en la circulación sanguínea pueden competir por la unión a proteínas plasmáticas transportadoras, donde uno de los fármacos puede desplazar a otro de su proteína dando como resultado un aumento de la fracción fármaco-libre de éste último. El resultado será un aumento del efecto (potenciación) del fármaco desplazado (libre) con una disminución de su tiempo de acción y lo contrario para el fármaco desplazante.

Por ejemplo, se potencia el efecto del diazepam con aspirina, ya que esta última desplaza de la albúmina al diazepam.

- En el metabolismo

La presencia de dos o más fármacos puede alterar el metabolismo de ellos de tal manera que se pueda producir una inducción o inhibición enzimática (véase: Factores que alteran el metabolismo del fármaco).

- En la excreción renal

Alguno de los fármacos presente en el organismo pueden alterar el proceso de excreción de él mismo y de los otros, ya sea aumentando o disminuyendo la velocidad de excreción.

Ejemplo de esto es la presencia de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) que disminuyen la actividad antihipertensiva de los diuréticos al reducir la síntesis de prostaglandinas, provocando el descenso de la velocidad del flujo renal y de la pérdida de sodio, agua y desechos, resultando un efecto hipertensivo contrario al efecto esperado por el diurético.

Otro ejemplo es el uso conjunto de bencilpenicilina y probenecid. Este último compite por el transporte de secreción tubular dejando a la penicilina sin éste, lo que alarga el tiempo de estancia de la penicilina en la circulación sistémica.

El primer caso sería una interacción negativa (adversa) y de neutralización del efecto antihipertensivo. El segundo sería una interacción positiva (aditiva) que mejora el efecto del antibiótico.

- **Interacciones farmacodinámicas**

Se presentan cuando existe una competencia directa entre los fármacos por el receptor. La interacción puede darse entre agonistas y antagonistas, y trae como consecuencia, al igual que las interacciones farmacocinéticas, que el efecto de uno o de ambos se vea aumentado o disminuido pudiendo ser benéficas o adversas.

Ejemplos de interacciones:

- Adversas potenciadas

El suministro de barbitúricos en el tratamiento de la ansiedad con el consumo de alcohol produce una inhibición del sistema nervioso central (SNC) con depresión respiratoria. Ambos son depresores del SNC.

El suministro de salbutamol con antigripales que contengan pseudoefedrina puede elevar o disparar una crisis de hipertensión arterial en el paciente asmático. Aumenta la actividad simpática.

Ambos son ejemplos de acción entre agonistas.

- Adversas disminuidas

La administración de β -bloqueadores como el propanolol (antagonista del sistema nervioso simpático) para el tratamiento de hipertensión a un asmático que se encuentra tomando salbutamol (agonista del sistema nervioso simpático), neutralizará el efecto del salbutamol, por lo que el paciente no experimentará mejoría.

En los diccionarios de especialidades farmacéuticas (PLM, Vademécum, DEF y otros) se pueden encontrar las interacciones farmacológicas para cada fármaco.

UNIDAD II
FARMACOLOGÍA ESPECIAL

CAPÍTULO IV. SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

■ EL SISTEMA NERVIOSO

GENERALIDADES

El sistema nervioso y el endocrino coordinan la regulación e integración de las funciones corporales. En conjunto, estos dos sistemas son responsables del mantenimiento de la homeostasis. El sistema nervioso regula las actividades corporales respondiendo con rapidez mediante impulsos nerviosos (potenciales de acción), mientras que el endocrino responde de manera lenta, aunque no menos efectiva, con la liberación de hormonas.

ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso se divide en dos: el sistema nervioso central (SNC) formado por el encéfalo y la médula espinal; y el sistema nervioso periférico (SNP) constituido por todos los tejidos nerviosos localizados fuera del SNC, es decir, cualquier nervio que entre (rama aferente) o salga del SNC (rama eferente).

La rama aferente a través de sus neuronas lleva la información periférica hasta el nivel central y el SNC envía su información a través de la rama eferente hasta los órganos o tejidos efectores. Esta rama eferente cuenta con dos divisiones: el sistema nervioso somático y el sistema nervioso autónomo. Este último se subdivide en sistema nervioso simpático y sistema nervioso parasimpático.

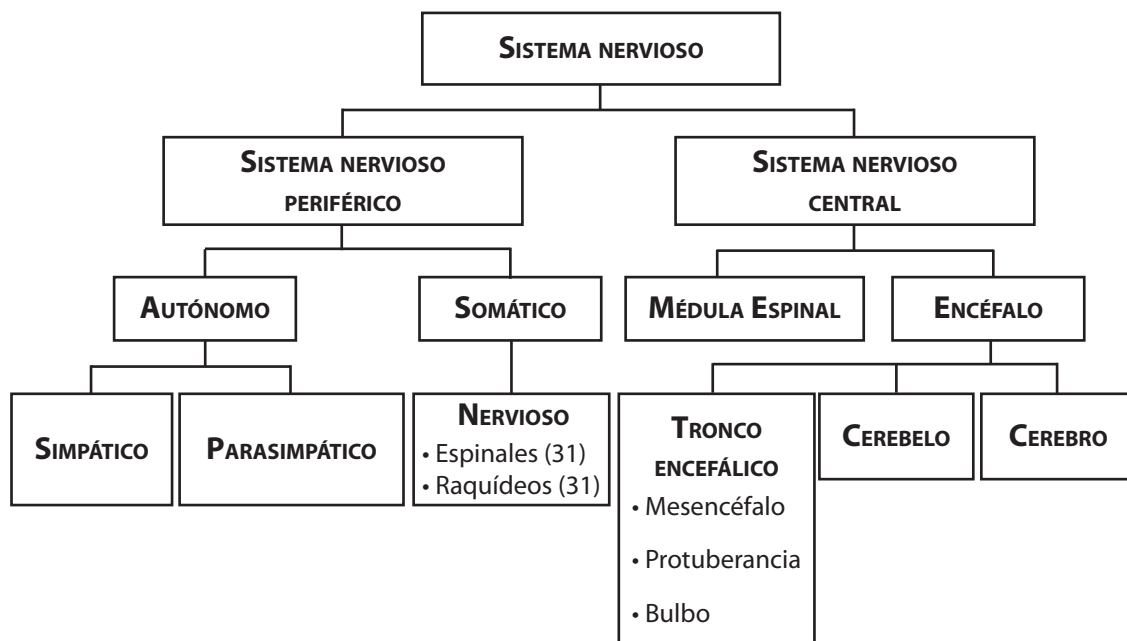


Figura 14. Organización del sistema nervioso.

Se puede decir que la rama aferente es la rama encargada de recibir todas las señales de los medios internos y externos por medio de los sentidos (generales y especiales); es por esto que se le conoce también como rama sensitiva. La rama eferente es la responsable de la función motora de tejidos, órganos o glándulas, por eso a ésta rama se le conoce como rama motora.

Las respuestas motoras generadas por el SNC viajan a través del SNP hasta los efectores (tejidos, órganos, glándulas) y lo hacen por medio de las motoneuronas, de los nervios del sistema nervioso somático y del sistema nervioso autónomo (simpático o parasimpático), que se encuentran situados en los 12 pares de nervios craneales y los 31 espinales.

En resumen, los nervios periféricos están formados por fibras nerviosas aferentes (sensitivas) y eferentes (motoras) del sistema nervioso somático y sistema nervioso autónomo.

Cuando el nervio contiene fibras nerviosas sensitivas y motoras, estamos hablando de un nervio mixto. Es necesario mencionar que las fibras dentro de un nervio están separadas en fascículos y estos contienen neuronas pertenecientes al sistema nervioso somático, al autónomo o a ambos.

Es por esto que cuando se lesiona un nervio, los efectos dañinos en el organismo dependerán del tipo de nervio afectado.

■ SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

• SISTEMA NERVIOSO SOMATOSENSITIVO (AFERENTE)

La piel y los músculos de todo el cuerpo están inervados por neuronas colinérgicas (que liberan Ach) somatosensitivas que conducen impulsos nerviosos, desde estos, hacia la médula espinal y el cerebro (SNC).

Cada nervio contiene neuronas sensitivas que inervan un segmento específico del cuerpo, por ejemplo, el nervio trigémino (V) inerva la mayor parte de la cara y el cuero cabelludo. En las intervenciones odontológicas (endodoncia, extracción, etcétera) es una parte del nervio trigémino la que se bloquea reversiblemente de la conducción nerviosa para inhibir el dolor durante la intervención. Este proceso se logra mediante el uso de anestésicos locales que también son utilizados en cirugías de piel y músculos.

ANESTÉSICOS LOCALES

Son por su estructura química ésteres o amidas de un anillo aromático y se utilizan en cirugías sencillas o trabajos odontológicos para inhibir el dolor. Estos fármacos bloquean reversiblemente la conducción nerviosa del sistema nervioso somatosensitivo.

Uno de los primeros anestésicos locales empleados fue la cocaína, obtenida de las hojas de la coca (*Erythroxylon coca*). Debido a sus efectos euforizantes y a su periodo corto de acción, fue necesario buscar anestésicos con un periodo de acción más largo y

sin los efectos euforizantes de la coca. Ejemplos son: procaína, tetracaína, oxibuprocaína, benzocaína, lidocaína, prilocaína y bupivacaína.

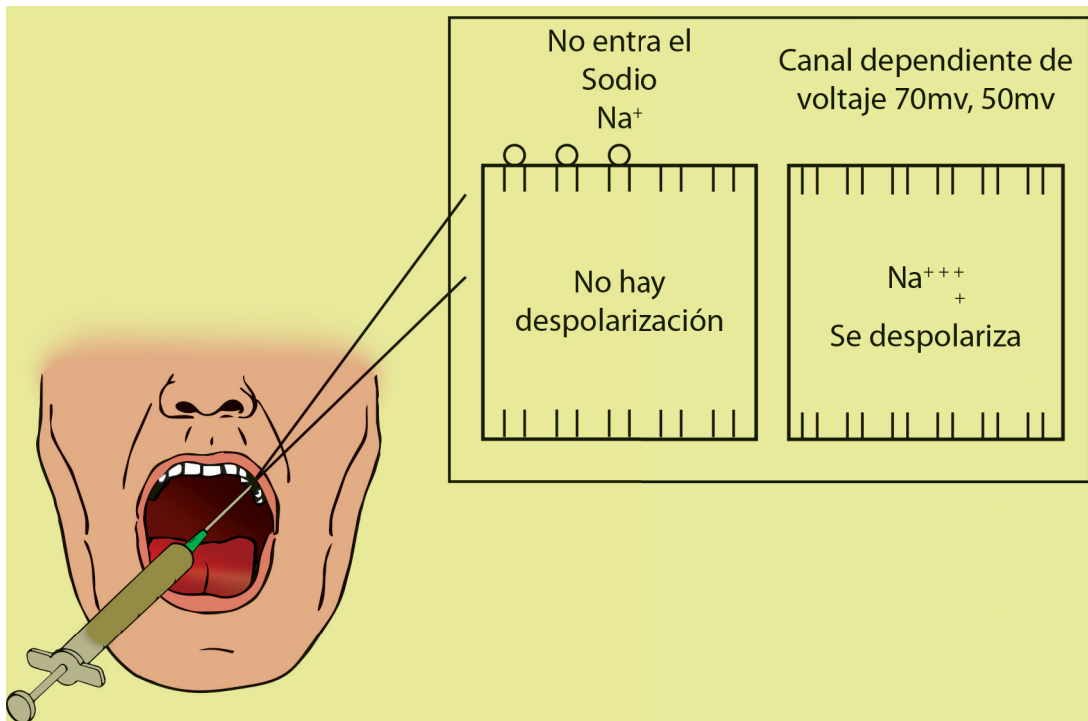
MECANISMO DE ACCIÓN

Debido a que algunos anestésicos locales son compuestos básicos ($pK_a = 8-9$) y se encuentran sin carga, pueden atravesar fácilmente la membrana axónica. En el interior del axón las moléculas del anestésico buscan los canales abiertos de conducción rápida para el sodio y se sitúan exactamente en la abertura provocando un bloqueo que evita la entrada del ión sodio. Al no entrar la suficiente cantidad de ión sodio a causa de los canales bloqueados, la concentración del ión sodio en el interior de la célula nerviosa no es suficiente para que la despolarización llegue al umbral y se genere el potencial de acción (impulso nervioso). Los anestésicos del amonio cuaternario, que están protonados a causa de la carga, deberán inyectarse directamente en el axón.

Recuérdese que los potenciales de acción conducen la información sensitiva hasta el SNC.

EFFECTOS ADVERSOS

La mayor parte de la aparición de los efectos adversos de los anestésicos se debe a su propagación en la circulación sistémica, afectando principalmente al SNC. Los síntomas y signos de estos efectos son los siguientes: intranquilidad, temblor, confusión, agitación, depresión respiratoria, depresión del miocardio, vasodilatación, trastornos visuales y fasciculaciones. La intoxicación produce convulsiones y coma.



- **SISTEMA NERVIOSO SOMATOMOTOR (EFERENTE)**

UNIÓN NEUROMUSCULAR

Las neuronas motoras provenientes de los núcleos cerebrales en los pares craneales (III-XII) y las provenientes de las astas anteriores de la médula espinal en los nervios espinales, inervan al músculo esquelético (voluntario) de la cara y del cuerpo humano.

Estas neuronas motoras colinérgicas conducen potenciales de acción a altas velocidades para producir una respuesta por parte de las fibras del músculo esquelético (contracción muscular).

A la región muscular que se encuentra junto a la terminación axónica se le llama placa motora; a la sinapsis que hay entre éstas, se le conoce como unión neuromuscular (UNM).

TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

La transmisión neuromuscular consta de los siguientes eventos:

- La despolarización de la membrana de la terminación axónica presináptica (de la neurona motora) por un potencial de acción (generado por la entrada de sodio y un voltaje de más de 15 mV) provoca la apertura de los canales de calcio sensibles al voltaje que permite la entrada de iones calcio en la terminación.
- La entrada de calcio provoca la neutralización de la carga negativa de las membranas de las vesículas que contienen el neurotransmisor Ach. Al perder la carga la vesículas, éstas migran, se fusionan con la membrana axónica presináptica y liberan el neurotransmisor Ach por exocitosis.
- La Ach liberada cruza el espacio sináptico y llega a los receptores nicotínicos para la Ach, que se encuentran sobre la superficie posináptica de la membrana muscular. Es necesario la fijación de dos moléculas de Ach en las subunidades α_1 y α_2 para la activación del receptor.
- La activación de los receptores permite la apertura de los canales de sodio, potasio y calcio que generan la despolarización de la membrana muscular (sarcolema) y el sistema de túbulos T que están conectados con el retículo sarcoplásmico, en donde se encuentran almacenados gran cantidad de iones calcio. La despolarización que genera un potencial de placa terminal provoca la salida de calcio del retículo sarcoplásmico al citosol muscular. Allí, el calcio se une a la troponina (proteína reguladora de las miofibrillas) que interacciona con la actinmiosina (otras dos proteínas contráctiles) y da lugar a la contracción muscular. El potencial de placa terminal no se rige por el principio de todo o nada.

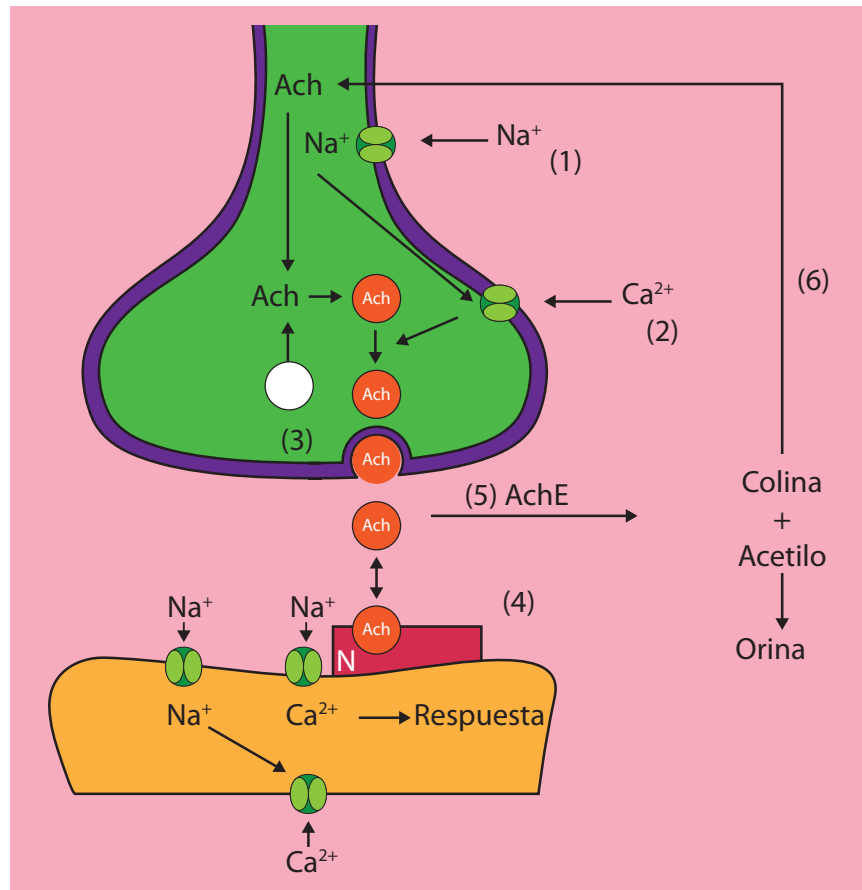


Figura 15. Esquema de la transmisión nerviosa en la unión neuromuscular.

■ FÁRMACOS QUE AUMENTAN LA TRANSMISIÓN TISULAR

El aumento de la transmisión en la unión neuromuscular se puede lograr de la siguiente manera:

- Aumentando la conducción nerviosa con mayor entrada de iones de sodio (no existen fármacos).
- Aumentando la síntesis de ACh (no existen fármacos). Si se inyecta ACh, de inmediato se degrada.
- Aumentando el almacenamiento de ACh (no existen fármacos).
- Aumentando la liberación de ACh. Se suministran fármacos con sales de calcio.
- Inhibiendo la actividad de la enzima acetilcolinesterasa encargada de la hidrólisis de la ACh. Se suministran anticolinesterásicos como fisostigmina, neostigmina y piridostigmina.
- Al no hidrolizarse la ACh, sigue actuando sobre los receptores nicotínicos para la ACh.
- Activando los receptores nicotínicos para la ACh con agonistas nicotínicos: nicotina, ACh y carbacol.

Usos

Los fármacos que aumentan la transmisión neuromuscular se utilizan para el tratamiento de debilidad muscular (miastenia grave) y glaucoma.

EFFECTOS ADVERSOS

Están relacionados con el aumento de la actividad colinérgica en los sistemas nerviosos somáticos, parasimpático y, en menor grado, en el simpático. Entre estos efectos figuran: bradicardia, hipotensión y depresión respiratoria.

OTRAS SUSTANCIAS

Existen otros anticolinesterásicos que no tienen uso terapéutico y que son irreversibles o de muy larga duración.

Los organofosforados que se utilizan como plaguicidas e insecticidas (paration, malation y otros) son muy peligrosos ya que causan efectos nicotínicos y muscarínicos en el organismo.

Otros ejemplos de anticolinesterásicos son los gases neurotóxicos sarín y tabún.

El veneno de la araña viuda negra causa una liberación excesiva de Ach, que se manifiesta con calambres musculares abdominales (aumento de la actividad somatomotora y parasimpática), propagándose luego su efecto al SNC. De no ser atendida de inmediato, la persona muere.

■ FÁRMACOS QUE DISMINUYEN LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

- Bloqueando la conducción nerviosa con la disminución de la entrada del ion sodio. Esto impide que se generen potenciales de acción que desencadenen la secuencia de liberación de Ach en la terminación presináptica. Los anestésicos locales y algunos generales tienen efecto bloqueador.
- Disminuyendo la síntesis de Ach, el fármaco hemicolinio bloquea el transporte de colina necesaria para la síntesis de Ach.
- Inhibiendo el almacenamiento de Ach, el fármaco vesamicol impide el transporte de Ach a las vesículas donde se almacena.
- Inhibiendo la liberación de Ach, el Mg^{+2} y los aminoglucosidos (antibióticos) bloquean la entrada de ión calcio, causante de la exocitosis de Ach.
- Bloqueando los receptores nicotínicos para la acetilcolina con antagonistas competitivos:
 - Bloqueantes no despolarizantes: tubocurarina, pancuronio, vecuronio, atracurio, alcuronio y gallamina.
 - Bloqueantes despolarizantes: suxametonio y otros.

Usos

Los fármacos que disminuyen la transmisión neuromuscular se utilizan en: intervenciones quirúrgicas y en el tratamiento de distonías musculares (exceso de contracción muscular), tales como el estrabismo, espasticidad y temblores.

EFFECTOS ADVERSOS

Parálisis muscular y disminución de la actividad parasimpática.

OTRAS SUSTANCIAS

La toxina botulínica de tipo A inhibe la liberación de Ach y se emplea en el tratamiento de distonías.

La β bungaratoxina contenida en el veneno de serpiente actúa de manera semejante a la toxina botulínica.

El etanol en grandes concentraciones plasmáticas inhibe también la liberación de Ach.

■ SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El sistema nervioso autónomo (SNA) al igual que el sistema nervioso somático (SNS) consta de dos ramas. Según su función está la rama aferente y la rama eferente.

La rama aferente autónoma se encarga de la regulación refleja de este sistema, al detectar cambios que ocurren en los órganos y tejidos del cuerpo humano (presión arterial, frecuencia cardíaca, respiratoria, etcétera) y envía estas señales al SNC para que éste pueda responder a través de la rama eferente autónoma y así conservar la homeostasis.

La rama eferente autónoma se encarga de conducir los impulsos nerviosos desde el SNC hasta los efectores (músculo liso, cardíaco y glándulas), y lo hace a través de dos divisiones de esta rama, la simpática y la parasimpática que median efectos opuestos.

El SNA eferente consta de dos motoneuronas: la primera posee su soma en el SNC, su axón mielínico se extiende hasta el ganglio autónomo. El soma de la segunda neurona se localiza en el ganglio y su axón amielínico se dirige al efector. Además estas motoneuronas o fibras pueden ser de dos tipos: fibras colinérgicas (liberan Ach) y fibras adrenérgicas (liberan noradrenalina).

Fibras colinérgicas:

- Son las fibras preganglionares de todos los ganglios del SNA y de la médula suprarrenal.
- Fibras parasimpáticas posganglionares a órganos efectores.
- Fibras simpáticas posganglionares a glándulas sudoríparas y a unas cuantas fibras simpáticas de vasos sanguíneos.

Fibras adrenérgicas: La mayor parte de fibras simpáticas posganglionares de órganos efectores a excepción de los antes mencionados.

Para mejor entendimiento del tema, ver en clase, la anatomía y cuadro comparativo de funciones del SNA (ver en los libros de Anatomía y Fisiología Humana).

■ SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO

El sistema nervioso parasimpático, al ser una rama eferente autónoma del sistema nervioso periférico, emerge del SNC, de los núcleos cerebrales que originan a los pares craneales III, VII, IX y X, y de las astas laterales de la médula espinal de los nervios sacros 2, 3 y 4. Las fibras de estos nervios hacen sinapsis en los ganglios que se ubican en el interior o cerca de los órganos que inervan.

Las terminaciones axónicas de las fibras preganglionares parasimpáticas liberan Ach que actúa sobre los receptores nicotínicos ganglionares. Al activarse estos receptores, el impulso transmitido genera la liberación de Ach en las terminaciones de las fibras nerviosas posganglionares que actúa sobre los receptores muscarínicos que se encuentran en los efectores.

■ NEUROTRANSMISIÓN EN LAS NEURONAS COLINÉRGICAS DEL SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO

La neurotransmisión de las neuronas colinérgicas del sistema nervioso parasimpático se efectúa en seis pasos: síntesis de Ach, almacenamiento de Ach en vesículas, liberación de Ach, fijación de Ach al receptor, degradación de Ach por la acetilcolinesterasa (AChE) y reciclaje de colina.

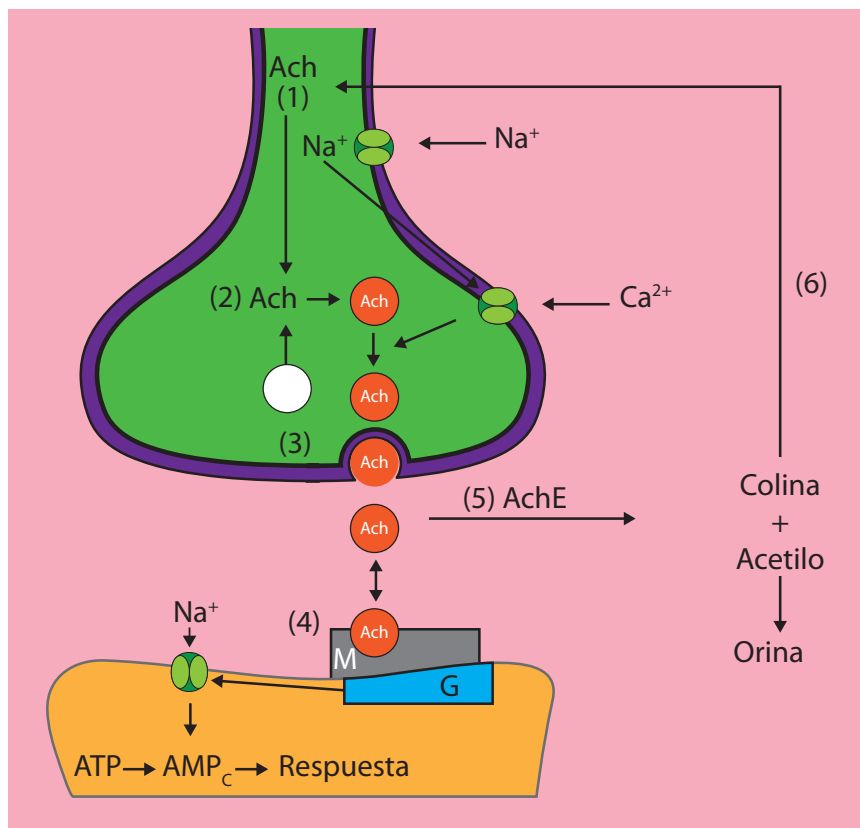


Figura 16. Esquema de la transmisión nerviosa parasimpática

La neurotransmisión colinérgica puede ser manipulada con fines terapéuticos, es decir, se puede aumentar o disminuir la actividad parasimpática con fármacos, según lo requiera el caso durante el tratamiento.

■ FÁRMACOS QUE AUMENTAN LA TRANSMISIÓN COLINÉRGICA PARASIMPÁTICA

- Fármacos que aumentan la síntesis de ACh (no existen).
- Fármacos que aumentan el almacenamiento de ACh (no existen).
- Fármacos que aumentan la liberación de ACh (sales de calcio).
- Fármacos que activen los receptores muscarínicos (agonistas: carbachol, betanecol y pilocarpina).
- Fármacos que eviten la degradación de la ACh por la acetilcolinesterasa (anticolinesterásicos: fisostigmina, neostigmina y piridostigmina).

■ FÁRMACOS QUE DISMINUYEN LA TRANSMISIÓN COLINÉRGICA PARASIMPÁTICA

- Fármacos que disminuyen la síntesis de ACh bloqueando el transporte de colina al interior de la célula (el hemicolinio).

- Fármacos que disminuyen el almacenamiento de la Ach en las vesículas (el vesamicol).
- Fármacos que inhiben la liberación de Ach (sales de magnesio, los aminoglicósidos que evitan la entrada de calcio; la bungarotoxina y toxina butolítica que impiden la liberación de Ach).
- Fármacos que bloquean a los receptores musculares (antagonistas muscarínicos: atropina, hioscina e ipratropio).

■ RECEPTORES MUSCARÍNICOS

La activación de los receptores muscarínicos por la Ach o por fármacos agonistas (colinominéticos), por lo general desencadenan una cascada de sucesos que tienen que ver con la activación de proteínas G, enzimas efectoras y formación de segundos mensajeros como el DAG e IP₃, que se traduce en la respuesta con la apertura de canales iónicos para el ión sodio y calcio, promoviendo un cambio de sus concentraciones de este último (aumento o disminución dependiendo del tipo de receptor muscarínico).

Los tipos de receptores que pueden activar la Ach son los siguientes:

- Receptores M₁ «neuroparietales». Están localizados en el SNC, el SNP y en las células parietales del estómago. La activación de estos receptores produce la despolarización de la membrana a causa de la disminución de la conductancia del potasio, generando excitación del SNC y secreción ácida gástrica.
- Receptores M₂ «neurocardíacos». Se encuentran en el corazón y nervios periféricos. Su activación causa un aumento de la conductancia del potasio y disminución del calcio. Su efecto es inhibitorio sobre la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del corazón.
- Receptores M₃ «musculares lisos y glandulares». Se localizan en el músculo liso y en la glándula, sus efectos son excitatorios, aumentando la conductancia del sodio. Su activación estimula la contracción del músculo liso (tracto digestivo, vejiga, bronquios) y la secreción glandular (saliva, sudor).
- Receptores M₄ «oculares». Se encuentran en el cuerpo ciliar del ojo y su activación produce la contracción pupilar y la acomodación.
- Receptores M₅. Se localizan en el SNC.

■ FÁRMACOS CON ACTIVIDAD PARASIMPÁTICA (PARASIMPATICOMIMÉTICOS)

Los parasimpaticomiméticos son fármacos agonistas de los receptores muscarínicos, que producen los siguientes efectos:

- Efectos parasimpáticos: contracción pupilar, broncoconstricción, aumento del peristaltismo y motilidad del intestino y estómago, contracción de vejiga urinaria, síntesis de glucógeno, aumento de secreción salival y gástrica.

Analizando estos efectos, se observa que son consecuencia de la contracción del músculo liso y glandular con sus respectivas secreciones.

Tabla 2. Acciones, usos y efectos adversos de fármacos parasimpaticomiméticos (agonistas muscarínicos).

FÁRMACO	RECEPTORES MUSCARÍNICOS	RECEPTORES NICOTÍNICOS	USOS	EFFECTOS ADVERSOS
Betanecol	+ + +	+	Retención urinaria por vejiga atónica y estimulación posoperatoria de vejiga e intestino	Sudoración, salivación, disminución de la presión arterial, bronco-espasmo y diarreas
Carbacol	+ +	+	Tratamiento de glaucoma como productor de miosis Estimulación posoperatoria del intestino y vejiga	Sudoración, salivación, disminución de la presión arterial, bronco-espasmo y diarreas
Pilocarpina	+ +	+	Disminución de la presión intraocular en el glaucoma	Sudoración, salivación, disminución de la presión arterial, bronco-espasmo y diarreas

Los parasimpaticolíticos son fármacos que bloquean a los receptores posinápticos muscarínicos en el órgano efector.

Tabla 3. Acciones, usos y efectos adversos de parasimpaticolíticos (antagonistas muscarínicos).

FÁRMACO	RECEPTOR NO SELECTIVO	USOS	EFFECTO ADVERSO
Atropina	No selectivo	Antiespasmódico Diagnóstico oftalmológico Antídoto en intoxicación con agonistas colinérgicos Agente antisecretor en intervenciones quirúrgicas del tracto digestivo y respiratorio	Según la dosis, puede provocar resequeadad de boca, visión borrosa, midriasis, taquicardia, estreñimiento y retención urinaria.

Hioscina	No selectivo	Cinetosis	Según la dosis, puede provocar resequeidad de boca, visión borrosa, midriasis, taquicardia, estreñimiento y retención urinaria.
Ipratropio	No selectivo	Broncodilatador	Según la dosis, puede provocar resequeidad de boca, visión borrosa, midriasis, taquicardia, estreñimiento y retención urinaria.

■ SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

Las fibras del SNS salen del SNC (de los nervios espinales torácico I hasta el lumbar III). Estas fibras hacen sinapsis en los ganglios localizados cerca de la médula espinal (tronco ganglionar) y en los ganglios ubicados en posición anterior a la columna vertebral, llamados ganglios prevertebrales (ganglio celiaco, mesentérico superior e inferior).

La mayor parte de las fibras simpáticas preganglionares son colinérgicas, mientras que la mayor parte de las fibras posganglionares son adrenérgicas. La excepción es la mínima parte de las fibras simpáticas posganglionares a glándulas sudoríparas y suparenal, y a unos cuantos vasos sanguíneos en músculo esquelético que son colinérgicas. Las neuronas posganglionares que inervan al músculo liso de los vasos renales son dopaminérgicas.

TRANSMISIÓN NERVIOSA ADRENÉRGICA SIMPÁTICA

La transmisión adrenérgica simpática se lleva a cabo en la sinapsis de la terminación nerviosa de la fibra.

Este proceso es similar al de la transmisión colinérgica y también consta de seis etapas: síntesis, almacenamiento, liberación, fijación al receptor, degradación y captación de noradrenalina (NA).

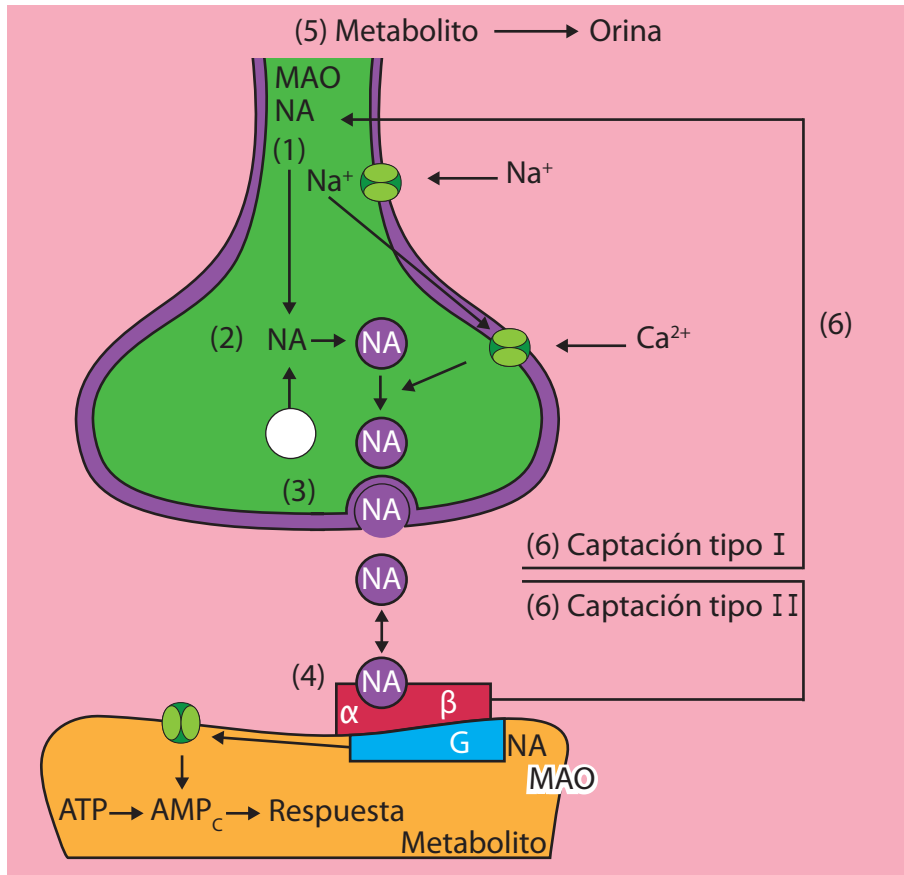


Figura 17. Esquema de la transmisión nerviosa simpática

También existe una manipulación terapéutica sobre la neurotransmisión adrenérgica simpática.

Tabla 4. Comparación de fármacos simpaticomiméticos y simpaticolíticos

FÁRMACOS QUE AUMENTAN LA TRANSMISIÓN ADRENÉRGICA SIMPÁTICA	FÁRMACOS QUE DISMINUYEN LA TRANSMISIÓN ADRENÉRGICA SIMPÁTICA
<ol style="list-style-type: none"> 1. Fármacos que aumentan la síntesis de NA (la L-DOPA). 2. Fármacos que aumenta el almacenamiento de NA (no existen). 3. Fármacos que aumentan la liberación de NNA (anfetaminas, tiramina y efedrina). 4. Fármacos que activan los receptores posinápticos NA (agonistas noradrenérgicos). 5. Fármacos que evitan la degradación de NA en la hendidura sináptica (IMAOs e ICOMTS). 6. Fármacos que evitan la captación tipo I de NA y catecolaminas (anfetaminas, tiramina, efedrina, cocaína e imipramina). 7. Fármacos de evitan la captación de tipo II de NA (corticoides). 8. Antagonistas de los receptores α - presinápticos (yohimbina). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fármacos que inhiben la síntesis de NA (la α - metildopa y carbidopa). 2. Fármacos que inhiben el almacenamiento vesicular de NA (la reserpina). 3. Fármacos que inhiben la liberación de NA (guanetidina y bretilio). 4. Fármacos que bloquean los receptores posinápticos NA (antagonistas: α y β bloqueadores). 5. Fármacos agonistas de los receptores α - presinápticos (clonidina).

■ RECEPTORES ADRENÉRGICOS

La activación de los receptores adrenérgicos por la noradrenalina o por sustancias agonistas (adrenomiméticas) implica una respuesta celular, suscitada por la activación de las proteínas G y la acción de segundos mensajeros.

TIPOS DE RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Existen varios tipos de receptores adrenérgicos localizados en los órganos y tejidos con inervación simpática adrenérgica.

- Receptores α_1 : se localizan posinápticamente en los órganos efectores. Su activación produce contracción del músculo liso con excepción de la parte esfinteriana, glucogenólisis en el hígado y liberación de potasio por el hígado y glándulas salivares.
- Receptores α_2 : se ubican pre y posinápticamente. La activación de los α_2 presinápticos produce la inhibición de la liberación de NA, es decir su activación participa en el asa de retroalimentación negativa de la liberación de NA. La activación de los receptores α_2 posinápticos provoca vasoconstricción y agregación plaquetaria.

- Receptores β_1 : también se localizan pre y posinápticamente. La activación de los presinápticos provoca un aumento de la liberación de NA y la de los posinápticos, un incremento de la frecuencia cardíaca y fuerza de contracción del corazón, relajación del músculo liso del tubo digestivo, agregación plaquetaria, lipólisis y secreción de amilasa por las glándulas salivares.
- Receptores β_2 : se encuentran presinápticamente. La activación produce relajación del músculo liso, glucogenólisis en el hígado, la inhibición de histamina por los mastocitos y temblor del músculo esquelético (tiriteo).

Tabla 5. Agonistas de los receptores adrenérgicos y usos clínicos

FÁRMACO	RECEPTOR	USOS	EFFECTOS COLATERALES
Noradrenalina	α / β	Ningún uso clínico	Hipertensión, taquicardia, arritmias ventriculares
Adrenalina	α / β	Shock anafiláctico Reanimación cardíaca, uso conjunto con anes- tésicos locales	Hipertensión, taquicardia, arritmias ventriculares
Oximetazolina	α	Descongestionante nasal	Congestión de rebote
Feniletrina	α_1	Hipotensión Descongestionante nasal	Hipertensión, braquicardia re- fleja
Clonidina	α_2	Hipertensión Migraña	Somnolencia, hipotensión
Isoprenalina	β	Asma Reanimación cardíaca	Arritmias, taquicardia
Dobutamina	β_1	Insuficiencia cardíaca	Taquicardia
Salbutamol	β_2	Asma Parto prematuro	Arritmias, taquicardia, vasodi- latación

Tabla 6. Antagonistas de los receptores adrenérgicos y usos clínicos

FÁRMACO	RECEPTOR	USOS	EFFECTOS COLATERALES
Labetalol	α / β	Hipertensión	Hipotensión postural
Fentolamina	α	No tiene usos clínicos	Hipotensión Taquicardia Congestión nasal
Prazosina	α_1	Hipertensión	Hipotensión Taquicardia Congestión nasal Somnolencia
Yohimbina	α_1	No tiene usos clínicos	Hipertensión Excitación

Propranolol	β	Hipertensión Angina Arritmias	Broncoconstricción Insuficiencia cardíaca
Practolol	β_1	Hipertensión Angina Arritmias	Broncoconstricción Insuficiencia cardíaca
Butoxamina	β_2	No tiene usos clínicos	

FUNCIONES SIMPÁTICAS

El aumento de la actividad simpática trae como consecuencia: midriasis (dilatación pupilar), vasoconstricción en la mucosa de las vía respiratorias (descongestión nasal), broncodilatación, aumento de la fuerza de contracción y la frecuencia cardíaca, vasoconstricción periférica, relajación del músculo liso gastrointestinal, enlentecimiento de los procesos digestivos, disminución del peristaltismo y motilidad gastrointestinal, estreñimiento, contracción de los esfínteres, relajación del músculo liso de la vejiga y contracción de su esfínter, lipólisis, glucogenolisis, secreción de saliva espesa, agregación plaquetaria e inhibición de la liberación de histamina por los mastocitos.

GANGLIOBLOQUEADORES

Existe una serie de fármacos que alteran las funciones del SN autónomo y lo hacen a través del bloqueo de los receptores nicotínicos que se encuentran en los ganglios del sistema nervioso autónomo y del sistema nervioso somático. Al bloquear estos receptores, se modifica la función simpática y parasimpática del SN autónomo, produciendo una serie de efectos impredecibles no sólo por el sistema nervioso autónomo, sino también por el sistema nervioso somático. Es por ello que estos fármacos tienen muy poco uso.

CAPÍTULO V. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

■ GENERALIDADES

El SNC se forma desde las primeras semanas de la etapa embrionaria a partir del ectodermo. En la cuarta semana del desarrollo embrionario, la porción caudal da origen a la médula espinal, mientras la parte anterior da lugar a las tres vesículas encefálicas primarias. Estas tres vesículas formarán el encéfalo que se constituye del cerebro, el diencefalo, el tronco encefálico y el cerebelo.

El cerebro es el «asiento de la inteligencia». Nos otorga la capacidad de leer, escribir, hablar, realizar cálculos, componer música, ser creativos, planificar el futuro, recordar el pasado e imaginar cosas.

El cerebro se compone principalmente de la corteza cerebral, estructura dividida anatomofuncionalmente en hemisferios, lóbulos, áreas y capas (sustancia gris y blanca).

En el cerebro es en donde se realiza principalmente el procesamiento e integración final de la información.

En la profundidad de cada hemisferio cerebral se encuentra una estructura formada por tres núcleos (masa gris) llamada en conjunto ganglios basales.

■ GANGLIOS BASALES

Se les llama así a un conjunto de núcleos subcorticales del encéfalo anterior, entre los que se encuentran el núcleo caudado, el putamen (forman el cuerpo estriado) y el globo pálido. Estos núcleos funcionan como una unidad. Existen dos núcleos más relacionados funcionalmente con los ganglios basales: la sustancia negra del mesencéfalo y el subtálamo.

■ RELACIÓN ANATOMOFUNCIONAL DE LA SUSTANCIA NEGRA Y EL CUERPO ESTRIADO

La sustancia negra es el sitio de origen de las neuronas dopaminérgicas que terminan en el cuerpo estriado (vías nigroestriadas).

Las emisiones de dopamina (DA) por estas neuronas modulan la actividad motriz muscular, más que participar en los movimientos mismos.

El cuerpo estriado a su vez también se conecta con la sustancia negra mediante neuronas terminales que secretan el transmisor ácido gamma aminobutírico (GABA), que es también inhibidor al igual que la DA. Esta vía inhibidora (vía nigroestriada) mantiene cierto nivel de inhibición de las dos regiones de la sustancia negra.

La actividad del cuerpo estriado está regulada por los impulsos inhibitorios dopaminérgicos de la vía nigroestriada procedente de la sustancia negra y por los impulsos excitatorios colinérgicos corticales y talámicos que ejercen las interneuronas Ach. Las proyecciones gabaérgicas eferentes del cuerpo estriado se conectan con el tálamo, el cual genera impulsos hacia la zona motora de la corteza cerebral y de aquí al músculo esquelético a través de la médula espinal.

Los ganglios basales generan impulsos nerviosos extrapiramidales (vía indirecta) cuya función normal consiste en mantener la fluidez de los movimientos voluntarios.

Además de esta función, los ganglios basales coordinan los movimientos automáticos musculares grandes (el balanceo al caminar, la risa espontánea), regulan el comienzo y fin de los movimientos, el tono muscular, la contracción subconsciente del músculo esquelético y las conductas emocionales junto con el sistema límbico, participan en los procesos cognitivos como la atención, la memoria y la planificación.

Un exceso de DA en los ganglios basales provoca movimientos excesivos, mientras que el de Ach causa inmovilidad.

■ ENFERMEDAD DE PARKINSON Y PARKINSONISMO

La enfermedad de Parkinson es una alteración neurológica progresiva de los ganglios basales, que afecta el movimiento muscular y se caracteriza por temblor de reposo, inicio lento de los movimientos (bradicinesia) y rigidez muscular que, constituyen en conjunto, la «Tríada Parkinsoniana» que además se conoce como «Parkinsonismo».

El Parkinsonismo se manifiesta con los siguientes signos característicos:

- Marcha insegura arrastrando los pies.
- Aspecto facial inexpresivo, como de máscara.
- Alteración del lenguaje.
- Incapacidad para realizar tareas que requieran habilidad.

Los síntomas parkinsonianos se pueden presentar tras una encefalitis viral, lesiones cerebrovasculares múltiples y efectos farmacológicos antidopaminérgicos de los antipsicóticos.

ETIOLOGÍA

Se desconoce la causa de la enfermedad de Parkinson (idiopática). Existe la posibilidad de que ciertos factores endógenos y ambientales (neurotoxinas) generen la enfermedad. Es poco probable la participación de genes hereditarios.

PATOLOGÍA

Hay una disminución de células pigmentadas de la sustancia negra, que forman el tejido nigroestriado. Los síntomas de la enfermedad se presentan en el paciente cuando ya ha desaparecido el 80% de dichas células.

La disminución de la acción inhibitoria de la DA sobre el cuerpo estriado provoca un aumento de la acción excitatoria colinérgica, que unida al aumento de Ach en el cuerpo estriado, causa la inmovilidad y los temblores en estado de reposo del enfermo.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y PARKINSONISMO

La enfermedad de Parkinson es progresiva e incurable y conduce finalmente a la demencia y a la muerte. Se presenta por lo general en personas de edad avanzada (50 a 65 años de edad). Aunque la enfermedad de Parkinson es incurable se puede mejorar y alargar el estado del paciente, con base en la corrección del desequilibrio que existe en los ganglios basales entre los sistemas dopaminérgicos y colinérgicos. El tratamiento va dirigido a aumentar la actividad dopaminérgica entre la sustancia negra y el cuerpo estriado, a inhibir la actividad colinérgica en el cuerpo estriado y a contrarrestar los efectos de dichos tratamientos.

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO DE ACTIVIDAD DOPAMINÉRGICA

- La levodopa (L-dopa) es el precursor de la dopamina y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y llega al SNC. La transformación de L-dopa en dopamina se debe a la dopa-descarboxilasa y se lleva a cabo tanto en la periferia como en el SNC.
- Los inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAO_B) como la selegilina y de la catecolortometiltransferasa (COMT), la entacapona, inhiben la acción de degradación de la MAO e COMT sobre la dopamina en el SNC.
- La amantadina facilita la liberación neuronal de dopamina e inhibe su recaptación en las terminaciones sinápticas. Tiene un efecto sinérgico con la L-dopa.
- Los agonistas de los receptores dopaminérgicos D₂ como la bromocriptina, lisurida, pergolida, apomorfina y el ropinirole activan dichos receptores del cuerpo estriado.

TRATAMIENTO ANTICOLINÉRGICO PARA EL CUERPO ESTRIADO

Los antagonistas de los receptores muscarínicos del cuerpo estriado como la benztropina, la prociclidina y la orfenadrina bloquean la acción colinérgica excitatoria predominante en el cuerpo estriado.

TRATAMIENTO QUE CONTRARRESTA LOS EFECTOS ADVERSOS DE LA ACCIÓN DOPAMINÉRGICA PERIFÉRICA

A causa del inevitable aumento de dopamina en la periferia, es necesario contrarrestar los efectos dopaminérgicos periféricos.

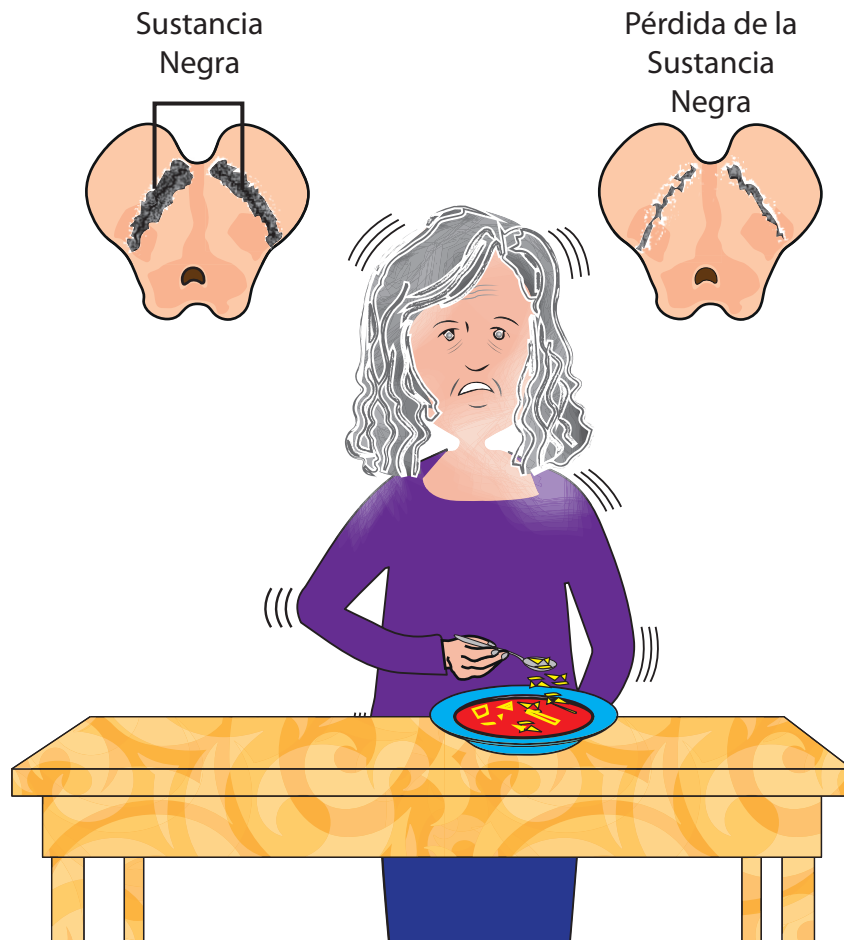
- La carbidopa es un inhibidor periférico de la L-dopadescarboxilasa. Así evita la formación de dopamina únicamente en la periferia ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica.
- La domperidona es un antagonista dopaminérgico periférico que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos de los fármacos utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y Parkinsonismo son múltiples y variados, y se pueden consultar en un diccionario de especialidades farmacéuticas (DEF, PLM y otros).

EFFECTOS ADVERSOS GENERALES

- Náuseas, vómitos y diarreas
- Efectos psiquiátricos parecidos a la esquizofrenia
- Efectos cardiovasculares (hipotensión)
- Discinesias
- Pérdida ligera de la memoria



■ ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Es un proceso específico que produce demencia y no está relacionado con las demencias asociadas a ictus, traumatismos craneales y el alcohol. Esta enfermedad es muy frecuente en ancianos y su prevalencia aumenta con la edad.

La enfermedad de Alzheimer es progresiva y se asocia a pérdida de sustancia cerebral, pérdida de tejido neuronal y depósito de las placas amiloides. Las características clínicas de la enfermedad son deterioro de la función cognitiva, desorientación y confusión generalizada.

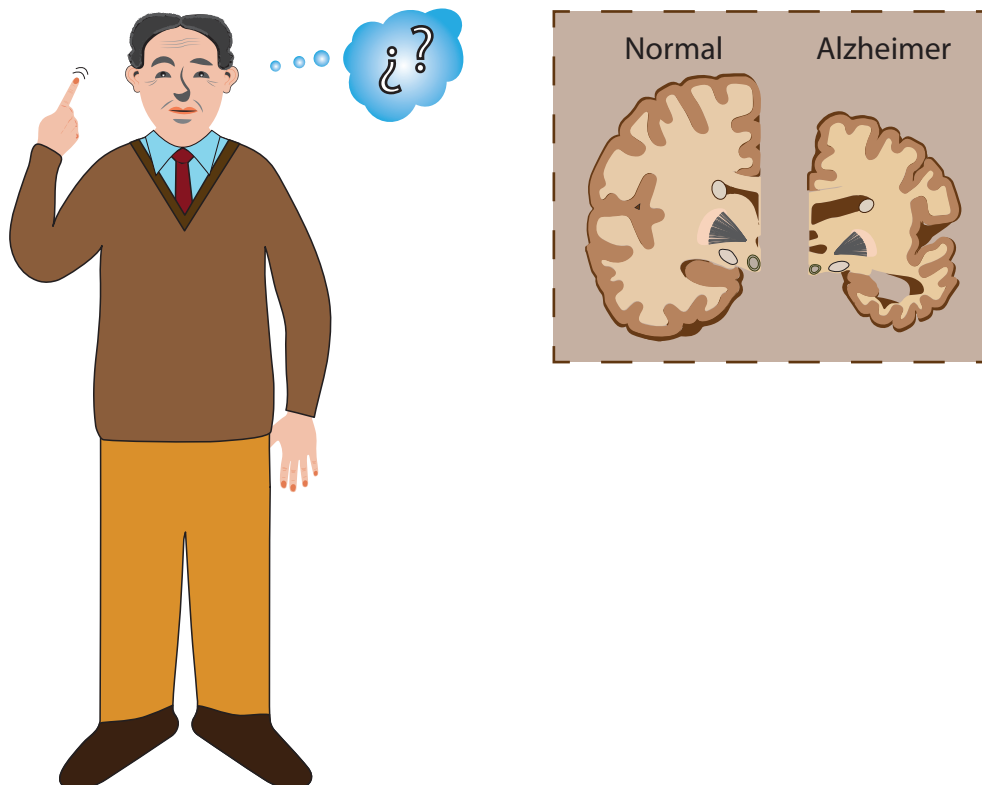
Un estudio distintivo muestra que hay una pérdida selectiva de neuronas colinérgicas que explica las características de esta demencia. Por tal razón, el objetivo terapéutico es la restauración de la función colinérgica.

TRATAMIENTO

Inhibidor de la acetilcolinesterasa

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa como el donepepil, la galantamina y la rivastigmina impiden la degradación de la acetilcolina dentro de la hendidura sináptica y por consiguiente, aumentan la actividad colinérgica endógena dentro del SNC y de los tejidos periféricos.

Efectos adversos: náuseas, vómito, diarrea, anorexia y agitación.



■ ANSIEDAD Y TRASTORNOS DEL SUEÑO

- Ansiedad y ansiolíticos

La ansiedad es un estado de sensación desagradable de tensión, aprensión, miedo o incomodidad de un origen aparentemente desconocido. Dicho estado puede presentar síntomas físico secundarios a causa de la activación autónoma simpática, como son taquicardia, sudoración, temblores, palpitaciones y cefaleas, transfiriendo a la persona intranquilidad continua e incluso incapacidad. La ansiedad puede provocar trastornos obsesivo-compulsivos (como el fumar, beber alcohol, café y comer compulsivamente), fobias y trastornos de pánico.

La ansiedad que se presenta ante ciertas situaciones de estrés y que es pasajera, es una respuesta normal del organismo y no necesita medicación.

Los trastornos de la ansiedad se tratan con un grupo de fármacos llamados ansiolíticos.

- Trastornos del sueño e hipnóticos

Se le llama insomnio a la dificultad para dormir. Es un trastorno que se puede manifestar con problemas para iniciar el sueño, con la duración del periodo normal de sueño, con despertar continuo y otros. Las causas del insomnio son múltiples y se asocian a estados psicológicos (de ansiedad, estrés mental y adicciones) y fisiológicos (enfermedades, traumatismos, estrés físico, apnea, etcétera).

TRATAMIENTO

El insomnio se trata con fármacos que causan cierto grado de sedación y pueden inducir el sueño, llamados hipnóticos.

■ FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS, HIPNÓTICOS Y ANESTÉSICOS

Existe un grupo relativamente grande y químicamente heterogéneo de fármacos con actividad inhibitoria sobre el SNC. La acción inhibitoria de estos fármacos puede producir sedación, sueño e incluso anestesia. Por esta razón se utilizan como ansiolíticos, hipnóticos y anestésicos.

Sedación se le llama a la supresión leve de vigilia y la conducta, con reducción moderada del estado de alerta y de las respuestas a los estímulos. Los fármacos que producen estos efectos son los sedantes.

El sueño puede ser causado por estos mismos fármacos, si estos logran provocar una depresión ulterior sobre el SNC. Por ello, pueden ser empleados como hipnóticos. El sueño inducido por los hipnóticos es diferente al sueño normal fisiológico.

La anestesia producida por dichos fármacos causa una depresión profunda del SNC que se manifiesta con pérdida de la conciencia y capacidad de responder a estímulos intensos (ruido, golpes, etcétera).

■ BENZODIACEPINAS

Las benzodiazepinas son los fármacos más recetados para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio, a causa de su efectividad y seguridad.

MECANISMO DE ACCIÓN

Las benzodiazepinas aumentan la afinidad de receptor GABAérgico por el neurotransmisor GABA (ácido gamaaminobutírico) al situarse en una de las subunidades del receptor. Cuando se fija el GABA al receptor posináptico, por acción de las benzodiazepinas, se incrementa la frecuencia de apertura de los canales de Cl^- , lo que provoca un mayor flujo de iones al interior de la célula nerviosa y su hiperpolarización, que impide que se generen potenciales de acción excitatorios. El resultado de este mecanismo produce un efecto inhibitorio sobre el SNC.

Tabla 7. Ansiolíticos e Hipnóticos

ANSIOLÍTICOS	HIPNÓTICOS
Alprazolam, Clordiazepóxido, Clonacepam, Cloracepato, Diacepam, Loracepam	Cuacepam, Midazolam, Estazolam, Fluracepam, Temacepam, Triacepam

ACCIONES DE LAS BENZODIACEPINAS

Las benzodiazepinas no presentan acciones analgésicas ni antisicóticas. Sus acciones en general son reducción de la ansiedad, sedación, hipnosis, anticonvulsivante y relajante muscular.

Dependiendo de la afección del paciente, el médico debe prescribir adecuadamente el fármaco indicado para su tratamiento.

EFFECTOS ADVERSOS DE LAS BENZODIACEPINAS

Entre sus efectos más comunes podemos mencionar la somnolencia y la confusión. Dosis altas pueden causar ataxia, que impide llevar a cabo tareas que requieran una coordinación motriz fina.

Las benzodiazepinas pueden causar tolerancia en periodos largos de suministro y dependencia farmacológica. En caso de sobredosis y de dependencia se suministra el flumacénilo.

■ BARBITÚRICOS

Son fármacos utilizados mayormente como anestésicos y anticonvulsivantes. Antes de los sesentas se prescribían como ansiolíticos y sedantes, pero debido a que en sobredo-

sis son letales (producen paro respiratorio y cardíaco) e inducen tolerancia, estos han sido desplazados por las benzodiazepinas.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los barbitúricos también potencian la acción del GABA, pero lo hacen sosteniendo por mayor tiempo la apertura del canal lo cual incrementa la entrada de cloro. Además, inhiben el sistema activador reticular (SAR) que participa en el despertar y suprime las transmisiones polisinápticas en todo el SNC.

ACCIONES

- Tiopental. Se suministra para la inducción de la anestesia intravenosa.
- Fenobarbital. Se usa como anticonvulsivante.
- Pentobarbital, secobarbital, amobarbital. Se administran para interrogatorios ya que producen un estado de sedación e hipnosis.

EFFECTOS ADVERSOS

La suspensión inmediata de los barbitúricos causa temblores distales, inquietud, ansiedad, delirios, náuseas y vómito. En el estado de abstinencia estos efectos son más graves. El uso continuo produce tolerancia y adicción. En sobredosis causan la muerte.

■ FÁRMACOS NO BENZODIAZEPÍNICOS QUE ACTÚAN SOBRE LOS RECEPTORES GABA

El zolpidem, el zaleplón y la zopiclona son hipnóticos que, al igual que las benzodiazepinas, aumentan la acción del GABA. Estos fármacos se fijan al receptor GABA en un sitio diferente al de las benzodiazepinas y barbitúricos.

EFFECTOS ADVERSOS

Somnolencia diurna, pesadillas, agitación, cefalea y mareos.

■ FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA SEROTONINÉRGICO Y NORADRENÉRGICO

La teoría de los monoaminas explica que en la ansiedad y los trastornos del sueño puede estar involucrada una alteración en los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos. El exceso de estimulación de esos sistemas causa ansiedad y pérdida de sueño.

La buspirona es un agonista de los receptores presinápticos 5HT_{1A} serotoninérgicos que regulan la liberación de serotonina por medio de una asa de retroalimentación ne-

gativa. Al activar la buspirona el receptor presináptico cesa la liberación de serotonina, provocando una disminución de la ansiedad.

El ondansetrón es un antagonista posináptico de los receptores de la serotonina (5-HT₃). Este fármaco bloquea la acción de la serotonina y, por tanto, la ansiedad. Además se emplea como antiemético.

Los bloqueantes antagonistas β-adrenérgicos como el propanolol y otros, disminuyen los síntomas y signos físicos de la ansiedad como la sudoración, palpitación, temblor y diarrea.

OTRAS SUSTANCIAS SEDANTES Y ANSIOLÍTICAS

El hidrato de cloral es un fármaco efectivo en el tratamiento de la ansiedad, trastornos de sueño y anticonvulsivante. En el hígado se transforma en tricloroetanol.

Algunos antidepresivos tricíclicos (ADTC) poseen efecto sedante y se utilizan para tratar el insomnio cuando la causa subyacente es la depresión.

El clormetiazol era prescrito para el tratamiento del síndrome de abstinencia. En la actualidad, se indica para inducir el sueño en ancianos pero sin ventajas sobre las benzodiacepinas.

Algunos antihistamínicos como la difenhidramina y la doxilamina presentan acciones sedantes e hipnóticas y forman parte de medicamentos antigripales, ya que reducen la inflamación de la mucosa del tracto respiratorio.

El etanol posee acciones sedantes y ansiolíticas pero debido a su toxicidad, efectos depresores sobre el SNC e interacciones farmacológicas con otros sedantes (potenciación), no encuentra empleo clínico.

■ EPILEPSIA Y ANTICONVULSIVANTES

La epilepsia es una enfermedad crónica que se manifiesta con convulsiones recurrentes de diferentes características, causadas por una excitación anormal de las neuronas cerebrales. La convulsión inicia con una descarga repentina de intensidad y frecuencia excesiva.

Dependiendo de la extensión cerebral que se encuentra afectada (la cual provoca la crisis epiléptica) se distinguen dos tipos de crisis epilépticas: la crisis generalizada y la crisis parcial (focales localizadas). La crisis parcial se produce en un área determinada (foco) del cerebro; mientras que, la generalizada es causa de la afectación de casi todas las áreas del cerebro.

Tabla 8. Tipos de convulsiones

CRISIS PARCIALES	CRISIS GENERALIZADAS
Epilepsia psicomotora (del lóbulo temporal)	Crisis tónico-clónicas o epilepsia de tipo gran mal
Epilepsia parcial motora	Crisis de ausencia o epilepsia de tipo petit mal

La epilepsia psicomotora se caracteriza por alucinaciones complejas, trastornos mentales y pérdida de conciencia. El trastorno motor consiste en movimientos de masticación, diarrea o micción involuntaria.

La epilepsia parcial motora se manifiesta con una anomalía motora de una sola extremidad.

La epilepsia del gran mal provoca la pérdida de la conciencia, seguida por una rigidez muscular tónica y luego por sacudidas vigorosas del cuerpo y de los miembros (fase clónica).

La epilepsia del pequeño mal se presenta con una pérdida breve, repentina y auto-limitada del estado de conciencia, parecida a un estado de ensoñación o ensimismamiento con duración de 4 a 6 minutos.

Además de las convulsiones epilépticas, existen otras con orígenes (etiología) y mecanismos diferentes como son las crisis convulsivas febriles y el estado epiléptico.

La crisis convulsiva febril se presenta por lo general en niños ante la presencia de fiebre elevada. El estado epiléptico son convulsiones recurrentes con mucha rapidez.

Etiología: Las causas de la epilepsia son desconocidas, pero un factor importante es la herencia.

ANTIEPILÉPTICOS

El tratamiento anticonvulsivo se orienta a disminuir o inhibir las descargas excitatorias y aumentar la transmisión inhibitoria de las neuronas involucradas para evitar la convulsión.

Inhibición de la transmisión excitatoria

- Inhibición de canales iónicos

La fenitoina, carbamacepina y el valproato de sodio se fijan de forma preferente a los canales de sodio cerrados impidiendo su apertura.

El bloqueo de estos canales impide solamente la despolarización de la membrana causada por la transmisión neuronal de alta frecuencia y no por la neurotransmisión normal.

La etosuximida inhibe la entrada de las corrientes de calcio de tipo «T», de bajo umbral y rápida inactivación, evitando así la propagación de la crisis.

- Inhibición de la liberación del neurotransmisor excitatorio.
La lamotrigina inhibe la liberación del glutamato por bloqueo de los canales de sodio.
- La transmisión excitatoria podría bloquearse con fármacos del futuro, antagonistas de los receptores de glutamato.

AUMENTO DE LA TRANSMISIÓN INHIBITORIA

El aumento de la transmisión inhibitoria se logra de la siguiente manera:

- La activación de los receptores GABA con agonistas gabaérgicos como la gabapentina.
- Aumentando la afinidad del receptor GABA por el neurotransmisor. El aumento de la corriente de cloro produce una hiperpolarización que se traduce en un aumento del periodo refractario que impide la excitación neuronal. Las benzodiazepinas y los barbitúricos emplean este mecanismo.
- Inhibiendo la degradación del GABA con vigabatrina. Este fármaco inhibe la actividad enzimática de la GABA transaminasa que, por consecuencia, aumenta los niveles de GABA en la hendidura sináptica.

TRASTORNOS AFECTIVOS

Los trastornos unipolares como la depresión y los trastornos bipolares maníaco-depresivos se caracterizan por un estado de ánimo anómalo donde hay alteración de la energía (vigor, libido, desempeño personal), el sueño y el apetito, con síntomas cognitivos y emocionales.

La depresión presenta síntomas como son la aflicción (intensa tristeza), desesperanza, apatía, sentimiento de culpa, fatiga y falta de energía en las labores cotidianas. En la depresión no existe la alteración del pensamiento y la personalidad como lo hay en la esquizofrenia.

Se han identificado dos tipos de depresión: la depresión reactiva (exógena) y la endógena. La depresión reactiva es aquella que aparece como respuesta a una causa o situación adversa a la persona, como por ejemplo la pérdida de trabajo, la pérdida de un ser querido (fallecimiento, separación, etcétera) y otras. Su incidencia aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres.

La depresión endógena se presenta sin ninguna causa aparente y clara, pero tiene síntomas más graves que pueden atentar en contra de la seguridad y la vida de la persona que manifiesta este tipo de depresión.

La teoría de las monoaminas en la depresión

Esta teoría se basa en que la mayoría de los fármacos antidepresivos aumentan de forma directa o indirecta los niveles de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA). Explica que la depresión es causada por un déficit de tales monoaminas. Además, esta teoría se sustenta en el hallazgo de una disminución de la concentración de monoaminas y sus metabolitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en una elevación de la capacidad de fijación a los receptores 5-HT₂ corticales en pacientes depresivos.

La teoría de las monoaminas aún no puede explicar cómo los antidepresivos atípicos producen su efecto sin actuar sobre los sistemas monoaminérgicos y cómo es que las anfetaminas, la cocaína y la L-dopa, que aumentan la disponibilidad funcional de las monoaminas, no tienen ningún efecto antidepresivo.

Estudios recientes sobre los agentes antidepresivos suponen la participación, además del sistema monoaminérgico, de los sistemas del GABA, neuropéptidos (opioides endógenos y vasopresina) y de segundos mensajeros.

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

- Antidepresivos tricíclicos (ADTC)

MECANISMO DE ACCIÓN

Los ADTC como la amitriptilina, imipramina, lofepramina y los ADTC de segunda generación amoxapina y maprotilina, actúan bloqueando la recaptación de noradrenalina y serotonina en la terminal nerviosa presináptica. También bloquean los muscarínicos, adrenérgicos α y los histamínicos H_1 .

EFFECTOS ADVERSOS

Causan farmacodependencia, por eso es necesaria la vigilancia médica. El bloqueo muscarínico produce visión borrosa, sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento y pudieran agravar el glaucoma y la epilepsia. El bloqueo α adrenérgico causa aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia) e hipotensión ortostática. Se observa un efecto sedante durante las primeras semanas de suministro. Pueden desencadenar síndromes maníacales en pacientes maníaco-depresivos.

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

MECANISMO DE ACCIÓN

La fluoxetina (Prozac), paroxetina y sertralina son ISRS que inhiben de manera específica la recaptación de serotonina liberada en el espacio sináptico por la terminación nerviosa presináptica.

EFFECTOS ADVERSOS

Los ISRS no producen ningún tipo de bloqueo que causan los ADTC. El aumento de la acción serotoninérgica causa náuseas, diarrea, insomnio, agitación, ansiedad y puede desencadenar crisis convulsivas.

■ INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (IRSN)

MECANISMO DE ACCIÓN

La venlafaxina es el único fármaco que no es un ADTC pero igual que ellos, inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina en la terminación nerviosa presináptica. Es el único fármaco que no es un ADT.

Efectos adversos de la venlafaxina son similares a los de los ADTC.

- Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

La monoaminooxidasa (MAO) es un enzima mitocondrial que se encuentra en el hígado, intestino y tejido nervioso. La MAO desamina por oxidación al exceso de neurotransmisores, disminuyendo así su concentración.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los IMAO como la fenelcina, la tranilcipromina e isocarboxacida bloquean irreversiblemente la acción de la MAO_A y de la MAO_B, produciendo un aumento de la reserva de las monoaminas, serotonina, noradrenalina y dopamina.

EFFECTOS ADVERSOS

Los IMAO pueden producir interacciones letales farmacológicas con los ISRS y con los alimentos que contengan tiramina. Los efectos secundarios consisten en una estimulación del SNC que causa excitación, temblor, bloqueo simpático (que origina hipotensión postural) y bloqueo muscarínico (que ocasiona visión borrosa y sequedad de boca).

- Antidepresivos atípicos

La robaxetina y mirtazapina son ejemplos de antidepresivos atípicos.

MECANISMO DE ACCIÓN

La robaxetina inhibe la recaptación selectiva de NA, aumentando su concentración en la hendidura sináptica. La mirtazapina bloquea los receptores α_2 , aumentando la liberación de NA.

EFFECTOS ADVERSOS

Los antidepresivos atípicos presentan menos efectos colaterales autónomos y son menos peligrosos en sobredosis que los ADTC.

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO BIPOLAR MANÍACO-DEPRESIVO

Requiere de fármacos que estabilicen el estado de ánimo, como son la carbamacepina y el litio.

MECANISMO DE ACCIÓN

La carbamacepina actúa sobre el sistema inhibitor GABAérgico en el SNC disminuyendo la actividad de los procesos que general la crisis maníaca. Aún no hay claridad acerca del mecanismo antidepresivo de la carbamacepina.

El litio inhibe la recaptación del segundo mensajero: inositol trifosfato, que produce una disminución de lípidos que participan en la transmisión secundaria de señales en el encéfalo que está involucrado en la acción estabilizadora del estado de ánimo.

EFFECTOS ADVERSOS

La carbamazepina produce una serie de efectos secundarios como son somnolencia, diplopía, ataxia, náuseas, erupciones cutáneas, cefalea, agranulocitosis y leucopenia e interacciones farmacológicas con antipsicóticos, el litio, ADTC e IMAO.

El litio produce una serie de efectos secundarios a una elevación de su concentración plasmática. Entre estos efectos figuran la sed, diarrea, náuseas, temblor y poliuria; y efectos tardíos como son aumento de peso, edema, acné, diabetes insípida nefrogénica e hipotiroidismo.

■ TRASTORNOS PSICÓTICOS

Son estados que se caracterizan por la presencia de delirios, alucinaciones y conductas anómalas, producto de alteraciones de la percepción, del pensamiento y de la ideación.

En la actualidad, algunos psiquiatras diferencian los trastornos afectivos de los psicóticos; expresan que en los primeros se manifiesta únicamente un cambio de estado de ánimo, mientras que en los segundos se registra un cambio de personalidad (conducta).

ENFERMEDADES PSICÓTICAS MÁS COMUNES

- Esquizofrenia
- Trastorno esquizoefectivo
- Trastornos delirantes
- Algunas enfermedades depresivas y maníacas

La psicosis también puede estar presente en otras enfermedades o trastornos como son la demencia, depresión profunda, alteraciones metabólicas hepáticas y renales. La psicosis puede ser causada por algunos fármacos o drogas ilícitas.

Los trastornos psicóticos son incurables, pero el tratamiento con antipsicóticos o neurolépticos permite al enfermo continuar su vida con relación al ambiente que le rodea.

- Esquizofrenia

Es un tipo particular de psicosis hereditaria que se presenta en personas entre los 15 a 45 años de edad; afecta al 1% de la población. El 64% de los casos se dan en hombres. La esquizofrenia está relacionada con una gran actividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico cerebral.

SÍNTOMAS Y SIGNOS

Los síntomas de la esquizofrenia se clasifican en dos grupos:

- Síntomas positivos: ideas delirantes, alucinaciones (visuales, táctiles u olfativas), enajenación e imposición del pensamiento.
- Síntomas negativos: pobreza del lenguaje, aplanamiento afectivo, anhedonia, retraimiento social, apatía y déficit de atención.

TRATAMIENTO

Los antipsicóticos actuales se prescriben para tratar el componente psicótico de la esquizofrenia (los síntomas positivos).

Los antipsicóticos disminuyen el descuido personal en el enfermo, la violencia, la incontinencia y las alucinaciones, aunque no logran eficacia contra los síntomas negativos de la esquizofrenia.

ANTIPSIKÓTICOS (NEUROLÉPTICOS)

Los neurolépticos se dividen en cinco tipos principales de acuerdo a su estructura química.

NEUROLÉPTICOS TÍPICOS

- Fenotiacinas: clorpromacina, flufenacina, proclorperacina, prometacina y tioridacina.
- Butirofenonas: haloperidol
- Tioxantenos: tioxanteno y flupentixol.

NEUROLÉPTICOS ATÍPICOS

- Bencisoxazoles: risperidona, pimozida y sulpirida.
- Dibenzodiazepinas: clozapina y olanzapina.

MECANISMO DE ACCIÓN

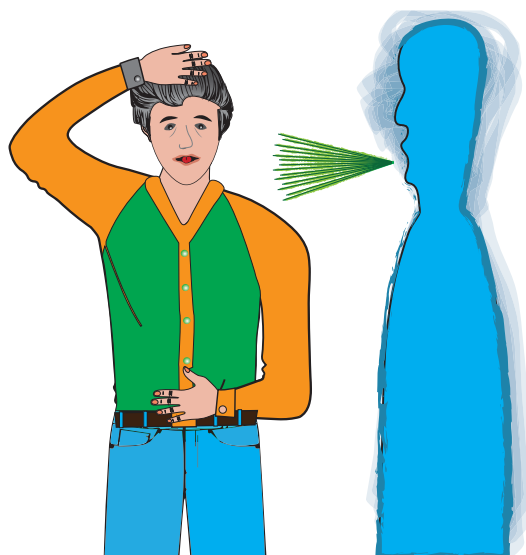
Los fármacos neurolépticos bloquean los receptores dopaminérgicos (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 y D_5). La acción antipsicótica es el resultado del bloqueo de los receptores D_2 principalmente. Los neurolépticos atípicos además de bloquear los receptores de dopamina, bloquean a los de serotonina de los sistemas mesocortical y mesolímbicos.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos de los neurolépticos se deben al bloqueo de receptores de dopamina, α -adrenérgicos, muscarínicos, serotoninérgicos y de histamina H_1 .

Efectos del bloqueo dopaminérgico:

- Efectos psicológicos (corteza cerebral y sistema límbico)
 - Antipsicóticos
 - Disminución de la función intelectual
 - Sedación
- Efectos neuroendocrinos (vía tuberoinfundibular)
 - Hiperprolactinemia
 - Amenorrea
 - Galactorrea
 - Ginecomastia
 - Disfunción eréctil
 - Infertilidad
- Efecto antiemético (médula espinal): inhibe la náusea y el vómito.
- Efectos motores (ganglios basales)
 - Alteración motora tipo parkinsonismo
 - Disonías
 - Acatisia
 - Discinesia tardía
- Efectos debidos al bloqueo de otros receptores
 - Efecto antimuscarínico: retención urinaria, visión borrosa, sequedad de boca, estreñimiento y otros.
 - Efecto bloqueante α -adrenérgico: hipertensión ortostática



■ SUSTANCIAS DE ABUSO (DROGAS)

ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

Existen dos grupos principales de fármacos que estimulan el sistema nervioso central. El primer grupo, los estimulantes psicomotores producen excitación, euforia, disminución de la sensación de fatiga e incremento de la actividad psicomotora. El segundo, los fármacos psicomiméticos o alucinogénos inducen cambios intensos de los patrones del pensamiento y el estado de ánimo, pero tienen poco efecto sobre el tronco encefálico y la médula espinal.

Estos fármacos poseen poca utilidad clínica pero son importantes como drogas de las que se abusa, al igual que de los depresores del SNC.

ESTIMULANTES PSICOMOTORES

Metilxantinas. La teofilina que se encuentra en el té; la teobromina que se halla en el cacao y la cafeína, son ejemplos de metilxantinas. La cafeína se encuentra en el té, chocolates, refrescos de cola y café, es el estimulante más consumido en el mundo.

MECANISMO DE ACCIÓN

Las metilxantinas aumentan la liberación de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico y el sarcolema y su disposición para la contracción muscular, disminuyendo el umbral de los potenciales de acción. Bloquean la fosfodiesteras de los tejidos con los que propician un incremento de segundos mensajeros (AMP_c y GMP_c) y de su actividad. Bloquean la fijación de adenosina en los receptores correspondientes que participan en la desensibilización de los receptores nicotínicos en el músculo. Bloquean la fijación de ADP a los receptores en el sistema activado reticular (SAR), inhibiendo la fatiga y el sueño.

ACCIONES

Las metilxantinas producen disminución de la sensación de fatiga e incremento del estado de alerta debido a la estimulación de la corteza y otras áreas del cerebro, incrementa la excreción de sodio, potasio y cloro (acción diurética), estimulan la secreción gástrica, aumentan la fuerza de contracción y la frecuencia del latido del corazón y relajan el músculo liso de los bronquiolos. La teofilina fue la base del tratamiento del asma que ahora ha sido desplazada por los betadrenérgicos (isoprenalina, salbutamol, etcétera) y los corticosteroides.

EFFECTOS ADVERSOS

Insomnio, ansiedad, arritmias cardíacas, irritabilidad y cefalea. Causan dependencia.



- Nicotina

Se encuentra en el tabaco de pipa, los cigarrillos, puros y en el de mascar. Es el ingrediente activo que posee más acción estimulante sobre el SNC y ocupa el segundo lugar en consumo entre los estimulantes, después de la cafeína (primer lugar en consumo cotidiano) y el alcohol (primer lugar en consumo como droga legal).

La nicotina, en combinación con los alquitranes y el monóxido de carbono, constituye un factor de riesgo importante para enfermedad pulmonar y cardiovascular, diversos tumores cancerosos y otras afecciones.

MECANISMO DE ACCIÓN

La nicotina en dosis bajas provoca estimulación ganglionar por despolarización de los sistemas nervioso periférico (simpático y parasimpático) y central, con un aumento de la actividad parasimpático. A dosis altas, la nicotina causa bloqueo ganglionar.

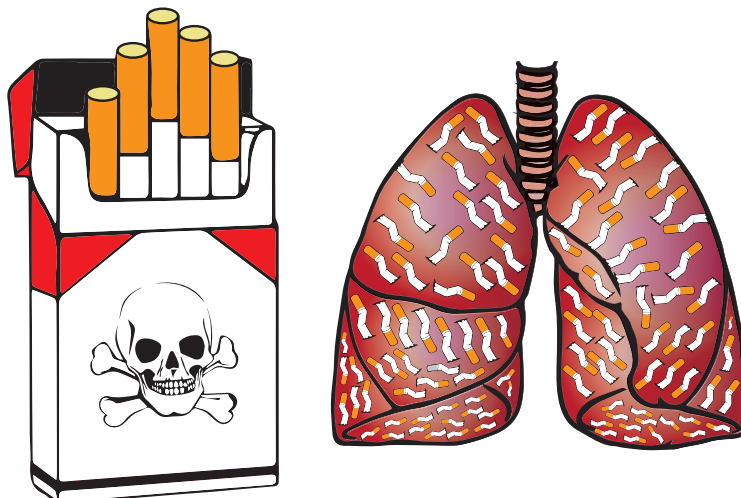
ACCIONES

Debido a su liposolubilidad, la nicotina cruza fácilmente la barrera hemato en cefálica provocando efectos de euforia, estado de alerta, atención, mejoría de aprendizaje y resolución de problemas y, al mismo tiempo, un estado de relajación en el SNC.

Los efectos periféricos de la nicotina, como son el incremento de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, son provocados por la vasoconstricción (estimulación simpática). El incremento de la actividad motriz intestinal es debido a la estimulación ganglionar parasimpático.

EFFECTOS ADVERSOS

Irritabilidad, temblor distal, cólico intestinal, diarrea, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, dependencia física y psicológica.



- Cocaína

La cocaína es una droga conocida como «coca», «nieve», «crack» (base libre), con gran potencial adictivo. Se obtiene de la hoja de la planta *Erythroxylum Coca*.

MECANISMO DE ACCIÓN

La cocaína inhibe la recaptación de noradrenalina, serotonina y dopamina hacia las terminales nerviosas presinápticas. El bloqueo potencia y prolonga las acciones periféricas y centrales de estas catecolaminas. La prolongación de la acción dopaminérgica es la responsable de la estimulación del núcleo accumbens y otras estructuras del sistema límbico (centro de recompensa, placer, gratificación, etcétera) que generan en el individuo la sensación de euforia y placer al inicio de su consumo. Durante el consumo crónico ocurre un agotamiento de dopamina y disminución de sus efectos, lo que conlleva al consumo de mayores dosis.

ACCIONES

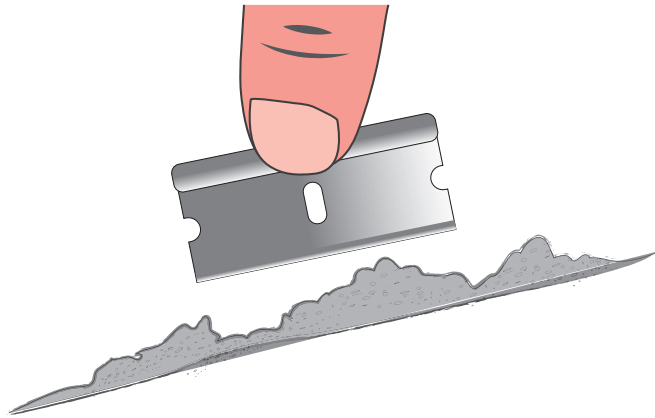
La cocaína potencia la acción noradrenérgica del sistema nervioso simpático, ocasionando un estado de alerta máximo, taquicardia, hipertensión, vasoconstricción y dilatación pupilar.

La acción de la cocaína sobre el SNC (corteza y tallo cerebrales) produce efectos de euforia y bienestar que se ven reflejados en la conducta individual. También incrementa la actividad motriz.

EFFECTOS ADVERSOS

La ansiedad, psicosis, hipertensión, taquicardia, sudoración, paranoia y accidentes cerebrovasculares son el resultado de la intoxicación aguda por cocaína. La intoxicación

crónica produce psicosis paranoidales, vasoconstricción y anoxia hística en los puntos inyección o en la mucosa nasal al inhalarla y periodos de depresión mental y física por agotamiento de dosis. Producen tolerancia y dependencia.



- Anfetaminas (metilfenidato, metilenedioximetanfetamina)

MECANISMO DE ACCIÓN

Las anfetaminas, al igual que la cocaína, actúan sobre el SNC y SNP de manera indirecta. Es decir, dependen de la elevación de los neurotransmisores catecolaminas. Sin embargo, el efecto de las catecolaminas es más eficaz debido a que, aparte de la inhibición de la recaptación de catecolaminas, favorecen la liberación de las terminaciones presinápticas y evitan su degradación por bloquear a la monoaminooxidasa (MAO).

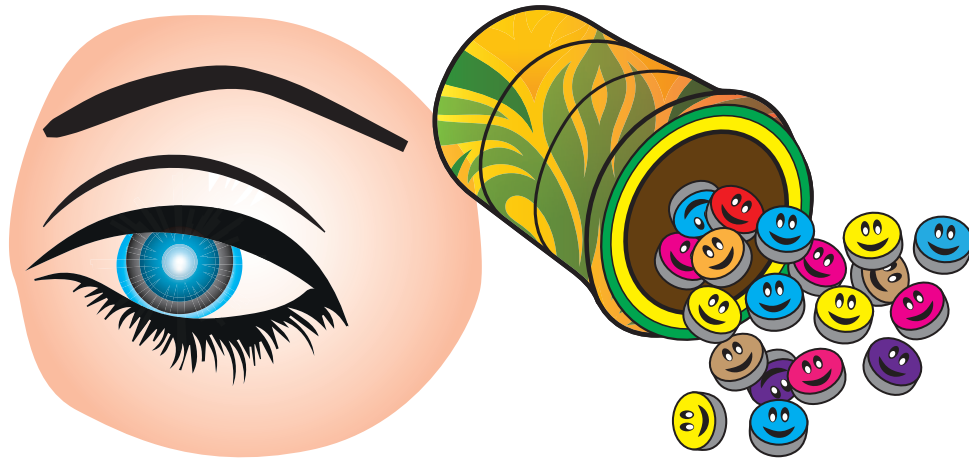
ACCIONES

Los efectos conductuales causados por las anfetaminas se deben a la liberación de dopamina más que de noradrenalina. Las anfetaminas estimulan a todo el eje cerebroespinal (la corteza, el tallo cerebral y la médula), de tal manera que se eleva el estado de alerta, euforia y actividad motriz; disminuyen la fatiga y el apetito; provocan insomnio.

Las anfetaminas son útiles en el tratamiento de depresión, hiperactividad en niños (o déficit de atención), control del apetito y narcolepsia. A causa de que producen tolerancia, dependencia física y psicológica su uso clínico está limitado.

EFFECTOS ADVERSOS

Insomnio, irritabilidad, debilidad, mareo, temblor distal, hipertensión e incremento de los reflejos tendinosos. En dosis tóxicas inducen delirios, confusiones, pánico y tendencias suicidas. El uso crónico conlleva a un estado de psicosis semejante a un ataque agudo esquizofrénico. Las anfetaminas también producen tolerancia y dependencia.



- Alucinógenos

Son aquellas sustancias que ocasionan estados de alteración de la percepción semejantes a los de los sueños. Se perciben alteraciones de forma, color, luminosidad del ambiente, que modifican el pensamiento. Ejemplos de alucinógenos son: el tetrahidrocannabinol (contenido en la marihuana), dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y la fenciclidina (PCP o «polvo de ángel»).



TETRAHIDROCARBINOL

Es el alcaloide principal contenido en la marihuana. El mecanismo de acción es sobre los receptores CB_1 en el SNC y CB_2 en la periferia. Sus efectos principales después de fumarlo son: euforia, seguida de somnolencia y relajación; disminución de la fuerza muscular y la actividad motriz; aumento del apetito, alucinaciones visuales y exageración de la actividad sensorial; aumento de la frecuencia cardíaca, hipotensión y enrojecimiento

de la conjuntiva. Se desarrolla tolerancia y dependencia física leve tras el consumo frecuente. Raramente se utiliza como antiemético.

DIETILAMIDA DEL ÁCIDO LISÉRGICO (LSD)

El LSD, la mezcalina y la psilocibina contenida en los «hongos mágicos» son sustancias que causan alucinaciones.

MECANISMO DE ACCIÓN

Aún no está claro del todo el mecanismo mediante el cual estas sustancias modifican la percepción, pero se sabe que está implicado el sistema de la serotonina. El LSD actúa sobre sitios múltiples en el SNC. Presenta actividad agonista de la serotonina (5-HT) en los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂. Esto activa al nervioso simpático produciendo los efectos de este sistema (dilatación pupilar, aumento de la tensión arterial, etcétera).

ACCIONES

EL LSD, la mezcalina y la psilocibina causan un excesivo estado de alteración de la percepción, con sensaciones muy vivas, inusuales, eufóricas, hasta llegar a convertirse en alucinaciones, delirios y episodios de pánico (*mal viaje*). Entre los efectos adversos se encuentran la hiperreflexia, náuseas, debilidad muscular y cambios psicóticos prolongados. Estas sustancias producen tolerancia y dependencia.

- Depresores centrales

El alcohol, las benzodiazepinas, los barbitúricos, el tetrahidrocannabinol (marihuana) y los anestésicos producen una acción inhibitoria sobre el SNC. Los mecanismos de acción de estas sustancias, a excepción del alcohol, se explican en los temas anteriores.



■ EL ETANOL

MECANISMO DE ACCIÓN

El etanol actúa de manera semejante a los anestésicos volátiles como depresor del SNC. El mecanismo de acción tiene que ver con el bloqueo de la entrada de iones calcio, potencia el flujo de iones cloro inducido por el transmisor GABA, potencia la acción del neurotransmisor. Aún se estudian algunas vías de señalización que puede activar.

EFFECTOS

Los efectos de la intoxicación etílica comienzan con un aumento de la confianza en sí mismo del consumidor que, después, se transforma en euforia. A mayor ingesta aparece la incoordinación motora y una disminución del nivel de conciencia que puede llegar al coma. Los efectos periféricos se manifiestan con vasodilatación y diuresis. El consumo cotidiano provoca tolerancia y dependencia (física y psicológica).



CAPÍTULO VI. INFLAMACIÓN

La inflamación es la expresión en conjunto de alteraciones que son producidas como respuesta defensiva a una lesión o agresión a un tejido; se caracteriza por presentar síntomas y signos como el dolor, el calor y la hinchazón; en algunos casos, la pérdida de la función.

Los agentes etiológicos de la inflamación son físicos o mecánicos (radiación, golpe), biológicos (infecciones por microorganismos) y químicos (la acción de sustancias químicas como ácidos, bases, etcétera sobre las células del organismo).

Los signos y síntomas de inflamación son el resultado de las alteraciones hísticas durante el proceso inflamatorio.

El proceso inflamatorio se constituye de las siguientes etapas:

- La vasodilatación generada por la acción de histamina sobre el endotelio capilar. La histamina proviene de las células cebadas (mastocitos) y basófilos presentes activados por sustancias de las células lesionadas.
- Aumento de la permeabilidad de los capilares.
- Incremento de la filtración de plasma al espacio intersticial.
- Salida de proteínas plasmáticas (anticuerpos) y factores de coagulación.
- Activación del sistema inmunitario (fagocitosis), por parte de las sustancias quimio-tácticas (histamina, complemento, eicosanoides, etcétera).
- Reparación tisular.

El proceso inflamatorio es producido y controlado a través de un conjunto de mediadores de la inflamación, derivados de células inmunitarias y de los tejidos lesionados. Entre estas sustancias mediadoras se encuentran la histamina, los neuropéptidos, las cininas (bradisinina), citocinas (interleucinas) y metabolitos del ácido araquidónico (eicosanoides).

El hallazgo de los mediadores químicos de la inflamación dio como resultado el uso de fármacos que pueden interactuar con estos en alguna de las etapas del proceso inflamatorio o en particular, con un tipo de inflamación sin que el proceso inflamatorio pierda su carácter protector.

■ EICOSANOIDES (METABOLITOS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO)

Los eicosanoides son una serie de sustancias derivadas del ácido araquidónico que se encuentra almacenado entre los fosfolípidos de la membrana celular. Las prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano A₂ y leucotrienos son eicosanoides que pertenecen a la familia de los ácidos grasos polinsaturados. Su importancia radica:

- En la regulación del proceso inflamatorio.

- Su inhibición por fármacos antiinflamatorios no esteroides y esteroides reduce o elimina la inflamación.

SÍNTESIS DE EICOSANOIDES

Al ser dañada la membrana celular, la fosfolipasa A₂ promueve la salida del ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana celular. Al salir el ácido araquidónico al espacio extracelular se induce la ciclooxigenasa (COX) que, al actuar sobre el ácido araquidónico, éste se convierte en endoperóxidos cíclicos que activan una serie de enzimas para convertirlos finalmente en sus respectivos productos; como son: las prostaglandinas clásicas, prostaciclina y tromboxano A₂. La actuación paralela de la 5-lipooxigenasa sobre el ácido araquidónico produce leucotrienos.

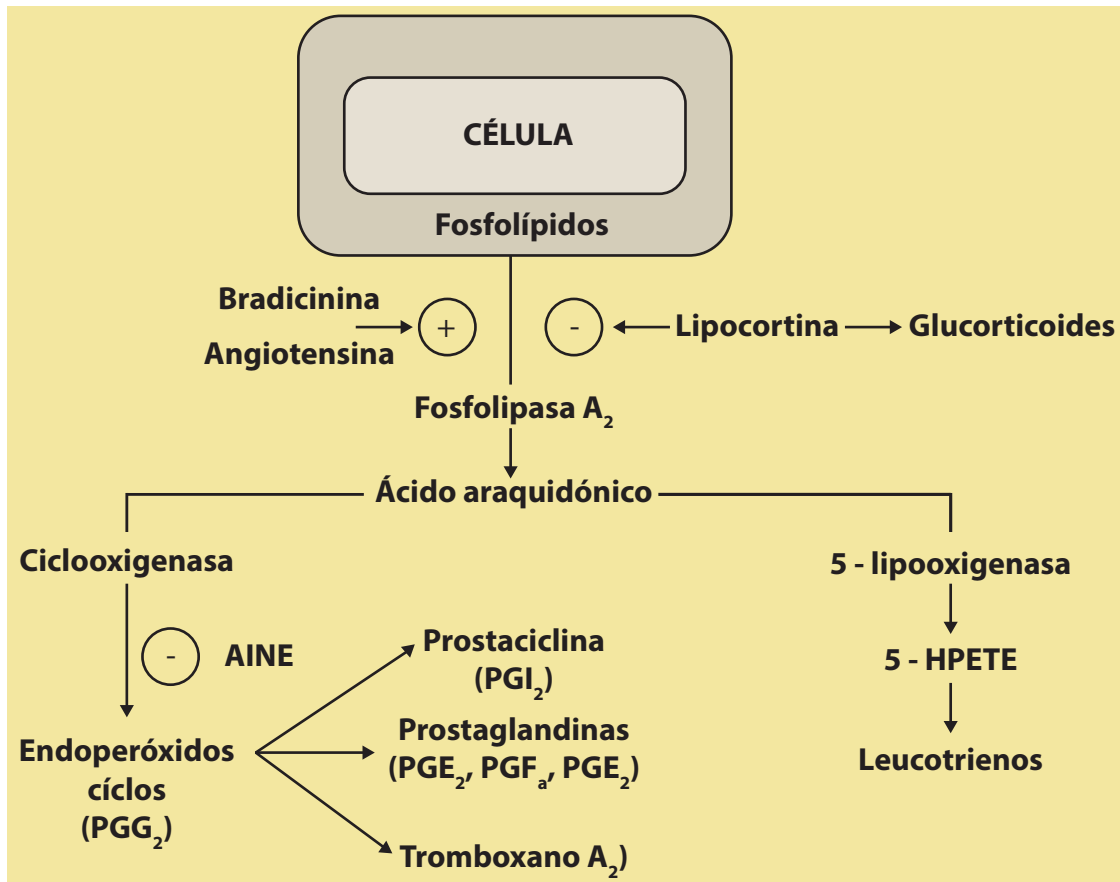


Figura 18. Síntesis de eicosanoides

■ FÁRMACOS ANTINFLAMATORIOS

Se clasifican en antiinflamatorios no esteroides (AINE) y antiinflamatorios esteroides. Ambos tipos inhiben la producción de eicosanoides, participantes en el proceso inflamatorio.

Existe otra clase de fármacos con acciones antiinflamatorias más restringidas, entre los que se encuentran los fármacos antirreumáticos (FARME), los antihistamínicos y los fármacos para el tratamiento de «la gota».

■ FÁRMACOS ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINE)

Los AINE son un grupo de fármacos que pertenecen a diferentes grupos químicos. Todos ellos presentan un mecanismo de acción en común que se basa en la inhibición de la actividad enzimática de la ciclooxigenasa. Algunos ejemplos son: la aspirina, la indometacina, el ibuprofeno, el paracetamol, el metamizol, el diclofenaco, el naproxeno, el piroxicam, el ketoprofeno, el ketorolaco, etcétera.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los AINE inactivan a la ciclooxigenasa uno y dos (COX₁ y COX₂) que participan en la conversión del ácido araquidónico en prostanoïdes. Al ser inactivada la COX₂ cesa el proceso de síntesis de prostanoïdes y, por tanto, el proceso inflamatorio.

La inhibición de la COX puede ocurrir por diferentes mecanismos

- Inhibición irreversible (la aspirina produce una acetilación del lugar activo de la COX).
- Inhibición reversible competitiva (el ibuprofeno actúa como sustrato competitivo, compite con el ácido araquidónico por la COX).
- Inhibición reversible no competitiva (el paracetamol atrapa los radicales libres que inhiben la producción de hidroxidrogenasas que participan en la actividad ciclooxigenasa).

ACCIONES

La mayoría de los AINE presenta tres acciones utilizadas en la terapéutica: analgésica, antipirética y antiinflamatoria. No todos los AINE presentan todas estas acciones, ni en el mismo grado.

EFFECTOS

Los AINE disminuyen o eliminan el dolor, la fiebre y la inflamación, por lo que se administran en los tratamientos de dolor de cabeza, dientes, musculares, procesos febriles (resfriados, infecciones, etcétera) e inflamaciones. Además, debido a que algunos AINE inhiben la agregación plaquetaria (en especial la aspirina) se utilizan como anticoagulantes en el tratamiento de trastornos de la circulación sanguínea (trombosis).

EFFECTOS ADVERSOS

Los AINE pueden provocar hemorragias y úlcera. Esta última debido a la inhibición de la COX₁ que participa en la producción de la mucosa gástrica y en la disminución de la secreción gástrica.

Los AINE, al inhibir la síntesis de prostaglandinas PGE₂ y PGE₂ que se encargan de conservar el flujo sanguíneo renal, pueden ocasionar la retención de sodio y agua, y causar hiperpotasemia y edema.

Inhibidor selectivo de la COX₂

Para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, como son la osteoartritis y la artritis reumatoide, se utilizan fármacos que sean más efectivos y específicos terapéuticamente y que causan menos efectos adversos en el paciente. En el tratamiento de estos padecimientos se prescriben fármacos antiinflamatorios pertenecientes a diferentes grupos farmacológicos, como son los antiinflamatorios no esteroides (glucocorticoides y derivados) y los fármacos antireumáticos (FARME).

El uso de los AINE para el tratamiento de procesos inflamatorios crónicos está limitado, ya que su administración prolongada causaría más efectos adversos que terapéuticos. Por esta razón es el celecoxib un AINE de primera elección para el tratamiento de dichas enfermedades.

El celecoxib es un AINE mucho más selectivo para la inhibición de la COX₂ que para la COX₁. Por tal motivo este fármaco no presenta los efectos adversos de los demás AINE, causados por la inhibición de la COX₁.

Tabla 9. Acciones de la ciclooxigenasa

VARIEDAD	LOCALIZACIÓN DE ACCIONES	ACCIÓN
COX ₁	Se encuentra en la mayor parte de los tejidos (constitutiva), sobre todo en plaquetas, mucosa gástrica y vasculatura renal.	La agregación plaquetaria, formación de mucosa gástrica, inhibición de jugo gástrico y aumento del flujo renal.
COX ₂	Es inducida en los lugares en los que existe la inflamación.	Producción de prostanoïdes que regulan el proceso inflamatorio.

■ FÁRMACOS ANTINFLAMATORIOS ESTEROIDES (GLUCOCORTICOIDES Y DERIVADOS)

La corteza suprarrenal sintetiza y secreta de forma natural glucocorticoides (por ejemplo, el cortisol que participa en el metabolismo normal y la resistencia al estrés). Los glucocorticoides y derivados (betametasona, dexametasona, prednisolona, prednisona

y otros) también poseen potente acción antiinflamatoria que los hace útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas (por ejemplo, inflamaciones reumatoideas, osteoartríticas, de la piel, etcétera).

MECANISMO DE ACCIÓN

Los glucocorticoides, al unirse a receptores en el citoplasma, se trasladan hacia el núcleo donde se unen a los genes reactivos de los glucocorticoides que modifican la expresión génica, dando lugar a una serie de efectos que tienen que ver con la supresión del sistema inmunitario y la inhibición de autocoides (mediadores del proceso inflamatorio). Disminuyen la producción y actividad de los linfocitos y macrófagos, inhiben indirectamente a la fosfolipasa A_2 (a través de la inducción de lipocortina). La lipocortina bloquea la actividad de la fosfolipasa A_2 , responsable de la liberación del ácido araquidónico.

EFFECTOS ADVERSOS

Los glucocorticoides producen alteraciones hormonales relacionadas con el metabolismo (carbohidratos, lípidos y proteínas), estimulan la producción de pepsina y ácido gástrico; pueden exacerbar las úlceras, influyen sobre el estado mental (euforia y psicosis); incrementan el apetito y el riesgo de infección; causan osteoporosis, hipertensión y edema. El uso crónico produce el síndrome de Cushing.

CAPÍTULO VII. FÁRMACOS ANTIBACTERIANOS (ANTIBIÓTICOS)

Los antibióticos son sustancias de origen natural (producto de algún microorganismo), sintético o semisintético con capacidad de matar bacterias o inhibir su crecimiento.

La elección correcta del antibiótico para el tratamiento y cura de la infección se basa en el conocimiento de la identidad del microorganismo (tipo de bacteria) y su sensibilidad a un antibiótico en particular, la localización y el grado de la infección, la seguridad del fármaco (toxicidad y efectos adversos), factores del paciente (alergias, enfermedades subyacentes y metabólicas) y su costo.

■ CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos se clasifican de acuerdo a diferentes criterios

- Espectro de actividad bacteriana: amplio espectro (son activos frente a muchas especies bacterianas) y corto espectro (activos frente a un reducido grupo de especies).
- Acción sobre la célula bacteriana: bactericida (matan a las bacterias) y bacteriostática (inhiben el desarrollo de las bacterias).
- Por su estructura química: los antibióticos se clasifican en diferentes grupos químicos (las penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, aminoglucósidos, macrólidos, glucopéptidos, quinolonas, lincosamidas, polimixinas, etcétera).
- Mecanismo de acción en la célula bacteriana: los que actúan sobre la pared celular, la membrana, el metabolismo de los ácidos nucleicos y los ribosomas.

El estudio de este último criterio de clasificación es el que posee mayor importancia para la farmacología.

■ ANTIBIÓTICOS DE ACUERDO A SU MECANISMO DE ACCIÓN EN LA CÉLULA BACTERIANA

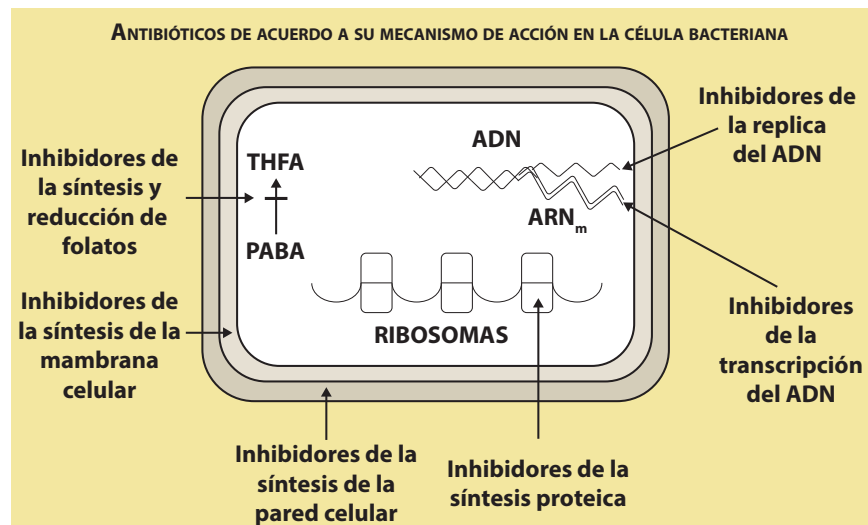


Figura 19. Sitios de acción de los antibióticos sobre la célula bacteriana

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR

- Penicilinas

Son los antibióticos más eficaces contra un gran número de bacterias, poseen una baja toxicidad. Dentro de sus efectos adversos más comunes se encuentra la hipersensibilidad.

Todas las penicilinas poseen parte de una estructura química idéntica constituida por un anillo β -lactámico, unido a otro tiazolidínico, pero difieren entre sí en la cadena lateral del anillo β -lactámico que determina su espectro antimicrobiano, estabilidad en ácido gástrico y susceptibilidad a las enzimas degradantes de bacterias (β -lactamasas).

Entre los tipos de penicilina se encuentran: penicilina G, meticilina, oxacilina, dicloxacilina, amoxicilina y ampicilina.

MECANISMO DE ACCIÓN

Las penicilinas son bactericidas, interfieren en el último paso de la síntesis de la pared celular, inhibiendo la formación de enlaces transversales peptídicos dentro de la pared de la célula bacteriana. Por consecuencia, se activan enzimas autolíticas, que causan la muerte de la bacteria.

ACCIONES

Las penicilinas poseen un espectro de actividad antimicrobiana muy variado que los hace eficaces contra un gran número de bacterias asociadas con procesos infecciosos.

EFFECTOS ADVERSOS

Las penicilinas son antibióticos muy efectivos y seguros. Dentro de los efectos adversos más frecuentes se encuentran las reacciones de hipersensibilidad que van desde erupciones cutáneas, hasta reacciones anafilácticas.

Otros de los efectos son las reacciones de dispepsia, causadas por alteración de la flora normal del colon. Ante la falta de seguimiento médico en el tratamiento de infecciones, estos antibióticos pueden causar resistencia bacteriana.

- Cefalosporinas

Al igual que las penicilinas son antibióticos betalactámicos. La mayor parte de las cefalosporinas se obtienen de manera semisintética con la unión química de cadenas laterales al ácido 7-aminocefalosporánico (compuesto natural). Las cefalosporinas y cefamicinas tienen mecanismos de acción similares a los de las penicilinas y también se ven afectadas sus acciones por mecanismos de resistencia semejantes.

Con base en la susceptibilidad y resistencia bacteriana de las betalactamasas, las cefalosporinas se clasifican en cuatro generaciones:

- Cefalosporinas de primera generación. Son aquellas que actúan como sustitutos de la penicilina G porque muestran resistencia a la penicilinasas de los estafilococos. También son ficológicamente activas contra *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*. Ejemplos de esta generación son la Cefazolina (parenteral), el Cefadroxilo y la Cefalexina (oral).
- Cefalosporinas de segunda generación. Son aquellas que presentan, además de lo anterior, actividad en contra de tres microorganismos gramnegativos: *Haemophilus influenzae*, ciertas especies de *Enterobacter aerogenes* y de *Neisseria*. La acción en contra de grampositivos es más débil. Ejemplos: Cefaclor, Cefamandol, Cefoxitina, Cefuroxima y Acetilcefuroxima.
- Cefalosporinas de tercera generación. Presentan mayor acción en contra de gramnegativos que de grampositivos, incluyendo a los antes mencionados, a los microorganismos entéricos y *Serratia marcescens*. La ceftacidina es eficaz en contra de *Pseudomonas aeruginosa*.
- Cefalosporinas de cuarta generación, como la Cefepima (parenteral), poseen un amplio espectro bacteriano en contra de estreptococos y estafilococos (susceptibles a la meticilina). También son eficaces contra gramnegativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus mirabilis*.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos de las cefalosporinas consisten en manifestaciones alérgicas (hipersensibilidad a las penicilinas) y en reacciones particulares, como las que provocan el Cefamandol con el alcohol (acumulación de acetaldehído): bochornos, taquicardia, náuseas e hiperventilación. También pueden producir hemorragias a causa de su efecto antivitaminas K.

- Glucopéptidos

La vancomicina y la teicoplanina son glucopéptidos eficaces contra los estafilococos resistentes a la meticilina. En la actualidad, han aparecido datos de resistencia a la vancomicina por parte de estos microorganismos así como de enterococos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Inhiben la síntesis de fosfolípidos en la pared celular bacteriana; así como, la polimerización de péptidos de glicano.

ACCIÓN

La vancomicina es eficaz contra microorganismos grampositivos resistentes a otros betalactámicos. Es efectiva en el tratamiento de colitis (causada por estafilococos y por *Clostridium difficile*) y se prescribe a los pacientes con implantes (válvulas) o prótesis. La vancomicina actúa de manera sinérgica con aminoglucósidos.

EFFECTOS ADVERSOS

La vancomicina administrada por vía oral no se absorbe por lo que sólo se utiliza esta vía en caso de colitis.

Cuando se administra por vía parenteral, la vancomicina puede causar efectos colaterales como fiebre, escalofríos y flebitis en el sitio de inyección.

La infusión rápida de vancomicina causa una gran liberación de histamina que se manifiesta con una vasodilatación «síndrome del hombro rojo». También la vancomicina al ser acumulada puede ser ototóxica.

RESISTENCIA

La resistencia a la vancomicina es rara. Se debe a la disminución de la permeabilidad de la membrana bacteriana al fármaco.

- Carbapenemas

Son antibióticos Betalactámicos sintéticos similares a las penicilinas en su estructura química pero con un más amplio espectro de actividad. El imipenem es activo contra microorganismos grampositivos y gramnegativos productores de penicilinasas (excepto contra *Pseudomonas aeruginosa* y otras). En su formulación con la cilastatina, el imipenem se protege de la degradación metabólica.

MECANISMO DE ACCIÓN

Las carbapenemas inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana.

EFFECTOS ADVERSOS

La formula de imipenem-cilastatina puede causar náuseas, vómitos y diarrea.

- Monobactamas

El aztreonam es el único antibiótico de este grupo disponible en el mercado. Es resistente a las betalactamasas pero tiene un espectro de acción reducido. Se emplea por vía parenteral.

MECANISMO DE ACCIÓN

Impide la síntesis de la pared celular.

EFFECTOS ADVERSOS

Erupciones cutáneas, puede causar flebitis.

INHIBIDORES DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

Los antibióticos inhibidores de los ácidos nucleicos bacterianos son los siguientes:

- Antifolatos, afectan el metabolismo del ADN.
- Quinolonas, afectan la replicación del ADN.
- Rifampicina, afecta a la transcripción del ADN.

- Antifolatos

Los folatos son coenzimas indispensables para la síntesis de purinas y pirimidinas que constituyen los ácidos nucleicos (ADN y ARN). Sin estos, las bacterias no pueden crecer ni reproducirse. La mayoría de las bacterias son impermeables al ácido fólico, por tanto, toman del medio externo el ácido paraaminobenzoico (PABA) para la síntesis de folatos. A diferencia de las bacterias, los seres humanos no pueden sintetizar ácido fólico, es por eso que lo deben obtener de los alimentos o bien como suplemento vitamínico.

Los antifolatos inhiben la síntesis de ADN y se clasifican en inhibidores de la síntesis de folato, inhibidores de la reducción de folato e inhibidores de la síntesis y reducción de folato.

■ INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE FOLATOS

- Sulfamidas

Ejemplos de sulfamidas son la mafenida, sulfadiacina, succinilsulfatiazol, sulfametoxazol y otros.

MECANISMO DE ACCIÓN

Debido a la semejanza química estructural de las sulfadiazidas con el PABA, éstas compiten como sustratos dando como resultado una inhibición de la enzima dihidrofolato sintetasa y, por consecuencia, la inhibición de la síntesis de bases nitrogenadas que forman parte del ADN y ARN bacteriano.

EFFECTOS ADVERSOS

Reacciones de hipersensibilidad, trastornos hematopoyéticos (anemia hemolítica, granulocitopenia y trombocitopenia). En neonatos el kernicterus. Potenciación de algunos fármacos como la warfarina, la tolbutamida y del metotrexato. Resistencia a través de plásmidos.

■ INHIBIDORES DE LA REDUCCIÓN DE FOLATOS

- Trimetoprim es un inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa y posee un espectro antibacteriano bacteriostático semejante al de las sulfonamidas.

MECANISMO DE ACCIÓN

El trimetoprim inhibe la acción de la enzima reductasa dihidrofolato que impide la transformación del ácido fólico en ácido tetrahidrofólico indispensable para la síntesis de aminoácidos, purinas y pirimidinas.

EFFECTOS ADVERSOS

La deficiencia de folato produce anemia megaloblástica, leucopenia y granulocitopenia. Estas reacciones son reversibles con la administración de ácido folínico. Resistencia bacteriana.

■ INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS Y REDUCCIÓN DE FOLATOS

- Cotrimoxazol. La combinación de trimetoprim y sulfametoxazol, conocida como cotrimoxazol (bactrim, biceptol), es un inhibidor de la síntesis y reducción de folato por lo que este antibiótico es más efectivo que sus componentes por separado.

MECANISMO DE ACCIÓN

El sulfametoxazol inhibe la síntesis de ácido fólico a partir del PABA, mientras que el trimetoprim inhibe la reducción del ácido fólico necesario para la síntesis de bases

nitrogenadas de aminoácidos y ADN. El espectro de acción es más amplio debido al sinergismo de los fármacos constituyentes de la fórmula.

EFFECTOS ADVERSOS

Son similares a los producidos por las sulfas y el trimetoprim.

- Quinolonas. El ciprofloxacino y el ácido nalidíxico utilizado en el tratamiento de infecciones urinarias son quinolonas con acción bactericida.

MECANISMO DE ACCIÓN

Al ingresar las quinolonas en la célula bacteriana inhiben a la ADN girasa procariótica, responsable del enrollamiento sobre sí mismo del ADN bacteriano que es fundamental para la replicación y la reparación de ADN.

EFFECTOS ADVERSOS

El ácido nalidíxico produce trastornos del tubo digestivo (náuseas, vómito y diarreas), neumonitis aguda, problemas neurológicos (cefalea, nistagmo y polineuropatías con desmielinización) y anemia hemolítica.

Los efectos de las fluoroquinolonas como las de la ciprofloxacina son semejantes a los del ácido nalidíxico, pero además presenta nefrotoxicidad y fototoxicidad.

- Rifampicina. Es un antibiótico que se obtiene del moho del suelo (*Streptomyces*) y posee actividad bactericida potente; aunque, rápidamente crea resistencia bacteriana. Es efectivo en el tratamiento de la tuberculosis y lepra provocadas por mycobacterias.

MECANISMO DE ACCIÓN

La rifampicina bloquea la transcripción de ADN al inhibir a la ARN polimerasa dependiente de ADN.

EFFECTOS ADVERSOS

Son infrecuentes pero peligrosos debido a su hepatotoxicidad. Se presentan náuseas, vómitos, coloración anaranjada en la orina e ictericia. Interacciona con muchos fármacos.

■ INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS PROTEICA

Los fármacos inhibidores de la síntesis proteica se dividen en los siguientes grupos:

- Aminoglucósidos

- Tetraciclinas
 - Macrólidos
 - Cloranfenicol
 - Acido fusídico
 - Lincosamidas
- Aminoglucósidos

Es un grupo de antibióticos bactericidas de amplio espectro producido por streptomycetes, que en su estructura química presenta dos azúcares amina unidas por un enlace glucosídico a un núcleo hexosa central (aminociclitol). Los aminoglucósidos son eficaces en el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias gramnegativas. Debido a su gran toxicidad; estos pueden ser sustituidos por fármacos alternativos como las cefalosporinas de tercera generación, las fluoroquinonas y el imipenem-cilastatina. Ejemplos de aminoglucósidos son la gentamicina, amikacina, netilmicina, estreptomycin y otros.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los aminoglucósidos se fijan de manera aislada e irreversible a la subunidad ribosomal 30S bacteriano, provocando una inhibición de la traducción del ARNm en proteínas, produciendo errores en la lectura correcta del código genético bacteriano.

EFFECTOS ADVERSOS

Los aminoglucósidos pueden producir efectos ototóxico, nefrotóxico y bloqueo neuromuscular que altera los movimientos y la respiración.

La resistencia es cada vez mayor debido a la transmisión genética por medio de plásmidos que crean enzimas catalíticas degradantes de aminoglucósidos.

- Tetraciclinas

Es un grupo de antibióticos de amplio espectro bacteriostático que consta de cuatro anillos fusionados con un sistema de dobles enlaces conjugados. Ejemplos: Tetraciclina, Doxicilina, Minociclina y otros.

MECANISMO DE ACCIÓN

Las tetraciclinas se unen de manera reversible a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, bloqueando la unión del ARNt al complejo ARNm-ribosoma, por lo que se inhibe la síntesis de proteína bacteriana.

EFFECTOS ADVERSOS

Las tetraciclinas producen malestar gástrico por vía oral debido a la irritación que causan sobre la mucosa gástrica. Es por eso que deben ser administradas con los alimentos,

excluyendo a los productos lácteos (debido a que las tetraciclinas forman con ellos quelatos no absorbibles). También producen efectos sobre huesos y dientes que se manifiestan por una disminución del crecimiento óseo y la aparición de manchas en los dientes en niños en etapa de desarrollo. Esto es el resultado de la formación de depósitos sobre el tejido óseo, como consecuencia de la unión de tetraciclinas con el calcio, el magnesio y el aluminio presentes en el tejido. La resistencia bacteriana a estos antibióticos es lenta, pero muy extendida.

- Macrólidos

Se les llama así al grupo de antibióticos con una estructura lactona macrocíclica con acción bacteriostática y eficaces contra bacterias grampositivas y espiroquetas. Ejemplos de estos son la eritromicina, claritromicina y acitromicina.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los macrólidos se fijan reversiblemente a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, impidiendo el movimiento de translocación del ribosoma a lo largo del ARNm durante la síntesis de proteínas.

EFFECTOS ADVERSOS

Los macrólidos producen malestares epigástricos, problemas gastrointestinales, ictericia colestática, ototoxicidad y hepatotoxicidad. La resistencia a los macrólidos se ha extendido entre los estafilococos.

- Cloranfenicol o levomicetina

El cloranfenicol es bactericida o bacteriostático según la especie bacteriana. Es de amplio espectro de acción y activo contra rickettsias.

MECANISMO DE ACCIÓN

El cloranfenicol se fija reversiblemente a la subunidad 50S ribosomal bacteriana e inhibe la formación de enlaces peptídicos; bloqueando así, la síntesis de proteínas.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos graves del cloranfenicol limitan su uso clínico, debido a que su uso prolongado produce anemias hemolíticas en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato hidrogenasa, síndrome de bebé gris en neonatos a causa de una baja en el metabolismo y excreción renal. Además, interacciona con el metabolismo de una gran gama de fármacos; se presentan malestares gástricos y favorece la proliferación de hongos (Cándida) en las mucosas.

La resistencia bacteriana al cloranfenicol es causada por plásmidos que elaboran una enzima catalítica del fármaco.

- Acido fusídico

Es un esteroide que se administra por vía oral o intravenosa para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias grampositivas. Presenta un espectro antibacteriano reducido.

MECANISMO DE ACCIÓN

El acido fusídico impide la unión del ARNT al ribosoma, bloqueando la síntesis de proteínas.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos secundarios más frecuentes del ácido fusídico consisten en molestias gastrointestinales, erupciones cutáneas e ictericia.

La resistencia al ácido fusídico se adquiere de forma similar a la del cloranfenicol.

- Lincosamidas

La clindamicina es una lincosamida con un mecanismo de acción similar al de la eritromicina (macrólidos). Se emplea sobre todo en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias anaerobias que se presentan en infecciones abdominales causadas por traumatismos. Muestra actividad contra cocos enterocócicos grampositivos, incluyendo a los estafilococos.

La clindamicina es efectiva para el tratamiento de infecciones óseas y articulares producidas por estafilococos.

Como antes se había mencionado, la elección del agente antiinfeccioso y su vía de administración dependen del género de bacteria causante de la infección y de la gravedad. Es recomendable iniciar el tratamiento con antibióticos de primera elección.

■ RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia bacteriana o antibiótica es la capacidad de la bacteria de sobrevivir y no detener su crecimiento ante la presencia de la concentración máxima de un antibiótico tolerada por el huésped. La resistencia antibiótica puede ser intrínseca o extrínseca (adquirida).

- Resistencia intrínseca

Algunas especies de bacterias presentan resistencia a ciertos antibióticos de manera natural sin haber estado en contacto previo con estos. Por ejemplo, las bacterias gram-

negativas son residentes a la Vancomicina, la Pseudomona aeruginosa es resistente a la acción de la Vancomicina, al ácido fusídico y la bencilpenicilina.

- Resistencia adquirida

La resistencia adquirida es aquella que se produce en las bacterias anteriormente sensibles a un antibiótico debido al uso inapropiado e innecesario de antibióticos en el tratamiento de padecimientos (resfriados) que no requieren el uso de estos, el incumplimiento de la prescripción médica (dosis, intervalo de tiempo y tiempo final).

MECANISMOS DE RESISTENCIA ADQUIRIDA

Existen varios mecanismos por los cuales las bacterias adquieren la resistencia. Uno de ellos es la alteración genética de la bacteria y otro es con base en una alteración de la expresión de proteínas en la bacteria.

- Alteración genética

La bacteria puede obtener la resistencia a través de alteraciones genéticas en donde participa el ADN de la siguiente manera:

- Mutaciones espontáneas de ADN. Aparecen nuevas cepas de células hijas resistentes al fármaco empleado. El Mycobacterium tuberculosis es resistente a la rifampicina cuando se administra solo en el tratamiento de la tuberculosis.
- Transferencia de la resistencia por el ADN. La resistencia adquirida suele transmitirse de una célula bacteriana a otra de manera codificada a través de segmentos de ADN (plásmidos).
- Alteración de la expresión de proteínas
- La alteración en la expresión de proteínas en la bacteria produce una resistencia adquirida mediada por los siguientes mecanismos:
- Inactivación del fármaco por enzimas. Las bacterias son capaces de producir enzimas capaces de inactivar al fármaco. Por ejemplo, las β -lactamasas inactivan a las penicilinas.
- Alteración de sitios efectores. Las bacterias modifican a sus proteínas receptoras de fármacos en los ribosomas de tal manera que éstas ya no lo fijan y, por tanto, la inhibición de la síntesis de proteínas bacteriana no sucede.
- Modificación de las proteínas de transporte. La bacteria cambia las propiedades de las proteínas que participan en el transporte del fármaco. Esto puede ocasionar una impermeabilidad membranal al fármaco o un bloqueo del transporte de éste a través de la membrana.
- Algunas bacterias crean mecanismos de transporte que bombean el fármaco hacia el exterior, disminuyendo la concentración de éste en su interior y, con ello, su acción.
- Cambios en las vías metabólicas de la bacteria. Ciertas bacterias son capaces de modificar la afinidad de sus enzimas por el fármaco. Ejemplo de ello son las

bacterias resistentes al trimetoprim. La pérdida de la afinidad de la dihidrofolato reductasa por el fármaco hace posible que continúe el proceso normal de la síntesis de bases nitrogenadas del ADN bacteriano.

Es necesario añadir que la resistencia bacteriana adquirida a través de la alteración de proteínas se puede transferir por ADN a células hijas o a otras bacterias.

CAUSA DE GENERACIÓN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia bacteriana se adquiere principalmente por las siguientes causas:

- Falta de seguimiento a la prescripción médica. Si no se toman las dosis en los tiempos contemplados, las concentraciones bajas del antibiótico hace que las bacterias puedan generar resistencia al antibiótico. Si se acorta el periodo del tratamiento, algunas bacterias pueden sobrevivir generando la resistencia.
- El uso inadecuado durante infecciones gripales de origen viral.
- El consumo de carnes de origen animal con contenido de antibióticos.

UNIDAD III.
TOXICOLOGÍA

CAPÍTULO VIII. INTRODUCCIÓN A LA TOXICOLOGÍA

La toxicología es la ciencia que se encarga del estudio de los efectos adversos de agentes químicos en los sistemas biológicos. Para su estudio, la toxicología abarca los siguientes campos y áreas de aplicación.

Tabla 10. Campos y Áreas de la Toxicología

CAMPO	AREAS DE APLICACIÓN
Biomédico	Humana (clínica) Ocupacional Veterinaria
Laboratorio	Analítica
Ambiental	Contaminación Residuos
Económico	Aditivos de alimentos Plaguicidas
Legal	Forense Regulaciones

Existen otras formas de clasificación del campo y área de aplicación de la toxicología; pero, independientemente de eso, los objetivos de todos ellos son comprender los mecanismos de acción de las sustancias exógenas (xenobióticos) causantes de toxicidad en los organismos vivos, definir relaciones cuantitativas (dosis-respuesta), identificar factores de riesgo en individuos o poblaciones y desarrollar métodos para prevenir o tratar reacciones tóxicas.

En medicina las áreas importantes son la toxicología clínica encargada del estudio de enfermedades causadas por sustancias tóxicas (fármacos) que tienen vínculos con ellas. La toxicología forense que se ocupa de los aspectos médico-legales que, sustentados en estudios *post mortem*, definen la causa o circunstancias de muerte.

Para los ecólogos es de suma importancia la toxicología ambiental que estudia los daños que causan en los organismos vivos las sustancias que se encuentran en el medio ambiente.

■ MECANISMOS DE ACCIÓN DE TOXICIDAD

Todas las sustancias químicas que causan efectos adversos indeseables, lo hacen a través de uno de los siguientes mecanismos:

- La unión reversible de la molécula original, el metabolito o ambos al receptor celular.
- La bioactivación de sustancias intermediarias tóxicas reactivas que se unen irreversiblemente a macromoléculas celulares o que oxidan a éstas

En general todos los fármacos y sustancias químicas ambientales pueden iniciar toxicidad reversible mediada por receptor si el nivel de exposición es excesivo. En este caso el efecto es predecible ya que es motivado por una sobredosis. Ejemplo de ello son los efectos de hipotensión grave que causa una sobredosis de betabloqueador adrenérgico (metoprolol).

En el caso de la bioactivación de intermediarios irreversibles el efecto puede darse por pequeñas dosis de la sustancia. El efecto puede expandirse a diferentes blancos, causando daños en múltiples sitios del organismo. Ejemplo de ello es el efecto tóxico causado por el acetaminofén (paracetamol) que daña el hígado y los riñones, algunos insecticidas organofosforados y el herbicida paraquat que afecta al sistema nervioso y éste, a su vez, a otros sistemas (circulatorio, digestivo, urinario, respiratorio, muscular y otros).

■ RELACIONES CUANTITATIVAS DOSIS-RESPUESTA

Para el toxicólogo es de suma importancia determinar la relación de la respuesta a la dosis, sobre todo desde que aparecen los efectos adversos causantes de daños en el organismo, incluso la muerte.

Todas las sustancias son tóxicas, no hay alguna que no lo sea. La dosis exacta es la que establece la diferencia entre un veneno y un fármaco curativo (Paracelso).

En la relación dosis-respuesta es necesario establecer:

- Si la respuesta observada se debe, en realidad, al agente químico administrado.
- Si el grado de respuesta se relaciona con la magnitud de la dosis.
- Si la respuesta en cuestión se puede definir y cuantificar con precisión.

Existen varios parámetros de valoración de la relación dosis-respuesta; uno de ellos es el umbral posológico que se define como la dosis más baja que evoca una respuesta de todo o nada. Por ejemplo, el umbral para el salicilato es: de una a dos tabletas causan hemorragia gastrointestinal, de 20 a 30 tabletas producen tinnitus (zumbido en el oído), de 40 a 50 tabletas producen acidosis sistémica.

Cabe mencionar que es muy importante determinar el tiempo en que se observan tales efectos. Los efectos se pueden manifestar rápidamente y, por lo general, son reversibles. Ejemplo de ello es la ebriedad y la acidosis causada por intoxicación con metanol, pero otros efectos pueden ser tardíos y manifestarse en días, semanas o meses y, comúnmente, son irreversibles; por ejemplo, la ceguera que provoca esta sustancia.

Los parámetros antes mencionados carecen de objetividad, es por esto que para el toxicólogo es importante la valoración de la relación dosis-respuesta. Para eso se han introducido magnitudes que revelen con mayor exactitud dicha relación.

Una de ellas es la dosis eficaz o terapéutica (Def_{50}) que se define como la concentración que produce un 50% de la respuesta máxima en una población. Otra es la DL_{50} que es la dosis que causa la muerte del 50% de la población. Entiéndase que la población es de animales y que estas magnitudes varían dependiendo de la especie, el género,

la edad y otros factores. Es por eso que este parámetro tampoco es del todo absoluto, en relación con que pueden variar para el ser humano.

La relación entre Def_{50} y DL_{50} define el índice terapéutico ($IT = DL_{50} / Def_{50}$) que sirve como margen de seguridad para toda sustancia administrada al ser humano. Cuanto mayor es el IT más seguro será el fármaco (ver Capítulo 2).

■ FACTORES DE RIESGO QUE MODIFICAN LA TOXICIDAD

El efecto de la dosis letal en seres humanos también puede variar, es decir, puede disminuirse de tal modo que sin llegar a esta dosis la persona puede morir. Esto puede ser a causa de ciertos factores de riesgo del paciente, como son enfermedades, interacciones farmacológicas, la edad, nutrición, variabilidad genética, modificadores ambientales (industriales y naturales), la vía de administración y el tiempo y la frecuencia de exposición.

■ ENFERMEDADES

Las enfermedades presentes en el organismo causan mayor susceptibilidad a la toxicidad de fármacos y agentes químicos ambientales. Una enfermedad hepática disminuye el metabolismo y la eliminación del fármaco o sustancia química del organismo, al igual que una enfermedad renal enlentece su depuración. En cualquier caso, la enfermedad produce acumulación excesiva de dichas sustancias y en donde las proteínas plasmáticas son insuficientes para fijar a grandes cantidades de éstas, quedando libres en la circulación sistémica.

Así la concentración libre de sustancias no sólo potencia la acción terapéutica sino también la acción tóxica.

■ INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las interacciones farmacológicas que potencian los efectos terapéuticos también potencian el efecto tóxico de los fármacos. Por ejemplo, el uso concomitante del alcohol con ansiolíticos, sedantes e hipnóticos causa efecto tóxico sobre el SNC. El suministro de gentamicina con estreptomina produce un efecto ototóxico y hepatotóxico. Algunos fármacos al desplazar a otros de la unión a proteínas plasmáticas elevan los efectos terapéuticos y tóxicos de los desplazados.

■ LA EDAD

La edad de la persona es un factor importante en la susceptibilidad de la acción tóxica y terapéutica de las sustancias químicas. Para ciertas sustancias como el acetaminofén, la digoxina y teofilina, los niños son más tolerantes a la acción tóxica que los adultos, mientras que para otras (aminoglucósidos, malatión) son más susceptibles.

En general los niños y los ancianos son más susceptibles a las acciones tóxicas de las sustancias. Esto se debe a que en los primeros aún no hay una madurez de órganos y sistemas enzimáticos; en los segundos, los órganos y sistemas se encuentran en deterioro.

En ambos casos las funciones hepáticas y renales encargadas de la biotransformación y eliminación de sustancias del organismo se encuentran disminuidas y, por lo tanto, se produce una acumulación que causa toxicidad.

■ NUTRICIÓN

Los componentes nutricionales de la dieta pueden interferir con algunos de los procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y excreción) de los agentes químicos, elevando su concentración y efecto sobre el organismo. Por ejemplo, las grasas favorecen la absorción de agentes químicos liposolubles como los insecticidas organofosforados, algunos barbitúricos y el alcohol, entre otros.

Los componentes de la dieta pueden potenciar, disminuir o neutralizar la toxicidad de sustancias químicas en el organismo.

■ VARIABILIDAD GENÉTICA

Es un factor importante en la respuesta del organismo ante ciertas sustancias. Esta variabilidad genética se manifiesta de diferentes maneras: deficiencia de isoformas enzimáticas del sistema P_{450} encargadas del metabolismo normal de sustancias. Cuando las sustancias no son metabolizadas por sus enzimas correspondientes, se forman productos tóxicos que ponen en peligro la salud del organismo.

Ejemplo de ello son las múltiples reacciones idiosincrásicas a ciertos fármacos como la fenitoína, que produce necrosis hepática potencialmente fatal. La variabilidad genética no solamente es individual sino también racial.

■ TOXICOLOGÍA PREDICTIVA

La toxicología predictiva se encarga de evaluar los riesgos o peligros relacionados con los agentes que interactúan, entre ellos el agente tóxico, el sujeto y el tiempo de exposición.

CAPÍTULO IX. INTERACCIÓN DEL ORGANISMO HUMANO CON FÁRMACOS Y CONTAMINANTES (DEL AIRE, INSECTICIDAS Y SOLVENTES)

■ TOXICOLOGÍA DE FÁRMACOS

Todos los fármacos son venenos. La diferencia entre un fármaco y un veneno está en la dosis. Es por eso que la dosis del fármaco debe ser aquella que cause un efecto terapéutico máximo y un efecto tóxico mínimo. Todo esto se determina a través del estudio clínico de las curvas dosis-respuesta y pruebas toxicológicas del fármaco. El índice terapéutico es el margen de seguridad de todo fármaco. El factor más importante de toxicidad de un fármaco es su naturaleza química, entendiéndose naturaleza como esencia y no como origen natural, aunque ya vimos que existen otros factores de riesgo de toxicidad.

A continuación se resumen de forma general los efectos tóxicos de algunos grupos de fármacos.

- Antibióticos
 - Las penicilinas son fármacos con una mínima toxicidad. Sin embargo, todas las penicilinas tienen potencial para causar reacciones de hipersensibilidad, nefrotoxicidad, neurotoxicidad y toxicidad hematológica.
 - Las cefalosporinas, los carbapenémicos y los monobactámicos son un poco más tóxicos que las penicilinas. También causan reacciones de hipersensibilidad, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad.
 - La vancomicina, las tetraciclinas y los aminoglucósidos causan ototoxicidad y nefrotoxicidad. Además, estos últimos producen bloqueo de los canales de calcio que causan debilidad muscular.

La administración de cualquier antibiótico requiere de una observación continua del paciente durante el tratamiento, ya que se debe constatar no solamente el efecto terapéutico del antibiótico, sino también las manifestaciones de las reacciones adversas que pueden ser graves o fatales para el paciente.

- Antiinflamatorios no esteroides

Los antiinflamatorios no esteroides son fármacos que provocan diferentes tipos de toxicidad:

- Toxicidad gastrointestinal: dispepsia (malestar digestivo), anorexia (pérdida del apetito), úlcera gástrica o del intestino delgado, hemorragia digestiva aguda y hemorragia digestiva crónica (pérdida de sangre o materia fecal negro alquitrán).

- Toxicidad renal: insuficiencia renal aguda (puede requerir diálisis), nefritis intersticial, necrosis papilar (pueden causar insuficiencia renal y necesidad de diálisis), retención de sodio y agua (puede causar hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, edema agudo de pulmón) e hiperpotasemia (puede ser causa de arritmias cardíacas y paro-muerte).
- Toxicidad hepática: hepatitis tóxica.
- Toxicidad en el Sistema Nervioso Central: cefaleas (dolores de cabeza), acúfenos o tinnitus (ruidos o zumbidos en los oídos), síndrome confusional (confusión, delirio, desorientación, alucinaciones) y trastornos de la personalidad.
- Toxicidad en la mujer embarazada: preeclampsia (retención de líquido, hipertensión arterial), trabajo de parto prolongado y aumento del riesgo de hemorragias.
- Toxicidad en el feto y recién nacido: persistencia de hipertensión pulmonar, estrechamiento prematuro del ducto arterioso e incremento del riesgo de hemorragias.
- Otros efectos secundarios: urticaria y anafilaxia (edema de glotis).

La toxicidad de cada fármaco en particular puede ser consultada en el Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.

■ TOXICOLOGÍA DE CONTAMINANTES DEL AIRE

Los contaminantes del aire provienen de muchas fuentes que se encuentran en nuestro entorno. En el hogar se producen una serie de sustancias que se incorporan al aire doméstico, por ejemplo, fenociclohexano (de las alfombras), formaldehído (de la madera), hidrocarburos como el metano y el etano (del fuego), benzo-a-pirenos, óxidos de nitrógenos y monóxido de carbono (de la combustión de aceite). Pero la mayor parte de contaminantes de la atmósfera provienen de los vapores químicos expulsados al aire por las industrias y los automóviles. Estos contaminantes se presentan en forma de gases o pequeñas partículas líquidas o sólidas disueltas en el aire llamadas suspensiones o aerosoles.

Estos contaminantes llegan al organismo humano de forma directa a través de la inhalación y el contacto con la piel; de manera indirecta, a través de los alimentos o del agua.

DESPLAZAMIENTO DE CONTAMINANTES EN EL AIRE

Los contaminantes que se encuentran en el aire tienden a desplazarse de un sitio a otro debido al barrido por parte del viento. Esto provoca que en algunos lugares disminuyan los niveles de polución y que en otros aumenten. Otro factor importante en la distribución de los contaminantes atmosféricos es el proceso de convección que provoca que los contaminantes que se encuentran en las capas de aire caliente cercanas a la superficie terrestre asciendan a un nivel atmosférico más alto y frío, lejos de las poblaciones de seres vivientes. En conclusión, los contaminantes que se encuentran en el aire circulan de manera horizontal y vertical.

LA INVERSIÓN ATMOSFÉRICA

Es un fenómeno atmosférico que implica el cambio de lugar de las capas de aire en la atmósfera: las capas de aire frío se encuentran más cerca de la superficie terrestre; las de aire caliente, más alejadas. Por esta causa, cuando el aire es frío y denso no puede ascender y alejarse de la superficie terrestre, prolongando así por mayor tiempo la estancia y la acción de los contaminantes sobre los seres vivos.

La inversión atmosférica ocurre en sitios invadidos por masas de aire frío provenientes de mares, bosques o vientos atrapados en los valles de montaña. Este último es un ejemplo de lo que ocurre en la Ciudad de México, sobre todo en el periodo invernal.

La inversión atmosférica provoca una concentración elevada de contaminantes que son la causa de enfermedades de tipo alérgico-respiratorias como son la rinitis, la conjuntivitis y el asma que afectan también al sistema cardiovascular y nervioso.

FUENTES DE CONTAMINACIÓN DEL AIRE

Las principales fuentes de contaminación del aire son las siguientes

- Emisiones de transporte urbano (CO, CNHn, NO, SO₂ y Pb)
- Emisiones industriales gaseosas (CO, CO₂, NO y SOx)
- Basura (metano, etano, formaldehído y diferentes ácidos)
- Quema de basura (CO, CO₂ y gases tóxicos)
- Incendios (CO, CO₂ y gases tóxicos)
- Derrames de petróleo (Hidrocarburos gaseosos)
- Corrientes de aire e inversión atmosférica
- Fumigaciones
- Explosiones y derrames industriales

EFFECTOS DE LOS CONTAMINANTES DEL AIRE SOBRE LA SALUD DEL SER HUMANO

Los efectos negativos de la contaminación atmosférica sobre la salud humana dependen de múltiples factores, haciendo difícil la definición exacta del efecto concreto de ciertos contaminantes. En la actualidad son necesarios «criterios de salubridad del aire» que indiquen el grado de contaminación o de pureza de éste.

Con base en el análisis y estudio epidemiológico (Sheffield 1967; Inglaterra y Gales 1970; Tokio 1970; y otros), se conocen los daños que han causado los contaminantes del aire como el SO₂ y el NOx.

Los estudios sobre la contaminación atmosférica indican que, la exposición prolongada a una contaminación de moderada intensidad repercute sobre la salud del ser humano. Esto se ve reflejado en las tasas de «mortalidad y morbilidad por exposiciones crónicas».

Los componentes principales del «smog» (smoke = humo; fog = niebla) son el CO, SO_x, NO_x, O₃ y los PAN (nitrato de peroxiacetil). Al combinarse estos con el agua forman las lluvias ácidas que caen al ecosistema, llegando así a los organismos vivos. Estos compuestos químicos, al ingresar al organismo, producen una serie de afectaciones en la salud del ser humano.

EFFECTOS DE ALGUNOS CONTAMINANTES

- El monóxido de carbono

Es un gas incoloro, inodoro, insípido y no irritante que se origina durante la combustión incompleta del carbón o hidrocarburos. Entre las fuentes productoras más frecuentes se encuentran las estufas, calentadores, hornos, incineradoras y automóviles, en mal funcionamiento.

La toxicidad del monóxido de carbono se debe a su combinación con la hemoglobina (Hb) para formar carboxihemoglobina (COHb). En dicha forma la hemoglobina no transporta oxígeno, dado que ambos gases (O₂ y CO) reaccionan con el grupo hemo en la molécula tetramérica de la hemoglobina. Sin embargo, la afinidad del CO por la Hb es cerca de 240 veces mayor que por el oxígeno, de esta manera la intoxicación puede ocurrir aún cuando pequeñas cantidades de CO se encuentran presentes en el aire. Cuando el paciente es removido del aire contaminado, la COHb desaparece rápidamente, particularmente cuando el oxígeno es administrado.

La toxicidad del CO se manifiesta no sólo por la interferencia en el aporte de oxígeno por la sangre; sino también, ejerce efecto directo al unirse a los citocromos celulares presentes en las enzimas respiratorias y la mioglobina.

- Los óxidos de azufre (SO_x)

Producen edema a nivel de mucosa bronquial, irritación y alteración epitelial; por lo cual, favorecen la aparición de rinitis. A nivel de epitelio bronquial causan inflamación e hiperactividad, desarrollando cuadros asmáticos y fibrosis, propiciando la aparición de bronquiolitis obliterante o respiratoria.

- Los óxidos de nitrógeno

Causan lesión de la célula de Clara a nivel de epitelio bronquial, por lo cual propician la aparición de bronquiolitis obliterante. También afecta a los macrófagos alveolares, lo que repercute en una disminución de su movilidad y fagocitosis, produciendo un aumento de proteasas. Todo esto favorece la aparición de enfisemas e infecciones pulmonares

- El Ozono (O₃)

El ozono en sus mecanismos de producción de daño, establece la liberación de histamina, la oxidación de puentes disulfuro en aminoácidos, la oxidación de grasas polinsaturadas, la formación de compuestos tóxicos y la formación de radicales libres.

La exposición aguda causa vacuolización de las células epiteliales con la presencia de alteraciones mitocondriales y edema de neumocito I y de la célula endotelial. La exposición crónica produce lesión del neumocito II y de la célula endotelial; lo que origina bronquitis, bronquiolitis, enfisema, fibrosis y predisposición a infecciones respiratorias. Por afectación del epitelio bronquial se produce hiperactividad y aumento de la secreción de moco lo que se considera como un factor predisponente a cuadros asmáticos. También afecta a los cilios, lo que favorece la aparición de infecciones respiratorias.

- Toxicología de los plaguicidas

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA

La acetilcolina participa como mediador en la transmisión del impulso nervioso, produciendo cambios en el potencial de membrana: es el transmisor químico del impulso nervioso en las terminales de las fibras nerviosas del sistema nervioso somático, parasimpático, postganglionares del simpático y ciertas sinapsis del sistema nervioso central.

La acetilcolina está contenida en unas vesículas especiales que se encuentran en el citoplasma de la terminal nerviosa y antes de la membrana sináptica. El impulso nervioso provoca una descarga de acetilcolina desde esta vesícula al espacio sináptico; luego dos moléculas de acetilcolina se colocan en el receptor. Por acción de la acetilcolina se modifica la conformación de esta molécula proteica, facilitando la apertura de numerosos espacios (canales) en la membrana postsináptica.

Los cationes de sodio y potasio penetran a través de estos espacios produciendo una despolarización de la membrana post-sináptica, continuando así el impulso nervioso.

En la función normal del sistema nervioso, la acción de la acetilcolina debe ser muy corta, cerca de 1/ 5000 seg, para lo cual la enzima acetilcolinesterasa hidroliza rápidamente la acetilcolina en colina y ácido acético. La colina puede regresar a la membrana presináptica y ser reutilizada en la síntesis de la acetilcolina (Figura 12 y 14).

La molécula de acetilcolinesterasa posee cerca de cincuenta sitios activos, de los cuales dos de ellos son de gran importancia: el aniónico con carga negativa y el esteárico o catalítico. El primero atrae al nitrógeno cuaternario de la acetilcolina cargado positivamente. El sitio esteárico cataliza el proceso hidrolítico del sustrato y puede ser acetilado.

Los organofosforados compiten con la acetilcolina por la acetilcolinesterasa. El átomo central de fósforo muestra una atracción hacia el sitio esteárico de la acetilcolinesterasa. El fósforo forma una unión covalente con la enzima. En el proceso normal, la enzima fosforilada es relativamente estable, lo cual impide la regeneración de la enzima libre y activa a menos que sea administrado un antídoto tipo oxima (antídoto bioquímico de las sustancias inhibitoras de la colinesterasa).

La fosforilación inactiva a la acetilcolinesterasa, detiene la hidrólisis de la acetilcolina y produce acumulación en cantidades excesivas de acetilcolina en las sinapsis ganglionares, periféricas, sistema nervioso central y órganos efectores. Los síntomas son, por lo tanto, principalmente de naturaleza colinérgica.

Algunos compuestos son capaces de reactivar la enzima fosforilada, por una mayor atracción hacia el centro activo de la enzima que la de los organofosforados. Esto signi-

fica que los reactivadores compiten con los organofosforados por el enlace en el centro activo de la enzima y los remueven lentamente. Algunos ácidos, hidroximas, oximas y compuestos similares son reactivadores apropiados de la colinesterasa inhibida, dentro de las 36 horas siguientes a la intoxicación.

La estructura química de cada organofosforado tiene importancia en su efecto sobre la enzima, al aumentar o disminuir la competencia con el sustrato, es decir, influye sobre su toxicidad. Cuando la acetilcolinesterasa es inhibida en forma irreversible por un organofosforado, la restauración de la actividad enzimática dependerá exclusivamente de la síntesis de nuevas moléculas de enzima.

La regeneración de la enzima carbamylada es relativamente rápida si se compara con la enzima que ha sido inhibida por un plaguicida organofosforado.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS PLAGUICIDAS ORGANOCLORADOS

Una vez absorbidos, los plaguicidas organoclorados pasan a la sangre y son distribuidos por todo el organismo; se establece, entonces, un equilibrio de concentraciones entre los elementos grasos y proteicos constitutivos de la sangre y otros tejidos ricos en grasas, especialmente el tejido adiposo. También se pueden encontrar diferentes concentraciones en el hígado, riñones y otros órganos dependiendo de la dosis absorbida. En el cerebro, el nivel de plaguicidas organoclorados relacionado con la estimulación del sistema nervioso central puede ser alcanzado por una dosis aguda única o por dosis repetidas más pequeñas.

Cuando ocurre una exposición de repente a ellos, la sangre se sobresatura con los plaguicidas inalterados; el hígado metaboliza una parte de estos y la grasa secuestra parte de los compuestos inalterados y algunos de sus metabolitos.

La acumulación de estos plaguicidas en el tejido adiposo impide que lleguen a sitios críticos del sistema nervioso. Sin embargo, cuando ocurre una movilización de repente de la grasa, como pueden ocurrir en situaciones de tensión o enfermedad, estos productos se movilizan también y pueden llegar a estar en la sangre en concentraciones suficientes para causar signos de intoxicación aguda.

Los plaguicidas organoclorados también atraviesan la barrera placentaria y se encuentran en concentraciones importantes en el feto; a esta cantidad se le agregan las procedentes de la leche materna.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Incluyen el conjunto de signos y síntomas que aparecen como respuesta del organismo a la acción tóxica de estos agentes químicos. Una clasificación práctica de las intoxicaciones es la que se basa en la duración de la exposición, distinguiéndose dos tipos fundamentales de ellas: agudas y crónicas. Los efectos agudos se manifiestan rápidamente y evolucionan a formas graves de la enfermedad; ocasionalmente pueden llegar a producir la muerte.

- Producidas por organoclorados

La intoxicación aguda es el cuadro principal y el más grave, pues se presentan convulsiones que pueden determinar secuelas permanentes.

Se ha descrito el comienzo de los síntomas 30 minutos después de una exposición masiva pero, en general, aparecen más lentamente. Sin embargo, el cuadro clínico puede modificarse debido a los efectos concurrentes de los disolventes orgánicos utilizados en la formulación.

Después de la ingestión de plaguicidas organoclorados, los primeros síntomas son náuseas y vómitos seguidos de cefalea y excitación; estos síntomas van acompañados por diversos signos neurológicos, incluso debilidad de los músculos, temblores, desorientación mental, parestesia y convulsiones que, a menudo, son epileptiformes. Sin embargo, cuando la vía de penetración es la piel pueden aparecer solamente confusión mental y/o temblores como únicos síntomas.

La hiperexcitabilidad progresiva del sistema nervioso central puede llegar a producir convulsiones y, al mismo tiempo, parestesias bucales y de la lengua, con hiperestesia facial y de las extremidades. Los plaguicidas organoclorados más poderosos como convulsivantes son: lindano, endrín, dieldrín, clordano y heptacloro.

También suelen aparecer trastornos respiratorios y del ritmo cardíaco de origen central; a menudo pueden sobrevenir depresión y apnea; con frecuencia esto conduce a la consciencia no sobreviene hasta las etapas finales.

Como elementos adicionales se pueden ver la disminución de la hemoglobina, aumento en la urea, leucocitosis moderada y alteraciones en el electrocardiograma.

La intoxicación crónica, usualmente, se produce por exposición prolongada (a largo plazo) a concentraciones bajas de diversos productos, en ocasiones los efectos se observan como dificultades respiratorias, desórdenes nerviosos o tumores. En general el cuadro clínico de la intoxicación crónica se caracteriza por anorexia, adelgazamiento, signos polineuríticos, alteraciones hepáticas, trastornos del ritmo cardíaco, lesiones oftalmológicas tales como conjuntivitis alérgica, blefaritis, angiopatía de la retina y otros.

Este tipo de intoxicación produce lesiones sobre el sistema nervioso central y periférico, además puede causar hepatitis, gastritis y bronquitis.

Entre trabajadores con más de dos años de exposición al endosulfán se han registrado alteraciones cognoscitivas y emocionales; pérdida grave de la memoria; alteraciones de la coordinación visual motora e incapacidad para desarrollar su actividad habitual.

- Producidas por organofosforados

Independientemente de la gravedad de los efectos anticolinesterásicos, luego de un tiempo (3 a 4 semanas), pueden aparecer signos y síntomas de neurotoxicidad retardada.

En el sistema nervioso existe una proteína que tiene actividad enzimática estearíca; ésta, cuando es fosforilada por el plaguicida, se convierte en lo que se denomina estearasa neurotóxica, responsable de la neuropatía retardada: los primeros síntomas son sensoriales (sensación de hormigueo y de quemadura) y luego debilidad y ataxia en miembros inferiores pudiendo progresar a parálisis y, en casos graves, comprometer los miembros superiores.

La recuperación es lenta y rara vez completa. Los niños se afectan menos que los adultos.

En los humanos se ha observado neuropatía retardada con exposición a mipafox, leptofós, metamidofós, triclorfón y tricorinat.

Los efectos de mutagenicidad, teratogenicidad y poder cancerígeno para el hombre no han sido demostrados aún. Algunos productos pueden causar dermatosis.

También puede presentarse debilidad no habitual, náuseas, vómitos, diarreas, contracción de la pupila o pupilas puntiformes, visión borrosa, rash cutáneo, en algunos casos escozor o irritación del cuero cabelludo, calambres musculares, pérdida de la coordinación muscular, confusión o depresión mental, respiración dificultosa o forzada, mareo, somnolencia, aumento de la sudoración y de la secreción acuosa en boca u ojos, pérdida del control intestinal o de la vejiga urinaria, contracción muscular en párpados, cara y cuello, temblores, crisis convulsivas, latidos cardíacos lentos, inconciencia, estado de coma, paro respiratorio y muerte.

■ TOXICOLOGÍA DE SOLVENTES

- Etanol

El etanol, de fórmula química $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, es el principal componente de las bebidas alcohólicas; éstas se obtienen por fermentación o destilación. Según se trate de un procedimiento u otro, se conseguirán bebidas de diferente graduación; así por ejemplo, vinos, cervezas o champán surgen a partir de la fermentación de frutas o granos, mientras que habrá que recurrir a la destilación para lograr ginebra, whisky, ron, etcétera.

El alcohol es una sustancia que actúa como depresora del SNC. Sus efectos son una consecuencia directa de su acción sobre las membranas celulares y sobre los neurotransmisores. Se potencian cuando el etanol se consume junto a otras drogas: sedantes, hipnóticos, anticonvulsivantes, antidepresivos, tranquilizantes, analgésicos, opiáceos, etcétera.

El alcohol produce tolerancia. Afecta el SNC y produce además hipoglucemias, hepatitis aguda, trastornos cardíacos, rabiomolisis, etcétera.

Tras su ingestión es rápidamente absorbido por la mucosa del estómago en un 30% y después por el intestino delgado proximal en el 70% restante. Se distribuye por los tejidos siguiendo el espacio del agua corporal y es casi completamente oxidado en el hígado siguiendo una cinética de orden cero (independiente de la concentración) a un ritmo de 15 a 20 mg/dl/hora dependiendo del peso corporal.

Los alcohólicos crónicos pueden metabolizar el alcohol con doble rapidez. Sufre un primer paso débil metabólico en la mucosa gástrica que contiene alcoholato deshidrogenasa y después difunde a todo el organismo por su coeficiente grasa/agua favorable. Su degradación es esencialmente por oxidación hepática en un 90% y un 10% puede ser eliminado por vías accesorias como son el riñón y el pulmón.

El nivel de alcoholemia es el resultado de la absorción digestiva, de la distribución tisular, de la oxidación y de su eliminación. Se determina, bien por la medida directa de la concentración de etanol en sangre o bien indirectamente por la medida de la tasa en el aire espirado.

METABOLISMO DEL ETANOL

- El etanol se metaboliza en acetaldehído por la acción de tres enzimas:
 - Alcohol deshidrogenasa (ADH). En no alcohólicos el 90-95% de la oxidación del etanol se realiza por medio del ADH. Las mujeres tienen un nivel más bajo de actividad ADH gástrico que el hombre y esto contribuye a que las mujeres tengan valores más altos de alcoholemia que los hombres.
- - Sistema oxidativo microsomal del etanol (MEOS), es un sistema enzimático dependiente del citocromo P₄₅₀ y contribuye con el 5-10% a la oxidación del etanol en bebedores moderados, pero su actividad aumenta significativamente en bebedores crónicos hasta un 25%. Cuando los niveles de etanolemia son altos se activa el sistema MEOS que contribuye a disminuir rápidamente los niveles.
- - Sistema catalasa-peroxidasa dependiente del peróxido de oxígeno, la contribución a la oxidación del etanol es mínimo.



INTOXICACIÓN ETÍLICA AGUDA

Produce efectos que se manifiestan en cambios conductuales desadaptativos como la desinhibición de impulsos sexuales o agresividad, labilidad emocional, deterioro de la capacidad de juicio y de la actividad social o laboral, lenguaje farfullante (tartamudeo, descoordinación, marcha inestable, rubor facial, cambio del estado de ánimo, irritabilidad, locuacidad y disminución de la capacidad de atención. La conducta habitual del sujeto puede acentuarse o alterarse. A veces se asocia una amnesia de los acontecimientos durante la intoxicación.

Factores como la existencia de tolerancia, el tipo y la cantidad de bebida ingerida, la rapidez del consumo, toma simultánea o no de alimentos, circunstancias ambientales, personalidad, consumo de algún medicamento, etcétera, influirán de forma notable en las características de la embriaguez.

Los casos más graves de intoxicación determinan pérdida de conciencia, coma e incluso, muerte por depresión cardiorespiratoria.

Se considera dosis tóxica en adultos a 5 g/Kg y 3 g/Kg en niños. Aunque los niveles en sangre en no bebedores se correlacionan con los síntomas en bebedores crónicos se requieren niveles más altos para alcanzar estados similares de intoxicación.

La intoxicación puede manifestarse de una forma u otra según los niveles sanguíneos de etanol:

- 20-30 mg/dl: se afecta el control fino, el tiempo de reacción y hay deterioro de la facultad crítica y del estado de humor.
- 50-100 mg/dl: hay deterioro leve o moderado de las funciones cognitivas, dificultad para grandes habilidades motoras.
- 150-200 mg/dl: el 50% de las personas pueden estar muy intoxicadas con ataxia y disartria, grave deterioro mental y físico, euforia, combatividad.

- 200-300 mg/dl: náuseas, vómitos, diplopía, alteraciones del estado mental.
- 300 mg/dl: generalmente produce coma, además hipotensión e hipotermia en personas que no beben habitualmente.
- 400-900 mg/dl: rango letal, independientemente de que sea o no un alcohólico crónico

La depresión vascular se debe a factores vasodepresores centrales y a depresión respiratoria. La hipotermia está favorecida por la primera fase de vasodilatación cutánea y sensación de calor, con aumento de la pérdida calórica y también pérdida del termotato central de la temperatura. La intoxicación alcohólica junto con las drogas de abuso y los trastornos psiquiátricos son las causas más frecuentes de hipotermia.

TRATAMIENTO

- El tratamiento de la intoxicación etílica aguda es de sostén, intentando proteger al paciente de traumatismos secundarios. Vigilancia estrecha de las posibles complicaciones como vómitos y trastornos respiratorios.
- Exploración física adecuada y completa, para evitar dejar pasar una patología acompañante.
- Ante coma con aspiración o convulsiones se hará intubación y ventilación mecánica, así como tratamiento anticonvulsivante.
- Se administrará glucosa intravenosa en todo paciente con alteración del estado mental previa tira reactiva y se trasladará al hospital. Se debe atender en un lugar tranquilo y vigilarlo. Adoptar posición de seguridad. Control neurológico frecuente.
- Signos vitales tomados frecuentemente para descartar otro proceso grave asociado. Vigilar vía aérea, respiración y situación hemodinámica.
- Descartación de TCE u otro traumatismo. Indagar por la existencia de otros posibles tóxicos. Utilizar naloxona y flumazenilo en caso de duda.
- Fluidoterapia. El paciente intoxicado tiene frecuentemente disminución del volumen secundario a que el etanol induce la diuresis y vómitos junto con una pobre ingesta oral. Vigilar la hipoglucemia y acidosis metabólica en los niños. Si existe hipoglucemia en el niño: 0,5 mg/Kg de glucosa intravenosa, seguida de perfusión de glucosado al 10%. En supuestos alcohólicos crónicos se administrará tiamina 100 mg intramuscular para evitar el Síndrome de Wernicke-Korsakoff.
- Mantenerlo bien abrigado para evitar la hipotermia.
- Si hay agitación psicomotriz se administra clorazepato dipotásico 100 mg oral o 10 mg/min intravenoso, hasta que se inicie un principio de sedación y valorar si es necesaria la contención física. Son frecuentes, en estos enfermos, las complicaciones respiratorias derivadas de un exceso de sedación, realizándose una estrecha monitorización cardiorrespiratoria, evitando siempre el exceso de fármacos sedantes por las frecuentes depresiones respiratorias que se producen. También en casos más difíciles se puede administrar butirofenonas. En casos de estados agudos de angustia administrar carbamatos y/o benzodiacepinas.

- En caso de intoxicaciones letales, etanolemia > 500 mg/dl, se puede considerar la hemodiálisis para aumentar la tasa de eliminación de etanol, especialmente en niños, cuando no mejoran con el tratamiento de soporte y ante convulsiones persistentes, trastornos metabólicos, hipoglucemia persistente y posibilidad de intoxicación con otras drogas.
- Indicaciones de TAC craneal: existencia de focalidad. Crisis convulsiva. Persistencia o agravación del estado mental tras observación de 3-6 horas.
- Dejarlo en sala vigilada por enfermería, con familiares y amigos, durante varias horas.
- Cuando mejore y se pueda valer por sí mismo se le dará el alta médica. Mejor acompañado de familiares o amigos; en caso de menores de edad es obligatorio avisar a sus padres o en su defecto a familiares próximos mayores de edad.

ANTÍDOTOS

En la actualidad, no se cuenta con agentes de utilidad clínica que puedan revertir todos los efectos farmacológicos del alcohol. Hay un compuesto conocido como RO15-4513 que antagoniza de manera parcial los efectos del alcohol a nivel del receptor del tipo A del GABA y, por tanto, disminuye los efectos sedantes, ansiolíticos y de trastorno motor del alcohol, pero no los efectos tóxicos letales. El RO15-4513 está limitado en la actualidad por sus toxicidades; entre ellas, los efectos proconvulsivos y ansiógenos. Aunque, no se conoce la utilidad de un antagonista del alcohol, su función más probable sería corregir la sobredosis.

En conclusión, la intoxicación con etanol produce diversos efectos: competencia por un proceso detoxificativo en común, interacción con fármacos, producción de radicales libres, peroxidación lipídica, daño celular, activación de diversos xenobióticos, aumento de citocromo 2E1, descenso de los niveles hepáticos de vitaminas, depleción de antioxidantes, como el glutatión, incremento a desarrollar cáncer, desnutrición, tolerancia y dependencia.

METANOL

El metanol es un líquido incoloro y volátil a temperatura ambiente. Por sí mismo es inofensivo, pero sus metabolitos son tóxicos. Su uso es muy habitual en la industria, laboratorios y en el propio hogar con alcohol de quemar o formando parte de productos comerciales. Además, existe un uso fraudulento de esta sustancia como sustituto del etanol en bebidas alcohólicas fabricadas clandestinamente. La vía más habitual de intoxicación aguda es la oral. La dosis mínima letal se considera que es de 30 ml de metanol puro, aunque en la bibliografía se barajan cifras muy dispares en relación con la dosis tóxica (que produce ceguera) y/o mortal, existiendo una gran variabilidad interindividual a este respecto. Independientemente de cual sea la dosis letal la mortalidad por metanol es muy alta (hasta un 50%).

TRATAMIENTO

La ingestión de metanol debe considerarse siempre como una intoxicación muy grave, en la que es preferible una excesiva toma de precauciones o actuaciones a la posterior lamentación por una inhibición terapéutica. Por tanto, a la hora de tratarla se aconseja iniciar la administración de su antídoto (etanol) cuando sospechemos una intoxicación de metanol importante (> 30 ml en adultos y $> 0,4$ ml/kg en niños) y/o ante la presencia de una acidosis metabólica y/o clínica, aunque no conozcamos la dosis ingerida ni los niveles de metanol.

LAVADO GÁSTRICO

El lavado gástrico es eficaz en todos los pacientes que acudan dentro de las 1-2 horas postingestión.

Fomepizol o 4-metilpirazol. El Fomepizol es una sustancia que inhibe competitivamente la ADH, con una afinidad por ésta 80.000 veces superior a la del metanol y 8.000 veces superior a la del etanol, que no tiene efectos hepatotóxicos como su antecesor, el pirazole.

CAPÍTULO X. TERAPÉUTICA DE ENVENENAMIENTOS CON ANTÍDOTOS

Los envenenamientos ocurren con frecuencia. Las sustancias encontradas con mayor frecuencia en los envenenamientos son las que se utilizan para la limpieza (10.3%), analgésicos (9.6%), cosméticos (8.2%), remedios para la tos y el resfriado (6%), hojas y otros materiales vegetales (5.4%) y envenenamiento por mordeduras (4.1%).

DEFINICIONES

- Veneno

Es cualquier sustancia que por su acción química puede dañar las estructuras o alterar las funciones. Se incluyen fármacos, compuestos naturales y sintéticos.

- Antídoto

Se define como un remedio para contrarrestar un veneno.

■ PRINCIPIOS AL MÍNIMO LA ABSORCIÓN SISTEMÁTICA DEL TÓXICO

Para un tratamiento óptimo de envenenamientos se debe tener un conocimiento claro de los principios básicos y la terapéutica debe dirigirse a algunos objetivos específicos:

- Reducir al mínimo la absorción sistémica del tóxico

Esto se puede obtener con la ayuda de la emesis (vómito), el lavado gástrico, los adsorbentes (carbón activado), antídotos locales, retirando a la persona de la exposición al tóxico (cuando se trate de gases), retirando la ropa contaminada y con técnicas que limiten la circulación y la distribución del tóxico.

- Antagonizar los efectos de la toxina que ha sido absorbida

Los efectos de la toxina se antagonizan con un antídoto en específico. Los antídotos se clasifican por su mecanismo de acción.

ANTAGONISMO COMPETITIVO

La naloxona (Narcan) antagoniza la sedación, depresión respiratoria y miosis que acompañan a una sobredosis a los analgésicos opiáceos. Compiten por los receptores opioides.

El oxígeno es un antagonista del CO, el flumazenilo es un antagonista de las benzodiazepinas.

ANTAGONISMO NO COMPETITIVO

La atropina compite con los efectos de los carbamatos o insecticidas organofosforados, que aumentan la actividad parasimpática (ver efectos de anticolinesterásicos y colinolíticos).

El diazepam es un antagonista no competitivo de la estricnina y la pirimidina es antagonista de la isoniacida.

NEUTRALIZACIÓN QUÍMICA

El cianuro (CN^-) puede llegar al organismo de manera accidental a través de la ingesta de fármacos (nitroprusiato sódico) o alimentos (amigdalina) que al hidrolizarse producen cianuro libre. El cianuro bloquea el metabolismo oxidativo mitocondrial encargado del abastecimiento de energía.

El nitrito de sodio y el tiosulfato neutralizan al cianuro.

INHIBICIÓN METABÓLICA

El metanol al metabolizarse por la enzima deshidrogenasa de alcohol se convierte en formaldehído, que a su vez sufre oxidación y se convierte en ácido fórmico. El ácido fórmico produce acidosis metabólica intensa (debido a la formación de ácido fórmico, láctico y α -cetobutírico) y ceguera (el ácido fórmico causa desmielinización del nervio óptico).

Cuando se administra etanol, compite con el metanol por la deshidrogenasa alcohólica, lo que reduce de manera notable la tasa de oxidación de metanol y el subsecuente desarrollo de toxicidad.

Otro compuesto oxidado por la deshidrogenasa alcohólica, con el incremento resultante de toxicidad es el etilenglicol, un anticongelante. Igual que con el metanol, la administración de etanol evita la conversión de etilenglicol en sus metabolitos más tóxicos, glicol aldehído y ácido glicólico.

OXIDACIÓN-REDUCCIÓN

Algunos compuestos, en cantidad excesiva (como benzocaína, fenazopiridina, nitritos) oxidan la hemoglobina (Fe^{2+}) y la convierten en metahemoglobina (Fe^{3+}), lo cual disminuye el oxígeno suministrado por la sangre.

Se suministra azul de metileno (tetrametiltionina) que actúa como cofactor para acelerar la conversión de metahemoglobina en hemoglobina por la reductasa de metahemoglobina. En una hora después de la administración de azul de metileno, la mayor parte de la metahemoglobina se reduce y se restablece la oxigenación de los tejidos.

QUELACIÓN

Este tipo de terapéutica se emplea en el tratamiento de intoxicación por metales. En principio, un agente quelante debe tener la capacidad para unirse firmemente a un metal específico y formar un quelato no tóxico que se puede excretar del cuerpo. Todo

agente quelante se administra lo más pronto posible después de la exposición al metal tóxico, puesto que estos agentes son más eficaces para prevenir la inhibición de enzima por el metal que para reactivar la enzima.

Dimercaprol. Se emplea para intoxicaciones con arsénico.

Calcio disódico EDTA (CaEDTANa). Este compuesto (vercenato) puede quelar a muchos metales tóxicos divalentes y trivalentes. Se administra para el tratamiento de la intoxicación por plomo.

Deferoxamina (Desferal). La deferoxamina se utiliza para el tratamiento de la intoxicación aguda por hierro. Ésta se une al hierro libre circulante y al que se encuentra en los hepatocitos aumentando su eliminación a través de la orina.

SUEROS

Los anticuerpos del suero con actividad específica contra una sustancia determinada (antígeno) pueden emplearse en forma de antitoxinas (para tratar envenenamientos por *Clostridium botulinum*) y antivenenos (contra el envenenamiento causado por mordeduras de serpientes y picaduras de arañas, alacranes, etcétera).

- Estimular los procesos metabólicos que reducen la toxicidad total e inhibir la biotransformación de productos tóxicos.
- La biotransformación de compuestos da como resultado la activación farmacológica o un aumento de toxicidad. El metanol, acetaminofén, el paratión y la imipramina son ejemplo de ello.

Las sobredosis de sustancias provocan la saturación de las vías normales de su metabolismo; por lo cual, comienza a acumularse una serie de productos reactivos intermedios que producen daños al organismo.

Una sobredosis de paracetamol (acetaminofén) agota la concentración de glutatión que conjuga al metabolito reactivo (que es el resultado de la oxidación del acetaminofén por el sistema P_{450}). El metabolito reactivo no conjugado se acumula y causa daño en los hepatocitos. La N-acetilcisteína reduce la acumulación de los metabolitos intermediarios tóxicos del acetaminofén.

- Aumentar la excreción del tóxico del cuerpo

Los principales órganos encargados de la eliminación de fármacos, metabolitos, toxinas y tóxicos son el hígado y el riñón, aunque en menor grado también son los pulmones y la piel.

El incremento de la excreción renal de tóxicos se logra de igual manera que el incremento de la excreción renal del fármaco y sus metabolitos, es decir, alterando el pH de la orina (diuresis por ionización). Si el tóxico es ácido, la orina se alcaliniza con bicarbonato de sodio; si es básico, la orina se acidifica con cloruro de amonio. La ionización del tóxico impide su reabsorción en el sistema tubular de la nefrona y facilita su excreción.

Se puede observar que la cinética del envenenamiento es idéntica a la cinética del fármaco.

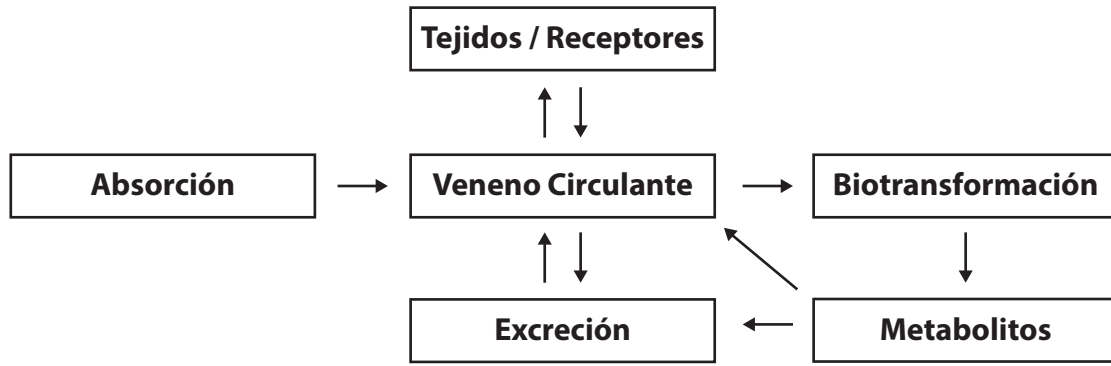


Figura 20. Proceso cinético de un veneno

UNIDAD IV.
USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

CAPÍTULO XI. RIESGOS DE LA AUTOMEDICACIÓN Y DE LA POLIFARMACIA, LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y LOS EFECTOS ADVERSOS. CUMPLIMIENTO DE LA PRESCRIPCIÓN MÉDICA. LA FARMACOLOGÍA EN LA PROMOCIÓN DE LA SALUD

■ RIESGOS DE LA AUTOMEDICACIÓN

La automedicación constituye un hecho cotidiano y habitual en la mayoría de los hogares. La utilización por voluntad propia de algún medicamento, ya sea por las recomendaciones de conocidos o formulados por un médico en alguna ocasión anterior, supone un acto sanitario que puede ocasionar perjuicios o beneficios al paciente que los ingiere.

Casi la mitad de las personas se automedica o toma medicamentos que les recomienda un amigo o familiar. El hecho de no consultar al médico causa alrededor de 10.000 muertes por año. Son datos para la tomar conciencia y reflexionar. «El 50% de la población toma medicamentos en forma incorrecta, causando el 5% de las hospitalizaciones y cerca de 10.000 muertes por año» informó un estudio realizado por la OMS (La Jornada, 18 de julio 2013).

La automedicación es la toma de medicamentos por iniciativa propia ante la presencia de un síntoma o enfermedad sin la adecuada indicación y supervisión médica. Se presenta ante cualquier grupo de edad y condición social.

El 8% de los medicamentos que existen en el mercado pueden comprarse sin receta, pero la realidad demuestra que el 30% de las ventas se realizan sin prescripción médica. Por otra parte, en la población de nivel social medio alto el porcentaje de automedicación alcanza el 40%. En tanto, el 56% de las personas que se atienden en hospitales públicos y el 55% de los que no tienen cobertura social, también tomaron esa conducta. Existe la fantasía de que los medicamentos, mágicamente, curan todo.

Por este motivo, hay un uso indiscriminado de los medicamentos, predominando la automedicación en todos los sectores sociales, con mayor incidencia en el sector subalterno como resultado de consultas con pacientes, vecinos o amigos. Sin embargo, los especialistas explican que «los medicamentos no son efectivos sino se acompañan de un cambio de los hábitos cotidianos y de una indicación médica precisa».

La automedicación pasó a ser parte del consumo desarrollando conductas adictivas. Estas situaciones se fueron agudizando debido a la crisis económica que ha llevado a la población a la búsqueda de soluciones que le permita mantener un nivel de buena salud al menor costo posible. Las drogas farmacéuticas actúan en el tratamiento y prevención de las enfermedades, sólo cuando son correctamente indicadas. Los remedios deben tomarse con un propósito determinado, según las indicaciones de un profesional. El nudo del asunto es que cuando una persona está enferma no se realiza lo esencial: el diagnóstico. El único que puede hacer esto es el médico.

Consecuencias: El uso inapropiado de las drogas puede desencadenar consecuencias negativas que van desde no obtener el efecto curativo buscado; en casos extremos, la adicción o la muerte pasando por reacciones adversas, alérgicas, vómitos, diarrea, intoxicaciones y daños orgánicos.

La responsabilidad de este manejo de las drogas es compartida entre el usuario (ya que muchas veces las adquiere y la usa sin prescripción), el comerciante (que en muchos casos las vende sin exigir receta) y el Estado (que no ejerce eficazmente el control necesario y minimiza la importancia de las campañas de educación de los pacientes). Si bien esta costumbre va a ser muy difícil de desterrar, se puede reorientar mediante la educación comunitaria. La educación debe arrancar desde la escuela primaria, si se quiere que realmente haya un buen resultado. Sólo a partir de nociones fuertemente arraigadas existe la posibilidad de que se reviertan tendencias que ya están incorporadas a la vida cotidiana.

■ RIESGOS DE LA POLIFARMACIA

La polifarmacia se define como el uso concomitante y regular de cuatro o más medicamentos. La polifarmacia representa un riesgo para la salud, sobre todo en las personas adultas mayores, ya que con el envejecimiento disminuye la absorción, la distribución y la eliminación de los medicamentos; de ahí que, su prevalencia sea significativamente más alta en este grupo de edad. Si bien en muchos casos está justificada por las necesidades del tratamiento, en otros, se transforma en una acción desproporcionada que puede acarrear serios problemas en el paciente.

RIESGOS:

- Variaciones en el comportamiento y efecto de los medicamentos.
- Mayor incidencia de reacciones adversas medicamentosas (RAMS).
- Prescripción inapropiada.
- Fallas en el cumplimiento del régimen terapéutico.

La polifarmacia exitosa exige considerar detenidamente ciertas cosas:

- Conocimiento racional de cada fármaco.
- Conocimiento de interacciones farmacológicas entre los fármacos.
- Evaluación riesgo-beneficio.
- Plan terapéutico integrado.
- Consideración de la posibilidad de iatrogenia; tanto al agregar como al suspender un fármaco.
- Evaluación y ajuste constante de las indicaciones.
- Coordinación entre los diferentes especialistas que intervienen en el tratamiento.

Para evitar los riesgos de la polifarmacia se recomienda que la posología (las dosis y tiempos de toma) sea de lo más simple, incluyendo horarios memorizables para el cumplimiento de la prescripción médica.

■ LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y LOS EFECTOS ADVERSOS

El efecto que producen los fármacos está sujeto a numerosas variables, lo que trae como consecuencia que resulte difícil predecir cuál va a ser la respuesta a un determinado tratamiento.

Es una experiencia frecuente el hecho de que la administración de la misma dosis de un fármaco a pacientes muy similares que padecen la misma enfermedad puede dar lugar a efectos bastante dispares. No sólo esto, sino que en un mismo paciente el cambio de alguna circunstancia de las que rodea al tratamiento puede también provocar efectos farmacológicos diferentes. La utilización de los esquemas posológicos habituales siempre es conveniente, pero esta disparidad de resultados es un motivo más de los que obligan a individualizar de manera más cuidadosa posible los tratamientos de cada paciente, dependiendo de los cambios que se produzcan en su situación vital.

El poder eliminar los factores que modifican la respuesta a los fármacos siempre es deseable, porque da lugar a que la eficacia de los tratamientos sea bastante predecible y sobre todo porque disminuye la posibilidad de que aparezcan complicaciones como pueden ser reacciones adversas o toxicidad.

Algunos de estos factores de distorsión no se pueden eliminar porque dependen de características del paciente o aspectos inmodificables en relación con la evolución de la enfermedad. Pero otros sí son eliminables o, por lo menos, algo se puede hacer por disminuir la influencia que puedan tener sobre la respuesta a los fármacos.

Las interacciones medicamentosas pertenecen a este último grupo. Muchas veces se pueden evitar; otras no, pero por lo menos el conocerlas, el saber cómo pueden influir en el curso del tratamiento y el estar preparados para tratar las complicaciones que pueden producir son elementos que contribuyen a conseguir una buena eficacia del tratamiento y a evitar los riesgos que ellas mismas comportan.

Los datos que se pueden obtener de estudios realizados: *in vitro*, en modelos experimentales de animales e incluso en ensayos clínicos llevados a cabo en voluntarios sanos, nunca tienen un valor definitivo en cuanto a predecir la aparición de interacciones y deben ser tomados como meramente orientativos. Es muy posible que la enfermedad y las características de cada paciente contribuyan a que estos datos no sean completamente extrapolables a la clínica habitual, lo que obliga a someter siempre a una vigilancia estrecha la evolución del paciente. Por supuesto, esta vigilancia deberá ser más intensa cuando existan esos datos orientativos en el sentido de que es posible la aparición de una interacción.

Una circunstancia muy significativa es que la frecuencia de las interacciones va en aumento como consecuencia del incremento de uno de sus factores desencadenantes más importantes: los tratamientos polivalentes.

El aumento de la frecuencia de utilización de los tratamientos combinados tiene varias causas. La prolongación de la esperanza de vida está produciendo un incremento

de la población de ancianos y del número de enfermedades que padecen, lo cual hace que precisen de tratamientos complejos basados en la utilización de diversos fármacos.

La accesibilidad a pruebas de alta tecnología ha traído consigo la posibilidad de diagnosticar más enfermedades, más complejas y más precozmente adquiridas. El tratamiento de algunas de éstas no era muy conocido hace apenas una década, pero ahora son tratadas con múltiples combinaciones farmacológicas.

Por otro lado, el fácil acceso a los medicamentos, la mayor parte de las veces con un costo muy reducido y el concepto hedonista de nuestra civilización —si es que se le puede llamar así— hace que nos encontremos en una sociedad supermedicalizada que toma muchos fármacos y frecuentemente en régimen de automedicación. Es un hecho de experiencia cotidiana el que un médico ponga un tratamiento y el paciente esté automedicándose por su cuenta y riesgo; muchas veces, ni le comenta al médico qué es lo que está tomando.

Las llamadas medicinas paralelas han puesto de moda los tratamientos a base de fitoterapia que se emplean para los pequeños y, a veces, no tan pequeños; trastornos a los que el paciente ni considera peligrosos ni que sean medicamentos, incluso; por lo que tampoco, suele comentarle al médico que los está ingiriendo. Muchas de las plantas que se emplean contienen principios activos que pueden producir problemas de interacciones con no pocos fármacos.

El avance de la farmacología y la puesta a punto de procesos basados en la biotecnología han colocado en el mercado fármacos cada vez más eficaces, pero también muy potentes, que en el caso de originar interacciones medicamentosas pueden producir cuadros clínicos importantes y de difícil tratamiento.

Es por ello que las interacciones medicamentosas tienen actualmente una gran importancia; razón por la que dedicamos este capítulo al estudio de los mecanismos por los que se producen las interacciones y a la enumeración de las que pueden ser más interesantes para un médico de Atención Primaria.

DEFINICIONES

Llamamos interacciones medicamentosas a las modificaciones que sobre el mecanismo de acción, la farmacocinética o el efecto de un fármaco pueden producir: otro fármaco, otras sustancias o los alimentos cuando se administran concomitantemente.

La interacción implica una posible alteración del efecto previsible que produce un fármaco cuando se administra solo.

CLASIFICACIÓN

Existen muchas formas de clasificar las interacciones según el criterio que se utilice para ello. Los conceptos que se utilizan más habitualmente son:

Según el sentido de la interacción, hay interacciones de sinergia y de antagonismo. Las interacciones que producen efectos sinérgicos incrementan el efecto del fármaco y pueden ser de sumación de efectos o de potenciación. Generalmente cuando dos fármacos que tienen el mismo mecanismo de acción producen una interacción de sinergia se produce un efecto de sumación. Es decir, que si uno producía un efecto de

magnitud 3 y el otro de 2 la resultante final es un efecto de magnitud 5. Si los fármacos que producen una interacción de sinergia producen el mismo efecto por mecanismos de acción diferentes, el efecto final se potencia. Si uno produce un efecto de magnitud 2 y el otro de magnitud 3, la resultante final es un efecto de magnitud 6. El peligro que tienen las interacciones de sinergia, desde un punto de vista clínico, es que pueden dar lugar a manifestaciones tóxicas de uno o de los dos fármacos que intervienen en la interacción.

En las interacciones de antagonismo se produce una disminución del efecto de los fármacos. Desde el punto de vista clínico, el peligro es la ineficacia de uno o de los dos fármacos implicados en la interacción.

Atendiendo al conocimiento que se tenga sobre ellas, se pueden clasificar en: interacciones conocidas o desconocidas. Existe la sospecha colectiva de que las primeras son las menos y las segundas son las más numerosas pero debido a este desconocimiento la mayor parte de las veces pueden pasar desapercibidas. Dependiendo de las consecuencias que produzcan las interacciones pueden ser: beneficiosas, banales o perjudiciales.

En ocasiones pueden buscarse interacciones que potencien la acción de un fármaco mediante otro que produzca los mismos efectos, pero por distinto mecanismo de acción. Esta forma de actuar permite disminuir las dosis de cada uno de ellos y evitar efectos secundarios. Sería el típico ejemplo de una interacción beneficiosa. La mayor parte de las veces las interacciones suelen ser perjudiciales porque o producen efectos tóxicos o, si son antagónicas, pueden hacer caer el tratamiento farmacológico dentro de parámetros ineficaces.

También con base en su conocimiento las interacciones pueden clasificarse en pre-visibles o no pre-visibles.

Atendiendo a su naturaleza pueden clasificarse en interacciones: farmacodinámicas, farmacocinéticas o farmacéuticas.

Si se tiene en cuenta su repercusión clínica pueden ser: muy graves, graves, leves o sin trascendencia.

Atendiendo a su frecuencia de aparición pueden ser: muy frecuentes, frecuentes, de baja frecuencia o raras.

Como es lógico, muchas veces estas clasificaciones se imbrican y así las interacciones frecuentes o muy frecuentes son las más conocidas y, por lo tanto, son las más pre-visibles y además suelen tener pocas repercusiones clínicas porque se toman medidas previas frente a ellas.

ASPECTOS GENERALES

Determinados tipos de fármacos dan lugar con más frecuencia a la aparición de interacciones por lo que conviene tenerlos bajo sospecha siempre que se vayan a utilizar. En este sentido hay fármacos que producen la interacción y fármacos que son objeto de la interacción.

Por otra parte, los fármacos que son más susceptibles de sufrir una interacción son los que tienen un margen terapéutico muy estrecho. Es decir, los que sus dosis terapéuticas están muy próximas a las dosis tóxicas o ineficaces o los que pequeños cambios

en su concentración plasmática dan lugar a cambios importantes, desde el punto de vista clínico, de sus efectos.

También pertenecen a este apartado los fármacos que tienen alta afinidad por las proteínas plasmáticas, como es el caso de los antidiabéticos orales y los que utilizan vías de metabolización o de eliminación que pueden ser modificadas frecuentemente por otros fármacos.

■ INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

Las interacciones farmacodinámicas son las que se producen sobre el mecanismo de acción de un fármaco. Son extraordinariamente difíciles de clasificar dada la gran variedad de mecanismos de acción que existen y a que muchos fármacos pueden ejercer su efecto a través de varios mecanismos de acción. Esta gran diversidad conduce también a que su desconocimiento, salvo los casos muy claros, es importante. Existe la sospecha muy fundada de que se desconocen muchas más interacciones de este tipo de las que se conocen. Por lo tanto, la gran mayoría de las interacciones farmacodinámicas pueden encuadrarse dentro del concepto de inesperadas.

La mayor parte de las interacciones farmacodinámicas se manifiestan por una modificación en la respuesta del órgano efector.

Estas interacciones pueden producirse en: los receptores farmacológicos, en los procesos moleculares que se ponen en marcha tras la interacción del fármaco con el receptor o por la activación o depresión de los sistemas fisiológicos sobre los que actúan los fármacos que participan en la interacción.

Muchas de las interacciones farmacodinámicas se producen por interferencias en el mecanismo de acción en: sistemas de transmisión, canales de iones, regulación hormonal o regulación de la homeostasis. A continuación se citan algunos ejemplos que pueden ser demostrativos.

- a. Sistemas de transmisión. Por ejemplo en las sinapsis: noradrenérgicas, dopaminérgicas, serotoninérgicas, colinérgicas o gabaérgicas.

El ejemplo más típico de una interacción en la sinapsis noradrenérgica es el enmascaramiento que hacen los b-bloqueantes de la clínica producida por la hipoglucemia debida a dosis excesivas de insulina o de antidiabéticos orales. En realidad, lo que hacen estos fármacos es bloquear en los receptores adrenérgicos la sobrecarga catecolamínica que ha producido la hipoglucemia.

En la sinapsis dopaminérgica se manifiesta la interacción de vitamina B6 con L-Dopa, al incrementar la piridoxina la descarboxilación de la L-Dopa y por lo tanto reducir la cantidad de este fármaco que llega al sistema nervioso central (SNC).

En receptores serotoninérgicos el ejemplo más frecuente es el de la interacción de anfetaminas o del éxtasis que estimulan la salida de la serotonina mientras que la cocaína, dextrometorfano, petidina y los inhibidores selectivos de recaptación de la serotonina bloquean el transporte hacia la terminación nerviosa de la serotonina. La

asociación de dos componentes de cada uno de estos dos grupos puede dar lugar a un síndrome serotoninérgico.

En los receptores colinérgicos las interacciones más típicas son las que se producen con los bloqueantes de los receptores muscarínicos (atropina, carbamazepina, clorpromacina, imipramina, ipatropio) que dan lugar a efectos de sumación.

Los fármacos que actúan facilitando la transmisión gabaérgica como: benzodiazepinas, barbitúricos, anestésicos generales, gabapentina, progabide, vigabatrina y, probablemente, el alcohol. Interaccionan entre ellos potenciando su acción depresora sobre el SNC, con riesgo importante de depresión del centro respiratorio. El flumazenilo actúa como antagonista en los receptores de las benzodiazepinas y su administración puede provocar crisis convulsivas en pacientes epilépticos que estén siendo tratados con carbamazepina. Las quinolonas, b-lactámicos, flumazenilo, picrotoxina y algunos tipos de insecticidas bloquean la transmisión gabaérgica y pueden provocar estimulación excesiva del SNC produciendo, en caso extremo, convulsiones.

b. Canales de iones

Canales del Na. Los antiarrítmicos de clase I bloquean los canales del Na y la administración concomitante de dos antiarrítmicos con distintas propiedades, uno de clase Ia y otro de clase Ib pueden dar lugar a una interacción beneficiosa. Por ejemplo, mexiletina (clase Ib) y quinidina (clase Ia) utilizados en asociación son más eficaces que cada uno de ellos administrado por separado; además, se pueden utilizar en la asociación dosis más bajas y evitar así la aparición de reacciones adversas. La utilización conjunta de b-bloqueantes (clase II) con antagonistas del calcio como verapamil o diltiazem (clase IV) produce una potenciación de la depresión de la conducción AV debido a un efecto directo (el bloqueo de los canales del calcio en el sistema nodal) e indirecto el bloqueo de la actividad simpática producido por los b-bloqueantes.

Los canales de K son muy sensibles a los cambios de concentración de K en plasma y por ello la hipokaliemia que producen distintos tipos de diuréticos puede tener un efecto sinérgico con los antiarrítmicos de clase Ia y precipitar la aparición de una arritmia ventricular letal como es la «torsade de pointe». El mismo efecto sinérgico y con las mismas consecuencias lo puede producir la asociación de antiarrítmicos de la clase I y de la clase III o de cualquiera de ellos con fármacos que prolonguen la repolarización. El sinergismo de este tipo puede darse entre dos fármacos que prolonguen el espacio QT; por eso, no se pueden administrar conjuntamente mefloquina y halofantrina por más que la potenciación de su efecto terapéutico sea buena cosa.

c. Regulación hormonal

El efecto metabólico de los corticoides reduciendo el consumo de glucosa en tejidos periféricos produce una tendencia a la hiperglucemia que antagoniza el efecto de la insulina o de los antidiabéticos orales. Los mineralocorticoides con su efecto ahorrador de sodio agravan la hipokaliemia inducida por los diuréticos de asa o las tiazidas. Los corticoides pueden también antagonizar la respuesta inmune a las vacunas. Hay muchos fármacos que pueden producir interacciones en el metabolismo de la glucosa,

como es el caso ya citado de los b-bloqueantes o el de los salicilatos, que a dosis altas pueden disminuir la glucemia por producir un incremento en la secreción de insulina.

d. Regulación de la homeostasis

El flujo renal puede estar reducido por fármacos que inducen la pérdida de Na como son los diuréticos; en estas circunstancias los fármacos que reducen la síntesis de prostaglandinas, que tienen un papel importante en la regulación de la perfusión renal, pueden precipitar la aparición de una insuficiencia renal. Éste es el caso de los AINES, excepto el sulindaco que no reduce la síntesis de prostaciclina en el riñón.

Por un mecanismo similar los AINES, al inducir la retención de Na pueden disminuir la eficacia de prácticamente todos los fármacos antihipertensivos. En este sentido el piroxicam sería el más peligroso y el sulindaco y la aspirina los que menos interacción producen.

Todas las tiazidas y los diuréticos de asa aumentan la excreción renal de K dando lugar a hipokaliemia y, como ya se sabe, la disminución de K en sangre potencia la sensibilidad de la fibra miocárdica a los digitálicos y aumenta el riesgo de arritmias graves sobre todo durante el tratamiento con antiarrítmicos. La administración de suplementos de potasio o de diuréticos ahorradores de potasio junto con los fármacos que actúan sobre el eje renina-angiotensina, como los IECAs y los ARA II, tiene el riesgo de producir hiperpotasemia por interacción de mecanismos de acción.

■ INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Las interacciones farmacocinéticas son las que se producen sobre uno o varios de los procesos cinéticos de absorción, distribución, metabolización o eliminación.

Con este tipo de interacciones lo que sucede en último término es que se modifica la cantidad del fármaco que llega a ponerse en situación de actuar sobre el receptor. Cuando la cantidad de uno de los fármacos implicados en la interacción, que alcanza el receptor aumente se producirá una interacción de sinergia y cuando suceda lo contrario una interacción de antagonismo.

Describiremos los diferentes tipos de interacciones farmacocinéticas distribuyéndolas según el tipo de proceso que modifican.

- Interacciones de absorción

Pueden tener dos tipos de consecuencias:

- a. Modificación de la cantidad del fármaco que se absorbe. Puede ser aumentándola sobre lo que sucede en circunstancias normales, lo que equivaldría a un incremento de la dosis o reduciéndola lo que sería igual que el haber realizado una disminución de la dosis administrada.
- b. Modificación de la velocidad de absorción. Si la velocidad de absorción disminuye la consecuencia más inmediata es que se retrasa la aparición del efecto o que el

fármaco funcione como si se hubiera administrado en una formulación de liberación retardada y se prolongue la duración del efecto. También, puede ocurrir que el fármaco no llegue a alcanzar en plasma la concentración suficiente como para producir su efecto ya que los procesos de metabolización o eliminación pueden ser lo suficientemente rápidos como para ir eliminando prácticamente todo el fármaco que se está absorbiendo y así, aunque puedan aumentar algo las concentraciones plasmáticas, nunca llegan a ser lo suficientemente elevadas como para alcanzar el nivel de eficacia.

Es posible que la interacción produzca los dos efectos al mismo tiempo, es decir modificar la cantidad y la velocidad de la absorción.

Las interacciones de absorción más frecuentes son las que se producen en el aparato digestivo.

La cantidad de fármaco que se absorbe a través de la mucosa del aparato digestivo depende fundamentalmente de la cantidad de fármaco que se encuentra en forma no ionizada porque se produce, para la inmensa mayoría de los fármacos, a través de un proceso de difusión pasiva. Por tanto, el pH del medio donde se produzca la absorción juega un papel importante y sus modificaciones inducidas por la administración de otro fármaco concomitante se traducen en una alteración de la cantidad de fármaco absorbida. También depende del pH la solubilidad de los fármacos que es otro de los factores que influyen en la absorción. Un ejemplo, en este sentido, es que todos los fármacos que reducen la acidez gástrica dan lugar a una reducción en la absorción de ketoconazol que se solubiliza peor en un medio menos ácido.

La velocidad de vaciamiento gástrico o de la motilidad intestinal influye en otro aspecto fundamental de la absorción que es el tiempo que el fármaco permanece en contacto con la mucosa donde se produce la absorción. Por lo tanto, las modificaciones inducidas dependerán de donde se produzca la absorción de cada fármaco.

Los fármacos procinéticos, como la metoclopramida, aceleran el vaciamiento gástrico de forma que los fármacos que son absorbidos en el intestino, lo harán antes reduciendo así su tiempo de latencia y aumentando sus efectos; ya que, de esta manera, alcanzan concentraciones plasmáticas más elevadas. No se modifica la cantidad absorbida.

Los anticolinérgicos o los fármacos que tienen efecto anticolinérgico, que son muchos, reducen la motilidad gástrica y la motilidad intestinal al igual que los opioides. Esto hace que los fármacos estén más tiempo en contacto con la mucosa intestinal y si se absorben a este nivel, se puede incrementar considerablemente la cantidad que se absorbe.

Algunas sales de metales di y trivalentes (calcio, magnesio, aluminio, etcétera) pueden formar complejos difícilmente solubles con otros fármacos (tetraciclinas, quinolonas) que son prácticamente inabsorbibles y, por lo tanto, reducen tanto su absorción que los convierten en terapéuticamente ineficaces. Otro ejemplo muy claro son las resinas de intercambio iónico que no solamente bloquean la absorción de ácidos biliares, a través de la que ejercen su efecto terapéutico; sino que, también bloquean otras muchas sustancias algunas de ellas de margen terapéutico muy estrecho como es el caso de la digoxina y la warfarina.

Otra fuente de interacciones en el proceso de absorción que se lleva a cabo en el aparato digestivo son los alimentos. La administración conjunta de fármacos y alimentos puede dar lugar a modificaciones significativas en la tasa de absorción. La mayor parte de las veces se produce una disminución de la fracción absorbida pero también puede producirse lo contrario. Por ejemplo, los alimentos ricos en grasas pueden incrementar considerablemente la absorción de medicamentos lipófilos. La administración conjunta de alimentos ricos en calcio, como la leche, puede dar lugar a la formación de quelantes con algunos fármacos, como las tetraciclinas y reducir de una manera clínicamente significativa su absorción.

Algunos antibióticos pueden modificar la flora intestinal de manera que se reduzca sensiblemente la absorción de otros fármacos como las sales de hierro, entre otras.

- Interacciones de distribución

Son fundamentalmente las interacciones en la fijación de fármacos a las proteínas plasmáticas.

El número de puntos de unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas es limitado y la propia naturaleza de esta unión hace que fármacos distintos compartan los mismos sitios de fijación y puedan competir por ellos. Como consecuencia de ello, un fármaco puede ser desplazado de sus puntos de fijación por otro que tenga mayor afinidad o consiga una concentración mayor.

La consecuencia inmediata es el incremento de la fracción libre del primero con el consiguiente aumento de su efecto farmacológico.

Como es lógico, cuanto mayor sea la fijación del fármaco a las proteínas plasmáticas, mayor trascendencia tiene la interacción porque proporcionalmente se incrementa más la fracción libre. De hecho, este tipo de interacciones tiene importancia solamente para los fármacos que tienen más de un 90 por ciento de fijación proteica y además tienen un volumen de distribución pequeño.

El problema es que algunos de estos fármacos tienen un margen terapéutico estrecho y el incremento brusco de su fracción libre puede tener consecuencias clínicas. Por ejemplo, la warfarina se une a las proteínas plasmáticas en un 99% y, por lo tanto, su fracción libre es el 1%. Si otro fármaco produce un desplazamiento de únicamente el 3% de la fracción fijada, la concentración de la fracción libre pasa a ser del 4%; es decir, se multiplica por 4. No hace falta insistir mucho sobre las repercusiones que puede tener multiplicar por 4 el efecto de un anticoagulante.

Algo muy similar pasa con la tolbutamida que tiene una fijación del 96% o con la fenitoína cuya fijación a las proteínas es del 90%.

Este tipo de interacción puede producirse también por desplazamientos debidos a sustancias endógenas, como es el caso de algunos ácidos grasos libres que pueden desplazar al diazepam de su fijación a la albúmina incrementando así su efecto ansiolítico.

- Interacciones de metabolización

Tienen lugar fundamentalmente en los sistemas enzimáticos localizados en el hígado; que como ya se ha señalado, es el órgano más importante en la transformación química de los fármacos aunque ésta pueda tener lugar también en otros órganos.

El conjunto de las isoformas del citocromo P-450 (CYP) es el que desempeña un papel preponderante en la metabolización de los fármacos y, por ello, la mayor parte de las interacciones se producen por interferencias en su funcionamiento.

Una de las interacciones de metabolización se produce cuando dos o más fármacos utilizan la misma vía de metabolización. Cuando esta vía es saturable puede producirse un aumento de la concentración plasmática de uno de los dos fármacos porque no puede ser metabolizado en el tiempo que es habitual. El aumento de las concentraciones plasmáticas puede acompañarse de un incremento del efecto o de manifestaciones tóxicas, si su concentración supera el límite terapéutico.

Sin embargo, los dos tipos más frecuentes de interacción metabólica son los de inducción e inhibición enzimática.

La interacción de inducción enzimática se produce cuando uno de los fármacos incrementa la actividad enzimática, generalmente, porque se produce un incremento de la síntesis de la enzima responsable del metabolismo del otro fármaco. Esta estimulación incrementa el aclaramiento del fármaco cuya metabolización ha sido inducida y, por consiguiente, reduce sus concentraciones plasmáticas y su vida media de eliminación. Por lo general, la duración del proceso de inducción está relacionada con la vida media de eliminación del fármaco inductor. Por ejemplo, la inducción se prolonga durante más tiempo con inductores como el fenobarbital que tiene una vida media de eliminación larga y es más corta con rifampicina que tiene una eliminación mucho más rápida.

Las consecuencias clínicas de la inducción enzimática pueden ser de dos tipos. Por un lado, la duración del efecto del fármaco inducido si es que alcanza las concentraciones suficientes como para producir efectos, es más corta lo que obliga a replantearse el esquema posológico. Por otro lado, la producción de metabolitos es más rápida lo que puede llevar a la saturación del sistema encargado de su eliminación y, por lo tanto, a su acumulación en plasma que puede llegar a alcanzar concentraciones tóxicas.

Hay muchas sustancias y fármacos que son inductores del metabolismo. Entre los más conocidos figuran los siguientes: alcohol, sustancias producidas por la combustión de los cigarrillos, barbitúricos, carbamazepina, ciprofloxacino, clofibrato, corticoides, isoniacida, fenilbutazona, fenitoína, primidona, rifampicina, ritonavir y teofilina. La utilización de cualquiera de estas sustancias en un tratamiento combinado obliga a, por lo menos, plantearse la posibilidad de que pueda producirse una inducción metabólica del fármaco asociado.

Actualmente también conocemos de algunas interacciones, las isoformas del CYP que están implicadas en la inducción de metabolización.

Las interacciones de inhibición enzimática tienen un signo completamente contrario a las de inducción. Cuando se produce una interacción por inhibición disminuye el aclaramiento del fármaco cuya metabolización se inhibe y se prolonga su vida media de eliminación, lo que también obliga muchas veces a replantearse el esquema posológico. En estos casos, las consecuencias clínicas son de aumento del efecto del fármaco inhibido, prolongación de la duración del efecto y muchas veces incremento de su toxicidad. Si se mantiene el esquema posológico habitual se puede ir incremen-

tando la concentración plasmática paulatinamente hasta sobrepasar la concentración mínima tóxica con lo que las manifestaciones clínicas pueden tener diversos tipos de consecuencias pero casi nunca buenas.

Actualmente, se conocen en algunas interacciones de inhibición enzimática cuáles son las informas del CYP implicadas en este tipo de inhibición.

■ INTERACCIONES DE ELIMINACIÓN

Las interacciones de eliminación tienen lugar fundamentalmente en el riñón; órgano que tiene un papel fundamental en la eliminación de los fármacos y sus metabolitos.

A través de la filtración glomerular se elimina la fracción libre; por tanto, los fármacos que reducen el flujo renal podrían disminuir esta eliminación. De todas formas, este tipo de interacción no suele tener repercusiones clínicas.

En el túbulo renal, el proceso de reabsorción por difusión pasiva depende del grado de ionización de los fármacos que se encuentren en la luz tubular y, por lo tanto, los cambios en el pH de la orina facilitan o reducen la reabsorción tubular. También hay fármacos que pueden bloquear indirectamente la eliminación de otros, como es el caso de los diuréticos que al inhibir la reabsorción de sodio favorecen la retención de litio.

Respecto a la secreción tubular, algunas sustancias pueden bloquear la eliminación de los fármacos disminuyendo su aclaramiento renal y prolongando su vida media de eliminación. El ejemplo más clásico, en este sentido, es el bloqueo que hace el probenecid a la secreción tubular de penicilina. Algunos fármacos bloquean la proteína P transportadora y también bloquean la secreción tubular de otros. Amiodarona, quinidina y verapamil bloquean de esta forma la secreción tubular de digoxina incrementando de forma significativa su concentración plasmática que puede llegar a límites tóxicos.

■ INTERACCIONES FÍSICO-QUÍMICAS

Son más bien incompatibilidades físico-químicas y son las únicas en las que el paciente no tiene una participación directa en su producción; ya que, dependen de los componentes de la medicación que se le administra y, por lo tanto, su papel se limita, como mucho a sufrir las consecuencias.

Las interacciones más típicas de este apartado son las que se producen cuando se administran fármacos disueltos en soluciones de gran volumen por vía intravenosa. Las interacciones pueden producirse entre un fármaco y la solución o entre dos o más fármacos que se incluyan en la misma solución. Las interacciones de este tipo pueden ser físicas cuando se produce una incompatibilidad de solubilidad o de tipo químico cuando, por ejemplo, uno de los fármacos provoca un cambio de pH que pueda afectar al otro.

No es frecuente la utilización de este tipo de administraciones en Atención Primaria; pero, en todo caso conviene recordar que existen bastantes incompatibilidades de este tipo y que antes de realizar una mezcla hay que cerciorarse de que no va a pasar

nada. En todo caso, cualquier cambio en las características de la solución que se va a administrar o que ya se está administrando en el color, la presencia de precipitados o turbidez hace necesaria la inmediata suspensión de la administración. También hay que recordar que algunos fármacos se inactivan con la luz y conviene proteger la bolsa de infusión en este sentido.

Las interacciones de algunos fármacos con materiales plásticos son bastante desconocidas. Sabemos, por ejemplo, que la eliminación de rifampicina que se hace a través de las lágrimas puede alterar la transparencia de las lentes de contacto más flexibles.

Por último, hay interacciones que se producen entre los excipientes contenidos en una formulación medicamentosa y la sustancia activa que vehiculizan. Las farmacopeas son exhaustivas en este sentido y este tipo de interacciones ya se tienen en cuenta cuando se fabrica la formulación galénica correspondiente; pero, conviene saber que existen. Algunas veces pueden producirse interacciones entre los diversos principios activos que contiene una sola formulación. Estas interacciones son propias de formulaciones variopintas que contienen diversas sustancias como pueden ser, por ejemplo, algunos medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la gripe, el catarro común, etcétera.

■ TRASCENDENCIA CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES

La trascendencia clínica de las interacciones tiene dos vertientes muy bien definidas que son la producción de toxicidad o la ineficacia. Las consecuencias que estos dos hechos tienen sobre la evolución del paciente son muy difíciles de clasificar porque dependen de numerosos factores provenientes tanto del paciente como del fármaco causante de la interacción. En todo caso, la trascendencia de una interacción está estrechamente relacionada con la situación clínica del paciente y sus consecuencias serán lógicamente más trascendentales cuanto peor sea el estado del paciente. Otro factor a considerar, es el grado de toxicidad que puede tener un fármaco; a veces las manifestaciones tóxicas parecen que no tienen demasiada importancia pero en muchos casos son vitales por lo que no conviene quitarle importancia a ninguna de ellas.

Reacción Adversa a Medicamentos, cuyo acrónimo es RAM, es «cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas».

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) una RAM es «cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas».

El área de la farmacología que se dedica al estudio de las RAM es la farmacovigilancia.

De las definiciones anteriores se pueden extraer varias conclusiones. Una de ellas es que la ingesta de altas dosis de un medicamento, ya sea por motivos criminales (un intento de suicidio) o por simple error (olvido en personas mayores) no se considera una RAM a efectos de la farmacovigilancia. Sin embargo, sí se consideran a tales efectos los productos que se utilizan en las exploraciones médicas complementarias. Así, la

sustancia que se inyecta en vena para realizar un TAC con contraste se considerará un medicamento a efectos de farmacovigilancia. Igual consideración tienen las vacunas.

Esto es así de forma general, aunque en algunos países la legislación busca aumentar las garantías para el ciudadano ampliando el ámbito de las RAM. Así, en España la ley que regula la farmacovigilancia indica de forma explícita que el término RAM «incluye todas las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de medicamentos, incluyendo las causadas por el uso fuera de las condiciones autorizadas y las causadas por errores de medicación».

■ CONCEPTOS QUE PUEDEN CONFUNDIRSE CON RAM

Se debe distinguir dentro del concepto de RAM varios conceptos muy similares que a veces se utilizan inadecuadamente como sinónimos, tales como efecto secundario y efecto colateral. Ambos efectos aparecen como consecuencia de la acción del medicamento con su dosis terapéutica habitual (recuérdese que dependiendo de la dosis todo medicamento puede matar y muchos venenos pueden sanar) por lo que no estarían incluidos los efectos por dosificación inadecuada, pero presentan varias diferencias.

Los fármacos pueden producir al menos tres tipos de efectos:

1. Primario
2. Colateral
3. Secundario

El efecto primario se produce sobre los receptores específicamente buscados al diseñar el fármaco, esto es, aquellos que son sus «objetivos». Digamos que estamos tirando al blanco y le doy al centro: he ahí el efecto principal. Pero si le doy al blanco y atravieso la diana dándole a un transeúnte, tendré un efecto colateral. Si el transeúnte se cae en medio de la carretera y provoca un accidente, tendré un efecto secundario; en este caso, un efecto secundario a un efecto colateral siendo ambos una Reacción Adversa. Cuando le pego al transeúnte (habiendo atravesado la diana) el efecto colateral será un efecto colateral primario y el accidente será un efecto secundario.

En un efecto colateral, el fármaco produce un efecto sobre un receptor diferente del originalmente deseado como diana biológica.

Es obvio que el efecto colateral puede tener o no trascendencia clínica y que no siempre aumenta al incrementar la dosis del fármaco; pues, al igual que el efecto primario, depende de la cantidad de moléculas administradas (dosis) y de la cantidad de receptores sobre los que dichas moléculas pueden interactuar. Por ello, también en él puede producirse el fenómeno de tolerancia o la saturación de receptores (aunque se aumente la dosis, si no quedan receptores donde acoplarse, no aumenta el efecto).

El efecto secundario puede ser producido por dos tipos de efectos: 1. Por un efecto primordial o primario. 2. Por un efecto colateral.

En otras palabras, un efecto secundario es el que se produce como consecuencia del efecto primario o bien, por un efecto colateral. Al igual que ocurre con el efecto colateral, también el efecto secundario puede tener o no tener trascendencia clínica. Su

intensidad suele depender de la dosis y también puede presentarse tolerancia o haber saturación de receptores biológicos y, con ello, más dosis no implicar mayor efecto.

Es obvio que cuando el efecto colateral o el efecto secundario tienen una trascendencia clínica estamos hablando de una Reacción Adversa, un efecto (secundario o colateral) siempre indeseable.

Si se comparan a los fármacos con llaves y a los receptores o dianas biológicas con cerraduras: a) El efecto primario principal es la apertura o el cierre de la puerta que se desea abrir; b) El efecto colateral es que la misma llave pueda abrir, al mismo tiempo, otras cerraduras y por lo tanto otras puertas queden abiertas o cerradas; c) El efecto secundario es la consecuencia de que la puerta quede abierta o cerrada.

Por ello, ambos efectos (colateral y secundario) pueden ser beneficiosos o perjudiciales e intercambiables, dependiendo de sus consecuencias para la salud.

■ EJEMPLOS

A través de unos ejemplos se ilustrarán las diferencias señaladas.

Cuando se ingiere un antihistamínico para prevenir el mareo en un viaje; asociado al efecto primordial buscado (evitar el mareo) aparece somnolencia, como efecto colateral; lo cual, tendrá o no tendrá trascendencia clínica según las circunstancias (si es trascendente o no la tendencia a dormir). La somnolencia puede determinar un accidente y en ese caso se considera que tiene trascendencia clínica si el paciente va a conducir (y ese accidente será un efecto secundario del efecto colateral); pero si va a dormir y además suele padecer insomnio, es obvio que el mismo efecto colateral no sólo no tienen trascendencia clínica perjudicial, sino que es beneficioso: produce un «buen» efecto secundario. También el uso de antihistamínicos puede originar cefaleas en algunas personas, lo cual se considerará un efecto colateral, siempre con trascendencia clínica, pues la cefalea nunca es deseable. Si la cefalea provocara otro efecto (deseable o indeseable), la misma cefalea se convertiría en un efecto colateral primario y el siguiente efecto sería un efecto secundario (deseable o indeseable).

Otro ejemplo claro de un efecto secundario es la diarrea tras administrar un antibiótico por vía oral (siendo la destrucción de una bacteria extradigestiva el efecto primario que se busca) pues la diarrea es consecuencia indirecta, tras alterarse el equilibrio de la flora intestinal (esta alteración siendo el efecto colateral): el antibiótico (llave) no actúa sobre ninguna diana biológica (cerradura) del organismo que determine un aumento peristáltico —o una alteración hidroelectrolítica determinante del cuadro diarreico. Es, pues, una Reacción Adversa.

El embarazo posibilitado en una mujer fértil que toma anticonceptivos orales por la ingesta de antibióticos, es otro ejemplo. Debería ser conocido por toda la población, para así evitar embarazos indeseados, el que los antibióticos tomados por boca pueden disminuir la acción de las pastillas anticonceptivas. Eso ocurre porque la dosis efectiva de éstas es superior a la ingerida pues se reciclan por acción de la flora intestinal y, tras ser eliminadas por vía coledocal hacia el intestino, son reabsorbidas en parte. Si el antibiótico altera la flora saprofita intestinal se altera la reabsorción del anticonceptivo,

con lo que la cantidad resultante en sangre no es capaz de engañar a la hipófisis, se produce la ovulación y se posibilita, en su caso, el embarazo.

Los efectos colaterales y secundarios a veces se utilizan de forma consciente, para alcanzar los objetivos terapéuticos buscados.

Así, el minoxidil es un fármaco antihipertensivo que se suministra por vía oral o pro vía tópica (transdérmica). Cuando empezó a usarse (sólo por vía oral) se descubrió que en muchos pacientes originaba una hipertrichosis (o sea, un aumento del vello en todo el organismo) que también afectaba al cabello. Esto se consideró un efecto colateral y se aprovechó, utilizando el minoxidil disuelto en alcohol para aplicarlo directamente en la cabeza de personas que padecían algunos tipos concretos de alopecia (la alopecia androgénica por acción de la testosterona). Al utilizarlo durante un tiempo, se descubrió que si bien favorecía la salida de cabello, usado sobre la cabeza excesivamente, en algunos pacientes originaba una disminución de la tensión arterial, ya que es un producto antihipertensivo y pasa a la sangre a través de la piel. Esta hipotensión se consideró, entonces, un Reacción Adversa, un efecto colateral primordial e indeseado.

El distinguir estos conceptos es complejo, mal puede llamarse secundario al efecto colateral primordial sólo por no ser deseado y tantas veces se usan de forma inadecuada que a nivel de profano se consideran sinónimos.

Sin embargo, estas distinciones son muy importantes para la industria farmacéutica pues si se diseña un fármaco haciéndolo más específico (una «llave» más adecuada a la «cerradura» que se intenta abrir como efecto primordial) se aumentarán inexorablemente los efectos secundarios; pero, al mismo tiempo, se disminuirán los efectos colaterales que dependen de otra diana («cerradura») biológica.

Dicho de otra manera: los efectos colaterales su pueden soslayar mediante investigación, pero los efectos secundarios sólo se pueden contrarrestar.

CLASIFICACIÓN

Las RAM pueden clasificarse de diversos modos, según el punto de vista desde el que se enfoque el problema. Una de las clasificaciones más usadas, es de acuerdo al mecanismo de producción. Hay 4 tipos:

- TIPO A o farmacológica

Por lo general son acciones conocidas, guardan relación con la dosis, generalmente son predecibles, relativamente frecuentes y rara vez fatales.

- TIPO B o idiosincrática

Se divide por lo general, a dos grupos:

- Idiosincrasia verdadera

«Idiosincrasia» procede del griego ideos, propio y sincrasia, constitución.

Se produce por causas genéticas, cuando hay una divergencia respecto a lo que se considera «normal» por ser estadísticamente mayoritario en nuestra especie.

La más estudiada es el déficit de una enzima denominada glucosa-6-fosfato deshidrogenasa que determina la sensibilidad a la primaquina (25% de los sardos y sólo el 1% de los micronesios).

Otros ejemplos son la acetilación lenta de la isoniacida que puede aumentar la incidencia de polineuritis, la incapacidad para desalquilar la acetofenetidina o para hidroxilar la difenilhidantoina, etcétera.

- Idiosincrasia adquirida o alergia

Las reacciones o alteraciones no guardan relación con la dosis, son impredecibles e infrecuentes pero pueden poner en peligro la vida del paciente. Los medicamentos de gran tamaño (polipéptidos, por ejemplo) pueden actuar como antígenos en el organismo. Los de pequeño tamaño actuarían como haptenos al unirse a las proteínas plasmáticas.

- TIPO C o efectos a largo plazo

Son aquellas RAM que pueden ser debidas a mecanismos adaptativos, como la tolerancia farmacocinética o farmacodinámica. Es el caso de la discinesia tardía por neurolepticos. También se puede incluir el fenómeno de rebote, que puede aparecer al suspender algún tratamiento, como son las crisis hipertensivas al retirar bruscamente un tratamiento hipotensor.

- TIPO D o efectos de latencia larga

Aparecen después de haber suspendido el tratamiento, meses e incluso años. Se incluyen los trastornos de la fertilidad, la teratogenia y la carcinogénesis.

■ CUMPLIMIENTO DE LA PRESCRIPCIÓN MÉDICA

El incumplimiento de la prescripción médica por parte de los pacientes es un problema presente durante muchos años y ha venido en aumento. Aproximadamente, un tercio de los pacientes completan su medicación (más de un 80%); otro tercio, sólo la terminan entre un 50% y un 80%; mientras que aproximadamente el tercio restante, no llega a completar su prescripción en un 50%. Este último grupo no recibe el más mínimo beneficio de su medicación; de hecho, para el caso de las estatinas, sólo los pacientes que completan su tratamiento por encima del 80% tienen un riesgo significativamente inferior de sufrir un problema cardíaco.

Las principales causas del incumplimiento son las siguientes: olvido en las tomas, preocupación por los efectos secundarios y creencia de ineficacia del producto al no ver palpablemente mejoras en su enfermedad. Así mismo, otros factores menos frecuentes son la mejora de los síntomas, ahorro económico, dolores e interferencias de la medicación con el ejercicio de otras actividades.

Varias son las consecuencias negativas del incumplimiento en el tratamiento farmacológico:

- La salud del paciente no se ve mejorada al no completarse el tratamiento correcto de la medicación. Esto genera en un futuro complicaciones más graves que conllevan procesos médicos más severos.
- El incumplimiento de la prescripción médica es la causa de la resistencia de bacterias a los antibióticos y tolerancia a otros medicamentos. Esta última promueve el abandono de la medicación o el aumento de las dosis que conlleva a la farmacodependencia.
- La sociedad también se ve perjudicada en varios aspectos. El incumplimiento genera resistencia a los fármacos, desperdicio de recursos asistenciales y mayor gasto sanitario al derivar en procesos asistenciales más complejos y caros.

■ LA FARMACOLOGÍA EN LA PROMOCIÓN DE LA SALUD

El proceso de capacitación de las personas por el cual éstas pueden mejorar su salud, es decir, la Promoción de la Salud, consiste en controlar los factores determinantes de la salud para que produzcan así un beneficio máximo en la población y cuya meta final es «prolongar las expectativas de salud y reducir las diferencias en ese sentido entre países y grupos».

Entre los requisitos para la salud se encuentra la educación. Así, todo conocimiento referente a la base científica en la que se sustenta el empleo de fármacos redundará necesariamente en el mejoramiento de la calidad de vida de las personas.

En este contexto, conocer la manera en la que las sustancias químicas ejercen sus efectos hará comprender mejor el modo de acción de los nutrientes, toxinas, contaminantes ambientales y medicamentos. Por ello, conocer las razones por las cuales una sustancia química puede mejorar o restablecer la salud, aliviar el dolor, producir diarrea o urticaria, favorecer la digestión y aún poner en riesgo la vida, las personas pueden ejercer un mayor control sobre los alimentos que consumen, los fármacos que ingieren, los cosméticos que usan y los contaminantes a los que están expuestos.

Con estas herramientas pueden, a su vez, comprender la razón de seguir fielmente las prescripciones médicas para evitar la resistencia a los antibióticos, la aparición de efectos adversos, el desarrollo de tolerancia a los fármacos, entre otros. De tal manera que el estudiante de Promoción de la Salud, a quién está dirigida esta asignatura, y en posesión de estos conocimientos, puede crear estrategias para incidir sobre la salud de una manera más integral y eficaz, pues la resistencia a los antibióticos y a otros medicamentos de uso común, así como el abuso de fármacos psicoactivos, amenazan salud y bienestar de las comunidades.

Resulta, pues, necesario que el estudiante de Promoción de la Salud, adquiera los conocimientos básicos de los principios científicos en que se sustenta la Farmacología. Ya que, acceder a la educación y a la información en materia de Farmacología, es un elemento esencial que puede lograr una participación informada de las comunidades en el mantenimiento de la salud.

La trascendencia de lo anterior radica en que prosperidad económica, bienestar social y estabilidad sociopolítica de los pueblos, dependen en buena medida de la salud de su población. En este contexto, el papel del promotor de la salud es el de incrementar la conciencia de las comunidades respecto del uso racional de los medicamentos, y así contribuir a promover estilos de vida saludables. Esto se logrará, pues, estableciendo relaciones entre la Farmacología con la nutrición, la toxicología, el saneamiento ambiental y la fisiología humana.

BIBLIOGRAFÍA

- ARONSON P., *El sistema cardiovascular en esquemas*; (2ª ed.) CTM, Servicios Bibliográficos S.A., 2001.
- ARMIJO J. y Mediavilla A., *Farmacología Humana*; (6ª ed.) Elsevier, 2013.
- AZANZA J. R., G-Quetglas E. y Sadaba B. *Farmacología Clínica para profesionales de la salud*; Eunate Pamplona, 2004.
- BAÑOS J. E. y Farré M., *Principios de Farmacología Clínica*; Masson, 2002.
- BARRER R., *Neurociencias en esquemas*; (6ª ed.) CTM, Servicios Bibliográficos S. A., 2001.
- BERTRAM G., Katzung B., *BASIC and Clinical Pharmacology*; (14ª ed.) Mc Graw Hill, 2017.
- BRENNER G. y Stevens C., *Farmacología Básica*; (5ª ed.) Elsevier, 2019.
- BRUNTON L., Parker K., Blumenthal D. y Buxton I., *Manual de Farmacología y Terapéutica*; McGraw-Hill, 2009.
- BRUNTON L., *Goodman and Gilman, Las Base de la Farmacología de la Terapéutica*; (13ª ed.) Mc Graw Hill, 2019.
- DAWSON J. *Lo esencial en farmacología*; (2ª ed.) Elsevier, España, 2003.
- DICCIONARIO DE MEDICINA OCÉANO MOSBY*, (4ª ed.) Barcelona: Océano Grupo Editorial, 1999.
- DOMENECH J., Martínez J. y Plá J.M., *Biofarmacia y Farmacocinética; Volumen I: Farmacocinética. Síntesis*, 1997.
- DOMENECH J., Martínez J. y Plá, J.M., *Biofarmacia y Farmacocinética; Volumen II: Biofarmacia. Síntesis*, 1998.
- FERNÁNDEZ A. y Ruiz M., *Fundamentos de Farmacología Básica y Clínica*, Ramón Areces, 2005.
- FERNÁNDEZ L. Velázquez, *Farmacología básica y clínica*, (18ª ed.) Panamericana, 2010.
- FERNÁNDEZ L. Velázquez, *Manual de Farmacología Básica y Clínica*, Panamericana, 2012.
- FLÓREZ J., Armijo J.A. y Mediavilla A., *Farmacología Humana*, (5ª ed.), Masson-Salvat, 2008.
- GOODMAN L. y Gilman A., *Bases farmacológicas de la terapéutica*, (11ª ed.) McGraw-Hill Interamericana, 2006.
- GOLAN D., Armstrong E. y Armstrong A., *Farmacología*, (4ª ed.) Wolters Kluwer, 2019.
- HARVEY A. y Whalen K., *Farmacología*, (7ª ed.) Wolters Kluwer, 2019.
- KALANT H. y Roschlau W. *Principios de Farmacología médica*, (6ª ed.) Oxford University Press, México, 2003.
- KATZUNG B., Masters S. y Trevor A., *Farmacología básica y clínica*, (11ª ed.) McGraw-Hill, México, 2010.
- LÉPORI L., *Miniatlas Sistema Nervioso*, CLYNA, 2006.
- LÓPEZ A., Moreno L. y Vilagrasa V., *Manual de Farmacología. Guía para el uso racional del medicamento*; Elsevier, 2006.
- LORENZO P., Moreno A., Leza J.C., Lizasoain I. y Moro M. A., *Farmacología básica y clínica*, (17ª ed.) Panamericana, 2005.
- MANUAL MERK DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO*, (10ª ed.) Harcourt, 1999.
- MASHKOVSKI M. D. *Medicamentos: Manual de Farmacoterapia para médicos*, (2 Tomos). (10ª ed.) Ed. Belarus, 1990.
- MOORE K. L., Dalley A. F y Agur A. M. R., *Anatomía con orientación clínica*; Panamericana, México, 1993.
- MOSQUERA J. M. y Galdós P., *Farmacología para enfermería*, (3ª ed.) McGraw-Hill Interamericana, Madrid, 2001.

- MYCEK M. J., Harvey R. A. y Champe P. C. *Farmacología*. (2ª ed.) Ed. McGraw-Hill Interamericana, México, 2004.
- NEAL M.J., *Farmacología médica en esquemas*; (4ª ed.) CTM. Servicios Bibliográficos, 2003.
- OLSON J., *Clinical Pharmacology Made Ridiculously Simple*, (2a ed.) MedMaster, 2001.
- PAGE, Curtis, Sutter, Walker y Hoffman, *Farmacología Integrada*, Harcourt Brace, 1998.
- PLAYFAIR, J.H.L., *Inmunología en esquemas*, (6ª ed.) CTM. Servicios Bibliográficos, 1998.
- PR Vademecum*, (13ª ed.) E.C.S.A., Argentina, 2006.
- RAFFA R., Rawls S. y Portyansky E. Netter, *Farmacología ilustrada*, Elsevier Masson, 2008.
- RANG H.P., Dale M.M. y Ritter J. M., *Farmacología*, Harcourt/Churchill Livingstone, 2004.
- RIAZENOV V. V., *Farmacología*, Medicina, Moscú, 1984.
- ROBBINS S. L., *Patología estructural y funcional*, Interamericana, 1998.
- SALAZAR M., *Tratado de Psicofarmacología: bases y aplicación clínica*, Panamericana, 2005.
- TAYLOR M. y Reide P., *Lo esencial en Farmacología*, Harcourt Brace, 1999.
- VOGEL, W.H., *Drug Discovery and Evaluation*, Vogel, M. Springer, 2006.

SUMARIO

Unidad I. Farmacología general	5
Capítulo I. Introducción a la farmacología	7
¿Qué es la farmacología?	7
Ramas de la farmacología	8
Clasificación de los fármacos	8
Nomenclatura de los fármacos	9
¿Qué estudia la farmacocinética?	9
Vías de administración	10
Elección de la vía de administración	11
Capítulo II. Farmacocinética	13
Liberación de los fármacos de su forma farmacéutica	13
Absorción de los fármacos	13
Mecanismos y factores que regulan la absorción	13
Barreras tisulares que dificultan o cierran el paso del fármaco	15
Biodisponibilidad de los fármacos	16
Distribución de los fármacos	18
Factores de los que depende la llegada del fármaco al líquido intersticial y a las células	18
Factores que determinan la distribución de los fármacos	19
Metabolismo de fármacos	20
Factores que alteran el metabolismo del fármaco	23
Excreción de los fármacos	24
Capítulo III. Farmacodinámica	27
Acciones de los fármacos	27
Blancos o sitios de fijación del fármaco	27
Tipos de receptores y mecanismos de señalamiento (activación)	28
Interacciones fármaco-receptor	33
Curva de dosis-respuesta	34
Interacciones farmacológicas	37
Unidad II. Farmacología especial	41
Capítulo IV. Sistema nervioso periférico	43
El sistema nervioso	43
Sistema nervioso periférico	44

Fármacos que aumentan la transmisión tisular	47
Fármacos que disminuyen la transmisión neuromuscular	48
Sistema nervioso autónomo	49
Sistema nervioso parasimpático	50
Neurotransmisión en las neuronas colinérgicas del sistema nervioso parasimpático	50
Fármacos que aumentan la transmisión colinérgica parasimpática	51
Fármacos que disminuyen la transmisión colinérgica parasimpática	51
Receptores muscarínicos	52
Fármacos con actividad parasimpática (parasimpatomiméticos)	52
Sistema nervioso simpático	54
Receptores adrenérgicos	56
Capítulo V. Sistema nervioso central	59
Generalidades	59
Ganglios basales	59
Relación anatomofuncional de la sustancia negra y el cuerpo estriado	59
Enfermedad de parkinson y parkinsonismo	60
Enfermedad de alzheimer	63
Ansiedad y trastornos del sueño	64
Fármacos ansiolíticos, hipnóticos y anestésicos	64
Benzodiazepinas	65
Barbitúricos	65
Fármacos no benzodiazepínicos que actúan sobre los receptores GABA	66
Fármacos ansiolíticos e hipnóticos que actúan sobre el sistema serotoninérgico y noradrenérgico	66
Epilepsia y anticonvulsivantes	67
Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)	70
Trastornos psicóticos	72
Sustancias de abuso (drogas)	75
El etanol	81
Capítulo VI. Inflamación	83
Eicosanoides (metabolitos del ácido araquidónico)	83
Fármacos antiinflamatorios	84
Fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE)	85
Fármacos antiinflamatorios esteroides (glucocorticoides y derivados)	86

Capítulo VII. Fármacos antibacterianos (antibióticos)	89
Clasificación de los antibióticos	89
Antibióticos de acuerdo a su mecanismo de acción en la célula bacteriana	90
Inhibidores de la síntesis de folatos	93
Inhibidores de la reducción de folatos	94
Inhibidores de la síntesis y reducción de folatos	94
Inhibidores de la síntesis proteica	95
Resistencia bacteriana	98
Unidad III. Toxicología	101
Capítulo VIII. Introducción a la toxicología	103
Mecanismos de acción de toxicidad	103
Relaciones cuantitativas dosis - respuesta	104
Factores de riesgo que modifican la toxicidad	105
Enfermedades	105
Interacciones farmacológicas	105
La edad	105
Nutrición	106
Variabilidad genética	106
Toxicología predictiva	106
Capítulo IX. Interacción del organismo humano con fármacos y contaminantes (del aire, insecticidas y solventes)	107
Toxicología de fármacos	107
Toxicología de contaminantes del aire	108
Toxicología de solventes	114
Capítulo X. Terapéutica de envenenamientos con antídotos	119
Principios al mínimo la absorción sistemática del tóxico	119
Unidad IV. Uso racional de medicamentos	123
Capítulo XI. Riesgos de la automedicación y de la polifarmacia, las interacciones medicamentosas y los efectos adversos. Cumplimiento de la prescripción médica. La farmacología en la promoción de la salud.	125
Riesgos de la automedicación	125
Riesgos de la polifarmacia	126
Las interacciones medicamentosas y los efectos adversos	127
Interacciones farmacodinámicas	130
Interacciones farmacocinéticas	132

Interacciones de eliminación	136
Interacciones físico-químicas	136
Trascendencia clínica de las interacciones	137
Conceptos que pueden confundirse con RAM	138
Ejemplos	139
Cumplimiento de la prescripción médica	141
La farmacología en la promoción de la salud	142
Bibliografía	145
Sumario	147

Farmacología para promotores de la salud,
se terminó de imprimir en diciembre de 2021,
en los talleres de la
Universidad Autónoma de la Ciudad de México,
San Lorenzo, 290, col. Del Valle, alc. Benito Juárez,
C.P. 03100, Ciudad de México.
El tiraje fue de 1000 ejemplares.
Cuidado de la edición: Ángeles Godínez Guevara
Diseño editorial: Sergio Cortés Becerril

El objetivo de este texto es facilitar el conocimiento de las bases de la Farmacología en un lenguaje sencillo y fácil de entender para los estudiantes de Promoción de la Salud de la UACM y de otras carreras afines como Educación para la Salud. Los textos de Farmacología existentes en la actualidad están enfocados a las carreras de Farmacia y Medicina, con contenidos más profundos en el campo de la farmacología y además en un lenguaje más complejo que requieren los médicos y farmacéuticos para su actividad profesional. En esta obra se presentan los contenidos necesarios de la Farmacología General y Farmacología Especial que le ayudarán al estudiante de Promoción de la Salud al estudio y la comprensión de la Farmacología. El elaborar este tipo de textos servirá a la comunidad universitaria para formar su propio acervo bibliográfico que abastezca las necesidades de sus estudiantes.



ERNESTO RANGEL SÁNCHEZ. Realizó la licenciatura en Farmacia en el Instituto Estatal Farmacéutico de Járkov de la URSS (1984-1990) al igual que la Maestría en Ciencias de la Farmacia en el mismo Instituto (1989-1990). El Doctorado en Ciencias Farmacéuticas (PhD), le fue otorgado por la Comisión Suprema de Atestación. Estudios realizados en la Academia Nacional Farmacéutica de Ucrania (Síntesis y Actividad Biológica de los Derivados del Ácido Malónico) en Járkov, Ucrania (1990-1994). Asimismo cuenta con la licenciatura en el Idioma Ruso por el Instituto Estatal Farmacéutico de Járkov de la URSS (Academia de Idioma Ruso). (1984-1990).

Ha sido profesor de Asignatura de Química Farmacéutica en la Academia Nacional Farmacéutica de Ucrania, (1991-1994) y encargado responsable del laboratorio de Química Farmacéutica del la Academia Nacional Farmacéutica de Ucrania. Járkov, Ucrania (1995-1999).

Actualmente es profesor-investigador de la UACM, Profesor Titular de las materias de Cuerpo Humano II y Farmacología en el Plantel Centro Histórico.

UACM

Universidad Autónoma
de la Ciudad de México

Nada humano me es ajeno

Biblioteca
BE
del
Estudiante

