

SEGUNDA CATEDRA DE FARMACOLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA, UBA

PROGRAMA DE FARMACOLOGIA I

Aplicable al curso a cargo del Dr. Pedro Politi

NOTA: El presente programa es un listado con valor de ORIENTACION para facilitar la organización del estudio por parte de los alumnos. Representa solamente la visión profesional del Profesor Adjunto a cargo del curso, y no implica en modo alguno un aval institucional sobre sus contenidos y afirmaciones, ni por la Segunda Cátedra, ni por la Facultad de Medicina o la UBA.

El material EXIGIBLE en examen está compuesto por la suma de:

1. el contenido de las clases,
2. el contenido de la bibliografía recomendada (Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Edición original y sus traducciones al castellano),
3. los temas del presente programa, que se consideran tarea de lectura y elaboración individual..

Los docentes estamos disponibles para aclarar las dudas que surjan de la lectura y estudio de este temario.

PROGRAMA ANALITICO DE FARMACOLOGIA I.
Parte I: Farmacología General

Unidad 1. Introducción. Principios generales

Concepto de droga, fármaco, medicamento, especialidad medicinal. Analogías y diferencias entre: medicamento, alimento, alimento fortificado, suplemento dietario, alimento funcional, nutraceutico. Medicamento versus veneno: qué hace la diferencia? Placebo y nocebo. Efectos placebo y nocebo.

Medicamentos: Nombre químico, farmacológico (genérico), nombre comercial. Producto original y genérico. Historia de la Farmacología, en la Argentina y en el mundo. Areas de la Farmacología. Instituciones dedicadas a la Farmacología. Fuentes de información independiente. Bases de datos. Estrategias de búsqueda de información independiente en Internet. Análisis crítico de la información.

Lectura crítica de un artículo de ciencia básica y de un ensayo clínico.. Qué hay detrás de un nombre y de una marca de medicamento? Uso y abuso de medicamentos: "la Patria pastillera" (D. Braceres).

Unidad 2. Farmacocinética

Pasaje de drogas a través de membranas biológicas. Mecanismos: difusión simple, difusión facilitada, transporte activo, pinocitosis/endocitosis, ultrafiltración. Propiedades de cada mecanismo. Similitudes y diferencias con el transporte de sustancias endógenas. Factores que modifican el pasaje (estructura química, carácter ácido o básico, polaridad, liposolubilidad, peso molecular, existencia o no de mecanismos especializados de transporte, pH del medio, fracción de droga no ligada, etc).

Ionización de drogas, pKa, concepto, ecuaciones fundamentales. Disgregación-dispersión, disolución, absorción. Concepto de absorción. Aplicación: técnicas de disolución de formas farmacéuticas "in vitro".

Vías de administración y vías de absorción. Tiempo de tránsito digestivo, flujo local como factores modificadores de la absorción. Preparados de depósito. Situaciones en que la absorción es superior por vía oral respecto de la vía parenteral (sc. o im). situaciones asociadas con pobre absorción. Tiempo de disolución. Biodisponibilidad.

Bioequivalencia. Equivalente terapéutico.

Distribución de drogas. Barrera hematoencefálica: componentes propuestos, aspectos funcionales, relevancia práctica. Pasaje de drogas a la circulación fetal. Principios de la aplicación tópica de drogas. Administración transdérmica. Sistemas de liberación sostenida o controlada. Adsorción. Posibilidades de interferencia con la absorción de drogas. Modificaciones de la distribución de drogas debidas a cambios fisiológicos, patológicos, o inducidos por otras drogas. Ligadura proteica: mecanismos, tipos, influencia del carácter ácido o básico de la droga. Proteínas de transporte especializado. Droga libre vs. droga ligada: implicancias farmacológicas y terapéuticas. Niveles plasmáticos.

Conceptos fundamentales para su correcta interpretación. Conceptos someros sobre metodología empleada para la determinación de niveles plasmáticos de drogas (ej. HPLC, cromatografía líquida de alta presión). Metabolismo de drogas. Prodroga. Bioactivación y bioinactivación. Reacciones biosintéticas y no biosintéticas. Conjugación, Oxido-reducción, hidrólisis. Reacciones enzimáticas y no enzimáticas. Metabolismo microsomal y no-microsomal. Estímulo enzimático vs. inducción enzimática. Similitudes y diferencias entre biotransformación de drogas, otros xenobióticos, y sustancias endógenas. Diferencias entre biotransformación de drogas y estabilidad química. Incompatibilidad. Cinéticas de eliminación. Fases alfa, beta y gamma. Cinéticas de eliminación de orden cero y de orden uno. Cinética dosis-dependiente o no-lineal. Vida media plasmática. Volumen aparente de distribución. Depuración o clearance de drogas. Constante de eliminación. Excreción de drogas. Mecanismos. Excreción renal y no-renal. Circulación enterohepática de drogas. Excreción fecal, salival y por la leche materna. Pasaje de drogas a secreciones genitales. Reabsorción tubular renal de drogas, y ejemplos de interferencia con la misma. Modelos cinéticos. Compartimientos. Modelos de uno o más compartimientos. Conceptos: volumen de distribución, vida media, depuración (clearance), ligadura proteica, reservorio, constante de eliminación, coeficiente de partición lípido-agua.

Sub-unidad: Farmacogenómica

Determinantes genéticos de la respuesta a fármacos. Genes, enzimas, transportadores, receptores y otros blancos moleculares. Somero panorama de métodos de exploración del genoma a los fines del estudio farmacogenómico. Farmacogenómica y farmacogenética: diferencia y similitud conceptual. Polimorfismos y mutaciones – relevancia farmacogenética. Polimorfismos de enzimas detoxificadoras de drogas: TPMT (tiopurina metil-transferasa) para azatioprina y mercaptopurina; UGT 1 A 1 (glucuronil-transferasa) para el citotóxico antitumoral, irinotecan; MTHFR y TS (metilen-tetrahidrofolato y timidilato sintasa) para antifolatos y fluoropirimidinas y otros antitumorales; DPD (dihidro-piridín-dehidrogenasa) para fluorouracilo y capecitabina; CYP 2 C 9 para anticoagulantes orales, entre otros; VKROC para warfarina; etcétera. Polimorfismos en genes codificadores de blancos moleculares: EGFR (receptor al factor de crecimiento epidérmico) y erlotinib Polimorfismos en genes de enzimas reparadoras de daño celular: ERCC1 (enzima reparadora del daño al ADN causado por antitumorales, especialmente, derivados de platino). Otros ejemplos relevantes. Tests farmacogenéticos aprobados e incorporados al prospecto de drogas actualmente disponibles.

Unidad 3. Farmacodinamia

Estudio de los efectos de drogas. Respuestas: graduales y cuantales. Curvas dosis-respuesta. Elementos y características. Eficacia, potencia, pendiente, variabilidad biológica, forma de la curva. Agonistas plenos, agonistas parciales, antagonistas. Concepto de agonista-antagonista. Concepto de agonista inverso. Interacciones: Antagonismo competitivo y no competitivo. Antagonismo fisiológico y farmacológico. Dualismo competitivo (interacción entre un agonista pleno y un agonista parcial) Acciones y efectos de drogas. Niveles de acción. Mecanismos de acción. Mecanismos de resistencia a los fármacos. Drogas de acción inespecífica vs. drogas de acción específica. Receptores. Concepto, localizaciones subcelulares. Familias de receptores. Receptores vinculados a canales iónicos. Receptores-canales iónicos. Métodos de estudio de receptores: estudios con radioligandos (radioautografía, ensayos de ligadura o "binding"), purificación y electroforesis, estudio de respuestas a agonistas y antagonistas, estudios de biología molecular, clonado del receptor, identificación del gen o genes que codifican al receptor. Teorías sobre la interacción droga-receptor (aspectos conceptuales). Regulación de receptores, homóloga y heteróloga. Regulación en más ("up-regulation") y en menos ("down regulation"). Aspectos farmacogenómicos de la respuesta a drogas (ver sub-unidad de Farmacocinética).

Unidad 4. Toxicología

Reacciones adversas a drogas. Establecimiento de la relación causa-efecto para la presunta reacción adversa. Escalas de severidad de reacciones adversas. Necesidad médica, imperativo ético y requerimiento regulatorio de comunicar las reacciones adversas a drogas. Farmacovigilancia. Sistema Nacional de Farmacovigilancia: mecanismo de operación, elementos valiosos y debilidades aparentes. Estudio de toxicidad preclínica: toxicidad aguda, subaguda y crónica. Metodologías de estudio in vitro e in vivo. Especies animales utilizadas. El concepto del "reactivo biológico" de una droga. Su análisis en la perspectiva de la ciencia biomédica actual. Principios de protección de los animales de experimentación. Estrategias para minimizar el uso de animales. Dosis letal 50 (DL50), índice terapéutico. Estudios para evaluar mutagénesis, teratogénesis y carcinogénesis.

Reacciones adversas: dosis-dependientes y dosis-independientes. Limitaciones y ventajas del concepto anterior. Mecanismos de toxicidad. Radicales libres: definición y concepto. Mecanismos de generación y detoxificación de radicales libres inducidos por drogas. Implicancias médicas. Métodos de detección de radicales libres. Reacciones de hipersensibilidad a drogas. Mecanismos. Farmacodependencia. Concepto. Elementos de la farmacodependencia: conducta buscadora de recompensa (ej. euforia), tolerancia, dependencia psíquica, dependencia física, síndrome de abstinencia. Repercusión social. Sinopsis de medidas de prevención y rehabilitación.

Unidad 5. Farmacología Clínica

Concepto. Fases de la Farmacología Clínica: 0, I, II, III y IV. Evaluación preclínica necesaria antes de iniciar la etapa clínica. Definición de "ensayo clínico". Rol de los ensayos clínicos en el progreso de la medicina. Ventajas y limitaciones de los ensayos clínicos, en particular de los ensayos aleatorizados (randomizados). Aspectos médico-científicos

Fase I: objetivos del ensayo, individuos que toman parte de él (cuándo son voluntarios sanos, cuándo son pacientes). Equipo profesional y ambiente institucional correcto para llevar a cabo un ensayo en fase I. Información exigible de un correcto ensayo en fase I: farmacocinética, dosis, dosis máxima tolerada, dosis recomendada para futuros estudios en fase II, toxicidad. Determinación de la dosis inicial para la fase I. Criterios de inclusión y exclusión de pacientes. Escala de toxicidad. Aspectos éticos. Aspectos regulatorios, en nuestro país y en el exterior. Número de individuos enrolados (rango), duración estimativa de un ensayo de fase I. Principios de escalamiento de dosis. Alternativas: escalamiento de dosis guiado farmacológicamente. Monitoreo bioquímico (farmacodinámico) en fase I. Características especiales de ensayos de fase I en cáncer y SIDA

Ensayos en fase II: objetivos, individuos que toman parte en ellos (pacientes). Determinación de la patología a tratar. El ensayo en fase II randomizado: situaciones en que resulta recomendable. Ensayo de fase II en dos etapas: aspectos estadísticos, científicos y éticos. Número de pacientes necesarios. Información exigible de un correcto ensayo en fase II.

Ensayos en fase III: objetivos, individuos que toman parte en ellos. Información exigible de un correcto ensayo en fase III. Estratificación, randomización, uso de placebo. Técnica del "doble dummy". Cantidad de pacientes necesaria: Consideraciones sobre el nivel alfa a seleccionar, y sobre el nivel beta. Poder estadístico. Magnitud de la diferencia a detectar. Implicancias de un bajo poder estadístico. Estudio multicéntrico: justificación, ventajas y desventajas. Monitoreo del ensayo. Normas de buena práctica clínica ("Good Clinical Practice" o GCP). Criterios para detener tempranamente un ensayo clínico. Análisis de los resultados: implicancias de una "p no significativa". Consecuencias del análisis reiterado sobre el valor de alfa. Corrección de Bonferroni.

Ensayos en fase IV: su rol y objetivos. Ejemplos de estudios en fase IV que hayan brindado una contribución médica valiosa. Detección de efectos adversos. Farmacovigilancia, en el país y en el exterior. Ensayos y pseudo-ensayos clínicos: ciencia versus marketing o distribución ilegal de muestras. El caso de los psicofármacos.

Aspectos regulatorios. Ley de medicamentos de 1963. Disposición 3916/85 sobre ensayos clínicos. Alcances, fases incluidas (I a IV), contenido fundamental, requisitos para autorización de un ensayo clínico. Comité de Ética: objetivos, rol, composición, funciones. Declaraciones sobre investigación clínica: Nuremberg, Helsinki (Asociación Médica Mundial). Protección de los sujetos de investigación clínica: Belmont Report, Helsinki, Comunidad Económica Europea. Rol del Comité de Investigación institucional.

Uso compasivo de fármacos: principios involucrados, aspectos regulatorios.

Unidad 6. Prescripción y aspectos regulatorios

Principios generales. Consideraciones previas a la prescripción de fármacos. Aspectos regulatorios y legales. Condiciones de venta de los medicamentos en la República Argentina. Prescripción de drogas en formularios oficiales. Listado de psicofármacos. Prescripción de medicamentos no aprobados en el país. Uso compasivo de drogas. Prescripciones magistrales. Especialidad medicinal. Producto original versus genérico. Técnica de la prescripción. Receta o prescripción.

Formas farmacéuticas sólidas, líquidas y gaseosas. Características de cada vía de administración (consideraciones farmacocinéticas, farmacodinámicas y toxicológicas). Preparados de depósito o de lenta liberación.

Ley de Medicamentos de 1963 y Decreto 150/92. Aprobación de una droga nueva, aprobación de tratamientos combinados y rol de la ANMAT. Diferencias entre tratamientos aprobados en Argentina y el exterior. Política actual en el "sistema" de la salud: Patentes farmacéuticas. Farmacoeconomía: elementos. Políticas de promoción y precios de medicamentos. Publicidad de medicamentos. Prospectos. Medicamentos en el PAMI. Plan Remediar: análisis crítico. Producción pública de medicamentos: aspectos técnicos, sanitarios y estratégicos. Medicamentos esenciales de la OMS. Medicamentos "líder del mercado". Medicamentos y combinaciones irracionales. Farmacovigilancia: en el país y en el exterior. Fortalezas, debilidades, amenazas.

Unidad 7. Interacciones medicamentosas

Interacciones e incompatibilidades. Diferencias. Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Resultados de la combinación de drogas: suma, potenciación, antagonismo. Estudio mediante isoblograma y método de la dosis media. Ejemplos de interacciones, con análisis de su mecanismo y consecuencias clínicas. Interacciones adversas.

Unidad 8. Interacciones cinético-dinámicas

Crítica de los supuestos básicos de la Farmacología: 1. farmacocinética- "la concentración plasmática estima correctamente la concentración en biofase", y "la concentración plasmática correlaciona con el efecto terapéutico o tóxico", 2. farmacodinamia: "más es mejor- dentro de ciertos límites", y "conocer un mecanismo implica tener en mano un fármaco eficaz".
Situaciones especiales en que se producen modificaciones cinéticas y dinámicas: prematuridad, embarazo, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, shock. Pacientes en hemodiálisis. Pacientes trasplantados.

Parte II: Farmacología Especial

Nota: se utiliza el concepto de “droga patrón” o fármaco de referencia.

Unidad 9. Farmacología del dolor y la inflamación.

Antiinflamatorios no esteroides (AINEs). Inhibidores selectivos y no selectivos de la enzima COX-2. Escándalo y fraude en la investigación clínica de algunos inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs). El caso del ensayo CLASS. El caso del ensayo VIGOR. **Debate:** la cardiotoxicidad como efecto de clase de los inhibidores selectivos de la COX-2: avalada por la evidencia disponible?
AINEs no selectivos sobre COX2: ácido acetilsalicílico (aspirina), paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, ácido mefenámico, diclofenac, ketorolac, indometacina, piroxicam. Salicilatos, diflunisal. Productos sub-estudiados: clonixinato de lisina. Productos asociados con un bajo riesgo de toxicidad inaceptable, letal, no recomendables para su uso ante la amplia disponibilidad de alternativas más seguras: dipirona.
Corticoides: hidrocortisona, prednisona, dexametasona como fármacos sistémicos de referencia. Corticoides inhalatorios: budesonida, fluticasona. Limitaciones y obsolescencia de beclometasona inhalatoria. Corticoides tópicos de uso dermatológico: hidrocortisona, mometasona, clobetasol, betametasona, formocortol, triamcinolona y otros.
Antihistamínicos. Perspectiva histórica del desarrollo. Toxicidad cardiovascular como motivo de la retirada del mercado de los antihistamínicos astemizol y terfenadina: taquicardia ventricular polimorfa “a torsión de puntas”. Antihistamínicos clásicos (difenhidramina, dimenhidrinato, prometazina, clorfeniramina, dimenhidrinato, hidroxicina) y modernos (fexofenadina, loratadina, desloratadina).
Inhibidores de la degranulación mastocitaria: cromoglicato disódico y nedocromil. Su limitado rol.
Drogas usadas en la terapia de la gota: Colchicina y allopurinol. Visión mecanística del transporte renal de uratos y otros ácidos orgánicos. Efectos de los AINEs sobre la excreción renal de uratos y otros ácidos orgánicos.
Drogas modificadoras de la enfermedad en artritis reumatoidea. Terapia anti-citoquinas y anticuerpos monoclonales en patologías Inflamatorias y autoinmunes

Analgésicos narcóticos:
Historia del descubrimiento de receptores a los opiáceos, y de la identificación de ligandos endógenos. Implicancias biológicas y médicas. Familias de ligandos endógenos. Agonistas, antagonistas, agonistas-antagonistas.
Anestésicos locales. Anestésicos generales. Curares.

Unidad 10. Farmacología de la neurotransmisión autonómica

Aspectos anatómicos, funcionales, neuroquímicos y médicos. Bases farmacológicas.
Adrenérgico y dopaminérgico:
Agonistas y antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa, beta, y de los subtipos de cada uno. Uso clínico y aplicaciones. Drogas que modulan o afectan la neurotransmisión por otros mecanismos: reserpina, guanetidina, toxinas diversas. Su rol en la investigación farmacológica y su muy limitado uso clínico. En contraste: amplias perspectivas en el uso de drogas agonistas y antagonistas de los receptores adrenérgicos y dopaminérgicos.
Inhibidores de enzimas catabolizadoras de catecolaminas y precursores: inhibidores de dopa-decarboxilasa, de la MAO (monoamino-oxidasa) y de la COMT (catecol-O-metil-transferasa) y su uso clínico. Aminas adrenérgicas directas, indirectas y mixtas.
Integración: Terapia farmacológica de la obesidad. Por qué es un abordaje riesgoso, poco fisiológico y muy desaconsejable.

Neurotransmisión colinérgica:
Aspectos anatómicos, funcionales, neuroquímicos y médicos. Bases farmacológicas. Colinomiméticos (parasimpaticomiméticos): pilocarpina, carbacol. Anticolinesterasas: uso médico, empleo como gases de guerra e insecticidas. Manejo de la toxicidad severa. Fármacos: neostigmina, piridostigmina, malatión (uso médico!), edrofonio, ecotiofato. Perspectiva clínica: drogas en la terapia de enfermedad de Alzheimer, miastenia gravis, glaucoma. Antimuscarínicos: atropina y derivados.

Integración: farmacología de los colirios. Farmacología de la función vesical. Principios farmacológicos de la terapia del glaucoma de ángulo abierto.

Unidad 11. Farmacología endocrinológica

Tiroides. Insulina e hipoglucemiantes orales. Sustancias de contraste para diagnóstico por imágenes.

Hormonas sexuales masculinas y femeninas. Anticonceptivos. Terapia de reemplazo hormonal: una valoración en perspectiva.

Uteroinhibidores y ocitócicos. Disfunción eréctil. Otras hormonas hipotálamo-hipofisarias. Antihormonas. Principios de hormonoterapia antineoplásica. Integración: Efectos fetales de los medicamentos.

Metabolismo fosfocálcico. Osteoporosis. Vitaminas hidro- y liposolubles. Antioxidantes. Acido fólico. Hierbas medicinales y suplementos dietarios: panorámica, interacciones.