

FARMACOLOGÍA MÉDICA TEORÍA Y CONCEPTOS



FARMACOLOGÍA MÉDICA TEORÍA Y CONCEPTOS





FARMACOLOGÍA MÉDICA TEORÍA Y CONCEPTOS

Lidia Dayana Jinez Sorroza
Nancy Azucena Sorroza Rojas
Homero Enrique Jinez Jinez
Bolívar Enrique Jinez Sorroza
Iván Iglesias Méndez
Luis Gustavo Álvarez Pacheco



M AWIL
Publicaciones Impresas
y Digitales



FARMACOLOGÍA MÉDICA TEORÍA Y CONCEPTOS

AUTORES

Med. Lidia Dayana Jinez Sorroza

Médico; Vigilancia Epidemiológica

Ministerio de Salud Pública

lidia.jinez@distrito09d21.saludzona5.gob.ec

Q.F. Nancy Azucena Sorroza Rojas MSc.

Magister en Bioquímica Clínica; Química y Farmacéutica

Docente Universidad Espíritu Santo

nancysorroza@uees.edu.ec

Q.F. Homero Enrique Jinez Sorroza MSc.

Magister en Bioquímica Clínica; Química y Farmacéutica

Gerente Laboratorio Clínico “DAYANA”

jinezjinez@hotmail.com

Q.F. Bolívar Enrique Jinez Sorroza

Químico y Farmacéutico

Especialista zonal de medicamentos y dispositivos médicos

bolivar.jinez@msp24.gob.ec

Dra. Iván Iglesias Méndez MSc.

Especialista de Primer Grado en Oncología;

Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral;

Doctora En Medicina

Docente Universidad Espíritu Santo

iglesiasm@uees.edu.ec

Luis Gustavo Álvarez Pacheco

Estudiante de la Universidad Espíritu Santo

gusalvarez@uees.edu.ec



MAWIL
Publicaciones Impresas
y Digitales



FARMACOLOGÍA MÉDICA TEORÍA Y CONCEPTOS

REVISORES

Luis Enrique Rodríguez Erazo

Magister en Epidemiología y Enfermedades
Tropicales; Doctor en Medicina Cirugía

Universidad de Guayaquil

lere70@hotmail.com

María Dolores Robles Urgilez

Magister en Educación Superior;
Magister en Medicina Tropical;
Diploma Superior en Enfermedades
Inmunodeficientes en VIH-Sida; Médico

Universidad de Guayaquil

dradrinfectologia@hotmail.es



MAWIL

Publicaciones Impresas
y Digitales

DATOS DE CATALOGACIÓN

Lidia Dayana Jinez Sorroza
Nancy Azucena Sorroza Rojas
Homero Enrique Jinez Jinez
AUTORES: Bolívar Enrique Jinez Sorroza
Iván Iglesias Méndez
Luis Gustavo Álvarez Pacheco

Título: Farmacología médica teoría y conceptos

Descriptores: Ciencias Médicas; Tecnología Farmacéutica; Biología; Investigación Farmacéutica.

Edición: 1^{ra}

ISBN: 978-9942-787-66-8

Editorial: Mawil Publicaciones de Ecuador, 2018

Área: Educación Superior

Formato: 148 x 210 mm.

Páginas: 147

DOI: <http://dx.doi.org/10.26820/978-9942-787-66-8>

URL: http://186.71.28.67/isbn_site/catalogo.php?mode=detalle&nt=69132



Texto para Docentes y Estudiantes Universitarios

El proyecto didáctico *Farmacología médica teoría y conceptos*, es una obra colectiva creada por sus autores y publicada por MAWIL; publicación revisada por el equipo profesional y editorial siguiendo los lineamientos y estructuras establecidos por el departamento de publicaciones de MAWIL de New Jersey.

© Reservados todos los derechos. La reproducción parcial o total queda estrictamente prohibida, sin la autorización expresa de los autores, bajo sanciones establecidas en las leyes, por cualquier medio o procedimiento.

*Director General: MBA. Vanessa Pamela Quishpe Morocho Ing.

*Dirección Central MAWIL: Office 18 Center Avenue Caldwell; New Jersey # 07006

*Gerencia Editorial MAWIL-Ecuador-Manuel de Echeandia y Tadeo Benítez: PhD. Lenin Stalin Suasnábas Pacheco

*Editor de Arte y Diseño: Lcdo. Eduardo Flores

PRÓLOGO

FARMACOLOGÍA MÉDICATEORÍA Y CONCEPTOS



www.mawil.us

Los medicamentos son un bien social de incalculable valor y de mucho mayor impacto que otros beneficios personales, como la televisión, el coche o el internet; es subvalorado por unos e ignorado por otros; la sociedad en general desconoce lo que ha aportado en parámetros como esperanza y calidad de vida, en otras palabras ha influido directamente en el bienestar de las personas.

La obtención, comercialización y uso de los medicamentos es una actividad pluridisciplinaria que incluye las acciones del médico, paramédicas, farmacéuticas, tecnólogos, biólogos, estadísticos, farmacólogos preclínicos y clínicos, investigadores en general; pero son los farmacólogos el mejor puente entre la industria farmacéutica, las administraciones sanitarias, los prescriptores y los usuarios del medicamento.

Los farmacólogos vemos al medicamento desde una visión amplia pues sabemos interpretar los datos dados en las investigaciones preclínicas, generalmente en animales de experimentación y los clínicos con rigor y solvencia y emitir opiniones sólidas sobre ésta o aquella opción terapéutica, valorando el beneficio/riesgo para el paciente. No sabremos diagnosticar enfermedades ni instruir sobre la disciplina a médicos, pues solo estos, conocen los medicamentos que habitualmente utilizan sus pacientes.

Esta obra está dirigida a estudiantes de pre y posgrado, así como a médicos y estomatólogos que no dominen o deseen profundizar en los principios de la Farmacología con la finalidad de hacer una buena terapéutica a sus pacientes de forma racionalmente científica y un buen prescriptor.

Pretendemos que este texto sea un instrumento para el desarrollo de la especialidad y una guía de acción para el trabajo cotidiano.

Unas palabras finales:

“Todo el que disfruta cree que lo que importa del árbol es el fruto, cuando en realidad es la semilla. He aquí la diferencia entre los que creen y los que disfrutan”

Friedrich Nietzsche

ÍNDICE

FARMACOLOGÍA MÉDICA TEORÍA Y CONCEPTOS



www.mawil.us

INTRODUCCIÓN.....	17
CAPÍTULO I	
FARMACOCINÉTICA	35
CAPÍTULO II	
FARMACOPATOLOGÍA.....	65
CAPÍTULO III	
FÁRMACOS CON ACTIVIDAD ADRENÉRGICA	97
CAPÍTULO IV	
FORMAS FARMACÉUTICAS	117
CAPÍTULO V	
FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR	157
CAPÍTULO VI	
FARMACOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO	205
CAPÍTULO VII	
FARMACOLOGÍA DEL RIÑÓN Y TRACTO URINARIO	237
CAPÍTULO VIII	
FARMACOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN Y EL DOLOR	259
CAPÍTULO IX	
RADIOFARMACOLOGÍA	281

INTRODUCCIÓN

FARMACOLOGÍA MÉDICA TEORÍA Y CONCEPTOS



www.mawil.us



AURELIO FELIPE TEOFRASTO BOMBASTO PARACELSO VON HOHENHEIM (1494-1545)

“Todo es veneno, nada deja de serlo.
Solamente la dosis apropiada
convierte en un remedio a un veneno”

La Farmacología, rama de las Ciencias Biológicas dedicada al estudio de las diferentes acciones de los agentes químicos sobre los organismos vivientes animales o vegetales, que pueden ser beneficiosas o nocivas denominándose Ciencia de las “drogas”; por tanto, fundamentándose que es la ciencia que estudia las modificaciones que producen las sustancias en los organismos vivos. Es una ciencia que se desarrolla muy rápidamente abarcando varias áreas de interés de



numerosas disciplinas afines, como; la Fisiología, la Química, la Farmacia, la Ecología y la Abogacía.¹

En el vínculo con las Ciencias Médicas es la rama que se ocupa esencialmente de las drogas o fármacos utilizados para el diagnóstico, prevención o tratamiento de las enfermedades del ser humano:¹ “En el contexto médico es la ciencia que imbrica la historia, el origen, las propiedades físicas y químicas, presentación, efectos bioquímicos y fisiológicos, mecanismos de acción, absorción, distribución, biotransformación y excreción, además del uso terapéutico y de otra índole de los fármaco; las que presentan las sustancias o agentes químicos que previenen, alivian o curan ciertas enfermedades”, asociado a esto queda entonces conceptualizada la Farmacología Clínica; una disciplina médica que, sustentada una base científica, abriga la experiencia farmacológica y la experiencia clínica con el objetivo esencial del mejoramiento y la seguridad en el manejo de los medicamentos.

En revisiones de bibliografías especializadas, como la encontrada en la OMS, en el año 1970, arrojan otras conceptualizaciones recomendando el desarrollo de esta especialidad como una disciplina integrada en los sistemas de salud, señalando entre sus funciones, Citamos (...) “mejoramiento del cuidado de los pacientes promocionando un uso más efectivo y seguro de los medicamentos, incrementar los elementos de su conocimiento a través de investigación, transmitiendo estos a través de la enseñanza, así como promover servicios tales como información sobre medicamentos, análisis de fármacos, monitoreo del abuso de fármacos y la asesoría en el diseño de estudios”.

Para todas las disciplinas relacionadas con esta ciencia resulta fundamental los conceptos que sustenta a la misma y su desarrollo histórico.

Origen e Historia de la Farmacología

Desde el surgimiento de la humanidad se ha percibido el intento de tratar las enfermedades del hombre y de los animales con medicamentos; asociado a esto el conocimiento del poder curativo de algunas plantas y minerales ya era consignada en la antigüedad reflejados en tratados sobre las plantas, creencia en

el poder curativo de las mismas y específicas sustancias estaban basaba mera-mente en conocimientos transmitidos como resultado de las experiencias².

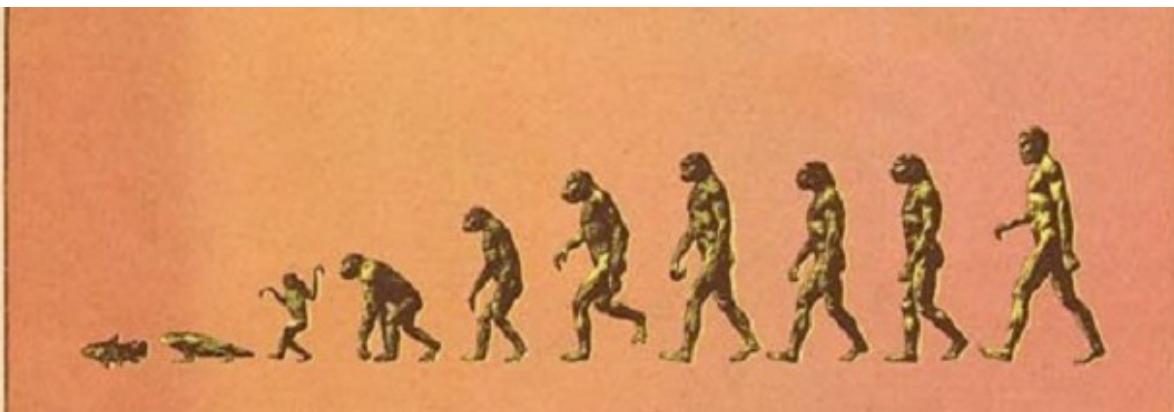


Fig #1: Evolución del hombre a partir de un pez, la vida se origina desde el mar, tomado de Bautista JS, Escoabar VH, Miranda RC. El Origen De La Vida Y La Naturaleza Humana En Las Creencias De La Población En General. European Scientific Journal, ESJ. 2016 Nov 30;12(32):1.

El concepto Farmacología tiene su génesis en el griego (“*Pharmakon*” = droga o remedio y “*Logos*” = conocimiento), surgiendo así la palabra farmacognosia con su significado etimológico que significa “conocimiento de los fármacos”, término utilizado por vez primera en 1815 por Seydler en su publicación *Analecta Pharmacognostica*; definiendo en su texto a la farmacognosia como una ciencia ajustada al estudio del conocimiento de drogas medicinales, sin embargo, en algunos países se le denomina de otras maneras; ejemplificamos, a principios del siglo XX el farmacéutico Gómez-Pamo designó a la farmacognosia como *Materia Médica Vegetal* y la expresó como parte de la farmacia que estudia las características de las especies naturales, así como sus partes y su aplicación, seguidamente: la recolección, conservación, usos y comercialización: por otro lado en Francia, es definida de forma y manera tradicional tal como *Matière Medicale*, en Alemania se reconoce con el término de *Biología Farmacéutica*. En su esencia la referencia generalmente aceptada mundialmen-te la ciencia encargada del estudio de sustancias de origen natural con su apli-cación farmacéutica es la de Farmacognosia. Ampliando el sentido etimológico y funcional de esta ciencia se le atribuye la de estudiar la historia, el cultivo, la recolección, preparación, preservación, comercialización, distribución, identifi-cación y así como la evaluación de los componentes químicos de origen natural;



agregando también que es la encargada del estudio y del uso tradicional de esos compuestos químicos con sus derivados, proporcionando los requeridos elementos esenciales para la determinación de su actividad farmacológica para mejorar la salud y el bienestar del organismo humano y otros animales; es decir, la farmacognosia no sólo es dirigida al estudio de sustancias con efectos terapéuticos *per se*, dedicado también al hallazgo de moléculas que proporcionan un modelo estructural para la síntesis o degradación de nuevos compuestos más mayor potencial, igualmente de materias primas de uso en los procesos de hemosíntesis y obtención de sustancias activas como hormonas esteroideas, anestésicos locales y antibióticos; además del enfoque para la búsqueda de sustancias naturales para su utilización en la industria en general (figura 1).³

En la prehistoria, el hombre fue seleccionando vegetal o animal que poseían la propiedad de sanar o reducir el dolor, así como sustancias tóxicas que le pudieran producir alucinaciones, incluso la muerte: estas últimas derivadas de plantas o animales ponzoñosos fueron, sin dudar, muy útiles para la caza de animales o en sus conflictos entre tribus, fenómenos ciertamente inexplicables; el poder curar o matar siendo asociados con las nacientes creencias mágico-religiosas. En el recorrer de los años, asociados a los cambios de las tribus nómadas a sedentarias estos conocimientos, entre otros, mas fueron consolidándose, además el desarrollo de un lenguaje estructurado hizo permisible su difusión con mayor eficacia; así como la jerarquización de labores en las sociedades primitivas permitió que muchos integrantes del grupo comenzaran a especializarse en el manejo y utilización de plantas, animales y minerales con fines curativos: Aunque la Farmacología en la prehistórica fue nominada “medicina pretécnica” la misma fue ejercida hasta el siglo V antes de Cristo, que, junto a prácticas terapéuticas estaban presentes prácticas mágicas interrelacionadas entre sí, que de sobremanera, durante el acto curativo el sanador actuaba con su doble condición de médico y mago.

El sanador fue uno de los principales personajes que aparecen cuando el hombre se hace sedentario originándose así el rol de “chamán”; el cual no era ni médico, ni farmacéutico; sino una persona con cierta capacidad de diagnosticar, pronosticar y preparar el medicamento y el rito para su administración. No es hasta la aparición de los médicos griegos del siglo V a. de C. cuando se

demuestra claramente un cambio de mentalidad respecto a la lucha contra la enfermedad, enfrentándose a ella a través del conocimiento de su naturaleza, y del subsiguiente estudio del remedio.

Desde tiempos remotos las culturas establecidas sabían la importancia que tenía el conocer profundamente las propiedades alimenticias, curativas y tóxicas de las plantas y animales que los rodeaban. Los ideogramas sumerios, datados aproximadamente 2500 años A.C., mencionan ya varias “medicinas” de origen vegetal. Los formularios terapéuticos mesopotámicos son conocidos en la actualidad gracias a las tablillas en escritura cuneiforme con listas de drogas cuidadosamente redactadas en tiempos de los sumerios. Estos formularios reunían aproximadamente unas 250 plantas, 120 substancias minerales y 180 remedios de origen animal (algunos de ellos todavía sin identificar) que poseían propiedades medicinales.

Quizás uno de los primeros documentos detallados es el *Código de Hammurabi*, rey de Babilonia (1730 - 1685 a.C.), el cual contiene numerosas referencias sobre el uso de plantas curativas que hasta nuestros días siguen siendo utilizadas. La medicina babilónica empleaba sustancias principalmente de origen vegetal. Muestra de ello son los jardines construidos en el reinado de Mardukapalidine II (772-710 a.C.) donde se cultivaban alrededor de 64 especies de plantas con propiedades medicinales, entre las que destacan algunas que siguen siendo útiles hasta nuestros días como el beleño, el eléboro, la mandrágora, el cáñamo y la adormidera, entre otras⁴⁻⁶.

En la Prehistoria se tienen constancia de prácticas terapéuticas, como la reducción de fracturas; prácticas medicamentosas, tales como la ingestión de hierbas en acción (o en actitud) mimética con los animales, o algunas prácticas dietéticas. En el Neolítico la actividad terapéutica se basaba en el empirismo, usando los remedios sin base científica y de forma azarosa y en la magia, como una actividad de liberación de fuerzas inmateriales. Las creencias religiosas y morales comenzaron con los neandertales y no fue hasta entonces que los ritos mágicos y religiosos de carácter curativo comenzaron a ser frecuentes; la enfermedad se concibió como castigo divino por los pecados cometidos o por posesión de espíritus malignos.



En cuanto al uso de elementos curativos, la farmacología de la época tenía solamente un valor instrumental, como el de poder ponerse en contacto con una entidad superior, y se caracterizaba por una función instintivo-empírica, con el desarrollo de fórmulas primitivas a partir de plantas u otros elementos naturales.

Una investigación española, publicada en un periódico, acaba de revelar que las capacidades intelectuales de los neandertales eran tan sofisticadas que ingerían plantas medicinales, de las cuales conocía sus cualidades curativas. Las piezas dentarias han permitido hallar la primera prueba molecular de que uno de los individuos de esta especie tomó dos tipos de plantas medicinales: alquilea y camomila. Por tanto, el estudio sugiere que ya en aquellos tiempos, los neandertales podían ingerir plantas medicinales, como la manzanilla, tan popular entre los humanos de hoy.^{5,7}

Esos conocimientos antiquísimos que estuvieron envueltos en un ambiente mágico-religioso fueron pasando verbalmente generación tras generación hasta consolidarse como una materia de estudio con la finalidad de mantener el bienestar del ser humano y obtener materias primas naturales que le proporcionaran una mejor calidad de vida. Es aquí donde inicia de manera primitiva el progreso de la farmacognosia hasta llegar a nuestros días como una ciencia consolidada.

La farmacognosia, una vez establecida como ciencia, se enfocó al estudio de las sustancias de origen natural, poniendo especial interés en la identificación, descripción, análisis, comercio y uso terapéutico de las drogas vegetales.

Personalidades relevantes

Históricamente se recogen las personalidades relevantes de esta ciencia; así tenemos:

Edad moderna

- Claudio Galeno (129-200 DC): Medico griego, que vivió en Roma y fue el primero que intentó reflexionar sobre las bases teóricas del tratamiento farmacológico.

- Paracelso (1493-15341): Alquimista suizo que potenció el conocimiento del principio activo en un medicamento prescrito; por lo que fue acusado de “creador de venenos”.
- Johann Jakob Wepfer (1620 – 1695), fue el primero en utilizar en forma sistemática los experimentos en animales para comprobar los efectos farmacológicos o toxicológicos.
- Rudolf Buchheim (1820-1879), fundó en 1847 el primer instituto universitario de farmacología en Dorpat (Tartu).

Siglo XVII

- Sinergan y Taylor: Con el uso de la Quinina.
- Jenner: Descubre la vacuna antivariólica, que constituyó un hito en la Inmunología.

Clasificación de la Farmacología

- **Farmacognosia:** descrita en párrafos anteriores. Estudia el origen, estructura, funciones y métodos de extracción de principios activos a partir de productos naturales (animales y vegetales); es rama importante de la Medicina Tradicional y Químico-farmacia.
- **Farmacoquímica:** estudia la relación existente entre la estructura química del fármaco y sus acciones, lo que permite anticipar sus efectos de los nuevos fármacos, modificándoles la estructura y agregando o sustrayendo radicales.
- **Farmacocinética:** estudia el tránsito que siguen los fármacos dentro del organismo y las modificaciones que sufren dentro de él “lo que el organismo le hace al fármaco: cómo el organismo absorbe, distribuye, metaboliza y excreta los fármacos.
- **Farmacodinamia:** estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos que provoca el medicamento en el organismo y sus mecanismos de acción: cómo actúan los fármacos modificando funciones orgánicas.
- **Farmacoterapia:** estudia la aplicación racional del fármaco para el tratamiento de un organismo enfermo: farmacología aplicada. La terapéutica es el arte de emplear múltiples recursos para resolver el problema



mórbido: medicamentos, nutrientes y Fisioterapia.

- **Farmacotécnia:** Estudia los métodos de preparación de los fármacos para su administración al paciente, como son: presentación, envase, embalaje, etc.
- **Farmacopatología:** Estudia los efectos deletéreos que producen los fármacos en el organismo.
- **Farmacoprofilaxis:** Estudia los aspectos preventivos en el uso del fármaco: precauciones y contraindicaciones.
- **Farmacovigilancia:** Estudia la identificación y valoración de los efectos del uso agudo y crónico de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población o en grupos de pacientes que reciben un tratamiento específico.
- **Farmacoepidemiología:** Estudia del efecto de los fármacos sobre las poblaciones¹

Nombres de los medicamentos y fármacos

Conceptos relacionados entre sí:

- **Fármaco:** Toda sustancia química capaz de interactuar con un organismo vivo y utilizada con fines terapéuticos; para que una sustancia biológicamente activa se clasifique como fármaco, debe administrarse al cuerpo de manera exógena y con fines médicos.
- **Medicamento:** Fármaco (principio activo) o sus combinaciones elaborados por la tecnología farmacéutica destinados a ser utilizadas terapéuticamente en personas y animales. Los fármacos son sustancias químicas que presentan una acción biológica, lo cual no significa que puedan ser siempre utilizadas con fines terapéuticos. Mientras que los medicamentos son sustancias químicas que se utilizan con fines terapéuticos, es decir, todos los medicamentos, son fármacos; pero no todos los fármacos son medicamentos, además, un medicamento puede estar constituido por uno o varios fármacos
- **Droga:** Toda sustancia, de origen natural o sintético, con efectos sobre el sistema nervioso central, utilizada con fines no terapéuticos.

Clasificación de los medicamentos

- **Naturales:** Son los que se obtienen a partir de la actividad vital de microorganismos y de fuentes naturales. Estos se agrupan en:
 - **Animales:** productos que se obtienen de animales, polvos de órganos, por ejemplo, de tiroides, de hormonas como es el caso de la insulina y las hormonas sexuales.
 - **Vegetales:** productos obtenidos a partir de la extracción de los principios activos de raíces, tallos, hojas, flores, semillas y frutos de las plantas, a veces se utiliza el vegetal íntegro para la obtención, de constituyentes activos, como la belladona (atropina), la digital que es la digitoxina y otros.
 - **Minerales:** son sustancias que se purifican como el azufre, yodo y el magnesio.
 - **Sintéticos:** Son los productos que se obtienen por síntesis química total, en el laboratorio, exemplificando, el Ácido Acetilsalicílico y el propanolol. Estos pueden ser:
 - **Semisintéticos:** son los que se obtienen por síntesis parcial. ósea, por modificación química de los productos naturales. Ejemplo, la ampicilina.

Clasificación de los fármacos:

Los últimos avances en biomedicina han provocado un incremento vertiginoso del número de publicaciones científicas, siendo necesario el desarrollo de sistemas que faciliten la extracción de conocimiento y un acceso eficiente a la información en el dominio de la biomedicina; la identificación, clasificación y anotación de las entidades biomédicas es el primer paso en progreso de tales sistemas, en este sentido, la identificación de nombres de fármacos genéricos es una tarea compleja, teniendo en cuenta los problemas que implica el procesamiento del texto farmacológico.

Un fármaco tiene tres nombres:

- Nombre químico, que se refiere a la composición molecular del fármaco



y debe seguir las reglas de la nomenclatura química.

- Nombre genérico o nombre oficial del fármaco durante su existencia, establecido por organismos oficiales nacionales e internacionales. Se trata de un nombre de titularidad pública y que no está protegido por patente.
- Nombre comercial o marca, que es el nombre dado por la compañía farmacéutica que lo comercializa. Se trata del nombre registrado o de la patente y consiste en la protección que se da oficialmente para explotar de modo industrial un fármaco.

La mayoría de los medicamentos con receta que se comercializan reciben nombres comerciales, también conocidos como nombres de propiedad, nombre de marca o nombres de la especialidad para distinguirlos como producidos y comercializados exclusivamente por un fabricante en particular. En Estados Unidos, estos nombres suelen registrarse como marcas ante la Oficina de Patentes, lo que otorga ciertos derechos legales a los registrantes con respecto al uso del nombre. Un nombre comercial puede ser registrado para un producto que contiene un solo ingrediente activo, con o sin aditivos, o para uno que contiene dos o más ingredientes activos.

Un fármaco comercializado por varias empresas puede tener varios nombres comerciales; un fármaco producido en un país y comercializado en muchos países puede tener diferentes nombres comerciales en cada país.

Para la denominación oficial de los fármacos genéricos, contamos con la *Denominación Común Internacional* (DCI) de los principios activos, establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a nivel internacional; cada DCI es un nombre único que es reconocido a nivel mundial y es de propiedad pública. Son nombres independientes de los laboratorios y no tienen propietario, de manera que pueden ser usados sin restricción alguna; se recomienda que sean nombres muy simples, debido a la generalización de su uso internacional. Las DCI deben tender a mantener un parentesco con otras sustancias que pertenezcan al mismo grupo farmacológico; sin embargo, la implantación de las DCI no es universal. Existen organismos que regulan los nombres a nivel nacional estos organismos adoptan los nombres de las DCI y los adaptan a la lengua de

cada país⁹.

Los fármacos y medicamentos pueden aparecer en los textos médicos básicamente de tres maneras, y es lo que justifica la existencia de los glosarios que se diseñan en cada país, pero basándose en reglas internacionales:

1. Utilizando las INN (International non-proprietary names) recomendadas por la OMS.
2. Utilizando marcas comerciales, identificables en el texto por llevar mayúscula inicial y un símbolo indicativo de propiedad industrial.
3. Utilizando denominaciones comunes sin validez internacional.

BIBLIOGRAFÍA FARMACOLOGÍA MÉDICA TEORÍA Y CONCEPTOS



www.mawil.us

1. Morón Rodríguez FJ y Rodríguez M L. Farmacología: Su historia y desarrollo. En: Morón Rodríguez FJ y Rodríguez M L. Farmacología Clínica. Capítulo I. Editorial Ciencias Médicas, Ciudad de la Habana, Cuba. 2002. ISBN:959-212-070-6. (Citado 2018, Diciembre 28). Disponible en.http://bibliotecas.unr.edu.ar/muestra/medica_panamericana/9788498352177.pdf
2. Lorenzo Fernandez P, Moreno Gonzalez A, leza Cerro JC, Moro Sanchez M y Liza soan Hernandez I. Velazquez. Farmacología Básica y Clínica. 17^a Edición, 2004. ISBN: 97884-7903-7222. Editorial Médica Panamericana, SA, Madrid España. Disponible en: <http://www.tirant.com/redabogacialibros/libro/farmacologia-basica-y-clinica-pedro-lorenzo-fernandez-9788479037222>
3. Ortez-Gallardo V, Macedo-Ceja JP, Hernández-Arroyo M, Arteaga-Aureoles G, Espinosa-Galván D, Rodríguez-Landa JF. Farmacognosia: breve historia de sus orígenes y su relación con las Ciencias Médicas. *Rev Biomed* 2004; 15 (Citado 2018 diciembre 28):123-136. Disponible en: <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb041527.pdf>
4. Pérez-Tamayo R. La medicina de los pueblos primitivos. En: Pérez-Tamayo R, editor. De la magia primitiva a la medicina moderna. México: SEP, Fondo de Cultura Económica, CONACYT; 1997 (Citado 2018 Diciembre 27): 17-29. Disponible en: http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/154/html/sec_8.html
5. Pavía-Ruz N, Ceballos-Quintal JM, Medina-Escobedo C, Ordóñez-Durán A, Ríos-Rodríguez H. Magia, Religión y Medicina. Historia de la medicina. RevBiomed 9. 1998 (Citado 2018 Diciembre 27):192-8. Disponible en: <http://www.cirbiomedicas.uady.mx/revbiomed/pdf/rb98937.pdf>
6. Villar del Fresno AM, Bermejo P, Carretero ME. Farmacognosia, conceptosgenerales. En: Villar del Fresno AM, editor. Farmacognosia general. España: Editorial Síntesis; 1999 (Citado 2018 Diciembre 27): 19-32. Disponible en:<https://www.iberlibro.com/FARMACOGNOSIA-GENERAL-VILLAR-FRESNO-EDITOR-SINTESIS/.../bd>
7. Gongora-Biachi RA, Gonzalez-Martinez P. El culto de la santísima cruz Tun y su influencia en la medicina mágica de los mayas en Yucatán. Rev Biomed, 1995; 6 (Citado 2018 Diciembre 28):47-51. Disponible en:



<http://www.cirbiomedicas.uady.mx/revbiomed/pdf/rb98937.pdf>

8. Mendoza Patiño N y Figueroa Hernandez JL. Actualidad farmacológica. Medicamentos genéricos o nombres genéricos de los medicamentos. Rev Fac Med UNAM, Vol 47 (4), 2004 (Citado 2018 Dic 28). Disponible en: <http://www.meditgraphic.com/pdfs/facmed/un-2004/un044i.pdf>
9. Gálvez C. Reconocimiento y anotación de nombres de fármacos genéricos en la literatura biomédica. ACIMED [Internet]. 2012 Dic [citado 2018 Dic 27]; 23(4):326-345. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352012000400002&lng=es.
10. Fernando A. Navarro. Glosario de fármacos con nombre común no internacional (EN-ES). Panace@ Vol. 3, n.o 7. Marzo, 2002 (Citado 2018 diciembre 27). Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/servicios/medicamentos/glosario_de_farmacos_con_nombre_comun_no_internacional_%28en-es%29.pdf

CAPÍTULO I

FARMACOCINÉTICA



www.mawil.us

Farmacocinética

Principios de ADME

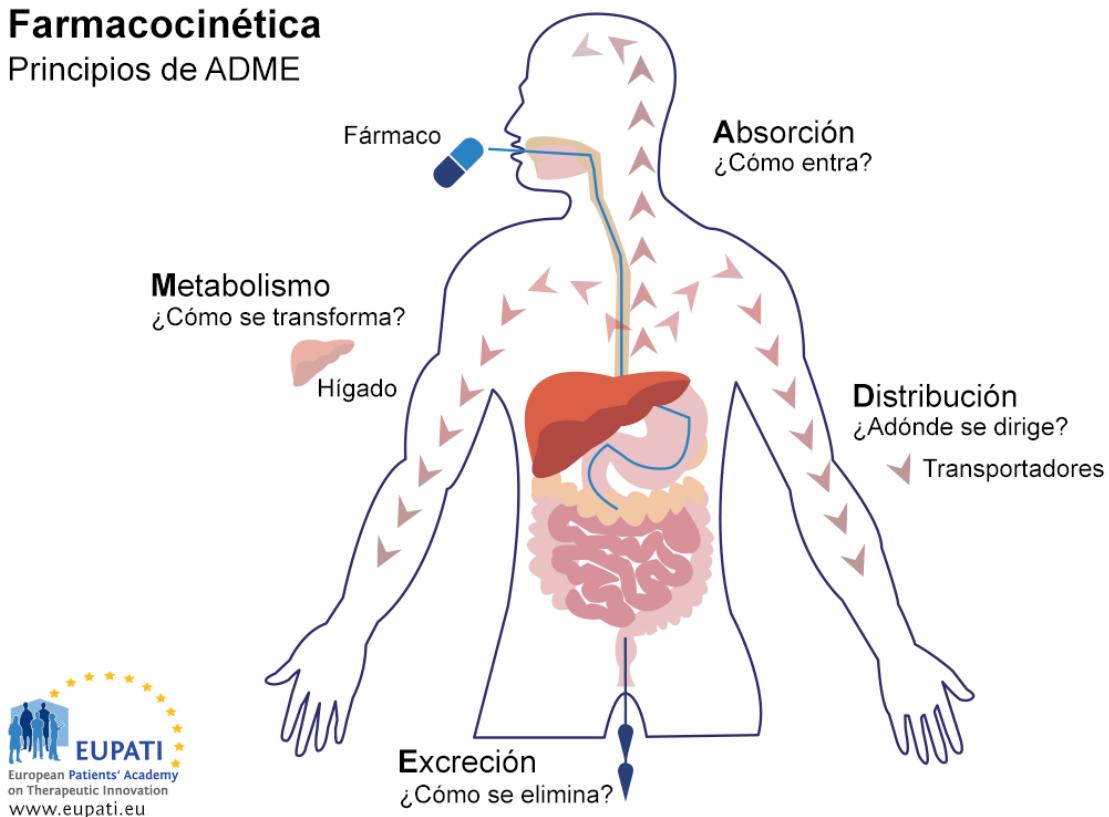


Fig #2: El acrónimo ADME hace referencia a los principios básicos de la farmacocinética (estudio de los procesos que se activan en el organismo en presencia de un fármaco). Tomado de <https://www.eupati.eu/es/studios-no-clinicos/principios-basicos-de-farmacologia/>

Introducción

Una rama importante de la farmacología estudia el paso de los fármacos a través del organismo en función del tiempo y de la dosis. Dicha ruta comprende los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos que por sus siglas se conoce como ruta o modelo LADME.

A principios de los años setenta del siglo XX, la OMS definió la farmacocinética como; Cito (...) “el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos”¹.



Para facilitar la comprensión de estos parámetros, se utiliza el acrónimo LADME: liberación: a partir de la forma farmacéutica. Absorción: acceso del fármaco inalterado a la circulación sistémica. Distribución: A distintos lugares del organismo, metabolismo: biotransformación de la molécula original a uno o metabolitos, que suelen ser menos tóxicos y menos eficaces que la forma inalterada (no metabolizada). Eliminación: Excreción del fármaco o los metabolitos del organismo por cualquier vía (renal, biliar, salivar, etc)².

Pocos autores consideran a la liberación como parte de esta ruta que siguen los fármacos, ya que implica una serie de conocimientos técnicos y de ingeniería, relativos la elaboración y estabilidad de las formas farmacéuticas para poder liberar al principio activo o fármaco de sus excipientes, lo que puede afectar principalmente la absorción³.

Para que un fármaco pueda ejercer su acción, luego de su liberación debe ser absorbido, transportado al tejido u órgano apropiado, penetrar en la estructura subcelular correspondiente e inducir una respuesta o alterar un proceso que se encuentra en marcha. El fármaco puede ser distribuido en forma simultánea o secuencial en diversos tejidos fijado o almacenado, metabolizado y da origen a productos activos o inactivos; finalmente es excretado.

Cada uno de los procesos se relaciona estrechamente con los efectos terapéuticos y tóxicos de un fármaco; por ello tanto la forma de administración como el tipo de presentación farmacéutica deben ser tomados en cuenta.

Durante los procesos de absorción, distribución, biotransformación y eliminación, el fármaco debe atravesar algunas membranas biológicas.¹

Son varias las definiciones, entre ellas tenemos:

- “La acción y el movimiento que tiene que pasar el medicamento dentro del cuerpo para que pueda ejercer su efecto.

- “Estudia el curso temporal de las concentraciones de los fármacos en el organismo y construye modelos para interpretar estos datos y por tanto para valorar o predecir la acción terapéutica o tóxica de un fármaco”.

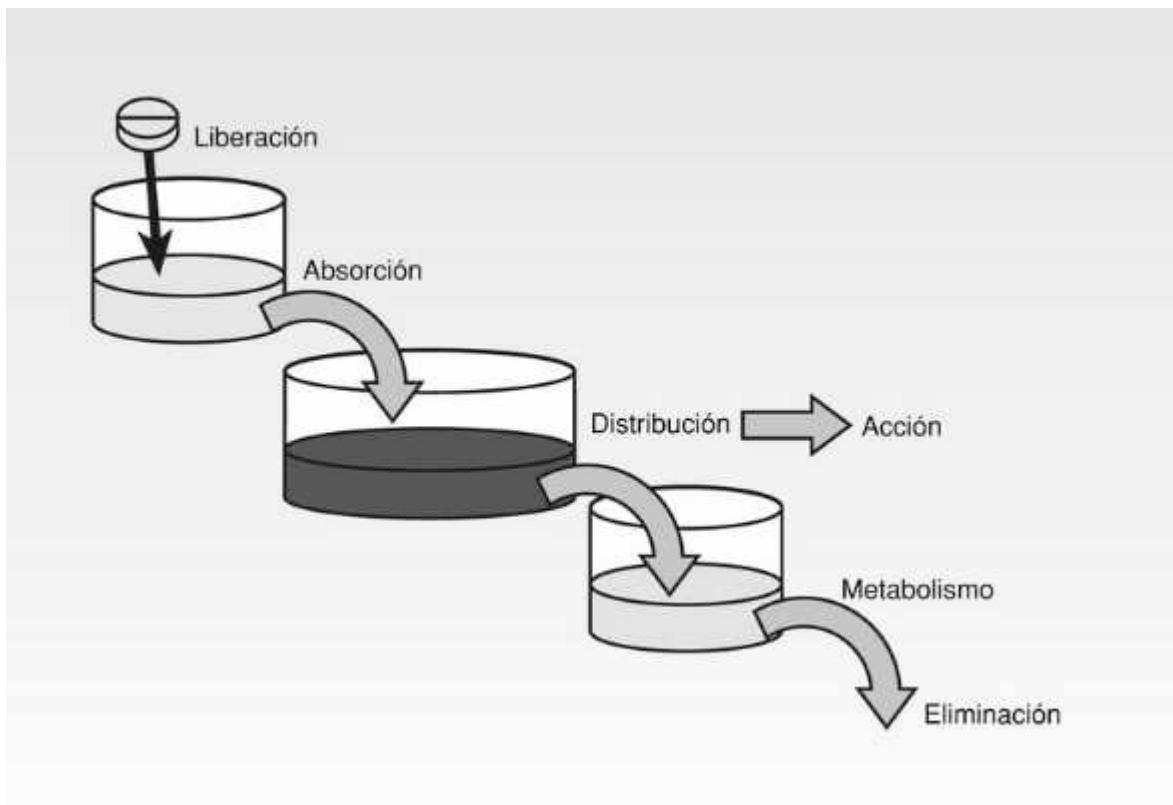


Fig #3: Cada vez que el cuerpo recibe un medicamento, el organismo lo toma como un agente potencialmente lesivo, los procesos de farmacocinética, se basan en el concepto de inactivar y ulteriormente eliminar al fármaco. Imagen tomada de <http://eljovenalquimista.blogspot.com/2012/10/farmacocinetica-y-modelo-ladme.html>

Factores que influyen en la farmacocinética

Son varios los factores que pueden influir aisladamente o en combinación:

- **Peso.** - En los adultos con un contenido graso normal, el H₂O corporal total y el contenido extracelular, se corresponden directamente con el peso corporal: existe una relación entre el Vd y el peso. En éste sentido si bien hay una tendencia a dosificar según el peso ideal, hay trabajos recientes que señalan que la FC del propofol no se modifica con la obesidad, indicando la idoneidad del “índice de masa corporal” para el cálculo de la dosis de inducción, y la de mantenimiento según el peso real, ya que tiende a depositarse en el tejido graso.

- **Edad.** - En los niños se produce un incremento en el Vd, por aumento del H₂O corporal total, lo cual se refleja en la clínica por una necesidad mayor de dosis. Contrariamente, en los ancianos por su contenido menor en masa muscular y tejido adiposo, además de un “agotamiento” fisiológicos de los procesos de biotransformación, dan lugar a la necesidad de dosis menores.
- **Estados patológicos.** - Son numerosos los trabajos que señalan la modificación de la FC en la insuficiencia hepática renal, o en situaciones carenciales.
- **Variaciones interindividuales.** - Las variaciones en la genética, modifican la FC: acetiladores rápidos vs lentos, porfiria. Las interacciones medicamentosas también producen cambios en la FC.
- **Factores psicológicos.** - El estado emocional y psicológico de un individuo puede influir en el efecto de la droga que se suministra; ejemplo de este factor es la acción del placebo, que es una sustancia inerte, sin valor farmacológico y está en dependencia de lo que espera el paciente y se observa modificaciones de la sintomatología subjetiva de forma satisfactoria.

Proceso LADME

- **Liberación:** Es el proceso en donde el medicamento entra al organismo y libera el principio activo. Los fármacos se introducen en el organismo por diversas vías.

Cuadro 1

Vía de administración	Abreviatura	Descripción
Intracerebro ventricular	icv	Dentro de los ventrículos .Efectos locales y cerebrales
Intracerebral	ic	Dentro del cerebro
Intraarterial	ia	Dentro de la luz de una arteria
Intradérmica	id	Dentro de la capa dérmica de una piel
Intramuscular	im	Dentro de un músculo del esqueleto
Intraperitoneal	ip	Dentro de la cavidad peritoneal

Intratecal	it	Dentro del espacio espinal subaracnideo
Intravenosa(endovenosa)	iv	Dentro de una vena
Oral	po	Por la boca:implica deglución
Parenteral		Cualquier vía de administración que no emplee el tubo gastrointestinal o la vía tópica. Usualmente significa inyectado en el cuerpo .
Pulmonal		Por inhalación : medicamentos gaseosos volátiles o en aerosol
Subcutanea	sc	Debajo de la piel
Sublingual		Debajo de la lengua
Rectal		Pro el recto
Topica		Sobre una superficie.Puede ser sobre una membrana mucosa , como la conjuntiva.
Vaginal		Por la Vagina

Se describen 2 vías fundamentales:

- La vía externa; mediante ésta el medicamento se aplica sobre la superficie de la piel o mucosas de aquellos orificios naturales que no pertenecen al tubo digestivo como son: fosas nasales, oídos, conjuntiva ocular, vagina y uretra.
- La vía interna; mediante esta el medicamento alcanza los órganos y sistemas sobre los cuales va a actuar. Cada vía de administración tiene objetivos específicos, ventajas y Desventajas

A continuación, describiremos las vías más frecuentes en la práctica médica.

- **Vía entérica:** Se produce a través del tubo digestivo, incluye: vía oral o bucal, la sublingual y la rectal.
- **Vía oral:** Muchos medicamentos se pueden administrar por vía oral como líquidos, cápsulas, tabletas o comprimidos masticables. Dado que la vía oral es la más conveniente y por lo general la más segura y menos costosa, es la que se utiliza con mayor frecuencia. Sin embargo, tiene limitaciones debidas al trayecto característico que debe seguir el fármaco a lo largo del tracto digestivo. La absorción por vía oral puede comenzar

en la boca y el estómago. No obstante, habitualmente el fármaco se absorbe en el intestino delgado. El fármaco atraviesa la pared intestinal y viaja hasta el hígado antes de ser transportado por el torrente sanguíneo hasta su diana. La pared intestinal y el hígado alteran químicamente (metabolizan) muchos fármacos, disminuyendo la cantidad de fármaco que llega al torrente sanguíneo. En consecuencia, estos fármacos, cuando se inyectan por vía intravenosa, son administrados en dosis más pequeñas para producir el mismo efecto.

Cuando se toma un fármaco por vía oral, la comida y otros fármacos que se encuentren en el tracto digestivo pueden afectar a la cantidad y la rapidez con que se absorbe. De este modo, algunos fármacos deben ingerirse con el estómago vacío, otros han de tomarse con comida, otros no deben tomarse junto con ciertos fármacos y algunos pueden estar contraindicados por vía oral.



Fig #4: La vía oral tiene ventajas y desventajas. No obstante, se deberá evaluar las necesidades del infividuo para escoger la vía más adecuada. Imagen sin derecho de autor encontrada en internet

Algunos fármacos administrados por vía oral irritan el tracto digestivo. Por

Por ejemplo, la aspirina (ácido acetilsalicílico) y la mayoría de los demás fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden dañar el revestimiento del estómago y del intestino delgado y causar una úlcera o agravar una preexistente. Hay otros fármacos cuya absorción en el tracto digestivo es limitada o irregular, o bien, son destruidos en el estómago por los ácidos y las enzimas digestivas.

Cuando no puede utilizarse la vía oral, se requieren otras vías de administración, como, por ejemplo: cuando una persona no puede ingerir nada; cuando un medicamento se debe administrar rápidamente o en una dosis muy precisa o muy grande; cuando un fármaco se absorbe mal o de forma errática en el tracto digestivo.

- **Vía sublingual:** Algunos fármacos se colocan bajo la lengua (vía sublingual) o entre las encías y los dientes (vía bucal) para que puedan disolverse y ser absorbidos directamente por los capilares en esa zona. Estos fármacos no se tragan. La vía sublingual está indicada sobre todo para la administración de nitroglicerina, un fármaco utilizado para aliviar la angina de pecho, debido a que su absorción es rápida y el fármaco llega de inmediato al torrente sanguíneo, sin necesidad de pasar previamente por la pared intestinal y el hígado. Sin embargo, la mayoría de los fármacos no pueden tomarse de esta forma porque pueden ser absorbidos de manera incompleta o irregular.



Fig #5: La vía sublingual es una de las más rápidas ya que drena a través de las venas sublinguales, desembocando en la vena cava superior, evitando de esta manera el primer paso hepático. Imagen sin derecho de autor



- **Vía rectal:** Muchos fármacos que se administran por vía oral pueden también utilizarse por vía rectal en forma de supositorio. En esta presentación, el fármaco se mezcla con una sustancia cerosa que se disuelve o licúa tras ser introducida en el recto. La absorción del fármaco es rápida gracias al revestimiento delgado del recto y al abundante riego sanguíneo. Los supositorios se prescriben para las personas que no pueden tomar un fármaco por vía oral porque tienen náuseas o no pueden tragarno, o bien debido a restricciones en la alimentación, como sucede antes y después de una intervención quirúrgica. Los fármacos que pueden ser administrados por vía rectal incluyen el paracetamol (acetaminofeno, para la fiebre), el diazepam (para las convulsiones) y los laxantes (para el estreñimiento). Los fármacos que en forma de supositorio sean irritantes probablemente se administrarán en forma inyectable.
- **Vías inyectables:** La administración mediante inyección (por vía parenteral) incluye las siguientes vías de administración:
 - Subcutánea (bajo la piel)
 - Intramuscular (en un músculo)
 - Intravenosa o Endovenosa (en una vena)
 - Intratecal (alrededor de la médula espinal)

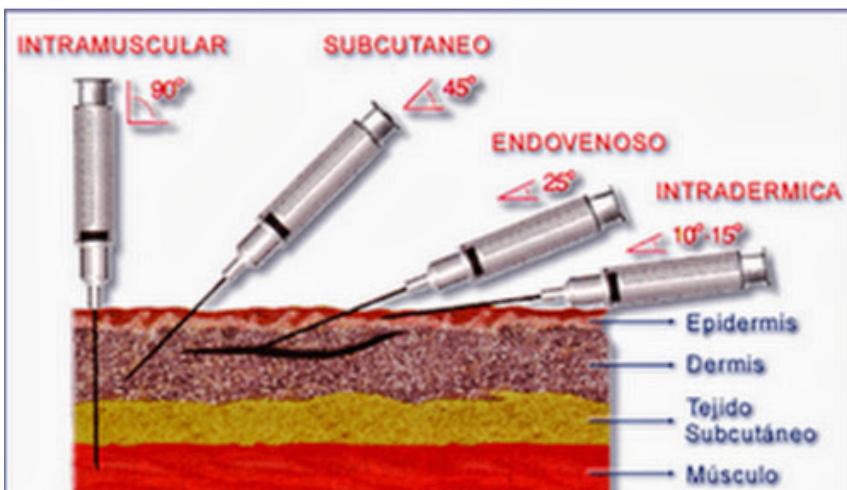


Fig #6: Diferentes angulaciones de una inyección para diferentes vías de administración, no todos los fármacos se absorben de mejor manera intramuscularmente. Tomado de <http://diagnostico-x.blogspot.com/2015/08/inyeccion-intradermica-subcutanea-e.html>

Un producto farmacéutico puede ser preparado o manufacturado de manera que se prolongue su absorción desde el lugar de la inyección durante horas, días o más tiempo. Estos productos no necesitan ser administrados con la misma frecuencia que los fármacos de absorción más rápida.

- **A través de la piel:** A veces, un medicamento se administra a través de la piel, mediante una aguja (subcutánea, intramuscular o intravenosa), por medio de un parche (vía transdérmica) o por implantación.

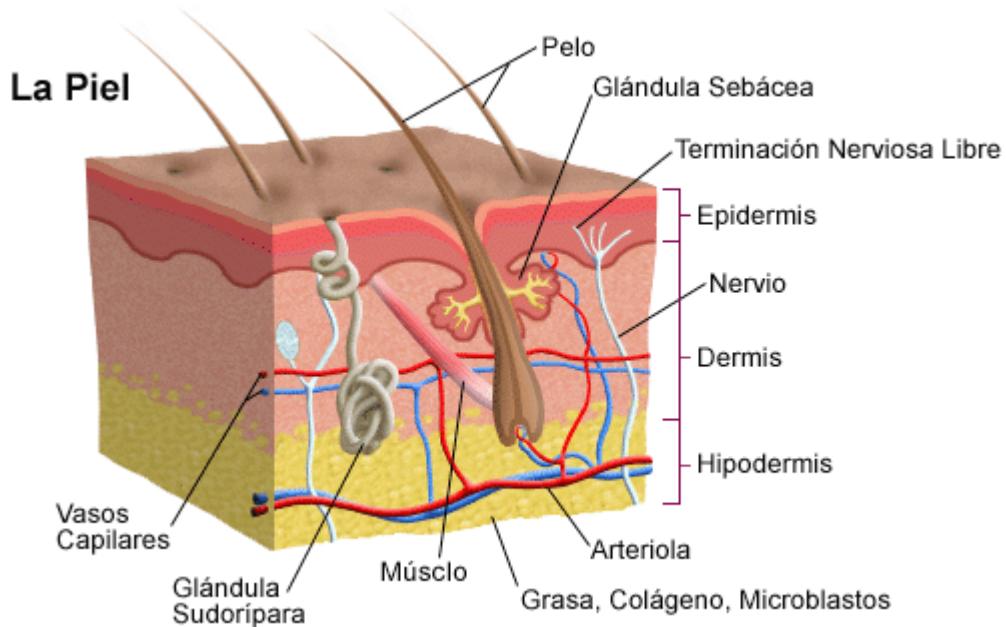


Fig #7: Histológicamente la piel se divide en tres capas estructurales, de ahí la importancia de conocer las diferentes inclinaciones, ya que los medicamentos son algunas veces de tipo oleoso y otras ocasiones más hidrofílicos. Tomado de https://www.researchgate.net/publication/28792650_Desarrollo_De_Un_Software_Que_Permita_Mostrar_La_Presencia_De_Características_Propias_De_Un_Melanoma/figures?lo=1&utm_source=google&utm_medium=organic

Vía subcutánea: se inserta una aguja en el tejido adiposo justo bajo la piel. Una vez inyectado el fármaco, este se desplaza hacia los pequeños vasos sanguíneos (capilares) y es arrastrado por el torrente sanguíneo. Alternativamente, un fármaco puede llegar al torrente sanguíneo a través de los vasos linfáticos. Los fármacos de proteínas de gran tamaño, como la insulina, suelen alcanzar el torrente sanguíneo a través de los vasos linfáticos debido a que se mueven len-



tamente desde los tejidos hasta el interior de los capilares. La vía subcutánea es la que se utiliza para la administración de muchos fármacos proteicos, ya que si se suministraran por vía oral serían destruidos en el tracto digestivo.

Ciertos fármacos, como los progestágenos, utilizados en el control hormonal de la natalidad) pueden administrarse mediante la inserción de cápsulas plásticas bajo la piel por implantación. Aunque esta vía de administración se utiliza muy poco, su principal ventaja es proporcionar un efecto terapéutico a largo plazo (por ejemplo, el etonorgestrel, que se implanta para la anticoncepción, puede durar hasta 3 años).

Vía intramuscular: es preferida a la vía subcutánea cuando se requiere administrar mayor volumen de un fármaco. Debido a que los músculos están a mayor profundidad, bajo la piel y los tejidos grasos, se utiliza una aguja más larga. Los fármacos suelen inyectarse en un músculo del antebrazo, en el muslo o en la nalga. La rapidez con que el fármaco es absorbido en el torrente sanguíneo depende, en parte, del suministro de sangre al músculo: cuanto menor sea el aporte de sangre, más tiempo necesitará el fármaco para ser absorbido.

Vía intravenosa se inserta una aguja directamente en una vena. Así, la solución que contiene el fármaco puede administrarse en dosis individuales o por infusión continua intravenosa (venoclisis). En la infusión intravenosa (venoclisis), la solución se mueve por gravedad (a partir de una bolsa de plástico colapsable) o bien, lo que es más habitual, mediante una bomba de infusión por un tubo fino flexible (catéter) introducido en una vena, por lo general en el antebrazo. La vía intravenosa es la mejor manera de administrar una dosis precisa en todo el organismo de modo rápido y bien controlado. También se utiliza para la administración de soluciones irritantes que producirían dolor o dañarían los tejidos si se utilizaran por vía subcutánea o en inyección intramuscular. Una inyección intravenosa puede ser más difícil de administrar que una inyección subcutánea o intramuscular, porque la inserción de una aguja o un catéter en una vena puede resultar complicada, en especial si la persona es obesa.

Cuando un fármaco se administra por vía intravenosa se distribuye de inmediato al torrente sanguíneo y tiende a tener un efecto más rápido que cuando se

suministra por cualquier otra vía. En consecuencia, el personal sanitario controla minuciosamente a los pacientes que reciben una inyección intravenosa, tanto para asegurarse de la eficacia del fármaco como para saber si causa una reacción adversa. Además, el efecto de un fármaco administrado por esta vía suele durar menos tiempo. Por lo tanto, algunos medicamentos deben administrarse de modo continuo mediante infusión intravenosa (venoclisis) para mantener constante su efecto.

- **Vía intratecal:** Se inserta una aguja entre dos vértebras en la parte inferior de la columna vertebral y dentro del espacio que se encuentra alrededor de la médula espinal. El fármaco se inyecta en el conducto raquídeo. Es frecuente emplear una pequeña cantidad de anestésico local para insensibilizar la zona de la inyección. Esta vía se utiliza cuando es necesario que un fármaco produzca un efecto rápido o local en el cerebro, en la médula espinal o en las membranas que los envuelven (meninges), por ejemplo para el tratamiento de infecciones en estas estructuras. En algunos casos, los anestésicos y los analgésicos (como la morfina) también se administran de este modo.
- **Vía vaginal:** Algunos medicamentos pueden administrarse a las mujeres por vía vaginal en forma de solución, comprimido, crema, gel, suppositorio o anillo. De esta forma, el fármaco es lentamente absorbido por la pared vaginal. A menudo se utiliza esta ruta para dar estrógenos a las mujeres durante la menopausia con el fin de aliviar los síntomas vaginales, como la sequedad, la irritación y el enrojecimiento.



Fig #8: Forma correcta de la administración de la vía vaginal Tomado de <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2991s/7.3.11.html>

- **Vía ocular:** Los fármacos utilizados para tratar los trastornos oculares (como el glaucoma, la conjuntivitis y las lesiones) pueden mezclarse



con sustancias inactivas para generar un líquido, un gel o un ungüento que puedan ser aplicados en el ojo. Las gotas oftálmicas son relativamente fáciles de usar, pero pueden salir del ojo muy rápido y por lo tanto no tener una buena absorción. Las formulaciones en gel y en ungüento mantienen el fármaco en contacto con la superficie del ojo durante más tiempo, aunque pueden empañar la visión. También se puede utilizar la implantación de sólidos, que liberan el fármaco de manera continuada y lenta, pero pueden ser difíciles de colocar y mantener en su sitio. Los fármacos oftálmicos se utilizan fundamentalmente por su efecto local. Por ejemplo, las lágrimas artificiales se utilizan para aliviar la sequedad de los ojos. Otros fármacos (por ejemplo, los utilizados para tratar el glaucoma como la acetazolamida y el betaxolol, y los que se emplean para dilatar las pupilas, como la fenilefrina y la tropicamida) producen un efecto local (actuando directamente sobre los ojos) después de haber sido absorbidos por la córnea y la conjuntiva. Algunos de estos fármacos entran luego en el torrente sanguíneo y pueden tener efectos secundarios no deseados sobre otras partes del cuerpo.



Fig #9: La forma correcta de la administración de la vía ocular es aplicando una gota en el saco palpebral inferior del ojo. Tomado de <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2991s>

- **Vía ótica:** Los fármacos utilizados para tratar la inflamación y la infección del oído se pueden aplicar directamente en el oído afectado. Las gotas óticas que contienen soluciones o suspensiones se aplican normalmente sólo en el conducto auditivo externo. Antes de aplicar las gotas óticas se debe limpiar a fondo la oreja con un paño húmedo y luego se debe secar. A no ser que los fármacos se utilicen durante un largo periodo de tiempo o en exceso, poca cantidad de fármaco penetra en el torrente sanguíneo, por lo que no se producen efectos secundarios sistémicos o son mínimos. Los fármacos que se pueden administrar por vía ótica incluyen hidrocortisona, para aliviar la inflamación; ciprofloxacino, para tratar la infección y benzocaína, para aliviar el dolor de oído.



Fig #11: Forma correcta de la administración de la vía ótica. Se debe recordar que en las infecciones de esta parte de la anatomía humana, es la mejor vía. Imágenes sin derecho de autor.

- **Vía nasal:** En caso de que un medicamento deba ser inhalado y absorbido por la delgada membrana mucosa que reviste los conductos nasales, es necesario transformarlo en diminutas gotitas suspendidas en el aire, ósea, atomizado; una vez absorbido, el fármaco entra en el torrente sanguíneo. Los fármacos administrados por esta vía suelen actuar rápidamente, algunos irritan los conductos nasales. Los fármacos que pueden ser administrados por vía nasal son la nicotina, para dejar de fumar, la calcitonina, para la osteoporosis, el sumatriptán, para la migraña y los corticoesteroides, para las alergias.



- **Vía inhalatoria:** Los fármacos administrados por inhalación bucal deben ser atomizados en gotitas más pequeñas que los administrados por vía nasal para lograr que los fármacos pasen por la tráquea y entren en los pulmones. La profundidad que alcanzará el fármaco en los pulmones dependerá del tamaño de las gotas. Las más pequeñas son las que alcanzan mayor profundidad, con lo que aumenta la cantidad de fármaco absorbido. En el interior de los pulmones, son absorbidas por el torrente sanguíneo.



Fig #12: La vía inhalatoria es la mejor vía de administración para los pacientes con enfermedades respiratorias como el asma. Imagen sin derecho de autor

Son pocos los fármacos que se administran por esta vía, ya que la inhalación debe ser controlada cuidadosamente para asegurar que una persona recibe la cantidad justa del fármaco en un tiempo determinado. Además, puede ser necesario disponer de un equipo especializado para administrar el medicamento por esta vía. Por lo general, este método de tratamiento se utiliza para administrar fármacos que actúan específicamente sobre los pulmones, como los antiasmáticos en aerosol con dosificador (denominados inhaladores), y para la administración de los gases usados en anestesia general.

- **Nebulizaciones:** Al igual que en la vía inhalatoria, los fármacos administrados mediante nebulización deben estar en forma de aerosoles, en pequeñas partículas, para alcanzar los pulmones. La nebulización requiere el uso de dispositivos especiales, generalmente sistemas de nebulización ultrasónicos o de chorro. Un uso adecuado de los dispositivos ayuda a maximizar la cantidad de fármaco liberada en los pulmones. Los medicamentos que se pueden administrar mediante nebulización incluyen tobramicina, en la fibrosis quística, pentamidina, en la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*), y salbutamol, en las crisis de asma.

Los efectos secundarios pueden incluir aquellos que se producen cuando el fármaco se deposita directamente en los pulmones (como tos, sibilancias, dificultad para respirar e irritación pulmonar), los debidos a la difusión del fármaco al medio ambiente (que pueden afectar a personas que no están en tratamiento) y los producidos por la contaminación del dispositivo utilizado para la nebulización (particularmente cuando el dispositivo se vuelve a utilizar y no se ha limpiado de forma adecuada). La utilización adecuada del dispositivo ayuda a prevenir los efectos secundarios.

- **Vía cutánea:** Los fármacos aplicados sobre la piel suelen emplearse por su efecto local, y por ello se utilizan sobre todo para el tratamiento de trastornos cutáneos superficiales, como psoriasis, eccema, infecciones de la piel (virales, bacterianas y micóticas), prurito y piel seca. El fármaco se mezcla con sustancias inactivas. Dependiendo de la consistencia de las sustancias inactivas, la formulación puede ser un ungüento, una crema, una loción, una solución, un polvo o un gel.



Fig #13: El lesiones a nivel de la piel la mejor vía es la tópica o dérmica. Imagen sin derecho de autor



- **Vía transdérmica:** Algunos fármacos se suministran a todo el organismo a partir de un parche sobre la piel. Estos fármacos, que a veces se mezclan con una sustancia química (como el alcohol) que intensifica la penetración a través de la piel, pasan por la piel al torrente sanguíneo sin necesidad de inyección. Con el parche, el fármaco puede suministrarse de forma paulatina y constante durante muchas horas o días, o incluso más tiempo. Como resultado, los niveles en sangre de un fármaco pueden mantenerse relativamente constantes. Los parches son en especial útiles para los fármacos que el organismo elimina con rapidez y que, por tanto, administrados en otras formas se tendrían que tomar con mucha frecuencia. No obstante, los parches pueden irritar la piel de algunas personas. Además, están limitados por la rapidez con que el fármaco puede pasar a través de la piel. Solo se administran por vía transdérmica fármacos que se utilizan en dosis diarias relativamente bajas. Ejemplos de estos fármacos son la nitroglicerina (para el dolor torácico), la escopolamina, para tratar los trastornos debidos al movimiento, es decir, cinetosis, la nicotina, para dejar de fumar, la clonidina, para la hipertensión) y el fentanilo, para el alivio del dolor.



Fig #14: En los pacientes con antecedentes de alergia a ciertos alimentos o medicamentos, se realiza el prick-test. Tomado https://www.researchgate.net/publication/257150714_Varon_de_19_anos_de_edad_con_sintomas_de_disnea_sibilante_de_reciente_comienzo/figures?lo=1

- **Absorción:** Es el paso del principio activo del medicamento, ósea, de la sustancia que ejerce los efectos medicamentosos, al torrente sanguíneo a través de las barreras celulares, como por ejemplo, la mucosa intestinal.

Para que un fármaco llegue a su sitio de acción requiere pasar primero al sistema circulatorio. Este movimiento del fármaco depende primariamente del paso de la sustancia a través de las membranas de las células del tejido involucrado.



Fig #15: Anatomía básica del sistema digestivo. Tomado de https://www.researchgate.net/publication/296696705_Caracterizacion_de_modelos_de_digestion_humana_a_partir_de_susRepresentaciones_y_analisis_de_su_evolucion_en_un_grupo_de_docentes_y_auxiliares_academicos

La absorción después de la administración oral, es influida por las características específicas del fármaco como son: La velocidad de disolución del medicamento, su solubilidad en agua, y su grado de ionización. En los cambios debidos a la edad se hace necesario considerar al huésped el tipo de ácidos grasos de la alimentación. Por lo tanto, la absorción de los fármacos que ocurre en el estómago, puede ser más rápida de lo esperado, cuando se altera la velocidad de vaciamiento.



Los factores que afectan a la absorción (y por tanto a la biodisponibilidad) incluyen:

- La forma en la que un fármaco está diseñado y fabricado.
- Sus propiedades físicas y químicas.
- Los otros componentes que contiene.
- Las características fisiológicas de la persona que toma el fármaco.
- Cómo se almacena el fármaco.
- **Distribución:** Entiéndase por distribución de un fármaco el movimiento de este hacia y desde la sangre y diversos tejidos del cuerpo, por ejemplo, tejido adiposo, muscular y cerebral, y las proporciones relativas del fármaco en los tejidos. Es el paso del fármaco a los diferentes compartimentos celulares, ya sea intracelular, extra-celular o intersticial

Tras la absorción de un fármaco y su paso al torrente sanguíneo, este circula rápidamente por todo el organismo, el tiempo promedio de la circulación de la sangre es de 1 minuto, a medida que la sangre recircula, el fármaco pasa desde el torrente sanguíneo a los tejidos del cuerpo.

Una vez absorbido el fármaco, su distribución no suele ser uniforme en todo el organismo. Los fármacos que se disuelven en agua (hidrosolubles), como el antihipertensor atenolol, tienden a quedarse en la sangre y en el líquido que rodea las células, s decir, espacio intersticial. Los fármacos que se disuelven en grasas (liposolubles), como el clorazepato, usado para combatir la ansiedad, tienden a concentrarse en los tejidos grasos. Otros fármacos se concentran en gran medida en una pequeña parte del cuerpo únicamente, por ejemplo, el yodo se concentra sobre todo en la glándula tiroidea, debido a que los tejidos en esa zona ejercen una especial atracción sobre el fármaco (afinidad) y tienen una especial capacidad para retenerlo.

Los fármacos penetran en diferentes tejidos a distinta velocidad, dependiendo de su habilidad para atravesar las membranas. Por ejemplo, el antibiótico rifampicina, un fármaco altamente liposoluble, penetra rápidamente en el cerebro, mientras que el antibiótico penicilina, un fármaco hidrosoluble, no lo hace. Los fármacos liposolubles atraviesan con más rapidez las membranas de las

células que los fármacos hidrosolubles. Para algunos fármacos, los mecanismos de transporte ayudan al movimiento dentro o fuera de los tejidos.

Algunos fármacos abandonan el torrente sanguíneo de forma muy lenta, dado que se unen con firmeza a las proteínas que circulan por la sangre. Otros abandonan rápidamente la sangre y entran en los tejidos porque su unión con las proteínas sanguíneas es menos firme. Algunas o prácticamente todas las moléculas de un fármaco que se encuentran en el torrente sanguíneo pueden unirse a las proteínas sanguíneas. La parte que se une a las proteínas es generalmente inactiva. Mientras la parte no unida se distribuye por los tejidos y disminuye su concentración en el torrente sanguíneo, las proteínas sanguíneas liberarán gradualmente el fármaco fijado en ellas. De ese modo, el fármaco unido actúa como un depósito del medicamento localizado en el torrente sanguíneo.

Algunos medicamentos se acumulan en ciertos tejidos (por ejemplo, la digoxina se acumula en el corazón y en los músculos esqueléticos), los cuales también pueden actuar como depósitos de fármaco adicional. Estos tejidos liberan con lentitud el fármaco en la sangre, evitando una disminución rápida de sus niveles hemáticos y prolongando de este modo su efecto. Algunos fármacos, como los que se acumulan en los tejidos grasos, abandonan los tejidos tan lentamente que circulan por el torrente sanguíneo durante varios días después de haberlos dejado de tomar.

La distribución de un determinado fármaco también puede variar de una persona a otra. Por ejemplo, las personas obesas pueden almacenar gran cantidad de fármacos liposolubles, a diferencia de las personas muy delgadas, que tienen menor capacidad para acumularlos. Las personas mayores, incluso cuando están delgadas, pueden almacenar gran cantidad de fármacos liposolubles porque la proporción de grasa corporal se incrementa al envejecer.

- **Metabolismo:** Es una serie de reacciones que produce el organismo en el fármaco administrado por medio de las enzimas.

Eventualmente el cuerpo trata de eliminar los xenobióticos, incluidos los fármacos. Para muchos fármacos, esto requiere de procesos previos de metabo-



lismo o biotransformación, los que tienen lugar en parte en el intestino durante la absorción, pero principalmente en el hígado. La fracción de la dosis inicial que entra a la vena porta es la fracción absorbida, y la fracción que alcanza la circulación sanguínea luego del primer paso a través del hígado determina la biodisponibilidad del fármaco.

Tradicionalmente se ha hecho una distinción entre el metabolismo de fase I y de fase II, aunque esto no ocurra necesariamente de forma secuencial. En el metabolismo de fase I, la molécula es funcionalizada, por ejemplo, a través de procesos de oxidación, reducción, o hidrólisis. Las enzimas más importantes involucradas pertenecen a la superfamilia de citocromos P450. En el metabolismo de fase II, las moléculas de fármaco funcionalizadas son posteriormente transformadas mediante las conocidas reacciones de conjugación; estas incluyen, por ejemplo, reacciones de conjugación con el glutatión y con el ácido glucourónico. Se debe resaltar que el metabolismo en animales puede ser diferente del humano, y por tanto la predicción del metabolismo y la farmacocinética en humanos a partir de datos provenientes de animales puede no resultar sencilla⁴.

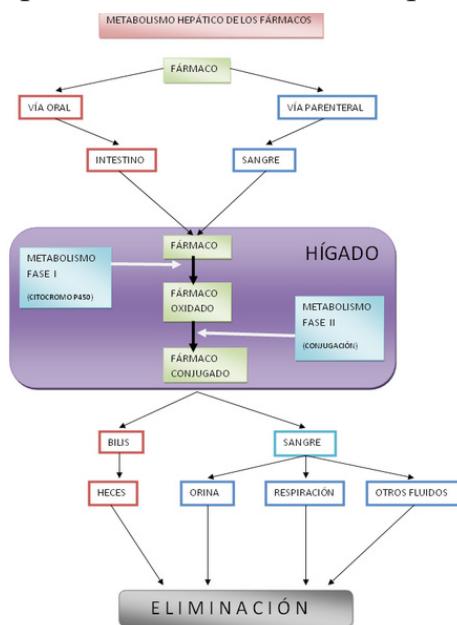


Fig #16: Esquema de la farmacocinética. Tomado de https://www.researchgate.net/publication/262589509_Farmacocinetica_y_farmacodinamia_de_antimicrobianos_Utilidad_practica

Algunos fármacos resultan químicamente alterados por el cuerpo (metabolizados). Las sustancias resultantes del metabolismo (metabolitos) pueden ser

inactivas o, por el contrario, tener una acción terapéutica o una toxicidad similar o distinta a la del fármaco original. Algunos fármacos, denominados profármacos, se administran en una forma inactiva, que después es metabolizada en una forma activa. Los metabolitos activos resultantes producen los efectos terapéuticos deseados. Estos metabolitos pueden ser a su vez metabolizados, en lugar de ser excretados del organismo. Los metabolitos subsiguientes son finalmente excretados. La excreción implica la eliminación del fármaco del cuerpo, por ejemplo, en la orina o en la bilis.

Muchos de los fármacos pasan por el hígado, que es el lugar principal donde se produce su metabolismo. Una vez en el hígado, las enzimas hepáticas convierten los profármacos en metabolitos activos o los fármacos activos en formas inactivas. El mecanismo principal del hígado para la metabolización de los fármacos es a través de un grupo específico de enzimas llamado citocromo P-450. Las concentraciones de enzimas P-450 controlan la tasa de metabolización de muchos fármacos. Dado que la capacidad de metabolización de estas enzimas es limitada, pueden resultar sobrecargadas cuando los niveles de un fármaco en sangre son altos). Muchas sustancias (como los medicamentos y los alimentos) afectan a las enzimas citocromo P-450. Si estas sustancias disminuyen la capacidad de las enzimas para descomponer un fármaco, entonces se incrementan los efectos de ese medicamento (incluidos los efectos secundarios). Si las sustancias aumentan la capacidad de las enzimas para descomponer un fármaco, entonces sus efectos se reducen.

Los recién nacidos tienen dificultad para metabolizar ciertos fármacos porque, al nacer, el desarrollo del sistema metabólico enzimático aún no está completo. Por otra parte, a medida que se envejece disminuye la actividad enzimática, y por ello las personas mayores, al igual que los recién nacidos, no pueden metabolizar los fármacos con la misma eficacia con que lo hacen los adultos más jóvenes y los niños). Por lo tanto, los recién nacidos y las personas mayores a menudo requerirán una administración de dosis por kilogramo de peso corporal más reducida que la que necesitan los adultos jóvenes o de mediana edad.

- **Eliminación:** La eliminación de los fármacos es su expulsión fuera del organismo. Todos los medicamentos son finalmente expulsados o eli-

minados del organismo. Pueden ser eliminados después de haber sido modificados químicamente metabolizados, o bien pueden eliminarse intactos. La mayoría de los fármacos, especialmente los hidrosolubles y sus metabolitos, son eliminados en mayor medida por los riñones con la orina. Por lo tanto, la dosificación del fármaco depende sobre todo de la función renal. Algunos medicamentos se eliminan siendo excretados en la bilis (líquido amarillo verdoso secretado por el hígado y almacenado en la vesícula biliar).

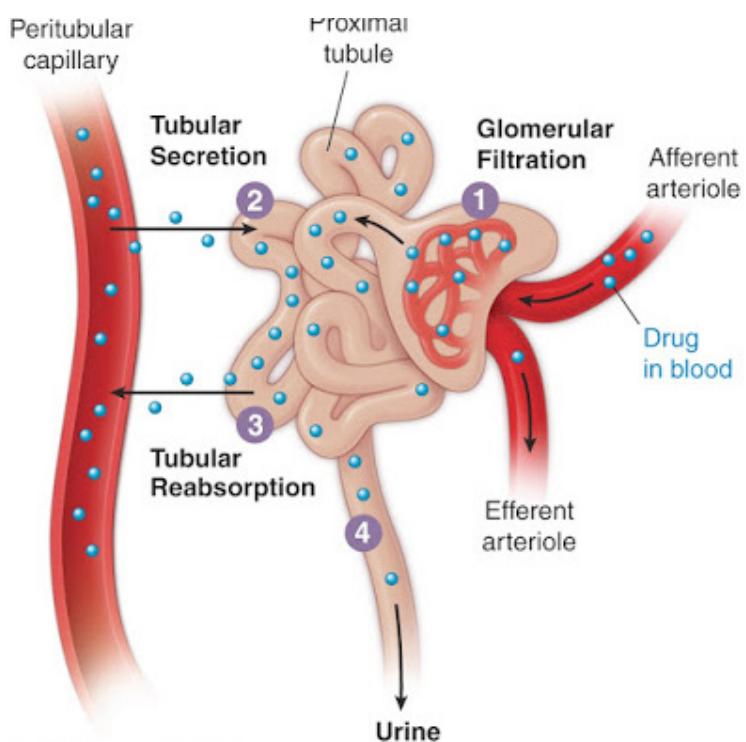


Fig #17: Proceso de la formación de orina, es importante comprender este mecanismo fisiológico para entender la farmacocinética de los medicamentos, y para la farmacodinámica de los diuréticos. Tomado de https://www.researchgate.net/publication/287806340_Farmacocinetica_y_farmacodinamia_de_los_antibioticos_en_el_paciente_criticamente_enfermo_Segunda_parte

Eliminación por la orina. Varios factores, incluidas ciertas características del fármaco, afectan a la capacidad excretora de los riñones. Para que sea excretado por la orina, un fármaco o un metabolito deben ser hidrosolubles y no estar demasiado unidos a las proteínas del torrente sanguíneo. La proporción en que los riñones excretan algunos fármacos puede verse afectada por la acidez de la orina, que depende de la dieta, de los fármacos y de los trastornos renales. En

el tratamiento por intoxicación con algunos fármacos y con el fin de aumentar su excreción, se modifica la acidez de la orina administrando por vía oral antiácidos como el bicarbonato sódico) o sustancias acidificantes como el cloruro amónico.

La capacidad de los riñones para excretar fármacos depende también de lo siguiente:

- Flujo de orina.
- La circulación sanguínea a través de los riñones.
- El estado general de los riñones.

La función renal puede verse afectada por muchas enfermedades, especialmente por la hipertensión arterial, la diabetes y las infecciones renales recurrentes; por la exposición a altas concentraciones de productos químicos tóxicos y por los cambios relacionados con el envejecimiento. A medida que la persona va haciéndose mayor, la función renal se va deteriorando lentamente, por ejemplo, la eficacia renal para la excreción de fármacos en una persona de 85 años de edad es de aproximadamente la mitad que la de una persona de 35 años.

En las personas cuya función renal está disminuida, la dosis habitual de un fármaco que se elimina principalmente por los riñones puede resultar excesiva y causar efectos adversos. Por lo tanto, los médicos suelen dosificar el fármaco en función del grado de disminución de la función renal de la persona. Aquellas personas con insuficiencia renal requieren dosis más bajas que las que tienen una función renal normal. Los profesionales de la salud tienen diferentes maneras de estimar la pérdida de función renal. A veces hacen su estimación considerando solo la edad de la persona. Sin embargo, pueden obtener una estimación más precisa de la función renal basándose en los resultados de pruebas analíticas que miden el nivel de creatinina (un producto de desecho) en sangre y, a veces, en orina. Utilizan estos resultados para calcular la efectividad con que la creatinina es eliminada del organismo (un proceso denominado depuración o aclaramiento de creatinina, el cual refleja el estado de funcionamiento de los riñones).

Eliminación por la bilis. Algunos fármacos pasan por el hígado inalterados



y son excretados con la bilis. Otros son convertidos en metabolitos en el hígado antes de que sean excretados con la bilis. En ambas situaciones la bilis entra en el tracto gastrointestinal, y a partir de ahí los fármacos son eliminados con las heces o bien son reabsorbidos en el torrente sanguíneo y, por lo tanto, reciclados.

Si el hígado no funciona con normalidad, y si el fármaco se elimina principalmente por metabolismo hepático, deberá ajustarse la dosis del fármaco. Sin embargo, no existen procedimientos simples, similares a los que se utilizan para valorar la función renal, que permitan establecer la capacidad del hígado para metabolizar (y en consecuencia eliminar) los fármacos.

Excreción mamaria. Por la leche materna se eliminan varios medicamentos que han sido administrados a la madre; las drogas básicas se eliminan en mayor proporción que las acidas y también se eliminan los fármacos con moléculas liposolubles pequeñas; ejemplo de ellos son el alcohol, los barbitúricos, las sulfonamidas, los salicilatos, la eritromicina, los alcalinos como la morfina y la nicotina y los anestésicos generales.

Excreción por vía pulmonar. Vía rápida de acuerdo con la superficie tan extensa que ocupan los pulmones, como ocurre con los anestésicos volátiles.

Otras formas de eliminación. Algunos fármacos se eliminan a través de la saliva, del sudor, las lágrimas y el sudor. La mayoría son excretados en pequeñas cantidades. La excreción de los fármacos en la leche materna solo es relevante en la medida en que el fármaco puede afectar al lactante. La forma principal en que se eliminan los anestésicos inhalados es a través del aire espirado⁵⁻¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA FARMACOCINÉTICA



www.mawil.us

1. Juárez OH, Sandoval RE, Guillé PA. Comportamiento del proceso LAD-ME de los medicamentos en niños. *Acta Pediatr Mex* 2009;30(1):23-30.
2. Morón Rodríguez FJ y Rodríguez M L. Farmacología. Capítulo 1. Editorial Ciencias Médicas, Ciudad de la Habana, Cuba. 2002. ISBN: 959-212-070-6.
3. Peña Machado MA. Administración de los medicamentos y su forma farmacéutica. En: Farmacología. Proceso de Atención de enfermería. Editorial Ciencias Médicas. La Habana, Cuba. 2009. ISBN: 978-959-212-361-8.
4. Cruz Monteagudo M. Métodos de Correlación Estructura-Actividad Multiojetivos Aplicados al Desarrollo Racional de Fármacos. (*tesis doctoral*) Santa Clara. Universidad Central “MARTA ABREU” DE LAS VILLAS, 2009 Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=464>
5. Juárez OH, Sandoval RE, Guillé PA. Comportamiento del proceso LAD-ME de los medicamentos en niños. *Acta Pediatr Mex* 2009;30(1):23-30 (Citado 2018 Diciembre 28). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2009/apm091f.pdf>
6. Gibaldi M y Perrier D. Farmacocinética. Barcelona, España: Ed Reverté; 2004: 5.
7. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001
8. Dipiro JT, Spruill WJ, Wade WE, Blouin RA. Concepts in Clinical Pharmacokinetics. American Society of Health-System Pharmacists 4 ed. 2005
9. Álvarez Corredora, N. Vías de administración de los medicamentos y sus formas farmacéuticas. En: Morón FJ y Levis. Farmacología general. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, Cuba: 22-23
10. Negrín A, Garbey J, Cañet J, Pérez M, Pérez A, et. al. Farmacología. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, Cuba: 15-20.

CAPÍTULO II

FARMACOPATOLOGIA



www.mawil.us

Introducción

Actualmente la humanidad vive en un mundo polarizado, donde el consumo de medicamentos se manifiesta de forma tal que el 25 % de la población mundial consume el 79 % de los mismos; siendo más frecuente los utilizados en afecciones cardiovasculares y los antiinfecciosos, seguidos de los de acción gastrointestinal y los que actúan sobre el SNC, entre otros¹⁻⁵.

Las mayores debilidades de la terapéutica moderna es el desconocimiento sobre la frecuencia y gravedad de los efectos adversos de los medicamentos.

La Farmacopatología estudia las reacciones adversas o efectos indeseables como una respuesta no esperada que tiene carácter potencialmente lesivo y que ocurre con dosis situadas dentro del margen terapéutico habitual; pero estudia también sus interacciones.

A principios del siglo XX, el científico alemán Paul Ehrlich describió un fármaco ideal como una “bala mágica”; tal fármaco estaría dirigido al lugar específico donde se localizaría el trastorno y no dañaría los tejidos sanos. Si bien es cierto que muchos nuevos fármacos están orientados hacia una mayor exactitud que sus predecesores, hasta ahora ninguno alcanza la diana buscada de una forma totalmente exclusiva.

Una reacción adversa a un medicamento (RAM) se puede definir como “cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento...”, sin embargo el concepto más amplio y aceptado por la comunidad científica es el de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que expresa, Cito; (...) “Cualquier respuesta a un fármaco que sea nociva o indeseable y que se produzca a dosis utilizadas por el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento, se incluyen las sobredosificaciones relativas (aquellas que ocurren en sujetos predispuestos, utilizando dosis terapéuticas) y se excluye el incumplimiento terapéutico, los errores de dosificación o administración y las intoxicaciones por sobredosificación.”^{1,6,7}.



La mayoría de los fármacos producen diversos efectos, pero en general solo uno de ellos, el efecto terapéutico deseado para el tratamiento de una determinada enfermedad; los demás efectos pueden calificarse como no deseados, ya sean o no intrínsecamente perjudiciales.

Diversos profesionales de la salud refieren que los efectos no deseados son similares a los efectos secundarios; otro término que suele utilizarse es el de efecto adverso del fármaco, sin embargo, reacción adversa al fármaco es técnicamente más apropiado para hacer alusión a los efectos no deseados, desagradables, nocivos o potencialmente perjudiciales de un fármaco, el cual se aceptó internacionalmente en septiembre del 2000.

No nos debe sorprender que las reacciones adversas a los fármacos sean frecuentes, porque la mayoría de ellas son relativamente leves y muchas desaparecen cuando se suspende el fármaco o se modifica la dosis; algunas expiran paulatinamente cuando el cuerpo se va adaptando al fármaco, mientras otros efectos adversos son más graves y de mayor duración.

En las reacciones adversas a los fármacos son particularmente frecuentes las molestias digestivas: pérdida del apetito, náuseas, sensación de distensión abdominal, estreñimiento y diarrea, debido a que la mayoría de los fármacos se administran por vía oral y pasan a través del tracto digestivo; no obstante, cualquier órgano o sistema puede resultar afectado⁸.

Reacciones Adversas

Situación mundial

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) representan un problema de la salud pública al estar asociadas con elevada morbilidad, mortalidad, bajo cumplimiento del tratamiento y, por tanto, representan una amenaza para su éxito^{9,10}

En Estados Unidos, entre el 3 y el 7% de las hospitalizaciones tienen como causa el tratamiento de reacciones adversas a los fármacos. En un 10 a un 20%

de las personas hospitalizadas se producen reacciones adversas, y entre un 10 y un 20% de estas reacciones son graves¹. En Argentina, en el 2011 la tasa de notificación de RAM fue de 200 notificaciones/millón de habitantes/año; se estima que las reacciones adversas son entre la cuarta a sexta causa de mortalidad en algunos países latinoamericanos.⁹⁻¹⁰



Figura 5. Eritema polimorfo



Figura 6. Reacción liquenoide al piroxicam



Figura 7. Tinción dental por tetraciclinas



Figura 8. Fluorosis

Fig #20: Las reacciones que producen afectaciones a los sistemas que no corresponden al efecto teórico beneficioso del medicamento se conocen como reacciones adversas. Imagen sin derecho de autor

En revisión realizada en diversas literaturas se evidencian varias formas de agrupar las reacciones adversas a medicamentos (RAM), seleccionando la más utilizada en la actividad práctica, categorizándolos de la siguiente manera:

1.- Hipersensibilidad, alergia o anafilaxia: En este tipo de reacción debe haber una exposición previa del paciente al medicamento, para que su organismo pueda producir los anticuerpos que en las subsiguientes exposiciones sean los



responsables de tal reacción; las primeras dosis o contacto actúan como sensibilizantes y las últimas como desencadenantes. La forma típica de esta reacción y la más grave es el shock anafiláctico. Ejemplo. La penicilina que es capaz de producir desde una urticaria hasta el shock anafiláctico.

2.- Idiosincrasia: Es una respuesta atípica de un enfermo a medicamentos que habitualmente producen efectos normales al administrarlo a la mayoría de las personas debido a factores genéticos. Ej la anemia hemolítica producida por la primaquina (antipalúdico) en pacientes con eritrocitos con deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa.

3.- Efecto tóxico: En este tipo los fármacos afectan las funciones orgánicas y va desde síntomas leves hasta comprometer la vida del paciente., no son de aparición constante. Son ejemplos. La anemia aplásica producida por el cloranfenicol; la sordera que produce la estreptomicina; la neuritis periférica por la isoniacida; la hipopotasemia por el uso de diuréticos.

4.- Acción teratógena o teratogénesis: Aparece en las mujeres embarazadas pudiendo causar alteraciones morfológicas en el feto que llevan a deficiencias físicas, psíquicas o estéticas o a la muerte por malformaciones fetales; el riesgo aumenta si se administra durante el primer trimestre del embarazo. Ejemplificando; los citostáticos, la imipramina, etc.

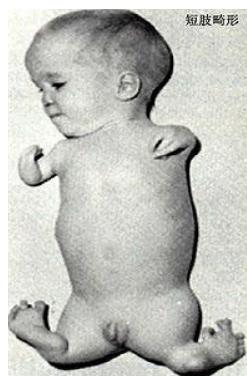


Fig #21: Por los años 1950-1970 se administró un medicamento (talidomida) como sedante y calmante, luego se reportó la parición de focomelia. Tomado de https://www.researchgate.net/publication/257684176_Talidomida_una_historia_inacabada

5.- Superinfección: Aparece tras el uso prolongado de altas dosis de antibióticos de amplio espectro como la tetraciclina, el cloranfenicol y otros; en condiciones normales existe un equilibrio entre gérmenes que constituyen la flora bacteriana normal. La administración de estos antibióticos de amplio espectro inhibe el crecimiento y multiplicación de bacterias sensibles; produce una multiplicación normal de hongos o gérmenes no sensibles al antibiótico que ocasionan una infección más grave que la motivada por la administración de este antibiótico.

Hemos de aclarar el termino de efectos colaterales que son aquellas reacciones medicamentosas indeseables, pero inevitables, que aparecen siempre que se use el medicamento y depende el mecanismo de acción de la droga, aunque resultan molestas nunca llegan a poner en peligro la vida del paciente como ocurre con los efectos tóxicos. Entre estos aspectos se encuentra la Iatrogenia que son aquellas enfermedades provocadas por el medicamento o por el médico o persona paramédico y que incluyen desde la actitud del médico hasta el tratamiento indicado, la forma en que se administra y forma de tratar al paciente. Esta reacción no cae dentro de las definiciones de RAM y no se presenta cuando se hace uso correcto de los medicamentos¹².

Otro autor los categoriza los tipos de RAM en:

- Tipo I – Reacción anafiláctica
- Tipo II- Reacción citotóxica
- Tipo II – Reacción por complejos inmunitarios
- Tipo IV- Reacción de hipersensibilidad.

Y añade entonces las siguientes clasificaciones:

1. **Reacciones selectivas:** Que incluye la idiosincrasia y las reacciones secundarias. Son aquellas reacciones propias a la constitución química del fármaco que surge como consecuencia de su efecto farmacológico fundamental, aunque no se parte inherente de aquel.
2. **Reacciones por acostumbramiento:** Donde aborda el acostumbramiento como tal, el hábito y la adicción. El acostumbramiento es la admi-



nistración repetida de una droga sin que exista necesidad física o psíquica para ello; éste conlleva al hábito que establece la necesidad psíquica por la droga, con escasa necesidad de aumentar la dosis en forma progresiva; si deja de administrarse el fármaco el sujeto presenta ansiedad, y estos dos conllevan a un estado crónico de intoxicación en el cual el sujeto sigue consumiendo la droga a pesar de los problemas que esa práctica le ocasiona pero le resulta útil en tanto crea un estado placentero de satisfacción interior

- 3. Reacciones inmunitarias.**
- 4. Reacciones fotoinducidas.**
- 5. Reacciones gestacionales.**
- 6. Reacciones neonatales.**

Estas últimas coinciden con la categorización descrita anteriormente otros estudiosos del tema clasifican a las RAM en:

- Reacciones adversas relacionadas con la dosis
- Reacciones alérgicas
- Reacciones adversas idiosincrásicas

Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia (FV) es la ciencia destinada a las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.

Las reacciones adversas a los medicamentos se identifican cuando un fármaco está siendo probado antes de someterlo para su aprobación a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos o a otras agencias reguladoras¹

La experiencia demuestra que gran número de RAM no se conocen hasta años posteriores a la comercialización del fármaco en cuestión, porque la aprobación de un medicamento para su uso en la población, solo implica que posee una eficacia aceptable con un mínimo de seguridad, establecida en los ensayos clínicos precomercialización. Se deben realizar valoraciones sucesivas

de la relación beneficio/riesgo de los fármacos en las condiciones reales de la práctica clínica habitual, en la medida que las evidencias científicas surjan de los sistemas de farmacovigilancia (FV) y de investigaciones posregistro sobre seguridad de los fármacos¹⁴⁻¹⁶.

Por estas razones se hace necesario la Farmacovigilancia, según la OMS, porque en el momento de la precomercialización se ha comprobado la eficacia y seguridad a corto plazo del medicamento en un pequeño número de personas cuidadosamente seleccionadas, lo fundamental es controlar la eficacia y seguridad que presentan en condiciones reales, una vez puestos a la venta, los tratamientos nuevos y todavía poco contrastados desde el punto de vista médico; por regla general se necesita más información sobre el uso del fármaco en grupos de población de riesgo: los niños, las mujeres embarazadas y los ancianos, y sobre el nivel de eficacia y seguridad que ofrece un producto tras largo tiempo de utilización ininterrumpida, sobre todo combinado con otros medicamentos. La experiencia demuestra que gran número de efectos adversos, interacciones (con alimentos u otros fármacos) y factores de riesgo no salen a la luz hasta los años posteriores a la comercialización de un medicamento¹⁷.

Los principales objetivos de la Farmacovigilancia (FV) son identificar las RAM, cuantificar el riesgo, informar de forma oportuna y prevenirla; este proceso de análisis de riesgo resulta necesario para contribuir a evitar la ocurrencia de RAM y disminuir su impacto sanitario; para ello la disponibilidad de los tipos de reacciones adversas, de los medicamentos responsables, la gravedad, la frecuencia y los factores de riesgos, entre otros, son fundamentales conocerlos. Esta gestión de riesgo efectiva está encaminada en dos direcciones: el sistema sanitario puede retirar el medicamento del mercado o modificar su ficha técnica, y el médico seleccionará el mejor medicamento según tipo de paciente y recomendaciones de uso.^{12,19}

En cuanto al conocimiento sobre el impacto sanitario de las RAM, es la gravedad y la frecuencia, que suelen ser de carácter leve o moderado, pueden producir la muerte por anemia aplásica, tromboembolismo pulmonar o lesiones irreversibles tales como, malformaciones congénitas y sordera.^{20,21}

La OMS sugiere que los profesionales de la salud deben ser la principal fuente de información en farmacovigilancia y fomenta la sistematización de la notificación espontánea de SRAM²².

La gravedad de las RAM no existe una escala universal para describir o medir la gravedad de una reacción adversa a un fármaco; la evaluación es subjetiva, siendo clasificadas según Smith Marsh²² en:

Leves: con síntomas y síntomas fácilmente tolerados, generalmente de corta duración, que no intervienen sustancialmente en la vida normal del paciente. Suelen describirse como de menor importancia, incluyen: Trastornos digestivos, Cefaleas, Fatiga, Dolores musculares difusos, Malestar con sensación general de estar enfermo o de no estar bien y Cambios en los patrones de sueño; sin embargo, estas reacciones pueden resultar muy angustiosas para quienes las experimentan, en consecuencia, la gente estará menos dispuesta a tomar el fármaco de acuerdo con las indicaciones, y por lo tanto es posible que no se alcancen los objetivos del tratamiento.



Fig #22: La cefalea es una de las reacciones adversas generales, más comunes a los medicamentos. Imagen sin derecho de autor.

Moderadas: las que intervienen con la actividad habitual del paciente sin amenazar la vida; estas incluyen: erupciones, especialmente si son extensas y persistentes, alteraciones visuales en las personas que usan lentes correctores, temblor muscular, dificultad para orinar que es un efecto común de muchos fármacos en hombres de edad avanzada, cualquier cambio perceptible en el estado de ánimo o la función mental y ciertos cambios en componentes de la sangre, tales como una disminución temporal y reversible en el recuento de glóbulos blancos o en los niveles sanguíneos de algunas sustancias, como la glucosa. Además, las reacciones que suelen ser descritas como leves se consideran moderadas si la persona que las experimenta las encuentra claramente molestas, angustiosas o intolerables.



Fig #23: La urticaria es caracterizada por un prurito generalizado y eritema en la piel. Tomado de <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2920s/18.html>

Graves: las que amenazan directamente la vida del paciente, entre ellas se encuentran las que pueden ser mortales, como el fallo hepático, la arritmia car-

díaca y ciertos tipos de reacciones alérgicas, las que dan lugar a una discapacidad persistente o importante, o bien a un ingreso hospitalario, y las que causan algún defecto de nacimiento; las reacciones graves son relativamente raras.



Fig #24: Síndrome de Steven-Jhonson. Tomado de https://www.researchgate.net/publication/231815410_Recovered_Patients_with_Stevens-Johson_Syndrome_and_Toxic_Epidermal_Necrolysis_Maintain_Long-Lived_IFN

Mortales: directa o indirectamente llevan a la muerte del paciente. Estas reacciones no fueron detectadas a tiempo o que no respondieron al tratamiento; pueden ser la causa de que algunos medicamentos hayan sido retirados del mercado, por ejemplo, la troglitazona y la terfenadina.

Factores de riesgo de las RAM

Muchos factores pueden aumentar la probabilidad de una reacción adversa al fármaco. Entre estos factores se incluyen los siguientes:

1. Uso simultáneo de distintos fármacos
2. Edad muy corta o muy avanzada
3. Embarazo
4. Lactancia

Uso simultáneo de varios fármacos

Individuos ingiriendo diversos fármacos a la vez, con o sin prescripción médica, contribuye al riesgo de una reacción adversa farmacológica, el número y la gravedad de estas reacciones aumentan de forma desproporcionada a medida que aumenta el número de fármacos utilizados; el consumo de alcohol, conside-

rado técnicamente como una droga, también aumenta el riesgo.

Las personas mayores también son más sensibles a los efectos de muchos fármacos, por ejemplo, el uso de antihistamínicos, somníferos, ansiolíticos, antihipertensores y antidepresivos son más propensas a experimentar aturdimiento, pérdida de apetito, depresión o decaimiento, confusión mental y alteraciones de coordinación, lo cual constituye un riesgo de sufrir caídas y fracturas óseas.

Edad

Los niños son especialmente propensos a presentar reacciones adversas a los fármacos debido a que su capacidad para metabolizarlos no se ha desarrollado por completo. Ejemplificamos: los recién nacidos no pueden metabolizar y eliminar el antibiótico cloranfenicol, de manera que cuando reciben este fármaco pueden desarrollar el síndrome del bebé gris, una reacción grave y a menudo mortal. Si se administra tetraciclina, a los lactantes y niños durante el periodo en que se produce la dentición, hasta una edad aproximada de 8 años, aparece una alteración de carácter permanente en la coloración del esmalte dental. Los menores de 18 años tienen riesgo de presentar el Síndrome de Reye si reciben tratamiento con aspirina (ácido acetilsalicílico) cuando padecen una gripe o la varicela.

En los adultos mayores las RAM son dos veces más frecuentes pues, motivan el 10 % de hospitalizaciones, se presentan en el 60 % de los ancianos internados en asilos y elevan al 20 % los costos por atención médica.

En esta etapa de la vida, por la probabilidad de padecer muchos problemas de salud conllevan a aumentar la vulnerabilidad para padecer RAM debido a que poseen enfermedades que modifican la farmacocinética y la farmacodinamia con alteración de la respuesta de los fármacos, comorbilidad elevada con tratamientos de larga duración, polifarmacia e interacciones medicamentosas, incumplimiento del tratamiento, automedicación y disminución de la capacidad compensatoria a las acciones farmacológicas; pero a medida que se envejece aparecen los cambios fisiológicos, tales como el hígado que tiene menos capacidad para metabolizar muchos fármacos y los riñones están menos capacitados.



dos para eliminarlos del organismo, de forma que aumenta el riesgo de que el fármaco produzca una lesión renal, así como otras reacciones adversas. Este tipo de problemas relacionados con la edad suelen empeorar debido a la desnutrición y la deshidratación, trastornos que se presentan con mayor frecuencia a medida que se envejece²⁴⁻²⁶.

Estudios realizados en Inglaterra, al examinar la interacción de la edad con las RAM, refieren porcentajes de hasta un 50 % en mayores de 60 años.²⁷

Sexo

La literatura indica que la mujer tiene mayor riesgo que el hombre para desarrollar reacciones adversas, lo que se ha relacionado con un menor metabolismo hepático femenino, mayor consumo de medicamentos y distintos factores biológicos como cambios hormonales, mecanismos inmunológicos y respuesta diferente a los fármacos, entre otros²⁸.

Embarazo y lactancia

En la medida de lo posible, las mujeres embarazadas no deben tomar ningún fármaco, en especial durante el primer trimestre; sin embargo los antihipertensivos, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), suponen un riesgo para la salud y el correcto desarrollo del feto, especialmente durante el último trimestre del embarazo. También constituyen un riesgo para el embarazo y el feto las llamadas drogas sociales como el alcohol y la nicotina además de las drogas ilegales: cocaína y opiáceos como la heroína.

En la lactancia, los fármacos, las drogas y las hierbas medicinales pueden transmitirse a un lactante por esta vía.²⁹

La distribución de las RAM en estudio realizado en unidades quirúrgicas en Cuba, arrojó que, según el órgano o sistema de órganos afectado, predominaron las de la piel, seguidas del sistema respiratorio y del sistema cardiovascular. Estos resultados coinciden con los publicados en el informe del 2009 de

la UCNFV, en el cual se describe un 30,6 % de RAM en la piel, seguidas de las gastrointestinales (19,5 %) y el sistema nervioso central y periférico (15,3 % cada uno).¹⁹

Otros autores señalan otros factores de riesgo como son los factores hereditarios que contribuyen a que algunas personas sean más propensas a padecer los efectos tóxicos de ciertos fármacos.

Criterios Universales de la Organización Mundial de la Salud

Esta organización a través de su sesión “sobre medicamentos” desde los primeros años del siglo XXI ha organizado la actividad de Farmacovigilancia, así las cosas, recomienda varios aspectos que expondremos muy sucintamente:

- Participantes en el sistema.
- Administraciones.
- Industria.
- Hospitales y establecimientos universitarios.
- Asociaciones médicas y farmacéuticas.
- Centros de información sobre productos tóxicos y medicamentos.
- Profesionales de la salud.
- Pacientes.
- Consumidores.
- Medios de comunicación.
- Organización Mundial de la Salud.
- Farmacovigilancia en la política farmacéutica nacional.

Es competencia de los gobiernos nacionales, que para cumplir adecuadamente esas funciones deben crear un organismo nacional de reglamentación farmacéutica y designar un centro oficial para el estudio de las reacciones adversas.

En América Latina la creación y consolidación de agencias regulatorias autónomas administrativamente se inició en la década de los noventa, concen-



trando las funciones del registro y vigilancia de medicamentos, dispositivos médicos y otros productos de riesgo, impulsados por los escándalos asociados al retiro de medicamentos en el inicio del presente siglo, los cuales generaron profundos cuestionamientos desde la academia, los legisladores y los consumidores a la capacidad e independencia de las agencias de referencia.

Su evolución se evidencia desde mediados de los años 90 en que la actividad ha tomado un interesante impulso en esta región del continente americano, siendo Cuba el país que cuenta con los mayores y más contundentes avances.

Farmacovigilancia en la reglamentación farmacéutica

Para ser eficaces, los organismos de reglamentación farmacéutica deben tener competencias que trasciendan la aprobación de nuevos medicamentos para englobar un conjunto más amplio de temas vinculados a la seguridad farmacéutica, a saber:

- Los ensayos clínicos;
- La seguridad de los medicamentos complementarios y tradicionales, las vacunas y los medicamentos biológicos;
- El establecimiento de canales de comunicación entre todas las partes interesadas que permitan a éstas funcionar de manera eficaz y ética, sobre todo en tiempos de crisis.

Farmacovigilancia en la práctica clínica

En la medida en que el personal clínico esté informado de los principios de la Farmacovigilancia y ejerce su labor de acuerdo con ellos tiene gran incidencia en la calidad de la atención sanitaria; la formación teórica y práctica del personal de salud sobre seguridad de los medicamentos; el intercambio de información entre centros nacionales de Farmacovigilancia; la coordinación de esos intercambios; y la existencia de comunicación entre la experiencia clínica en este terreno, la investigación y la política sanitaria son otros elementos que redundan en una mejor atención al paciente.

Farmacología en los programas de Salud Pública de control de enfermedades

La Farmacovigilancia debería ser una prioridad para todos los países que tengan en marcha un programa de salud pública de control de enfermedades, pues el tratamiento de enfermedades tropicales, como el paludismo, la leishmaniasis, la esquistosomiasis, el VIH/SIDA y la tuberculosis en algunos lugares se aplican simultáneamente varias iniciativas de control de enfermedades que suponen administrar fármacos a grandes colectivos dentro de una misma población, sin conocer o tener muy en cuenta las eventuales interacciones que puedan darse entre esos diversos medicamentos.

Comunicación de los resultados de la FAV

La industria farmacéutica, los gobiernos y el personal que dispensa atención de salud tienen el deber de cimentar la confianza pública dando a conocer con eficacia los riesgos existentes, para lo cual es preciso haber estudiado y entendido perfectamente la mentalidad del público.

Ha sido el Programa de la OMS de Farmacovigilancia el que ha impulsado sin discusión alguna esta actividad. El Programa de la OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional se puso en marcha en 1968 el con la idea de aglutinar los datos existentes sobre las reacciones adversas a los medicamentos; en un principio se trataba de un proyecto piloto implantado en 10 países que disponían de un sistema de notificación de reacciones adversas, pero desde entonces la red se ha ampliado considerablemente, a medida que países de todo el mundo se iban dotando de centros nacionales de Farmacovigilancia para registrar las reacciones adversas a los medicamentos. En nuestra región además de Cuba, existe este sistema: Ecuador, Argentina, Perú, Colombia, el Salvador, México, Brasil, Guatemala, Uruguay, Chile, Venezuela, Costa Rica, Honduras, Guyana, Jamaica, Nicaragua, República dominicana.³⁰⁻³⁴

Notificación de las RAM

Diversas organizaciones exhortan a todos los profesionales de la salud a no-



tificar las SRAM, así como a los agentes que utilizan el medicamento: el titular de la autorización de comercialización, las autoridades sanitarias, el médico, el farmacéutico, el paciente y el evaluador de las notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (SRAM).⁹

Se describen los siguientes métodos de Farmacovigilancia:

- **Sistema de notificación espontánea:** se basa en la identificación y detección de las sospechas de reacciones adversas de medicamentos por parte de los profesionales de la salud en su práctica diaria, y el envío de esta información a un organismo que la centraliza.
- **Sistema de Farmacovigilancia intensiva:** se fundamenta en la recolección de datos en forma sistemática y detallada de todos los efectos perjudiciales, que pueden concebirse como inducidos por los medicamentos, en grupos bien definidos de la población. Se dividen en dos grandes grupos:
 1. Sistemas centrados en el medicamento.
 2. Sistemas centrados en el paciente.
- **Estudios epidemiológicos:** tienen la finalidad de comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de reacciones adversas a los medicamentos y el uso de un medicamento, pueden ser:
 - Estudios de cohorte.
 - Estudios casos y control.

De todos estos métodos el más utilizado es el sistema de notificación espontánea también llamado de la tarjeta amarilla. (Figura 1) Se considera un método insustituible y altamente efectivo para la detección y notificación de reacciones adversas a medicamentos.

La notificación espontánea de RAM se realiza a través de ésta tarjeta o en el modelo oficial para el reporte de sospecha de RAM utilizado en cada país, la cual se puede enviar en papel, digital o por vía telefónica al centro rector, lo importante es que el notificador recolecte la mayor cantidad de datos po-

sibles para poder realizar el análisis con mayor calidad, debido a que de esta información deriva la conducta a seguir con el medicamento sospechosos³⁵. La OMS propuso el formato de la Tarjeta Amarilla (TA) y es utilizada principalmente en países europeos, pero se ha extendido por todos los países del mundo; por ejemplo en México, la norma NOM220-SSA1-2002, sobre la instalación y operación de la Farmacovigilancia, es de observancia obligatoria en el territorio mexicano para las instituciones y profesionales de la salud²²

Investigación realizada en México arrojo que la problemática del paciente con Diabetes Mellitus, es que existen otras comorbilidades, se detecta que la incidencia de SRAM se incrementa conforme al número de medicamentos prescritos y la edad otras enfermedades investigadas fueron las psiquiátricas cuya prevalencia reportada de SRAM fue que un promedio recibía $5,3 \pm 1,1$ medicamentos (rango de 4 a 8), para un 4,46 %, de un total de 721 regímenes terapéuticos prescritos.^{22,36,37}

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSAS A MEDICAMENTOS						
1. INFORMACIÓN DEL PACIENTE		EDAD	SEXO	PESO	TAMAÑO	INF HISTORIA CLÍNICA
NOMBRE O INICIALES DEL PACIENTE		3. SI <input type="checkbox"/> 2. NO <input checked="" type="checkbox"/>				
2. INFORMACIÓN SOBRE LA REACCIÓN ADVERSAS		Fecha inicio de RAM (dd/mm/aaaa)		Fecha fin de RAM (dd/mm/aaaa)		
DESCRIPCIÓN DE LA RAM:		HISTORIA CLÍNICA RELEVANTE DEL PACIENTE:				
3. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO (Información de los medicamentos administrados. Marque con LUGAR a los medicamentos sospechosos)						
NOMBRE GENÉTICO	NOMBRE COMERCIAL	LOTE	FECHA ENTRADA (dd/mm/aaaa)	FECHA FIN (dd/mm/aaaa)	DOSIS	VIA DE ADMINISTRACIÓN
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
4. DESENLACE						
RAM desapareció al suspender el medicamento?	RAM desapareció al reducir el uso del medicamento?	RAM reapareció al administrar de nuevo el medicamento?	1. Mortalidad 2. Recuperado con secuelas 3. Recuperado sin secuelas 4. En recuperación 5. En evolución 6. Desconocido 7. Malinformación 8. Requerido a prestarlo hospitalizaciones 9. Otro (explicar): <input type="checkbox"/>			
1. SI <input type="checkbox"/> 2. NO <input checked="" type="checkbox"/>	1. SI <input type="checkbox"/> 2. NO <input checked="" type="checkbox"/>	1. SI <input type="checkbox"/> 2. NO <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
5. INFORMACIÓN DEL NOTIFICADOR		LUGAR DE TRABAJO:				
NOMBRE:	PROFESIÓN:	TELÉFONO:		FIRMA:		
DIRECCIÓN:		MAIL:				
6. SOLO PARA USO DE CNVY Y COMITÉS DE PV. CLASIFICACIÓN DE RAM						
IMPUTABILIDAD:		GRAVEDAD:	CÓDIGO ATC:		ORGANO AFECTADO:	FECHA Y SÉGUO DE EVALUACIÓN
PRO	PER	PER	SI <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/>	L M G		
7. NOTIFICACIÓN:		FECHA DE NOTIFICACIÓN (dd/mm/aaaa):				
PROVINCIA:		RAM NOTIFICADO COMUNICADA POR OTRA VÍA:				TIPO DEL INFORME:
		2. SI <input type="checkbox"/> 3. No <input checked="" type="checkbox"/> (Hospitalaria)				2. Inicio <input type="checkbox"/> 3. Seguimiento <input checked="" type="checkbox"/>
						ORIGEN:
						3. Ambulatorio <input type="checkbox"/> 4. Hospitalario <input checked="" type="checkbox"/>
MSP/DNIS/CG/14-RAM-Form.02-2013						

Fig #25: Tarjeta amarilla propuesta por la OMS. Tomada de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>



En Cuba la estrategia de la Farmacoepidemiología comienza a desarrollarse en el año 1996, siendo necesario contar con una disciplina nueva que abarcara todos los aspectos relacionados con el medicamento durante su tránsito, desde la producción hasta el consumo; para ello se definió como centro rector el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF), creado en junio de ese año, cuya estructura descansa en una red nacional formada por 175 centros municipales de Farmacoepidemiología, los resultados obtenidos a los 6 años de trabajo se encuentra en el orden de haber identificado un comportamiento regular en algunas variables, como es el predominio de efectos adversos en el sexo femenino, un mejor trabajo en la Atención Primaria de Salud en cuanto a reporte de SRAM, la afectación de la piel y el sistema digestivo entre las reacciones más reportadas y el predominio en todos los años de los antimicrobianos, antiinflamatorios no esteroideos y los antihipertensivos como grupos farmacológicos.³⁸

En general, se notifica que más del 70 % de las RAM están producidas por cuatro grupos de fármacos: antibióticos, analgésicos, psicofármacos, y con efecto cardiovascular.

En resumen, la Farmacovigilancia en el mundo sigue siendo una disciplina científica y clínica muy dinámica, por lo cual resulta imprescindible para afrontar los problemas que pueda plantear un arsenal de medicamentos que no deja de crecer en variedad y potencia.³²

Investigaciones sobre Reacciones Adversas Medicamentosa

La literatura reporta una larga lista, no despreciable, de reacciones adversas de diferentes medicamentos los que fueron y son utilizados en la práctica médica en casi todas las enfermedades, en grupos poblacionales priorizados, así como sus localizaciones más frecuentes; en este trabajo solo expondremos algunos ejemplos.

1- El tratamiento de los pacientes con VIH está basado en el ciclo de vida de un retrovirus y sus principales procesos vitales, lo que permite incidir directamente en las fases de su ciclo de vida como son la replicación del ADN viral,

que actúa sobre las principales enzimas reguladoras de este proceso: la transcriptasa inversa, la proteasa y la integrasa y como otra alternativa se aplican fármacos que impiden la entrada del virus a la célula. Es importante señalar que los antirretrovirales son usados en combinaciones, pues el virus presenta una alta capacidad de mutar, de manera que se desarrolla tempranamente y con frecuente resistencia cruzada a estos; esto ocasiona que la terapia múltiple aumenta el número de reacciones adversas a pesar de que desde sus inicios ha contribuido a disminuir la incidencia de la enfermedad.

Estudio realizado en Cuba sobre esta problemática arrojo que las RAM más frecuente fueron:

Los esquemas terapéuticos constituidos por lamivudina-zidovudina-nevirapina y zidovudina-nevirapina-efavirenz, los cuales provocaron mayormente náusea en un 35,5 %, cefalea en 19,7 % y mareo en el 18,0 %.

Algunos autores concuerdan en señalar los efectos adversos que ocasionan la zidovudina y la nevirapina, como son los trastornos gastrointestinales; por su parte, Zheng et al, relacionaron los esquemas terapéuticos constituidos por lamivudina-tenofovir-atazanavir con la aparición de dolor abdominal e insomnio.³⁹⁻⁴²

En esta misma enfermedad el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” de La Habana en Cuba, informa en su investigación sobre las RAM que el antirretroviral que más reportes tuvo fue la nevirapina, que en los primeros días de administrado el fármaco aparece la erupción cutánea y en segundo lugar la estavudina; asociado a este fármaco se describe, luego de un tiempo de tratamiento prolongado la lipodistrofia y la polineuropatía.

Entre los antibacterianos de uso sistémico utilizados en estos pacientes se reportaron un 19,5 % y dentro de estos las sulfonamidas con el 53,3%.⁴³

2- Los niños, como vimos en párrafos anteriores, constituyen una de las poblaciones de alto riesgo para presentar RAM, atribuible a varios factores como son: alteraciones de la respuesta farmacológica; por modificaciones de los

procesos farmacodinámicos y farmacocinéticos de los medicamentos; los vinculados con las diferentes etapas de crecimiento del niño; ausencia de formulaciones farmacéuticas apropiadas, así como escasa evidencia científicas sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos ya que son excluirlos de los ensayos clínicos precomercialización, catalogándose como “huérfanos terapéuticos” debido a que muchos de los medicamentos que se utilizan en niños se basan en la información terapéutica de los adultos.⁶

Investigación realizada en el Centro de Coordinación Nacional de Farmacoepidemiología de Cuba se obtuvo que, las RAM más reportadas en el uso de antimicrobianos, fueron la erupción cutánea, con 47,5 % y el eritema con 8,0 %, por lo que la piel con el 70,03 %, seguido del sistema digestivo con el 13,98 % respectivamente resultaron los órganos con mayor afectación. Dentro de los fármacos fue la amoxicilina con el 18,8 % de notificaciones y la penicilina procaínica (16,7 %); las penicilinas representaron el 54,29 % de los grupos farmacológicos^{44, 45}.

3- En la provincia del Chaco, Argentina, se reporta una investigación que incluyó a dicha población donde se reportó, que 70 % de los fármacos involucrados en las RAM, se encuentra distribuido entre los antiinfecciosos de uso sistémico, cardiovascular, nervioso y musculo-esquelético y entre los grupos farmacológicos más implicados figuran los antibióticos Beta-lactámicos, IECA y AINE; las drogas más informadas resultaron enalapril, amoxicilina y diclofenac. Los sistemas/órganos más afectados por las RAM correspondieron al sistema gastrointestinal y piel. También informó la aparición del síndrome de Stevens Johnson ocasionado por fenitoína, sulfasalazina, amoxicilina, cotrimoxazol; además hemorragia digestiva por aspirina, diclofenac; shock anafiláctico por dipirona, vitamina K; entre otras⁹

4- En ancianos cubanos entre 60 y 69 años de edad, notificándose en una investigación del Centro Nacional de Farmacoepidemiología que, los cinco tipos de reacciones adversas con mayor número de reportes se destacaron la erupción cutánea y la tos, mientras que los sistemas de órganos más afectados fueron la piel y el digestivo Los medicamentos con mayores tasas de notificación fueron el captoril y la ciprofloxacina; a su vez, dentro de los cinco grupos farmacoló-

gicos sobresalieron los antibacterianos y los antihipertensivos^{11, 46,47}

5- Las embarazadas son una población con características especiales para el uso de medicamentos, por el peligro potencial que tienen los fármacos de producir efectos teratogénicos y por constituir un factor de riesgo para presentar reacciones adversas a ellos, por razones éticas se excluyen las gestantes de los ensayos clínicos precomercialización; en este grupo poblacional también se han realizado estudios de RAM especialmente no descritas, que son aquellas que no aparece en la rotulación del producto o que no ha sido comunicada a las autoridades sanitarias por el laboratorio que obtuvo el registro del producto; donde el sistema de vigilancia cubano detectó los tipos de mayor notificación, predominando la cefalea, taquicardia y náuseas, con 7,9 %, seguido de eritema con 6,3 % e hipotensión arterial (5,5%); además se presentaron rubefacción (5,5%), vómitos (5,0%), somnolencia y disnea con 4,0 % cada una, entre otros efectos no deseados. Los fármacos más involucrados en las sospechas de reacciones adversas fueron las tabletas *Prenatal®* (incluyen retinol, fumarato ferroso y ácido fólico) para el 14,3 %, la penicilina G sódica con 11,1 %, los otros medicamentos más notificados fueron *esparmoforte®* (incluye dipirona más calmilofilina), la metildopa, el dinitrato de isosorbide, cefalexina, fosfomicina, nistanina y penicilina procaínica, entre otros^{46,47}.

En estos ejemplos se evidencia, como reporta la bibliografía, que más del 70 % de las RAM están producidas por cuatro grupos de fármacos: antibióticos, analgésicos, psicofármacos, y con efecto cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA FARMACOPATOLOGIA



www.mawil.us

1. Corría Santos MC, Peribáñez Elizondo HN, Pérez Ávila MA, Rodríguez Pérez LE, Peribáñez Corría AR. Reacciones adversas a medicamentos: un problema actual. Rev Farma 2009 (Citado 2018 diciembre 29) Vol. 34 no. 1 año. 13.
2. Debesa García,S; S. Llovet Alcalde: La farmacovigilancia, una reflexión 23 años después. Resumed 2000 (Citado 2018 diciembre 29);13(5):216-24. http://www.bvs.sld.cu/revistas/res/vol13_5_00/res04500.htm
3. Clapé Laffita O, Hodelín Tablada R, Rodríguez Fernández A, Torres la Rosa J Á. Reacciones adversas e interacciones medicamentosas en el tratamiento de las enfermedades respiratorias agudas. Rev Cubana Farm [Internet]. 2000 Dic [citado 2019 Ene 09] ; 34(3): 164-169. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152000000300002&lng=es.
4. Sacanella Meseguer,E: Efectos indeseados,un coste no solo económico. Rev Esp Farm 2006; 4(2):78-83.
5. Pérez Peña, J: Eficiencia en el uso de los medicamentos. Rev Cubana Farm 2003 (Citado 2018 diciembre 29); 11(5): 62-5. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol37_1_03/far04103.pdf
6. Peña Fleites C, Menéndez Sánchez O M, Rivero Moreno M, Yodú Ferral N. Importancia clínica de las interacciones medicamentosas. Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet]. 2000 Abr [citado 2019 Ene 09] ; 38(1): 48-52. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032000000100007&lng=es.
7. Nebeker JR, Barach P, Samore MH : Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. Ann. Intern. Med. 2004 (Citado 2018 diciembre 29); 140 (10): 795-801.
8. Osicka Marinich Rosa Magdalena, Gruszycki Kisiel Mabel Rosalía, Taiguinas Perez Alicia Lilián, Soro Mancilla Ariadna Soledad, Alba Díaz Daniel Andrés, Gruszycki Kisiel Ana Elena. Perfil de reacciones adversas a medicamentos notificadas en Chaco, Argentina. Rev Cubana Farm [Internet]. 2014 Mar [citado 2018 Dic 20] ; 48(1): 89-95. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152014000100010&lng=es.
9. Ministerio de Salud. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. A.N.M.A.T. Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. 2009. Bue-

- nos Aires: A.N.M.A.T.; 2009 [citado 15 Feb 2013]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/farmaco/GUIA_BPFV.pdf
10. Furones Mourelle Juan Antonio, Cruz Barrios María Aida, López Aguilera Ángel Francisco, Broche Villarreal Lourdes, Jova Boulí Ana Pilar, Pérez Piñer Julia. Reacciones adversas por medicamentos en ancianos cubanos (2003-2013). Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2016 Dic [citado 2018 Dic 20] ; 42(4): 510-523. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662016000400003&lng=es
 11. Moron Rodriguez FJ. Farmacología. Editorial Ciencias médicas. Ciudad de La Habana, Cuba, 2002 ISBN: 959-212-070-6
 12. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Red PARF. Documento Técnico No. 5. Washington, D.C.: OPS; 2011.
 13. Hoffman KB, Dimbil M, Erdman CB, Tatonetti NP, Overstreet BM. The Weber Effect and the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS): Analysis of Sixty-Two Drugs Approved from 2006 to 2010. Drug Saf. 2014;37:283-94.
 14. Avendaño C, Armijo JA. Desarrollo y autorización de medicamentos. Ensayos clínicos. Farmacoepidemiología. En: Flores J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología Humana. 6ta. ed. Barcelona: Masson-SA; 2014. p. 211-23
 15. Organización mundial de la Salud. Informe de Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Ginebra, octubre 2004 Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>
 16. Chao A, Ávila J, Debesa F. Farmacovigilancia. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 98-117.
 17. Jiménez G, Alfonso I. Gestión del riesgo en Farmacovigilancia. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 120-42.
 18. González Guibert María Luisa, Puga Torres Mario Santiago, Lara Fer-

- nández Héctor, Miranda Gómez Osvaldo, Labañino Cantillo Ana. Reacciones adversas a medicamentos en una unidad quirúrgica de urgencia. Rev Cub Med Mil [Internet]. 2014 Jun [citado 2018 Dic 20] ; 43(2): 216-227. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572014000200010&lng=es.
19. Ahmad SR. Adverse drug event monitoring at the Food and Drug Administration. J Gen Intern Med [Internet]. 2003 Jan [cited 2018 December 12];18(1):[about 10 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1525-1497.2003.20130.x/full>
20. Carrillo-Alarcón Lourdes Cristina, Ponce Monter Héctor A, López López Erika, Velázquez Alvarado Patricia, Ortiz Mario I. Empleo de la Tarjeta Amarilla y el Formato NOM220 para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Rev Cubana Farm [Internet]. 2014 Mar [citado 2018 Dic 20] ; 48(1): 96-107. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152014000100011&lng=es
21. Furones Mourelle JA, Cruz Barrios MA, López Aguilera ÁF, Broche Villarreal L, Jova Boulí AP, Pérez Piñer J. Reacciones adversas por medicamentos en ancianos cubanos (2003-2013). Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2016 Dic [citado 2018 Dic 20] ; 42(4): 510-523. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662016000400003&lng=es
22. Khan L. Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay - a systematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69:1985-96.
23. Rodríguez Duque R, Jiménez López G, Fernández Manchón E, González Delgado B. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en ancianos. Cuba, 2003-2005. Rev Cubana Farm. 2007;41(3). Acceso: 19 Nov 2012. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152007000300002
24. Wu WK, Pantaleo N. Evaluation of outpatient adverse drug reactions leading to hospitalization. Am J Health Syst Pharm. 2003 Feb;60(3):253-9.
25. Hanora Lavan A, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. Ther Adv Drug Saf. 2016;7(1):11-22.

26. Sánchez MB, Armijo JA. Influencia de los factores genéticos y ambientales, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos. En: Flores J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología Humana. 6ta. ed. Barcelona: Masson-SA; 2014. p. 121-55.
27. Organización Mundial de la Salud. Boletín de Farmacovigilancia. Programa de Farmacovigilancia en America latina. Año 4: ISSN – 1909-6024. 2006. Disponible en: https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/boletines/2006/4BOLETIN_14.pdf
28. Verónica Vergara Galván. Conceptos generales de FV y contexto internacional. “Farmacovigilancia, una actividad compartida”. En: Instituto de Salud Publica. Gobierno de Chile. Agencia Nacional de Medicamentos ANAMED 15 de Octubre de 2013. Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/1.%20Farmacovigilancia%20Conceptos%20Generales_Contexto%20internacional_Ver%C3%B3nicaVG_0.pdf
29. Ministerio de Salud Pública. Normativa sanitaria del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Resolución 20 Registro Oficial 856 de 06-oct.-2016. Ecuador. Disponible en: <http://oras-conhu.org/Data/20172793713.pdf>
30. Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica. Productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Farmacovigilancia. RTS 11.02.02:16. Disponible en: https://members.wto.org/crnattachments/2016/SPS/SLV/16_3447_00_s.pdf
31. Ministro de Salud. Direccion General de medicamentos, insumos y drogas. Boletín Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. Nº 12. Diciembre 2016. ISSN: 2223-4993. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10_2016_12.pdf
32. Segura Vega JJ. Modelo para el sistema de farmacovigilancia en pacientes del área de hospitalización del hospital “Jaime Roldos Aguilera” Ventanas – Los Ríos, 2016. Ambato – Ecuador 2017. (Tesis doctoral)
33. Munger MA. Polypharmacy and Combination Therapy in the Management of Hypertension in Elderly Patients with Co-Morbid Diabetes Meliitus. Drugs Aging. 2010;27(11):871-83.
34. Ortiz MI, Ponce-Monter HA, Fernández-Martínez E, Macías A, Izquierdo-Vega JA, Sánchez-Gutiérrez M, et al. Pharmacovigilance of psychoactive medications in a Mexican psychiatric hospital. Proc West Pharma-

- col Soc. 2010;53:44-5.
35. Jiménez López Giset, Debesa García Francisco, González Delgado Blanca, Ávila Pérez Jenny, Pérez Peña Julián. El Sistema Cubano de Farmacovigilancia: seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. Rev Cubana Farm [Internet]. 2006 Abr [citado 2018 Dic 20] ; 40(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152006000100002&lng=es.
36. Mendo Alcolea N, Mesa Perez EJ, Neyra Barrios R, Berenguer Gournaluses L, Nieto Muñiz G. Reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana. Revista MEDISAN Vol. 22, No. 8 (2018). Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/2237/html>
37. Haile DB, Ayen WY, Tiwari P. Prevalence and assessment of factors contributing to adverse drug reactions in wards of a tertiary care hospital, India. Ethiop J Health Sci. 2013; 23(1):39-48.
38. Wright ST, Petoumenos K, Boyd M, Carr A, Downing S, O'Connor CC, et al. Ageing and long-term CD4 cell count trends in HIV-positive patients with 5 years or more combination antiretroviral therapy experience. HIV Med. 2013; 14(4):208-216.
39. Zheng Y, Hughes MD, Lockman S, Benson CA, Hosseinipour MC, Campbell TB, et al. Antiretroviral therapy and efficacy after virologic failure on first-line boosted protease inhibitor regimens. Clin Infect Dis. 2014; 59(6):888-96.
40. Martínez Rodríguez Alina, Duque Vizcaíno Milena, Castro Peraza Osvaldo, Alfonso Orta Ismary, Jiménez López Giset, Acosta Reynaldo Enma Damara. Notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. Instituto “Pedro Kourí”. Rev Cubana Farm [Internet]. 2016 Mar [citado 2019 Ene 03] ; 50(1): 53-67. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152016000100006&lng=es.
41. Furones Mourelle Juan Antonio, Cruz Barrios María Aida, López Aguilera Ángel Francisco, Martínez Núñez Dayana, Alfonso Orta Ismary. Reacciones adversas por antimicrobianos en niños de Cuba. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2015 Jun [citado 2019 Ene 03] ; 31(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152015000200001&lng=es.



- d=S0864-21252015000200010&lng=es.
42. World Health Organization. Promoting Safety of Medicines for Children [Internet]. Uppsala: WHO; 2007 [citado 2 enero 2019]. Disponible en: http://books.google.ca/books?id=mee9jZVxRLUC&dq=WHO.promoting+safety+of+medicine+for+children&printsec=frontcover&source=b-n&hl=en&ei=6Cq2S86pBYGB1AfunMjpDQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=4&ved=0CBcQ6AEwAw 42.
43. Budnitz DS, Kleger SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visit for adverse drug in older adults. Ann Intern Med. 2007;147:755-65.
44. Navarro-Calderón E, Navarro MJ, Muelas J, Escoms V, Rodríguez R, Salazar A. Importancia de la búsqueda activa en la detección de reacciones adversas medicamentosas. Seguim Farmacoter. 2004;2(1). Acceso: 25 Mar 2014. Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo_oa?id=69020104
45. Furones Mourelle Juan Antonio, Druyet Castillo Dalilis, López Aguilera Ángel Francisco, Cruz Barrios María Aida, Jiménez López Giset. Reacciones adversas no descritas en embarazadas de Cuba. Rev Cubana Farm [Internet]. 2015 Jun [citado 2019 Ene 03] ; 49(2): 291-303. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152015000200009&lng=es.
46. Myla Moretti. Collection And Analysis Of Drug Safety Data In Pregnancy. Can J Clin Pharmacol. 2007;14(1)2007:e34-e36.

CAPÍTULO III

FORMAS FARMACEÚTICAS



www.mawil.us

Introducción

La Biofarmacia se ocupa de estudiar todas las interacciones entre el principio activo vehiculado en la forma farmacéutica y el sistema biológico al cual ésta se administra, con el objeto de optimizar el resultado terapéutico en términos de seguridad y eficacia mientras que la Farmacocinética, analiza lo que ocurre al principio activo del medicamento desde el momento en que ingresa al organismo hasta que es eliminado; pero tienen de común que ambas se ocupan de estudiar los llamados procesos LADME.

Es oportuno señalar que esta separación de esas dos disciplinas no es universalmente aceptada, ya que algunos autores las asimilan dentro de una disciplina única; si bien considerar ambas disciplinas de manera separada es factible cuando pensamos en formas farmacéuticas convencionales, en las cuales la absorción del principio activo es un evento posterior a su liberación desde la forma farmacéutica, la distinción pierde sentido cuando estudiamos formas farmacéuticas de última generación, particularmente nanovehículos.

Es importante no confundir el objeto de estudio de la Biofarmacia con los Biofármacos o Medicamentos biológicos o Productos Biofarmacéuticos. Se entiende por productos biofarmacéuticos a aquellos productos medicinales manufacturados o extraídos a partir de fuentes biológicas, tales como las vacunas, terapias génicas, proteínas recombinantes o componentes de la sangre aislados y administrados con fines terapéuticos; su obtención pertenece al campo de estudio de la Biotecnología.

En términos generales, la respuesta farmacológica tiene lugar cuando las moléculas del principio activo interactúan de manera específica con moléculas de su diana o blanco molecular; estas dianas moleculares son en la mayoría de los casos biomoléculas, habitualmente proteínas; es común referirse a la diana molecular como receptor, aunque estrictamente no todos los blancos moleculares son receptores. El evento de reconocimiento específico entre el fármaco y la diana molecular suele inducir cambios conformacionales recíprocos tanto en el ligando que es el principio activo como en el blanco, en el receptor desencadena la respuesta biológica al tratamiento farmacológico.



De lo expresado hasta ahora se deduce que la intensidad de la respuesta farmacológica no depende únicamente de la potencia intrínseca del principio activo sino de dos cuestiones; del número de moléculas de principio activo que se encuentren interactuando, en un momento dado, con otras tantas moléculas de la diana molecular, y de cuán favorable es termodinámicamente la interacción entre una molécula de principio activo y una molécula de la diana molecular, cuánto más favorable es la interacción entre el fármaco y su diana molecular, mayor es la potencia intrínseca del principio activo.

Por más que el principio activo tenga una gran potencia intrínseca, si no accede al blanco molecular y la interacción principio activo-diana molecular no se produce, no habrá respuesta farmacológica alguna; en este caso, ***ser y no estar es equivalente a no ser***; un principio activo que no logra acceder a su sitio de acción en cantidades suficientes en la práctica se comportará como si no tuviera actividad intrínseca.

Definiciones importantes

- **Fármaco Libre:** Se define como aquellas moléculas del fármaco que no se encuentran interaccionando con ningún elemento fisiológico, no fisiológico que no sean moléculas del solvente del medio biológico, esto es, el agua.

La hipótesis del fármaco libre provee un marco conceptual para comprender el proceso de distribución de un fármaco, la misma consta de dos proposiciones:

- a. Las concentraciones de fármaco libre a ambos lados de cualquier biomembrana serán las mismas una vez que se haya completado el proceso de distribución.
- b. Las concentraciones del fármaco libre en la biofase son las que determinan la intensidad de la respuesta farmacológica.

Para que estas dos proposiciones se verifiquen deberán cumplirse una serie de condiciones, a saber:

- El principio activo debe ser capaz de difundir a través de la biomembrana

- na considerada;
- El principio activo debe poseer un único mecanismo de acción, es decir, debe interactuar con un único blanco molecular uniéndose a un único sitio de unión;
 - El fármaco no debe ser transportado mediante transporte activo;
 - El fármaco debe interactuar de manera reversible con su blanco molecular;
 - Las concentraciones de principio activo en la biofase deben encontrarse por debajo de la condición de saturación del receptor.

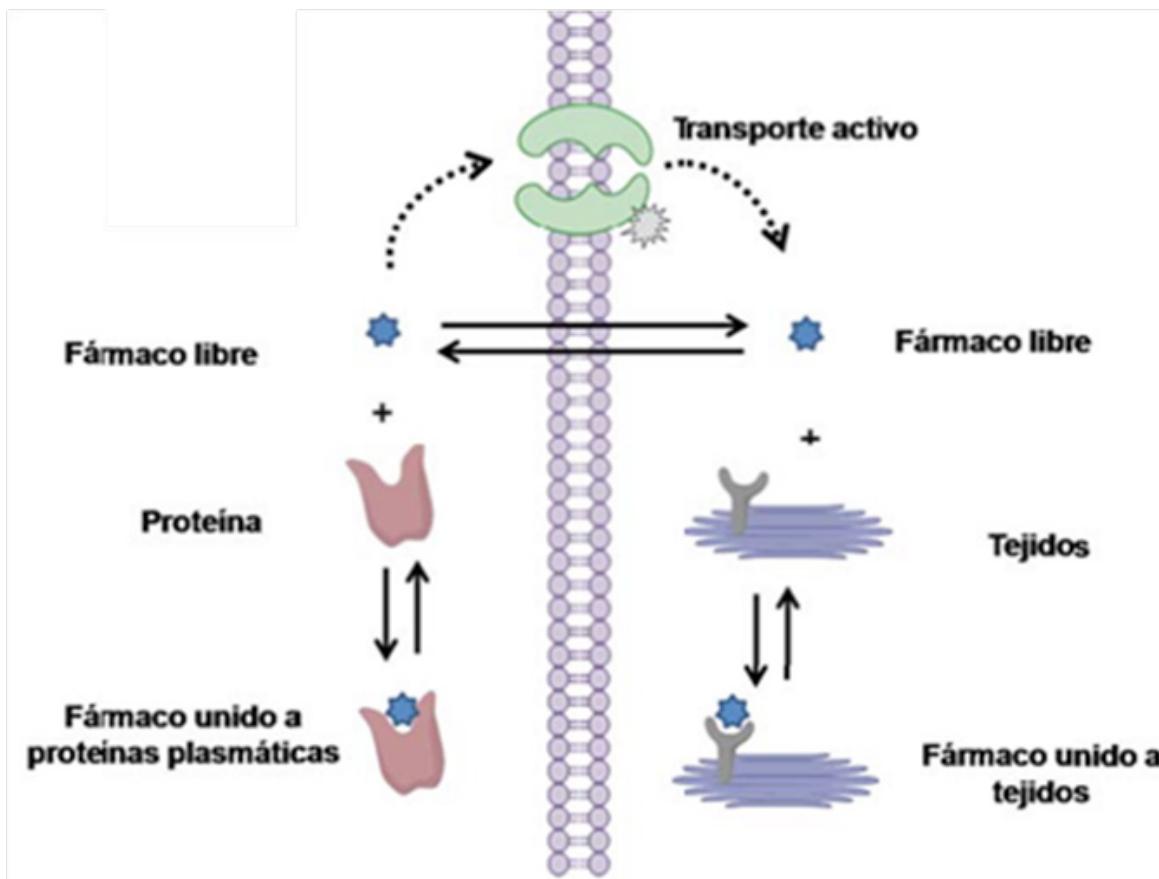


Fig #27: Esquema del proceso del fármaco libre a través de una membrana. Tomado de https://www.researchgate.net/publication/301559877_Transporte_de_aminoacidos_en_vesiculas_de_membrana_plasmatica_si-naptosomal

- **Principio activo:** Es aquel componente de un medicamento responsable de la actividad farmacológica, es lo que se denomina como fármaco, ingrediente activo o ingrediente farmacéutico activo; habitualmente el



principio activo es aludido como “droga”, aunque se prefiere la terminología previa.

- **Medicamento:** Cuando siguiendo determinados procesos de manufactura el o los ingredientes activos se combinan con ingredientes inactivos o excipientes dan lugar al medicamento; el conjunto de excipientes constituye el “vehículo” del principio activo, y no poseen actividad farmacológica intrínseca: son inertes desde el punto de vista farmacodinámico. Si bien los componentes del vehículo no presentan actividad farmacológica per se, la composición del mismo influye directamente en el resultado del tratamiento farmacológico. Los excipientes son determinantes de la biodisponibilidad del principio activo, la aceptabilidad del tratamiento por parte del paciente y la estabilidad del principio activo en el vehículo. Existen distintos tipos de excipientes que son objeto de estudio en la Farmacotecnia o Tecnología Farmacéutica; ejemplos de estos son los disgregantes, colorantes, saborizantes, antioxidantes, conservantes antimicrobianos, entre muchos otros.
- **Biofase:** Llamamos biofase a las inmediaciones de la diana molecular de un principio activo; es lo que habitualmente denominamos sitio de acción.
- **Tratamiento sistémico:** Es un tratamiento farmacológico en el cual el fármaco accede a su sitio de acción a través de la sangre, por tanto, un principio activo ha alcanzado circulación sistémica cuando ha llegado a la aorta, es decir, cuando la sangre que lo contiene ha pasado ya por el ventrículo izquierdo del corazón al menos una vez.
- **Ventana terapéutica:** También llamada rango o margen terapéutico, se refiere al rango de concentraciones limitado por la concentración efectiva mínima (CEM) y la máxima concentración tolerada (MCT) o no tóxica; el efecto terapéutico deseado se observará si sólo los niveles plasmáticos superan la CEM; por otra parte, en caso de exceder la MCT se verificarán efectos adversos al tratamiento; sin embargo, vale destacar que la ventana terapéutica tabulada en literatura surge frecuen-

temente de estudios poblacionales en los que se estudia una muestra más o menos acotada de la población, por lo tanto, la ventana terapéutica de un individuo determinado no coincidirá necesariamente con la tabulada, dicho de otra manera, los niveles plasmáticos de fármaco que frecuentemente producen la respuesta deseada podrían no ser efectivos o ser tóxicos para algunos pacientes. En el caso de ciertos fármacos, particularmente los de alto riesgo sanitario, es necesario personalizar la farmacoterapia, es decir, ajustar la dosis administrada en función de estas consideraciones, al comienzo o durante el tratamiento.

- **Biodisponibilidad:** Es la velocidad y magnitud con la que el fármaco accede a su sitio de acción, pero la determinación de los niveles de principio activo en el sitio de acción puede resultar inviable en ciertos casos, por ejemplo, cuán invasiva resultaría la cuantificación de la concentración de cualquier fármaco cuyo sitio de acción estuviera ubicado en el sistema nervioso central. cuando hablamos de disponibilidad se habla de disponibilidad sistémica, es decir, la velocidad y magnitud con la cual un principio activo accede no ya a su sitio de acción sino a circulación sistémica; es la definición más práctica ya que los niveles de fármaco suelen cuantificarse en plasma. Que exista una relación directa entre los niveles de fármaco en plasma y los niveles en cualquier otra parte del organismo no significa que la concentración de fármaco sea homogénea en todo el cuerpo e idéntica a la plasmática; significa, únicamente, que a mayores niveles de fármaco en plasma, mayores niveles en el resto del organismo^{1,2}.

Formas, formulario o preparados farmaceuticos

Concepto. Son los productos que se elaboran a partir de las drogas para poder ser administrados al organismo con una dosificación adecuada. Los principios activos pueden ingresar al organismo a través de diferentes vías de administración y para cada caso será necesario vehiculizarlos bajo una determinada forma farmacéutica.



Existen varios ejes de clasificación, así tenemos.

- I. Según método de preparación, se dividen en 2 grandes grupos:
 2. Formas industriales, son las que preparan la industria farmacéutica, ejemplo, la penicilina en bulbos.
 3. Formas de prescripción, que pueden ser, galénicas, cuando se refiere a una fórmula que se describe en la farmacopea o formulario, ejemplo, solución de argirol o magistrales, cuando la preparación se elabora siguiendo instrucciones del médico.
- II. Según su aspecto físico y se clasifican en:
 1. Sólidos, como son los polvos, las tabletas, los granulados, las capsulas, las perlas, los óvulos, los supositorios, las tabletas vaginales, los trociscos.
 2. Semisólidos, cuando nos referimos a los ungüentos, pomadas, cremas, pastas y jaleas.
 3. Líquidos, como son los jarabes, elíxires, tinturas, extractos, suspensiones, emulsiones, lociones, ampolletas, colirios y gotas ópticas, nasales, colutorios, champùes, infusiones, linimentos y decociones.
 4. Gaseosos, como los aerosoles y gases anestésicos.

Para su mejor estudio las formas farmacéuticas se dividen según su vía de administración y así tenemos:

- A- Preparados o formas farmacéuticas para la vía oral: sólidos y líquidos.
- Formas sólidas para la vía oral.
 - Los granulados, constituidos por una mezcla de polvos medicamentosos en forma de granos irregulares; en ocasiones se le añade algunas sustancias como ácido cítrico, tartárico y bicarbonato de sodio, de manera que el disolvente en agua libere CO₂, es el llamado efervescente.
 - Las capsulas, son cilindros dobles de gelatina dura, que encajan uno dentro del otro y contienen polvos o mezclas de polvo; son utilizados para enmascarar el sabor de los fármacos y preservarlos de la humedad y la luz, además de facilitar su dosificación; estas capsulas pueden también contener líquidos.
 - Las perlas, son preparados de forma esférica que contienen en su inte-

rior líquido oleosos y de sabor desagradable o irritante de las mucosas, ejemplo el aceite de hígado de bacalao y el clofibeato.

- Las tabletas, son comprimidos o pastillas que se obtienen por compresión de varios polvos en máquinas especiales llamadas tableteras; pueden contener uno o varios polvos activos mezclados con sustancias inertes con el objetivo de que una vez ingeridas facilitar la liberación de sustancias activas.
- Las grageas, son tabletas comprimidas de formas más o menos esféricas recubiertas de capas de azúcar coloreadas, capaces de enmascarar sabores desagradables y preservarla de la humedad y la luz, cuando contienen drogas irritantes que puedan ser inactivadas por el jugo gástrico se recubren en sustancias capaces de resistir esta acción y puedan llegar al intestino delgado; esta cubierta se denomina capa entérica.
- Los polvos, son formas constituidas por uno o varios medicamentos divididos finamente; no deben ser higroscópicos, presentándose en varios tipos de envases y administrarse por vía oral o tópicamente (sobre la piel y mucosas o insuflados en vagina) por ejemplo, los alcalinos que se administran por vía oral.
- Los trociscos, son aquellas tabletas comprimidas de gran tamaño y dureza destinadas a ser disueltos en la boca en forma lenta. Su acción es tópica sobre la mucosa de la orofaringe, ejemplo los trociscos de tiro ricina.

Formas líquidas por vía oral

- **Los jarabes:** son preparados líquidos que están constituidos por la disolución de sacarosa en aguas para corregir el sabor o mantener en suspensión sólidos insoluble por su viscosidad; cuando contienen en solución drogas activas se denominan jarabes medicamentosos, ejemplo, el jarabe de cloruro de amonio.
- **Los elíxires:** son las soluciones hidroalcohólicas de sustancias medicinales, edulcoradas y aromatizadas que contiene entre 12 y 20% de alcohol, enmascaran el sabor y el olor de muchas drogas, ejemplo, elixir de reserpina o el de fenobarbital.
- **Las tinturas:** son preparados constituidos por una solución alcohólica o hidroalcohólica de principios activos de drogas vegetales o sustancias



químicas, como la belladona y la de yodo; estas últimas se administran por vía externa.

- **Las suspensiones:** son preparados líquidos cuyo principio activo son insolubles y logran suspenderse en este mediante agentes estabilizadores o suspendentes, como la goma arábiga; siempre deben agitarse bien antes de su uso.
- **Las gotas:** son soluciones acuosas o hidroalcohólicas de diferentes drogas para ser administradas por vía oral, ejemplo, gotas de clorpromacina.
- **Los extractos:** son concentrados sólidos de origen vegetal obtenidos por extracción o disolución de los principios activos de las drogas naturales con el disolvente apropiado, como el alcohol y agua y que después eliminan el disolvente por evaporación de forma que queda un extracto semisólido o sólido.
- **El extracto fluido:** es un preparado líquido de drogas vegetales que se obtienen mediante un proceso denominado percolación; este es semejante al goteo clásico para preparar café.
- **Las emulsiones:** son mezclas de un aceite y agua que se prepara de manera que el aceite quede suspendido en el agua en forma de pequeñas gotitas, como ejemplo el aceite de hígado de bacalao.
- **Las infusiones:** se obtienen cuando se vierte agua caliente sobre la droga vegetal escogida para obtener una solución acuosa de sus principios activos, hidrosoluble, dejándolo actuar durante un corto tiempo, ejemplo, té negro y tilo. Se diferencian de las decociones o cocimientos pues estos se obtienen cuando se hiere la droga cruda en agua durante 15 minutos y se filtra luego si es necesario para su ingestión.
- **Los apifármacos:** son los fármacos que tienen como base la miel de abeja o la jalea real.
- **Los fitofármacos:** son los obtenidos a partir de la aparición de los principios activos de las plantas.
- **Los colutorios:** son soluciones antisépticas para el uso de lesiones o inflamación en las encías y la pared interna de la boca y la faringe.

B. Formas farmacéuticas para vía rectal

- **Los supositorios:** preparados sólidos en forma de huso e bala para ser

introducido a través del esfínter anal, están constituidos por una base fusible a la temperatura natural del cuerpo, al que se le adiciona la sustancia medicamentosa, ejemplo, la dipirona.

C. Formas farmacéuticas para la vía parenteral

- **Las soluciones inyectables:** son soluciones y suspensiones estériles en envases especiales que se destinan para su inyección debajo de la piel, dentro de los músculos o tratándose de una solución acuosa, directamente en el torrente circulatorio o por vía Intramuscular, en que se utilizan aceites fijos como el de oliva, el de algodón o el de maní como vehículo de sustancias medicamentosas cuando es necesario inyectar medicamentos cuya disolución en agua es imposible. Estas soluciones tienen como requisito: ser líquidos estériles, libres de pirógenos, isotónicos y de PH que se acerque a la neutralidad.
- **Los inyectables:** se presentan en forma de polvo seco, a los que se le agrega un vehículo en el momento de administrarla, ejemplo la penicilina.
- **Las ampolletas:** son recipientes de vidrio sellados al calor y con un extremo terminado en punta para facilitar su apertura y extracción del contenido; sus capacidades varían desde 1 a 50m ml, son recipientes de dosis única.
- **Los bulbos:** son frascos de vidrio con tapa de goma perforable para hacer extracciones parciales del medicamento en el que se conserva estériles resto del preparado; sus capacidades varían de 1 a 50 ml.
- **Frascos de suero:** lo que contienen volúmenes de la solución de 100 a 1000 ml de solución, para administrarlo se necesita un equipo de goteo; se utiliza por vía venosa (venoclisis), la subcutánea (hipodermoclisis) o la intramscular (mioclisis).
- **Los liofilizados:** son preparados inyectables que consisten en desecar la solución del medicamento a baja temperatura (menos de 50°C y alto vacío. Se mantienen estables por un periodo de 5 años; en el momento de ser inyectable se reconstruye la solución añadiendo solvente dentro del recipiente y se activa la solución.

Es desde este momento que se comienza a contar la fecha de expiración.



D. Formas farmacéuticas por la vía inhalatoria

- Los aerosoles, que son dispersiones finas de un líquido o sólido en un gas en forma de niebla; se administra por inhalaciones mediante nebulizadores que se maneja con diversos aditamentos como son: una pera de goma, un aparato compresor de aire o con tubo de oxígeno comprimido.

E. Formas farmacéuticas para uso externo

- Los ungüentos o pomadas, su consistencia untosa permite administrarse fácilmente por la piel y las mucosas, están compuestos por varios constituyentes activos y un excipiente o base que puede ser. Vaselina, lanolina, carbomax, el cual le proporciona cuerpo y consistencia.
- **El champú antiséptico:** es una solución espumosa a la que se le incorporan agentes bacteriostáticos y detergentes para el tratamiento de las afecciones del cuero cabelludo.
- **Las pastas:** son similares a los ungüentos, pero por tener mayor proporción de sustancias medicamentosas sólidas en forma de polvos posee mayor consistencia que los anteriores.
- **Las cremas:** son semisólidas medicinales o inertes similares a los ungüentos, pero de menor consistencia y cuya base generalmente emulsionada y en ocasiones de tipo hidrosoluble.
- **Las jaleas:** son semisólidas de consistencia y aspecto gelatinosos para aplicación externa, generalmente en mucosas.
- **La soluciones:** son líquidos que se aplican sin fricción sobre la piel y puede ser una solución, una suspensión astringente o una emulsión; al evaporarse el disolvente deja sobre la piel las sustancias medicamentosas que se encontraban suspendidas o disueltas, ejemplo, loción de zinc y calamina.
- **Los linimentos:** son soluciones de medicamentos irritantes en un medio oleoso, jabonoso o alcohólico.
- **Los colirios:** son soluciones estériles de sustancias medicamentosas destinadas a su instalación en la conjuntiva ocular, no pudiéndose aplicar en un volumen mayor de 2 gotas pues resultan irritantes.
- **Las gotas:** son soluciones acuosas u oleosas destinadas a ser aplicadas en pequeños volúmenes mediante el gotero; si se utilizan para tratar afecciones de las fosas nasales, se llaman gotas nasales y si son para el



conducto auditivo externo son gotas óticas.

- **Los emplastos:** son mezclas de resinas, cera o pastas que se extienden sobre un lienzo para colocarlas en la superficie de la piel.
- **Los óvulos:** son similares a los supositorios, pero se diferencian en su forma oval y la vía de administración es la vagina, ejemplo óvulos de sulfamida.
- **Los parches transdérmicos o sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS):** son formas farmacéuticas cuya aplicación tópica permite la dosificación de los fármacos que vehiculan con una cesión continua, a una velocidad programada y durante un periodo de tiempo definido, de forma que se obtenga una acción sistémica o específica sobre un órgano o sistema determinado^{3,7}.



Fig #28: Parche transdérmico útil sobre todo en la adicción al tabaco y como método anticonceptivo. Tomado de http://icmer.org/wp_ae/parche-transdermico-combinado-ptc/

En resumen, importante reconocer que las formas farmacéuticas son más que simples vehículos del principio activo, sino que además constituyen verdaderos sistemas de liberación que permiten alcanzar la acción farmacológica, operando como interfase entre el paciente y el principio activo.

Formas farmacéuticas comprimidas

Las formas farmacéuticas comprimidas, son las más utilizadas en el mundo, tanto por la comodidad para su administración vía oral, como por la versatilidad para el diseño farmacéutico, así como la relativa facilidad y velocidad para su manufactura. Para ser absorbido, el principio activo no sólo debe ser permeable en el epitelio gastrointestinal sino que debe estar en solución (moléculas

que puedan difundir); para esto, el activo en estado sólido se deberá disolver y hacerlo a una razonable velocidad que no limite su biodisponibilidad. La velocidad de disolución es directamente proporcional al área superficial efectiva, la que toma contacto el medio líquido del principio activo y de la solubilidad de éste en el líquido biológico del que se trate.

Por lo tanto para el diseño de formas farmacéuticas sólidas será particularmente importante conocer las características de solubilidad y permeabilidad del principio activo y su velocidad de disolución desde la forma farmacéutica.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) clasifica a los principios activos en cuatro categorías según tengan alta o baja solubilidad o permeabilidad:

Clase I / 1	Clase II / 2
Alta Solubilidad	Baja Solubilidad
Alta Permeabilidad	Alta Permeabilidad
Clase III / 3	Clase IV / 4
Alta Solubilidad	Baja Solubilidad
Baja Permeabilidad	Baja Permeabilidad

1. Clase I: alta solubilidad/alta permeabilidad
2. Clase II: baja solubilidad /alta permeabilidad
3. Clase III: alta solubilidad / baja permeabilidad
4. Clase IV: baja solubilidad / baja permeabilidad¹

Tomado de <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v37n1/v37n1a02.pdf>

El SCB se utiliza como guía para predecir la absorción del activo; tiene en cuenta la importancia de la dosis, ya que un activo en alta dosis y baja solubilidad probablemente presente problemas de absorción comparado con un activo de la misma solubilidad y baja dosis. se reconoce que un activo con alta permea-

bilidad podría superar los inconvenientes de absorción como consecuencia de una baja solubilidad: algunos activos de muy baja solubilidad presentan elevada biodisponibilidad debido a su alta permeabilidad; es de utilidad para el diseño de las formas farmacéuticas sólidas ya que puede orientar en la formulación¹.

Otros factores a tener en cuenta en el diseño de formas farmacéuticas son el tipo de excipientes usados en la formulación y las operaciones unitarias de la elaboración. Durante mucho tiempo se asumió que los excipientes eran componentes inertes que facilitaban los procesos de elaboración de medicamentos, pero actualmente se reconoce la existencia de algunos excipientes que mejoran la absorción y biodisponibilidad de principios activos particularmente en formas farmacéuticas orales. Algunos excipientes incrementan la velocidad de disolución, a través del incremento del área superficial expuesta del principio activo o de la solubilidad de éste, unos pocos actúan modificando parámetros fisiológicos o metabólicos; entre estos, se destacan aquellos que aceleran el vaciado gástrico, modifican el tiempo de tránsito intestinal o su motilidad y aquellos que regulan la actividad de la Glicoproteína P y otros transportadores ABC; estos efectos pueden tener incidencia en la biodisponibilidad.

BIBLIOGRAFÍA FORMAS FARMACEÚTICAS



www.mawil.us

1. Talevi A, Quiroga P y Ruiz ME. Procesos biofarmaceuticos. Su relación con el diseño de formas farmaceuticas y el éxito de la farmacoterapia. Libro de Catedra. Editorial de la Universidad de Plata. (edulp). La Plata, Buenos Aires, Argentina. 2016. ISBN: 978-950-34-1312-8.
2. Doménech Berrozpe, J., Martínez Lanao, J., Plá Delfina, J. M. (2013). *Tratado General de Biofarmacia y Farmacocinética*, Vol. I. España: Síntesis
3. Morón Rodríguez FJ y Rodríguez M L. Farmacología. Capítulo 1. Editorial Ciencias Médicas, Ciudad de la Habana, Cuba. 2002. ISBN: 959-212-070-6. Disponible en. http://bibliotecas.unr.edu.ar/muestra/medica_panamericana/9788498352177.pdf
4. Peña Machado MA. Administración de los medicamentos y sus formas farmacéuticas. En: Farmacología. Proceso de Atención de enfermería. Editorial Ciencias Médicas. La Habana, cuba. 2009. ISBN: 978-959-212-361-8.
5. Álvarez Corredora, N. Vías de administración de los medicamentos y sus formas farmacéuticas. En: Morón FJ y Levis. Farmacología general. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, Cuba: 22-23
6. Godman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9na Edición, México DF. Editorial Mc Graw – Hill Interamericana, 1996
7. Organización Mundial de la Salud. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para la preparación farmacéutica: 34 informe Ginebra:OMS.1996.

CAPÍTULO IV

FARMACOS CON ACTIVIDAD ADRENÉRGICA



www.mawil.us

Introducción

El Sistema nervioso central y periférico relacionado principalmente con la regulación de las actividades viscerales del cuerpo humano son denominadas Sistema nervioso visceral, sistema nervioso autónomo o sistema nervioso vegetativo en contraste con el somático o cerebroespinal. Esta división es conveniente desde el punto de vista fisiológico, no implica la existencia de dos sistemas anatómicamente distintos; son simplemente dos aspectos de un mecanismo neural único, íntimamente relacionados central y periféricamente.

Una de las características más llamativas de este sistema autónomo es la rapidez y la intensidad con la que puede cambiar las funciones viscerales, ejemplificando; en 3 a 5 segundos puede duplicarse la frecuencia cardíaca y en 10 a 15 segundos la tensión arterial; pero también ésta puede bajar lo suficiente en 4 a 5 segundos que puede llegar al desfallecimiento.

Este sistema se activa principalmente por centros localizados en la medula espinal, el tronco encefálico y el hipotálamo; también en zonas de la corteza cerebral (corteza límbica) pueden transmitir impulsos a los centros inferiores y de este modo influir sobre el control autónomo.

El sistema autónomo opera frecuentemente por medio de reflejos viscerales; estas señales eferentes se transmiten al cuerpo a través de las subdivisiones de este sistema:

- Sistema nervioso simpático.
- Sistema nervioso parasimpático.

En 1906, Henry Dale describe una de las observaciones más trascendentales de la farmacología autonómica: “La inversión de la acción hipertensiva de la adrenalina por medio de los alcaloides del cornezuelo de centeno”. Actualmente se conoce tal hallazgo como fenómeno de Dale. Aquel experimento ponía en evidencia que determinados efectos simpaticomiméticos (vasoconstricción) podían ser antagonizados y otros no (vasodilatación) por los mencionados alcaloides; lo que veremos mas adelante.



- **Breve descripción anatomofisiológico del sistema autónomo:** Se analizarán los elementos básicos desde el punto de vista anatómicos y los procesos fisiológicos fundamentales para una adecuada interpretación de los mecanismos de acción de las drogas.

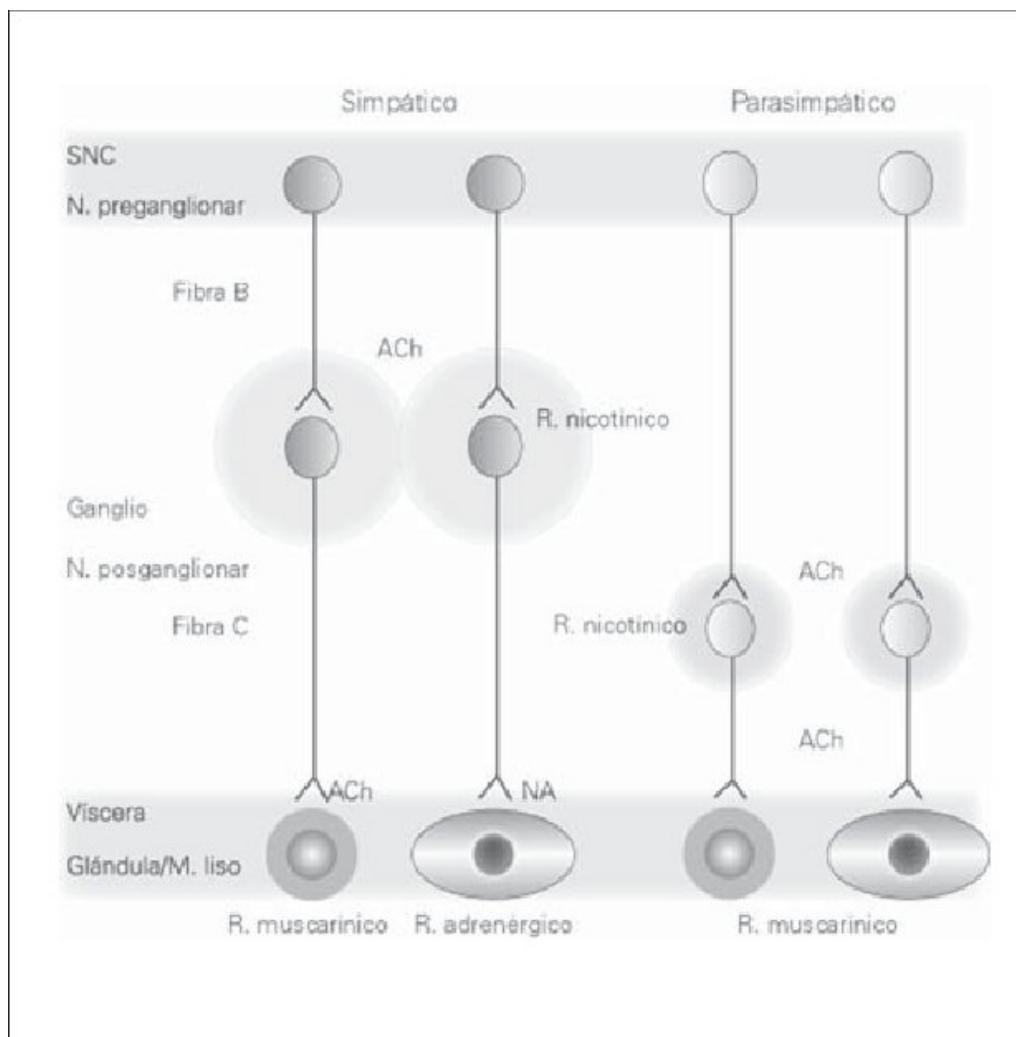


Fig #30: Sistema nervioso simpático y parasimpático. Tomado de https://www.researchgate.net/publication/228749829_Fisiología_del_sistema_nervioso_autónomo/figures

Los centros cerebrales superiores regulan al mismo tiempo las funciones somáticas y viscerales y a través de muchos niveles neurales hay una mezcla y asociación de neuronas viscerales y somáticas; periféricamente se encuentran fibras viscerales eferentes en todos los nervios espinales y en los craneales en los pares 3,7,9 y 10 y las fibras viscerales aferentes tiene sus cuerpos celulares en los ganglios cerebroespinales.

Interpuestas en la vía periférica eferente, desde el sistema nerviosa central hasta las estructuras viscerales, se encuentran masas de células nerviosas conocidas por ganglios autónomos; las células de estos ganglios están en relación sináptica con fibras de la medula espinal del encéfalo, y emiten axones que terminan en los efectores viscerales: músculos lisos, músculo cardíaco y epitelio ganglionar.

Explicitando esta información: la organización del sistema simpático está dada por los troncos simpáticos, dos cordones ganglionados, simétricamente situados a ambos lados y a lo largo de las caras anterolaterales de la columna vertebral, que se extienden desde la base del cráneo hasta el cóccix; incluye una de las dos cadenas de ganglios simpáticos paravertebrales: dos ganglios prevertebrales, el celíaco y el hipogástrico, y los nervios que se extienden desde los ganglios hasta los diferentes órganos internos. La parte cervical contiene tres ganglios: el ganglio cervical superior, es el mayor ganglio autónomo situado cerca de la segunda y tercera vértebras cervicales; el pequeño ganglio cervical medio, que frecuentemente no existe, puede encontrarse cerca de la sexta vértebra cervical o próximo al ganglio cervical inferior; este último situado a la altura del borde inferior de la séptima vértebra cervical se fusiona frecuentemente con el primer ganglio torácico para formar el ganglio estrellado. Los ganglios simpáticos reciben fibras preganglionares de la medula espinal a través de las raíces vertebrales del octavo nervio cervical, de todos los torácicos y de los dos o tres lumbares superiores; estas fibras abandonan las raíces vertebrales, pasan a través de los ramos comunicantes blancos y penetran en el tronco simpático donde tienen dos destinos generales: (Figura 31)

1. Los ganglios simpáticos vertebrales y;
2. Los ganglios prevertebrales.^{1,2}

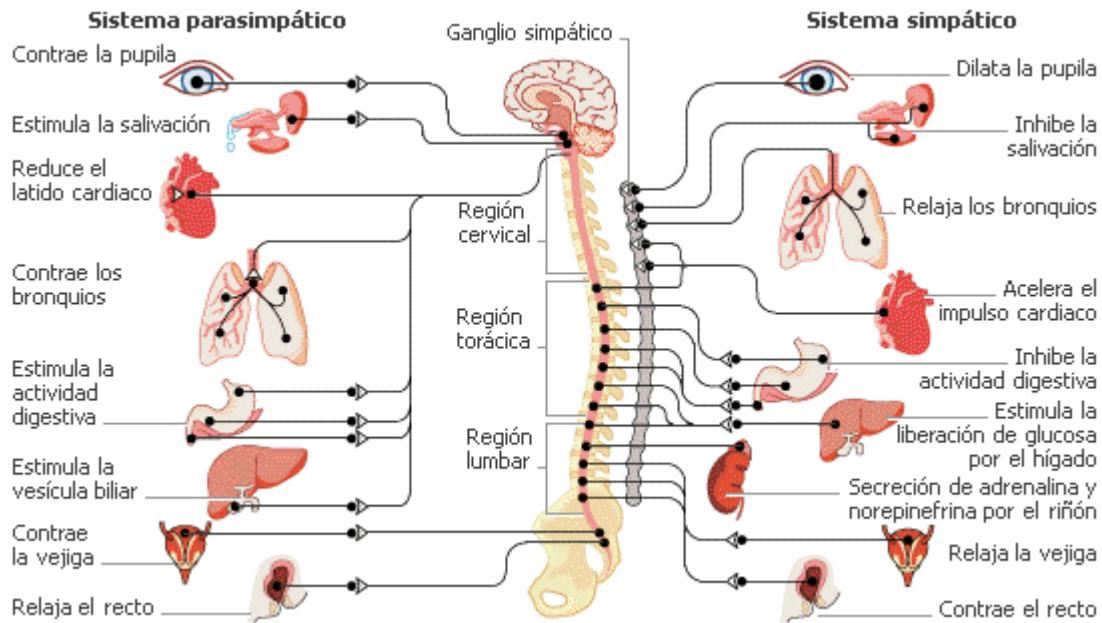


Fig #31: División anatómica del sistema nervioso simpático y parasimpático. Tomado de http://agrega.educacion.es/repositorio/14062013/46/es_2013061412_9103939/SistemaNervioso/sistema_nervioso_autonomo.html

Los nervios simpáticos están compuestos por dos neuronas: una neurona preganglionar y una neurona posganglínica.

El soma de la neurona ganglionar simpática puede encontrarse más o menos alejado de la médula:

1. a corta distancia, es la cadena ganglionar simpática paravertebral bilateral.
2. a mediana distancia entre la médula espinal y el órgano efector son: los ganglios celíacos, mesentéricos superiores, mesentéricos inferiores, aórticos renales.
3. a corta distancia del órgano efector, dando lugar a las neuronas adrenérgicas cortas, como ocurre con la inervación simpática de vejiga, conducto deferente, uretra y útero.

El cuerpo celular de cada neurona preganglionar está situada en la asta in-

termediolateral de la medula espinal; su axón pasa a través de la raíz anterior de la medula al nervio espinal correspondiente; inmediatamente después de su salida del conducto raquídeo las fibras preganglionares simpáticas abandonan el nervio y pasan a través del ramo comunicante blando a uno de los ganglios de la cadena simpática; y es entonces cuando pueden tomar una de estas tres rutas:

1. Hacer sinapsis con las neuronas posganglionares del ganglio en el que penetra.
2. Atravesar, hacia arriba o hacia abajo, por la cadena y hacer sinapsis en otro de los ganglios de la cadena.
3. Seguir distancia variable en la cadena y después y salir de ella terminando en uno de los ganglios prevertebrales.

Como se ha podido interpretar, los axones de las neuronas ganglionares constituyen las denominadas fibras postganglionares simpáticas, que son las encargadas de inervar a los órganos³.

La distribución de los nervios simpáticos a cada órgano está determinada en parte por la posición que el órgano ocupa en el embrión cuando se origina; exemplificando, el corazón recibe muchas fibras nerviosas simpáticas de la porción del cuello de la cadena simpática porque el corazón se origina en el cuello del embrión.

Las terminaciones adrenérgicas en los órganos efectores se caracterizan por presentar abundantes ramificaciones. A su vez, cada ramificación hace contacto, o sinapsis, o unión neuroefectora, con los tejidos, con determinadas partes que han sufrido una dilatación constituyendo las denominadas varicosidades o botones adrenérgicos; las varicosidades se caracterizan por contener partículas subcelulares de 400-500 Å de diámetro, delimitadas por una membrana, denominadas vesículas adrenérgicas. Dichas vesículas contienen la enzima dopamina b-hidroxilasa, ellas captan dopamina del axoplasma y la oxidan a noradrenalina, constituyéndose en el sitio de síntesis, almacenamiento y liberación de noradrenalina.

La actividad simpática es acompañada en gran medida por la liberación de



hormonas de la médula adrenal (adrenalina y noradrenalina).

La información conducida por las neuronas adrenérgicas hacia los tejidos efectores se transmite a través de la liberación de noradrenalina, conjuntamente con otros componentes intravesiculares.

Sistema nervioso parasimpático

Las fibras para simpáticas abandonan el sistema nervioso central a través de los pares craneales II, VII, IX y X; el segundo y tercer nervios espinales sacros y a veces los nervios sacros primeros y cuarto, aproximadamente el 75% de las fibras nerviosas parasimpáticas se encuentran en los nervios vagos (X par craneal) que pasan por todas las regiones torácicas y abdominales del cuerpo humano. Estos son los que inervan al corazón, los pulmones, el esófago, estómago, todo el intestino delgado, la mitad proximal del colon, el hígado, la vesícula biliar, el páncreas y la porción superior de los uréteres.

Las fibras parasimpáticas del II par craneal se dirigen a los esfínteres pupilares y los músculos ciliares del ojo; los del séptimo par alcanzan a las glándulas lagrimales, nasales y submandibulares y las del noveno par, a las glándulas parótida.

Este sistema, al igual que el simpático, tiene neuronas preganglionares y posganglionares, pero se diferencian en que las fibras primeras recorren todo el trayecto hasta el órgano que inerva, a excepción de algunos nervios craneales parasimpáticos, y tienen la neurona posganglionar en la pared del órgano que inervan. Con esta neurona es que las fibras preganglionares hacen sinapsis y unas fibras posganglionares cortas se extienden por la sustancia del órgano.

Las fibras simpáticas y parasimpáticas secretan una de las dos sustancias transmisora sinápticas: acetilcolina o norepinefrina; las que secretan acetilcolina son colinérgicas y las que secretan la norepinefrina son adrenérgicas, termino derivado de la adrenalina que designa a la epinefrina².

Esquemáticamente, la neurotransmisión adrenérgica se divide en cinco etapas fundamentales:

1. Síntesis del neurotransmisor adrenérgico.
2. Almacenamiento de noradrenalina.
3. Liberación del mediador químico.
4. Estimulación de los receptores adrenérgicos.
5. Terminación de la actividad del neurotransmisor.³

Síntesis del neurotransmisor adrenérgico

El primer paso biosintético es la hidroxilación del aminoácido l-tirosina en l-dihidroxifenilalanina (l-DOPA) por acción de la enzima tirosina hidroxilasa. Esta reacción es la más específica y, además, por ser la más lenta, representa el paso limitante de la cadena biosintética; e iones Fe⁺⁺; puede ser inhibida por las siguientes sustancias:

1. Análogos de tirosina, como: la metil-tirosina; la 3-yodo-tirosina y la 3-yodo alfa-metil-paratirosina.
2. Derivados de la fenilalanina, como la α-metil-fenilalanina.
3. Catecolas. Estas son: noradrenalina, dopamina y dihidroxifenilglicol (DOPEG).

El segundo paso biosintético es la descarboxilación de la l-DOPA, formándose dopamina, por la acción de una enzima citoplasmática inespecífica, la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos, denominada comúnmente dopa descarboxilasa. Dicha enzima requiere como cofactor el fosfato de piridoxal. Puede ser inhibida por una serie de fármacos: α-metildopa; α-metil-m-tirosina, benzrazida, carbidopa, etc

La síntesis de noradrenalina (NA) se lleva a cabo principalmente a nivel de las terminales nerviosas adrenérgicas. El primer paso es la conversión de Tiroxina, proveniente del plasma, en dihidroxifenilalanina (DOPA) por acción de la enzima tirosina hidroxilasa (TH). Luego la DOPA se transforma en Dopamina (DA) y ésta ingresa a las vesículas sinápticas donde se convierte en NA. Se

indica la inhibición sobre la tirosina hidroxilasa de los catecoles NA, DA y del metabolito dihidroxifenilglicol (DOPEG).

El tercer paso biocatalítico se lleva a cabo en las vesículas adrenérgicas, donde la dopamina ha ingresado a través de un proceso de contratransporte con H⁺ de la membrana vesicular, y consiste en la transformación de dopamina en noradrenalina por la dopamina b-hidroxilasa. Esta enzima requiere como cofactores ácido ascórbico y O₂ es inhibida por la droga disulfirán.

Almacenamiento de noradrenalina

El almacenamiento de noradrenalina consiste en la acumulación de la misma en un compartimiento especializado, denominado compartimiento vesicular o granular.

La resultante es:

1. El mantenimiento de niveles endógenos estables del neurotransmisor;
2. La preparación del mismo para su ulterior liberación al espacio extracelular;
3. La protección del mediador químico de posible degradación enzimática al impedir el acceso del mismo a las enzimas catabólicas presinápticas, fundamentalmente de la monoaminoxidasa mitocondrial.

La noradrenalina intravesicular se encuentra formando un complejo con el ácido adenosintrifosfato (ATP), en una proporción molar de 4:1, y con proteínas solubles denominadas cromograninas. La actividad fisiológica fundamental para el proceso de almacenamiento es la bomba de protones Mg⁺⁺ y ATP dependiente de la membrana vesicular que crea las condiciones para el ingreso de las aminas desde el citoplasma, por un mecanismo de contratransporte con H⁺.

Desde el punto de vista farmacológico, el fenómeno de captación vesicular constituye un sitio de acción de drogas. Por ejemplo, la a-metildopa se transforma en a-metildopamina y así ingresa a la vesícula. Este ingreso depende de la propiedad de ser sustrato del mecanismo de captación vesicular. Otras drogas,

denominadas aminas simpaticomiméticas de acción indirecta, también son sus-tratos del proceso de captación vesicular y de esa manera pueden llegar al lugar de acción y desplazar a la noradrenalina almacenada.

La reserpina es una droga que tiene la propiedad de inhibir el proceso de captación vesicular. La consecuencia de dicha acción es la disminución en mayor o menor grado, según la dosis administrada, de la captación de dopamina y noradrenalina; disminuyendo tanto la síntesis del neurotransmisor como su almacenamiento. De esta manera, los niveles de noradrenalina endógena dismi-nuyen y este fenómeno recibe el nombre de depleción. La guanetidina también posee actividad deplecionante similar a la reserpina.

Liberación del mediador químico

La liberación del neurotransmisor adrenérgico puede llevarse a cabo en dos situaciones diferentes:

1. Previa despolarización neuronal y es la denominada liberación por estí-mulo nervioso;
2. Sin despolarización y es la denominada liberación espontánea. La libe-ración por estímulo nervioso es dependiente de las concentraciones de calcio extracelular. En ese sentido es importante mencionar que también ha sido demostrado que la liberación de productos de secreción de dis-tintos tipos celulares, almacenados en gránulos o vesículas, dependen de la presencia de Ca^{++} .

Entre la despolarización de la terminación nerviosa y la descarga o libera-ción del transmisor (acoplamiento excitación secreción) se produce un fenóme-no iónico fundamental: el ingreso de Ca^{++} desde el exterior hacia el interior de la terminación nerviosa; es el llamado “influjo transitorio de Ca^{++} ” por canales de Ca^{++} voltaje-dependientes (de tipo N).

La Regulación de la liberación del neurotransmisor está dada por recepto-res presinápticos, verdaderos autorreceptores, sensibles a la concentración de aminas en el espacio sináptico. Estos receptores, ubicados en la cara externa

del terminal, modulan a través de influencias intracelulares la mayor o menor descarga de neurotransmisores por estímulo nervioso. Al aumentar la concentración del neurotransmisor en la biofase, se activan receptores presinápticos de tipo α_2 adrenérgicos que, al limitar la disponibilidad del calcio para el proceso de exocitosis, disminuyen la descarga del neurotransmisor. Los receptores β_2 , en cambio, estimulan la liberación del transmisor y son, a su vez, estimulados por la adrenalina, el isoproterenol y agonistas β_2 selectivos. Por último, las prostaglandinas de la serie E inhiben la liberación de NA por estímulo nervioso y se han demostrado receptores presinápticos para este autocoide. Dado que este ligando puede ser producido por estructuras postsinápticas luego de la estimulación de receptores adrenérgicos, se considera que conforma un mecanismo de neuromodulación transináptico, que regula la liberación según el nivel de activación postsináptico.

Estimulación de los receptores adrenérgicos

Los receptores adrenérgicos se clasifican en α y β , y los primeros en α_1 y α_2 y los segundos en β_1 , β_2 , y β_3 y receptores Dopa. (Figura 2).



Fig #32: División fisiológica de los receptores adrenérgicos. Omagen sin derecho de autor.

Otro lo clasifican en:

- Presinapticos: α_2
- Postsinapticos: α_1 , β_1 , β_2 , β_3 ⁴

Dentro de la familia de los receptores α adrenérgicos el adrenorreceptor α -2 se caracteriza por producir efectos analgésicos, sedantes y anticonvulsivantes. Este tema será abordado en el Capítulo 6: Fármacos que bloquean la actividad adrenérgica α .

La interacción entre ellos es un fenómeno rápido, transitorio y reversible que genera una serie de eventos, los cuales culminan con la respuesta de la célula efectora. La noradrenalina se comporta como un agonista endógeno y por lo tanto posee las dos propiedades que caracterizan a tales sustancias:

1. Afinidad química por los receptores y por eso se combina con ellos;
2. Actividad intrínseca o eficacia, es decir, capacidad de promover respuestas como consecuencia de la interacción con el receptor.

Algunas de esas respuestas ocurren rápidamente, en una fracción de un segundo, otras ocurren lentamente, en minutos, o a veces horas, como en la síntesis de enzimas intracelulares.

Terminación de la actividad del neurotransmisor

Los neurotransmisores adrenérgicos son eliminados de la biofase (esto es, de la hendidura sináptica) por procesos de: difusión (hacia fuera del espacio sináptico), captación (neuronal y extraneuronal) y metabolismo (por las enzimas MAO y COMT).²

Fármacos del sistema adrenergico

Estos se clasifican en:

1. Fármacos adrenérgicos o simpaticomiméticos.
2. Fármacos adrenolíticos o simpaticolíticos.



3. Fármacos adrenomiméticos o L-Dopa

Fármacos adrenérgicos o simpaticomiméticos

Las drogas o fármacos simpaticomiméticas son fármacos que imitan o simulan las acciones del sistema simpático o adrenérgico, algunas actúan directamente activando los receptores adrenérgicos, a veces selectivamente y otros actúan indirectamente, de tal manera que sus efectos dependen del estímulo a la liberación de catecolaminas endógenas que producen es decir, que estos fármacos son los que provocan respuestas fisiológicas similares a las que produce la estimulación de las fibras simpáticas posganglionares.

Historia

Haciendo un poco de historia vemos que en 1895, Oliver y Shafer demostraron el efecto presor del extracto suprarrenal, mas adelante en 1904 Elliot sugirió la teoría de la transmisión química en el sistema simpático, cuya excitación sería mediada por la liberación de una substancia semejante a la adrenalina.; el primero que observó la diferente calidad de las respuestas adrenérgicas según las circunstancias, fue Dale en 1906 y en 1913 demostró que la adrenalina producía vasoconstricción y vasodilatación en diferentes lechos vasculares) figura 2). En 1921, mientras Loewi describía la substancia vagal, Cannon señalaba que la estimulación de los nervios simpáticos provocaba la secreción de un mediador químico que denominó simpatina, y que años más tarde dividió en dos tipos, excitante (simpatina E) e inhibidor (simpatina I) para explicar las diferencias observadas. En 1935, Valdecasas y Rein describieron las distintas acciones de la adrenalina sobre los vasos del músculo en relación con su estado fisiológico y con la concentración de adrenalina. Fue la primera vez que se describió la vasodilatación adrenalínica en la circulación esquelética pero en 1946, Von Euler completó el cuadro de los mediadores adrenérgicos al demostrar que la acción del transmisor liberado al estimular el simpático, era idéntica a la de la noradrenalina, substancia que con el nombre de arterenol había sido introducida en terapéutica hacía muchos años y abandonada posteriormente. 1948, Ahlquist, demostró que existían dos subclases de receptores adrenérgicos en el organismo a los que denominó Alfa y beta. Recién en 1958, Powel y Slater desarrollaron la primera sustancia con propiedades bloqueantes de los receptores

β adrenérgicos: el dicloroisoproterenol.

A partir de este momento, nos encontramos con dos substancias adrenérgicas, la adrenalina, de carácter predominantemente hormonal, y la noradrenalina, transmisor simpático específico. La adrenalina, que es hipertensora y se vuelve hipotensora después de administrar alcaloides del cornezuelo.

A partir de esa fecha, la síntesis orgánica ha permitido la obtención de numerosos fármacos con actividad antagónica sobre los receptores β , algunos de los cuales han ingresado en el campo clínico^{1,5-6}.

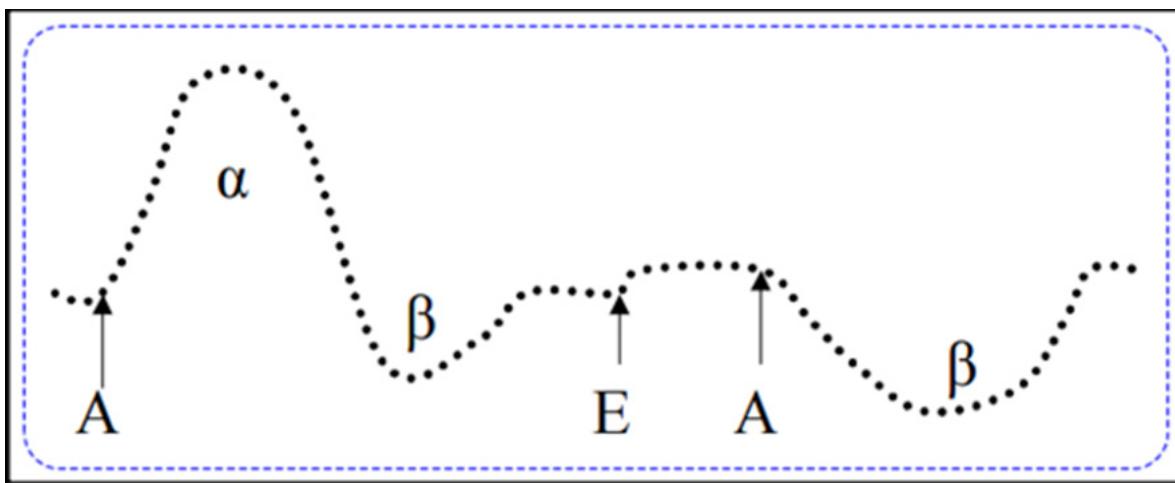


Fig #33: Inyección I.V. de adrenalina (A) que promueve la típica curva hipertensiva (efecto a) y luego un leve descenso tensional por debajo de los valores controles (efecto b). Recuperación de tensión arterial basal e inyección de ergotamina (E) que origina un ligero aumento de presión por su efecto vasoconstrictor directo. La inyección posterior de A se acompaña de una curva hipotensiva por activar exclusivamente los receptores b; los a han sido bloqueados por la E. Tomado de <https://lafarmacaveterinaria.wordpress.com/2015/09/01/fenomeno-de-dale-receptores-alfa-y-beta/>

La norepinefrina tiene esencialmente los mismos efectos en el cuerpo que la estimulación simpática, por tanto, la norepinefrina es un fármaco simpaticomimético adrenérgico. La epinefrina y la metoxamina y otros difieren por el grado en que estimulan diferentes órganos efectores y la duración de su acción.; la norepinefrina y efedrina son de acción corta y los otros mucho más larga: de uno a dos minutos los primeros y 30 minutos a 2 horas los otros.

Los fármacos que estimulan receptores adrenérgicos específicos, son: la fenilefrina (receptores alfa); la isoprenalina (receptores beta) y el abuterol, solo receptores beta

Clasificación

Las drogas simpaticomiméticas pueden clasificarse de acuerdo al receptor que preferentemente activan; algunos agentes son predominantemente agonistas de los receptores β_2 como la dobutamina y otros agonistas β_2 como el salbutamol o la terbutalina, o que la noradrenalina activa preferentemente los receptores de muchos músculos lisos y que no tiene efectos significativos sobre los receptores β_2 localizados en músculo liso bronquial. Otros fármacos activan con intensidad similar a los receptores beta como la adrenalina y dopamina.

A partir de estas acciones sobre los receptores del sistema simpático, estos fármacos se clasifican en:

- Estimulantes adrenérgicos alfa.
- Estimulantes adrenérgicos alfa y beta.
- Estimulantes adrenérgicos beta.
- Simpaticomiméticos adrenérgicos pos psicomotores (acción preferentemente central).

Fármacos adrenolíticos o simpaticolíticos

Las drogas simpaticolíticas o adrenolíticas son un grupo de fármacos que interfieren con las funciones del sistema nervioso simpático, las mismas actúan básicamente de dos maneras diferentes:

1. Inhiben la liberación de las catecolaminas en la terminación adrenérgica, actuando a nivel presináptico.
2. Bloquean los receptores adrenérgicos en las células efectoras a nivel postsinápticos.

Las primeras son drogas simpaticolíticas que inhiben la síntesis de cateco-

laminas. Interfieren con el proceso de depósito y liberación de las mismas, algunas actúan a nivel central reduciendo la actividad simpática cerebral. Este grupo de fármacos son los llamados Simpatilíticos Presinápticos mientras que los Simpaticolíticos Postsinápticos son los bloqueantes de los receptores alfa y beta adrenérgicos.

Todos éstos agentes son drogas de gran utilidad terapéutica, capaces de generar una solución farmacológica a numerosos padecimientos clínicos, principalmente en el área cardiovascular⁶.

Los agonistas adrenérgicos son medicamentos o sustancias que ejercen efectos similares o idénticos a los de la epinefrina (adrenalina), por ello, son un tipo de agentes simpaticomiméticos. Sus acciones son opuestas a las de los antagonistas adrenérgicos, es decir, los beta bloqueantes y los alfa bloqueantes.

De acuerdo al mecanismo de acción se los subdivide en:

- **Agonistas de acción directa:** Son aquellos que, por su afinidad y actividad intrínseca, provocan un estímulo de los receptores adrenérgicos ubicados postsinápticamente en los tejidos “efectores autonómicos”. Su acción farmacológica no disminuye por depleción (por ejemplo, con reserpina) de los reservorios presinápticos de noradrenalina.
- **Agonistas de acción indirecta:** Son aquellos que se incorporan a las terminales adrenérgicas periféricas por captación neuronal, ingresan a las vesículas sinápticas y desplazan a la noradrenalina almacenada, la cual difunde al espacio neuroefector y activa a los receptores postsinápticos correspondientes. Su acción farmacológica es antagonizada por bloqueantes de la captación neuronal como la cocaína o por deplecionantes del contenido endógeno de noradrenalina como la reserpina. Esta liberación indirecta de noradrenalina es independiente de las concentraciones de calcio extracelulares. El principal ejemplo de un agonista indirecto es la tiramina, junto a la cocaína.
- **Agonistas de acción mixta:** Son aquellos que actúan por la suma de una acción directa y otra indirecta. Los principales ejemplos son: anfetamina, metanfetamina, efedrina, además de metaraminol, fenilpropanola-



mina, dopamina, metilfedinato, anorexígenos (fenmetracina, macindol).

De acuerdo al grado de selectividad agonística sobre los diferentes subtipos de receptores adrenérgicos se los subdivide en:

- **Agonistas α y β adrenérgicos:** representados principalmente por nora-drenalina, adrenalina, dopamina y dobutamina.
- **Agonistas α1 -adrenérgicos selectivos:** representados, primordialmente, por fenilefrina y metoxamina, además de la amidefrina y cirazolina,.
- **Agonistas α2 -adrenérgicos selectivos:** siendo sus principales ejemplos: clonidina, α-metildopa (prodroga), guanfacina y guanabenz. xilacina.
- **Agonistas α1 y α2:** dimetrofina, nafazolina, metoxamina, tetrahidrozolina, xilometazolina, oximetazolina, propilhexedrina.
- **Agonistas β no selectivos:** por ejemplo, el isoproterenol.
- **Agonistas β1-adrenérgicos selectivos:** representados principalmente por el prenalterol y los no selectivos: dobutamina, prenalterol.
- **Agonistas β2-adrenérgicos selectivos:** que comprenden un numeroso grupo de fármacos, entre los cuales se destacan salbutamol, pirbuterol, fenoterol y ritodrina.
- **Agonistas β2:** salbutamol, terbutalina, formoterol, salmeterol, rimiterol y soterenol.
- **Agonistas β1 y β2:** orciprenalina, isoxuprina, nilidrina.
- **Agonistas β1, β2 y β3:** isoprenalina.
- **Agonistas α1, α2, β1 y β3:** noradrenalina.
- **Agonistas α1, α2, β1, β2 y β3:** adrenalina.

Describiremos algunos de ellos, por su importancia en la práctica médica

- **Agonistas α1, α2, β1 y β3: Noradrenalina:** Esta droga, como se ha indicado previamente, es el neurotransmisor liberado por las terminales adrenérgicas periféricas. Se caracteriza por presentar una mayor afinidad por los receptores α1, α2 y β1 y β3, y el estímulo de éstos le otorga el perfil de sus acciones farmacológicas.
- **Acciones farmacológicas:** Luego de la administración intravenosa en

forma de infusión de dosis efectivas, la noradrenalina, a nivel cardiovascular, provoca:

- **Aumento de la presión diastólica:** Debido al efecto vasoconstrictor periférico, por estímulo de los receptores α_1 y α_2 del músculo liso vascular. Aumento de la presión sistólica, por estímulo β_1 cardíaco.
- **Disminución de la frecuencia cardíaca por incremento reflejo de la actividad vagal:** Es importante indicar que la acción directa de la noradrenalina sobre el nódulo sinusal es taquicardizante, por estímulo β_1 . Pero, por otro lado, la intensa vasoconstricción periférica promueve un significativo incremento reflejo de la actividad vagal y la descarga de acetilcolina sobre el nódulo sinusal supera la acción directa de la noradrenalina.

El análisis de las acciones de la noradrenalina sobre los diferentes lechos vasculares muestra una reducción en el flujo sanguíneo en piel, mucosas, hígado, riñón, tubo digestivo y, en menor medida, en músculo esquelético. A nivel coronario se observa, habitualmente, aumento del flujo, salvo en los pacientes con angina de Prinzmetal, en quienes puede detectarse una reducción del mismo.

La noradrenalina, por vía intravenosa, provoca acciones en otros tejidos, pero son de menor relevancia que las detectadas sobre el aparato cardiovascular.

Farmacocinética

La noradrenalina, prácticamente, carece de biodisponibilidad oral, debido a la gran eliminación presistémica que sufre (degradación por las enzimas MAO y COMT en la pared intestinal y en el hígado). Su vida media plasmática es de pocos minutos, en función de los procesos de captación neuronal (principalmente) y extraneuronal que sufre.

- **Agonistas α_1 , α_2 , β_1 , β_2 y β_3 : Adrenalina:** Es una catecolamina que se caracteriza por presentar una elevada afinidad por los receptores α_1 , α_2 , β_1 y β_2 , con mayor potencia sobre los β .



La adrenalina inyectada fue introducida por primera vez como tratamiento del asma en 1903 por Bullota y Kaplan. En 1941 la efedrina, con efecto similar a la adrenalina, fue utilizada como broncodilatador por Chen y Schmidt. En la década de 1930 se sintetizó el primer agonista selectivo de los receptores β , la isopropilnoradrenalina (isoprenalina o isoproterenol). Se comenzó a utilizar en el tratamiento el asma unos 10 años antes de que se estableciera por Allquist la diferenciación entre a y b receptores adrenérgicos. En la década del 60 se sintetizó el metaproterenol, eficaz por vía oral, actualmente se intenta sintetizar agonistas específicos de los receptores β_2 desde que Land diferenciará los b receptores en β_1 y β_2 .⁸

Sus acciones farmacológicas, en los diferentes tejidos, dependen de la densidad de los subtipos de receptores presentes, así como de la dosis administrada.

Acciones farmacológicas

Luego de la inyección intravenosa en bolo, la adrenalina provoca, a nivel cardiovascular:

- **Aumento de la presión sistólica:** proporcional a la dosis y dependiente del estímulo de receptores β_1 cardíacos.
- **Aumento de la frecuencia cardíaca:** por estímulo β_1 y β_2 en el nódulo sinusal.
- **Disminución o aumento leve de la presión diastólica:** en función de la dosis. Dosis pequeñas provocan vasodilatación arteriolar por estímulo de receptores β_2 ; dosis mayores estimulan tanto a los receptores β_2 (vasodilatación), como los a1 y a2 adrenérgicos (vasoconstricción arteriolar de piel, mucosas y riñón). El incremento de la presión sistólica y los diferentes grados de vasoconstricción periférica, provocados por la adrenalina, inducen la activación refleja de la descarga vagal en el nódulo sinusal, que modera, pero no impide, la acción taquicardizante directa, salvo con las dosis altas y en el momento pico del aumento de la presión arterial, donde puede observarse bradicardia.

Cuando la adrenalina se administra por vía subcutánea o intravenosa en in-

fusión, en las dosis recomendadas, se observa, en general, disminución de la presión diastólica (predomina el estímulo β_2 vasodilatador, debido a que las concentraciones séricas son bajas), taquicardia e hipertensión sistólica.

La acción dual (vasodilatadora y vasoconstrictora) de la adrenalina sobre las arteriolas, fue evidenciada en el famoso experimento en el gato denominado “Fenómeno de Dale”.

Cuando se analizan los efectos directos de la adrenalina sobre el corazón se observa:

- Efecto inotrópico positivo (β_1).
- Efecto cronotrópico positivo (β_1 y β_2).
- Aumento de la velocidad de la conducción y de ascenso de la tensión isométrica (β_1).
- Aumento de la velocidad de relajación (β_1).
- Aumento de la excitabilidad (β_1)

Entre los otros efectos sistémicos de la adrenalina se destacan:

- **Relajación de la musculatura lisa gastrointestinal** (tanto por estímulo directo β_1 y β_2), como indirectamente (por estímulo α_2 sobre neuronas parasimpáticas, a las que inhibe) con disminución del tono y la actividad peristáltica.
- Generalmente, aumento del tono de los esfínteres pilórico e ileocecal (α_1).
- A nivel uterino, el estímulo a provoca contracción. En los últimos meses del embarazo, el aumento de la densidad de receptores β_2 favorece la acción útero inhibidora de la adrenalina.
- Contracción del trigono y esfínter vesicales (α_1) y relajación del detrusor (β_2).
- Relajación del músculo liso bronquial (β_2).
- Aumento de las concentraciones de glucosa y lactato en sangre (glucogenólisis hepática y periférica, β_2).



- Inhibición de la liberación de insulina de las células beta del páncreas (α_2).
- Aumento de la lipólisis en tejido adiposo, por activación de la triglicérido lipasa (β_3 en humanos), con aumento de ácidos grasos libres en plasma.

Farmacocinética

La adrenalina, en forma similar a lo observado con noradrenalina, carece de biodisponibilidad luego de su administración oral. Esto se debe a la gran eliminación presistémica intestinal y hepática, por acción de la MAO y la COMT. Luego de la administración parenteral, rápidamente desaparece del plasma por captación neuronal y extraneuronal, así como por la efectiva degradación hepática.

En orina se detectan, principalmente, los diversos metabolitos y, en menor proporción, la molécula entera. Las cantidades relativas de adrenalina en orina están en relación a la vía de administración y las dosis empleadas. Es importante mencionar, por otro lado, que la adrenalina endógena (principalmente, de origen medular suprarrenal) se excreta por orina:

- En personas normales, casi exclusivamente en forma de metabolitos.
- En los que padecen de feocromocitoma, un alto porcentaje lo hace como molécula entera.
- **Agonistas α_1 selectivos: Fenilefrina:** Es una amina simpaticomimética que no posee una estructura catecol y su grado de selectividad α_1 es alto. Luego de su administración oral, la biodisponibilidad es muy baja, porque sufre una gran eliminación presistémica por acción de las MAO intestinal y hepática, por no tener estructura de catecol (estructura molecular básica de los fármacos agonistas) no es sustrato de la COMT, estimulan la actividad de la fosfolipasa C y producen vasoconstricción y midriasis, por lo que son usados como descongestionantes y en ciertos exámenes del ojo, empleándose como midriático en forma de colirio, como descongestivo nasal en forma de gotas nasales y como hipertensor

por vía intramuscular. Las principales acciones cardiovasculares son: aumento de la resistencia periférica y paralelo incremento de la presión diastólica con bradicardia refleja por incremento en la descarga vagal.

La metoxamina presenta un perfil de acciones farmacológicas similar al de la fenilefrina pero, en la actualidad, no se emplea en terapéutica.

Otros derivados con propiedades α_1 y de amplio uso como descongestionantes nasales, por sus efectos vasoconstrictores, son la xilometazolina y oximetazolina. Estas drogas, también, poseen actividad agonística sobre los receptores A2 y sus efectos sistémicos pueden acompañarse de hipotensión arterial, por acción sobre el sistema nervioso central.

- **Agonistas α_2 -adrenérgicos selectivos:** Dentro de la familia de los receptores α adrenérgicos el adrenorreceptor α_2 se caracteriza por producir efectos analgésicos, sedantes y anticonvulsivantes. Si se estimula a bajas dosis, produce efectos ansiolíticos similares a los de las benzodiacepinas mientras que estimulado a dosis más elevadas induce una sedación profunda y analgesia, muy necesarios para el uso veterinario.¹¹

Este receptor ha sido dividido, gracias al uso de marcadores radiactivos, en los subtipos: α_2A , α_2B , α_2C y α_2D . Se han encontrado receptores α_2 en el sistema nervioso central (SNC), tránsito gastrointestinal, útero, riñones, glóbulos rojos.

Algunos fármacos agonistas de los receptores α_2 son:

- Clonidina (agonista mixto del receptor alfa2-adrenérgico e imidazolina-I1)
- Guanfacina (preferencia por el adrenorreceptor del subtipo alfa2A)
- Guanabenz (el agonista más selectivo por el alfa2-adrenérgico, a diferencia de la imidazolina-I1)
- Guanoxabenz (metabolito del guanabenz)
- Guanetidina (agonista del receptor alfa2-periférico)



- **Clonidina:** Mecanismo de acción: es un agonista central alfa-2-adrenérgico, presenta sitios centrales y periféricos de acción. Con el tratamiento a largo plazo la clonidina reduce la respuesta de los vasos periféricos a sustancias constrictoras y a la estimulación simpática; sin embargo, el efecto inicial en la disminución de la tensión arterial se asocia con reducción del flujo simpático central e incremento del tono vagal, reduce la severidad de los síntomas asociados con la retirada de opioides a través de la estimulación de receptores centrales presinápticos alfa-2, lo cual atenúa la actividad noradrenérgica en el SNC, responsable de la alteración del comportamiento resultante del abandono de opioides.
- **Agonistas α_2 -adrenérgicos selectivos: A-metildopa:** Se usa en hipertensión arterial esencial y nefrógena en sus grados moderados y severos y en el síndrome carcinoide. Está contraindicado en pacientes con alteraciones hepáticas, feocromocitoma y embarazo. Si se presenta anemia hemolítica se debe suspender su uso.
- **Acción farmacológica de los agonistas α_2 :** Inhiben la actividad de la enzima adenililciclasa, reduciendo la activación del sistema nervioso simpático mediada por el centro vasomotor de la médula espinal. Son usados como antihipertensivos, sedativos y en el tratamiento de los síntomas por la abstinencia del licor y opios. Cuando fármacos agonistas μ -opiáceos o agonistas α_2 se unen a sus receptores específicos, las proteínas G asociadas a la membrana son activadas, lo que permite la apertura de canales de K^+ causando la pérdida de este ión, por tanto la neurona queda hiperpolarizada siendo incapaz de responder a nuevos estímulos.

A nivel presináptico se impide la liberación de noradrenalina lo que inhibe la respuesta de las neuronas adrenérgicas, produciendo una depresión del SNC por efecto simpaticolítico con pérdida de las funciones de alerta y vigilancia.

Estos fármacos causan bradicardia, disminución del gasto cardíaco, bloqueos sinoatriales, bloqueos auriculoventriculares de primer y segundo grado, disociación auriculoventricular, así como marcadas arritmias sinusales; estas

situaciones son inducidas normalmente por un incremento del tono vagal consecuencia de la activación postsináptica de los receptores α -2 situados en la musculatura vascular lisa desarrollando vasoconstricción periférica y aumento de la presión arterial, la cual es contrarrestada gracias a una bradicardia refleja. Los agonistas α -2 no alteran significativamente la dinámica respiratoria, aunque en ocasiones la respiración puede tornarse superficial e intermitente, llegando en algunos pacientes a producir cianosis.

- **Antagonistas α -2:** Los más representativos son: la yohimbina, la tolazolina, el idazoxan y sobre todo el atipamezol para revertir las acciones de los agonistas α -2 adrenérgicos, utilizados fundamentalmente en animales.
- **Agonistas β no selectivos: Isoproterenol:** Es una catecolamina de síntesis que se caracteriza por presentar una alta afinidad por los receptores beta y una baja afinidad por los alfa. Fue el primer fármaco sintetizado para resistir su metabolización por la CDMT; se ha utilizado por vía inhalatoria y vía intravenosa, pero su alta toxicidad cardiaca, incluso a dosis bajas ha desaconsejado su uso en el asma; se cree que su cardio-toxicidad pudo estar ligada al incremento de la mortalidad por asma en los año 60 del pasado siglo en el Reino Unido.⁹
- **Acciones farmacológicas:** Luego de su administración por infusión intravenosa, esta droga produce, a nivel cardiovascular:
 - Disminución de la presión diastólica por reducción de la resistencia periférica al producir vasodilatación arteriolar (β 2), principalmente en los lechos muscular, renal y mesentérico.
 - En general, aumento de la presión sistólica, por estímulo de los receptores β 1 cardíacos.
 - Caída de la presión arterial media.
 - Aumento de la frecuencia cardíaca por estímulo de los receptores β 1 y β 2 del nódulo sinusal.

Sobre otros tejidos provoca: Broncodilatación (β 2), Relajación del músculo



liso intestinal (β_1 y β_2), Liberación de insulina (β_2), Lipólisis (¿en humanos, β_3 ?).³

- **Farmacocinética:** Luego de la administración oral, la biodisponibilidad de esta catecolamina es baja y errática, por el gran y variable efecto pre-sistémico que sufre. Su vida media plasmática es superior a las de noradrenalina o adrenalina (aunque también de minutos), porque presenta muy baja afinidad por el mecanismo de captación neuronal y, además, no es sustrato de la MAO. Se elimina por acción de las COMT tisular y hepática.
- **Agonistas β_2 :** **Salbutamol:** Es un simpaticomimético de acción directa y selectiva sobre los receptores β_2 . La administración por vía inhalatoria produce una rápida broncodilatación a los 5 a 15 minutos, que se mantiene entre 3 y 6 horas; por vía oral actúa a los 30 minutos, alcanzando un máximo a las 2 horas y persiste por 8 horas; es poco usas hoy en día esta vía.

Sobre otras características farmacológicas será abordada en el Capítulo 8: Farmacología del aparato respiratorio.

Bloqueantes de los receptores adrenérgicos

El fenómeno de Dale es el ejemplo más relevante de las evidencias obtenidas, a principios de siglo, acerca de la existencia de drogas que antagonizan selectivamente algunas de las acciones farmacológicas de la adrenalina, es decir, son las drogas que antagonizan las acciones directas de los simpaticomiméticos.

Bloqueantes alfa:

- No selectivos:
 - Irreversibles (no competitivos): - α -haloalquilaminas
 - Competitivos: -Alcaloides del corenezuelo del centeno
- Derivados de la imidazolina

- Otros
- Selectivos: α_1 y α_2

Bloqueantes beta:

- No selectivos
- Selectivos: $\beta_1 - \beta_2 - \beta_3$

Bloqueantes α y β

Los bloqueantes selectivos α_2 , β_2 y β_3 se usan solamente para caracterizar receptores y no tienen aplicación terapéutica, por lo que no serán considerados en esta sección. Abordaremos algunos de ellos por su importancia farmacológica.

Bloqueantes de los receptores α adrenérgicos

El sistema nervioso autónomo está compuesto por fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas secretan dos sustancias transmisoras sinápticas: acetilcolina o norepinefrina; las que secretan acetilcolina son colinérgicas y las que secretan la norepinefrina son adrenérgicas, término derivado de la adrenalina y que deriva a la epinefrina. Todas las neuronas preganglionares son colinérgicas, tanto para el sistema simpático como para el parasimpático, casi todas las neuronas posganglionares parasimpáticas son también colinérgicas y por otro lado la mayor parte de las neuronas posganglionares simpáticas son adrenérgicas, aunque existen algunas excepciones como la inervación de las glándulas sudoríparas y la de los músculos piloerectores.

Existen dos tipos principales de receptores que se activan con la acetilcolina: receptores muscarínicos y receptores nicotínicos. Su nombre se debe a que la muscarina es un veneno procedente de setas venenosas y activa solo a los receptores muscarínicos y no activa a los nicotínicos; mientras que la nicotina solo activa a los receptores nicotínicos; la acetilcolina estimula a los dos receptores.

Los receptores mucarínicos se encuentran en todas las células efectoras esti-



muladas por las neuronas posganglionares del sistema nervioso parasimpático y en las neuronas colinérgicas posganglionares del sistema simpático.

Los receptores nicotínicos se encuentran en las sinapsis situadas entre las neuronas preganglionares y posganglionares, tanto del sistema simpático como parasimpático.

Es de mucha importancia conocer en medicina el conocer la existencia de estos dos tipos de receptores, debido a que con frecuencia se utilizan fármacos específicos para estimular o bloquear uno u otro receptor.

Las sustancias norepinefrina y la epinefrina que son secretadas a la sangre por la medula suprarrenal tiene efectos algo diferentes en la excitación de estos receptores. La norepinefrina estimula principalmente a los receptores alfa y en menor medida a los beta y la epinefrina estimula por igual a ambos receptores^{10,11}.

- **Bloqueantes α :** Los más clásicos son los bloqueantes naturales derivados de los alcaloides del cornezuelo de centeno (ergotamina). Existen bloqueantes sintéticos no selectivos, reversibles.

Bloqueantes de los receptores β adrenérgicos

Existen numerosos fármacos con propiedad bloqueante competitiva sobre los receptores adrenérgicos β que se aplican en la clínica y, permanentemente, la síntesis química aporta nuevos agentes, algunos de los cuales se incorporan al arsenal terapéutico.

En la actualidad los bloqueantes β adrenérgicos (BBA) ocupan un importante papel en el tratamiento de diversos procesos cardiovasculares (hipertensión arterial, angina pectoris, arritmias, cardiomiopatía hipertrófica, prevención secundaria de la cardiopatía isquémica) y no cardiovasculares (ansiedad, glaucoma, migraña, hipertiroidismo, temblor). Sin embargo, y aunque todos los BBA tienen la misma capacidad para bloquear los receptores β -adrenérgicos, existen importantes diferencias en sus propiedades farmacodinámicas (selectividad, actividad simpaticomimética intrínseca) y farmacocinéticas (hidro/ liposolubili-

dad)

Clasificación

- No selectivos: que bloquean los receptores β_1 y β_2 .
- Con actividad sobre membrana y agonismo parcial: alprenolol.
- Con actividad sobre membrana, sin agonismo parcial: propranolol.
- Sin actividad sobre membrana y con agonismo parcial: niferalol.
- Sin actividad sobre membrana y sin agonismo parcial: timolol.
- Selectivos: que, a bajas concentraciones, bloquean principalmente los receptores β_1 .
- Selectivos β_1 : atenolol, metoprolol, esmolol.
- Mixtos: que bloquean los receptores α - y β -adrenérgicos.

Se describirán algunos aspectos generales y, luego, las propiedades más importantes del propranolol y los 3 bloqueantes β_1 selectivos indicados como ejemplo. Este tema se completará en el capítulo 7: Farmacología cardiovascular

Selectividad β_1 (mal llamada cardioselectividad)

El prototipo de los bloqueantes β es el propranolol, droga que antagoniza tanto los receptores β_1 como β_2 , debido a que con su empleo se observaba broncoespasmo en pacientes asmáticos (por bloqueo β_2 en el músculo liso bronquial) se inició la búsqueda farmacoquímica de bloqueantes β selectivos sobre los receptores β_1 . Se incorporaron, así, drogas como el practolol, que ha sido abandonado por sus reacciones adversas, el atenolol y el metoprolol, con propiedades bloqueantes selectivas sobre los receptores β_1 . Como en el corazón los receptores β son principalmente del tipo β_1 : en aurículas humanas, el 50 % de la población de receptores β es β_1 y el otro 50 % es β_2 , a estas drogas se las denominó bloqueantes β cardioselectivos. Pero estas drogas bloquean todos los receptores β_1 y no solamente los cardíacos y, además, las diferencias entre las potencias bloqueantes β_1 y β_2 del atenolol y del metoprolol son bajas: con dosis ubicadas en la mitad superior del rango terapéutico ya producen un cierto grado de bloqueo β_2 , por lo que están contraindicados en los asmáticos.



- **Propranolol:** Es el fármaco patrón de los bloqueantes β adrenérgicos. El isómero levógiro es 100 veces más potente como bloqueante β que el dextrógiro, pero ambos estereoisómeros son igualmente potentes para la acción estabilizante de membrana.

En 1964 se presentó éste fármaco, el primer antagonista de receptores beta, que se caracteriza por el antagonismo no selectivo de los receptores beta 1 y beta 2, con el fin de reducir la presión sistólica y la diastólica. Este efecto se asocia con efectos adversos graves relacionados con el antagonismo de los receptores beta 2, como broncoespasmos potencialmente mortales en individuos con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), como se señaló en párrafos anteriores, o un aumento de la resistencia vascular periférica (RVP). Algunos bloqueantes beta de segunda generación son el metoprolol y el bisoprolol, cuya afinidad por los receptores beta 1 es alta, en comparación con los beta 2; aunque esta selectividad depende de la dosis administrada, algunos fármacos que representan la tercera generación de bloqueantes beta son el carvedilol y el nebivolol, que se diferencian en la cardioselectividad, además de tener efectos extracardíacos, generalmente de vasodilatación.

Los bloqueantes beta afectan la frecuencia cardíaca y la contractilidad de forma mínima cuando el sujeto está en reposo, pero evitan los aumentos en estos parámetros inducidos por el estrés o el ejercicio físico. Los fármacos más lipófilos de este grupo son mejor absorbidos en el tracto gastrointestinal, con mayor velocidad de eliminación, de 1 a 5 horas, mientras que los más hidrófilos se relacionan con menos efectos adversos centrales, ya que atraviesan la barrera hematoencefálica con menor facilidad. Algunos de los mecanismos por los que estos fármacos parecen disminuir la presión arterial son la reducción del gasto cardíaco, el efecto sobre el sistema nervioso central, la inhibición del SRAA, la reducción del volumen plasmático y la RVP, la mejoría en la distensibilidad vascular, la acción sobre los barorreceptores y la reducción de la respuesta de la presión a las catecolaminas inducidas por el ejercicio y el estrés¹²⁻¹⁵.

Acciones y efectos farmacológicos. Las acciones farmacológicas dependen de su capacidad bloqueante competitiva de los receptores β_1 y β_2 . Los efectos más importantes son (entre paréntesis, el receptor probablemente involucrado):

- Disminución del volumen minuto cardíaco (β_1).
- Disminución de la liberación de noradrenalina por el estímulo nervioso (β_1).
- Inhibición de la secreción de renina (β_1).
- Disminución del tono simpático, por bloqueo β a nivel del SNC, favoreciendo la acción α_2 central, que es inhibitoria del tono simpático.
- Cambio en la sensibilidad de los barorreceptores.
- Estimulación de la producción de prostaciclinas por el endotelio vascular en los hipertensos respondedores a los bloqueantes β .
- Efecto antihipertensivo, explicable por las 6 acciones anteriores. El efecto antihipertensivo se efectúa, principalmente, a expensas de una disminución del volumen minuto cardíaco; la resistencia periférica variaba poco, con tendencia a aumentar.
- Efecto antianginoso, porque disminuye el consumo de oxígeno del miocardio (β_1).
- Efecto antiarrítmico cardíaco (β_1).
- Antagonismo de síntomas cardiovasculares del hipertiroidismo (las hormonas tiroideas inducen una upregulation de receptores β_1).
- Inhibición del temblor esencial, pero no del temblor parkinsoniano.
- Reducción de la presión intraocular (por inhibición de la producción de humor acuoso).
- Bloqueo de las respuestas broncodilatadoras.
- Disminución de la secreción de insulina en respuesta al aumento de la glucemia (β_2).
- Disminución de la liberación de glucosa por el hígado en respuesta a la hipoglucemia (β_2).
- Disminución de la taquicardia en respuesta a la hipoglucemia, lo que priva a los diabéticos insulina dependientes de un síntoma que los alerta sobre la hipoglucemia.
- Efecto metabólico.
- Otros efectos: hormonales, oftalmológicos, renales, aplicaciones neuropsiquiátricas, hipertensión portal.⁹

La duración de acción del propranolol es de 12 a 24 horas y ese es el intervalo entre dosis recomendado. Esta duración de acción es de 4 ó más vidas medias



y se explica por la lenta disociación del complejo droga-receptor.

- **Atenolol:** Es un bloqueante β_1 selectivo que no posee actividad agonista parcial ni acción estabilizante de membrana. Se absorbe rápida pero incompletamente en el tubo digestivo, siendo su biodisponibilidad oral del 50 al 60 % (un 15 % de la dosis sufre un primer paso hepático). Tiene una baja unión a proteínas plasmáticas y se elimina por excreción renal y, un porcentaje menor, por biotransformación hepática, con una vida media de 6 a 9 horas. Las dosis deben disminuirse a la mitad si el filtrado glomerular es menor de 50 mL/min y a la cuarta parte, si es menor de 10 mL/min, aunque en ese último caso es preferible reemplazarlo por metoprolol.
- **Metoprolol:** El metoprolol es un bloqueante β_1 selectivo que no posee actividad agonista parcial y es muy poco potente como estabilizante de membrana. Su farmacocinética es similar a la del propranolol.
- **Esmolol:** Es un bloqueante β_1 selectivo que no posee actividad agonista parcial ni acción estabilizante de membrana. Su duración de acción es muy corta y requiere la administración por infusión intravenosa. Se elimina por hidrólisis por las esterasas del plasma, con una vida media del orden de los 8 minutos.

Bloqueantes de los receptores α y β adrenérgicos

- **Antagonistas beta de tercera generación:** El efecto vasodilatador de algunos bloqueantes beta de tercera generación se asocia con menos efectos adversos y menor disfunción cardíaca que los que se observaban con los antagonistas más antiguos, lo que mejora la calidad de vida de muchos pacientes. Otros efectos positivos relacionados con su uso son la mejoría en la resistencia a la insulina, la reducción del colesterol asociado con las lipoproteínas de baja densidad y los mayores niveles del asociado con las lipoproteínas de alta densidad, la disminución de los ataques de asma, el alivio de los vasospasmos coronarios, el control de las alteraciones circulatorias periféricas, la prevención de la disfunción

eréctil y la mejor adhesión terapéutica.

La vasodilatación depende de diversos mecanismos, que incluyen la liberación de óxido nítrico, efectos antioxidantes y el bloqueo del ingreso de calcio en las células. La vasodilatación en los lechos arteriales y venosos provoca menor RVP, lo que reduce la demanda miocárdica de oxígeno y el esfuerzo del corazón; se ha informado una reversión de la remodelación arterial patogénica asociada con su uso.

Son ellos:

- El labetalol es un antagonista no selectivo lipófilo con leve capacidad de antagonista sobre los receptores adrenérgicos alfa, lo que podría mediar su efecto vasodilatador; hay pruebas de que reduce la RVP, pero sólo afecta levemente la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y la remodelación vascular. Es un bloqueante β no selectivo y un bloqueante selectivo α_1 ; es 3 a 7 veces más potente como bloqueante β que como bloqueante α , presenta una biodisponibilidad oral menor del 30 %. Su vida media de eliminación es de 2 a 6 horas y no se modifica en la insuficiencia renal.³
- El nebivolol tiene afinidad del por el receptor beta 1 es muy alta y es muy lipófilo, pero no tiene efecto simpaticomimético o de antagonismo sobre los receptores alfa 1; este fármaco induce la liberación de óxido nítrico por parte del endotelio (lo que reduce la vasoconstricción, favorece la vasodilatación periférica y elimina las especies reactivas del oxígeno).
- El carvedilol es un bloqueante beta no selectivo muy lipófilo que antagoniza los receptores beta 1, beta 2 y alfa 1, sin actividad simpaticomimética; reduce la presión sistólica, la presión diastólica y la frecuencia cardíaca durante el ejercicio y el estrés, pero también en reposo, además de inhibir la remodelación del ventrículo izquierdo y mejorar su función. Este fármaco se asoció con efectos vasodilatadores debidos a su acción sobre los receptores alfa y la inducción de liberación de óxido nítrico, además de inhibir la peroxidación de lípidos inducida por los radicales del oxígeno y proteger las células del daño mediado por estos (con efecto de protección del ADN, inhibición de la mitogénesis y pro-



piedades antiapoptóticas).³

- **Farmacocinética:** Existen importantes diferencias en las propiedades farmacocinéticas de los BBA que vienen determinadas por el grado de liposolubilidad de su molécula; así tenemos:

1. BBA liposolubles. Estos fármacos (alprenolol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, propranolol y timolol) se absorben de forma rápida y completa por vía oral, pero se biotransforman en la pared intestinal y en el hígado (efecto de primer paso), por lo que su biodisponibilidad oral es baja (10-30%). El efecto de primer paso es un fenómeno muy variable, lo que explica las marcadas diferencias interindividuales en los niveles plasmáticos (de hasta 10-20 veces), efectividad y duración de sus acciones, porque se precisan dosis menores cuando se administran por vía I.V. que por vía oral y la necesidad de ajustar de forma individual la dosis para alcanzar la respuesta terapéutica deseada. Se unen en una alta proporción a proteínas plasmáticas y se difunden ampliamente, atravesando las barreras placentaria y hematoencefálica. Ello explica la alta incidencia de reacciones adversas centrales que producen.

2. BBA hidrosolubles (acebutolol, atenolol, carteolol, nadolol, sotalol). Se absorben de forma incompleta (50%) por vía oral, pero apenas sufren efecto de primer paso, por lo que sus niveles plasmáticos presentan pocas variaciones interindividuales. Se unen poco a proteínas plasmáticas, atraviesan mal la barrera hematoencefálica, razón por la que presentan menos efectos indeseables centrales y una semivida más prolongada (nadolol). Se eliminan por vía renal sin apenas biotransformarse, por lo que su excreción depende directamente de la velocidad de filtración glomerular. Por tanto, en ancianos y en enfermos con insuficiencia renal debe reducirse la dosis administrada o administrarse un BBA liposoluble.

3. BBA lipo-hidrosolubles. Bisoprolol y celiprolol presentan propiedades comunes a los dos grupos: buena disponibilidad oral (80-90%), atraviesan mal la barrera hematoencefalica y presentan una semivida prolongada (11-18 h). Se eliminan en un 50% por biotransformación

hepática y el resto por vía renal sin biotransformar, lo que permite su uso en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

4. **BBA de acción ultracorta.** El esmolol es un BBA que se metaboliza rápidamente por esterasas eritrocitarias, siendo su semivida es de 9 minutos, razón por lo que sus efectos terapéuticos o adversos, desaparecen al cabo de 30 minutos. Por vía I.V. es un fármaco útil para controlar taquicardias supraventriculares y la taquicardia e hipertensión periooperatorias (asociada a laringoscopia, intubación traqueal o intervenciones quirúrgicas), la cardiotoxicidad por cocaína, las crisis tireotóxicas o para predecir la tolerancia oral a los BBA en pacientes con cardiopatía isquémica.⁹
5. **En resumen.** La acción farmacológica de los fármacos adrenérgicos depende de su capacidad para estimular específicamente los receptores α y β , así como de la densidad de receptores en el órgano o tejido diana. Los receptores β se distribuyen en porcentaje diferentes, según el órgano del que se trate. Ejemplificando; los localizados en el corazón, son preferentemente tipo β_1 , mientras que los localizados en los bronquios son los β_2 . Los primeros aumentan la contractilidad y la frecuencia cardíaca mientras los segundos producen broncodilatación¹¹.

BIBLIOGRAFÍA

FARMACOS CON ACTIVIDAD ADRENÉRGICA



www.mawil.us

1. Raymond C Truex y Malcolm B. Carpenter. Neuroanatomía Humana. Tercera Edicion. Editorial Interamericana-Mc Graw-Hill de España, 1988
2. Guyton AC y Hall JE. Tratado de Fisiología Medica. Unidad II: El Corazón. Tomo I. Editorial Interamericana-Mc Graw-Hill de España, 1998. ISBN: 84-486-0150-6.
3. Rothlin R. y Tessler J. Farmacología I. Adrenergicos y antiadrenergicos. 2004. Disponible en: <https://farmacomedia.files.wordpress.com/2010/03/apunte-farmacologia-del-sistema-adrenergico.pdf>
4. Negrín Villavicencio JA. Medicamentos broncodilatadores. En: Asma Bronquial. Aspectos básicos para un tratamiento integral según etapa clínicas. Capítulo 5. Editorial ciencias Medica, la Habana; cuba. 2004. ISBN: 959-212-075-5.
5. Domínguez-Vara IA, Mondragón-Ancelmo J, González Ronquillo M, Salazar-García F, Bórquez-Gastelum JL y Aragón-Martínez A. Los β -agonistas adrenérgicos como modificadores metabólicos y su efecto en la producción, calidad e inocuidad de la carne de bovinos y ovinos: una revisión. CIENCIA ergo sum, Vol. 16-3, noviembre 2009-febrero 2010. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/104/10412057008.pdf>
6. SALVÁ JA. Alfa y Beta bloqueadores adrenergicos en su relación con la terapéutica. Anales de Medicina y Cirugia Vol. XLVI. No 197. 1966. Disponible en: <https://www.raco.cat/index.php/AnalesMedicina/article/viewFile/143910/253213>
7. Goodman y Gilman.. Las Bases Farmacológicas de la terapéutica. 11^a edición. Ed. McGraw-Hill. Interamericana. Madrid, España 2007.
8. Bullota JGM y Kaplan DM. On the Hypodermic use of adrenalin chloride in the treatment asthmatic attack. Med Neust, 1903; 83: 787 – 90.
9. Nelson, HS, Beta-Adrenergic Agfonist. En: Franklin Asdkinston JR, Yunginger JW; Busse WN, Bochenr DS, Holgate ST, Simon FR, Eds. Middleton's Allergy. Principles and practice 6ta. Edición Editorial Philadelphia: Mosby 2003: 803-21.
10. Guyton AC y Hall JE. Tratado de Fisiología Medica. Unidad IX: Sistema Nervioso A. El sistema nervioso autónomo: la medula suprarrenal. Capítulo 60.Tomo III. Editorial Interamericana-Mc Graw-Hill de España, 1998. ISBN: 84-486-0150-6.
11. Belda, E. Laredo, F.G., Escobar, M., Agut, A., Soler, M., Lucas, X. Ago-



- nistas α_2 adrenérgicos en sedación y anestesia veterinaria. AN. VET. (MURCIA) 21: 23-33 (2005).
12. Fisker FY, Grimm D, Wehland M. Third Generation beta-Adrenoceptor Antagonists in the Treatment of Hypertension and Heart Failure. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 117(1): 2015. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/dato/resiiccompleto.php/146302>
13. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores β adrenérgicos . Rev Esp Cardiol. 2005;58:65. Disponible en. <http://e-lactancia.org/media/papers/Betabloqueantes-FK-Eta2011.pdf>
14. Brodde OE: Beta-adrenoceptor blocker treatment and the cardiac beta-adrenoceptor-G-protein(s)-adenylyl cyclase system in chronic heart failure. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2007; 374:361-372. Disponible en. <http://e-lactancia.org/media/papers/Betabloqueantes-FK-Eta2011.pdf>
15. J. Tamargo Menéndez, E. Delpón Mosquera. Farmacología de los bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos. Curso β eta 2011 de Actualización en Betabloqueantes. Disponible en. <http://e-lactancia.org/media/papers/Betabloqueantes-FK-Eta2011.pdf>

CAPÍTULO V

FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR



www.mawil.us



Fig #34: El sistema cardiovascular, es el encargado de movilizar todos los medicamentos a través de la economía humana. Imagen tomada de <https://www.alamy.es/foto-sistema-cardiovascular-femenina-ilustraciones-55444365.html>

Introducción

El término enfermedades cardiovasculares (ECV) se refiere a los trastornos orgánicos y funcionales del sistema cardíaco y circulatorio, incluidas las lesiones resultantes en otros sistemas orgánicos.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen uno de los principales problemas de salud de la sociedad contemporánea. Según reporte de la OMS, estas enfermedades son la principal causa de invalidez y muerte prematura en el mundo. Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son unas de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en la población activa, afectan principalmente a los países desarrollados sobre todo los países industrializados. En los países subdesarrollados y en los que están en vía de desarrollo se han incrementado de manera alarmante su frecuencia. En los países industrializados, entre el 15 y el 20 % de toda la población activa sufre un trastorno cardiovascular alguna vez durante su vida laboral y la incidencia aumenta de forma radical con la edad. Entre 45 y 64 años, más de la tercera parte de las muertes de los varones y más de la cuarta parte de las muertes de las mujeres están causadas por este grupo de enfermedades¹.



Informe del Estado Global en Salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicado en abril de 2011, las enfermedades cardiovasculares son responsables de la mayor parte de las muertes en el mundo; las enfermedades crónicas no transmisibles fueron la causa de, aproximadamente, el 63 % (36 millones) del total (57 millones) de muertes ocurridas en el mundo en el año 2008. De las cuatro principales enfermedades crónicas no transmisibles las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes y las enfermedades respiratorias crónicas: las cardiovasculares fueron las causantes del 29,82 % (17 millones) de las muertes.

Otras estadísticas evidencias que, en los países desarrollados, por ejemplo, los Estados Unidos, más de 2.200 personas mueren de enfermedades cardiovasculares cada año y éstas son la causa de una de cada 2,9 muertes; además, en promedio, cada día muere una persona cada 39 segundos en este país En los países europeos se observa una tendencia similar a la de los norteamericanos. Para los hombres europeos, por ejemplo, las muertes por las enfermedades crónicas no transmisibles son 13 veces más altas que otras causas combinadas, y para los hombres en la región occidental del Pacífico, son ocho veces mayor. En fecha más reciente la OMS estima que para el año 2020, las muertes por estas enfermedades aumentaran de 15% a 20%^{2,3}.

Desde el punto de vista económico, la OMS señala que las enfermedades cardiovasculares son unas de las causas de pobreza que dificultan el desarrollo económico en todo el mundo. La carga de la enfermedad y de la mortalidad está creciendo, el número de personas, familias y comunidades afectadas está aumentando y se presentan como un gran obstáculo para el logro de los objetivos del milenio en la lucha contra la pobreza. Claramente, las enfermedades cardiovasculares representan un enorme desafío a nivel global y, especialmente, para los países en desarrollo como expresamos en párrafos anteriores. Enfrentar la epidemia de las enfermedades cardiovasculares debe ser una prioridad nacional e internacional debido a que estas enfermedades y otras crónicas relacionadas, tales como la diabetes y la obesidad, no sólo tienen una alta carga para las personas, las familias y las comunidades, sino que también obstaculizan el crecimiento socioeconómico, especialmente de las personas y de los países de peores ingresos.

Los grandes avances alcanzados en las últimas décadas en cuanto al diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, han contribuido a la reducción de la mortalidad por estas causas, sin embargo, la incidencia sigue siendo alta, ya que los logros en cuanto a la prevención, no son suficientes.

Situación de estas enfermedades en algunos países latinoamericanos

Todos los años, aproximadamente 89,6 millones de personas en Latinoamérica (27,7% de la población adulta de la región) son diagnosticadas con cardiopatías. En Latinoamérica la prevalencia de factores de riesgo como la hipertensión es muy alta, y hay menos recursos para combatir las enfermedades, y esto agrava la carga en la vida de los pacientes y los presupuestos nacionales para los cuidados de salud.

Ecuador: La Organización Panamericana y Mundial de la Salud informó que las muertes prematuras por enfermedades cardiovasculares en el 2011 en este país, resultó para los hombres el 31% del total de fallecidos mientras que en las mujeres fue de un 30%. En fecha más reciente, en el año 2014, según datos recogidos por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador (INEC), se reportaron un total de 4 430 muertes por enfermedades isquémicas del corazón, mientras que por insuficiencia cardíaca, los fallecimientos llegaron a 1 316. Las arritmias cardíacas sumaron un total de 168 muertes, mientras que los fallecidos por paros cardíacos en ese mismo año fueron 106. En el año 2012 estas representaron el 10,3% de las muertes totales registradas y constituyeron la primera causa de muerte.

Estudio realizado por Deloitte Access Economics Australia y otras firmas miembros en Latinoamérica, reportan que en el año 2017 las cuatro enfermedades cardíacas que más se presentan en Ecuador son la Insuficiencia Cardíaca (HF), Infarto de Miocardio (MI), Fibrilación Auricular (AF) e Hipertensión (HTN), le costaron 615 millones de dólares a la economía ecuatoriana por los ingresos que se dedicaron a la atención de 1,4 millones de personas que padecen estas patologías, la morbilidad, la mortalidad prematura, los costos para el cuidador y la pérdida de productividad.



En Perú estos mismos investigadores detectaron que la Insuficiencia Cardíaca, Infarto de Miocardio, Fibrilación Auricular e Hipertensión arterial son las enfermedades cardíacas de mayor incidencia en el este país.

Esta misma organización reporta en Colombia, en los últimos 30 años las enfermedades cardiovasculares (ECV) han ocupado los primeros cinco puestos en la lista de las principales causas de mortalidad de la población; la pérdida de productividad a causa de las patologías cardiovasculares es sustancial, ante la cantidad de personas afectadas por estas enfermedades que mueren de manera prematura por ellas, acortan los años de vida productivos y deterioran la calidad de vida de las personas que las padecen, requiriendo medicamentos de por vida, cirugías complejas y hospitalizaciones prolongadas^{3,5-8}.

En los próximos años aumentarán los casos de IC, aunque disminuyera la incidencia, debido a la creciente población anciana²⁸ y la epidemia de factores de riesgo de Insuficiencia Cardíaca en America Latina y el Caribe, reflejada en los estudios del Centro de Excelencia en Salud Cardiovascular para América del Sur (CESCAS)^{7,9}.

A pesar de estas evidencias sobre la epidemiología de la Insuficiencia C en ALC es escasa y de difícil acceso, existe la necesidad de un abordaje sistemático para obtener toda la investigación disponible en la región con el fin de resumir el conocimiento actual y guiar el rumbo futuro de la investigación.

Breve historia acerca del Aparato Circulatorio

Galen medico griego que vivió en Roma afirmó que; Cito (...) la sangre se formaba en el hígado y pasaba al ventrículo derecho del corazón tras la diástole, el aire de los pulmones llegaba al ventrículo izquierdo por la vena pulmonar, durante la sístole la sangre pasaba por comunicaciones interventriculares al ventrículo izquierdo que la enviaba a los pulmones por la arteria pulmonar; en el ventrículo izquierdo se formaba “el espíritu vital” por la unión de la sangre y el aire, irrigaba por medio de las arterias de todo el cuerpo”.

Este concepto y el de los cuatro humores: el sanguíneo, el flemoso, el bi-

liar amarillo y el biliar negro, influenciaron la ciencia de la época y de la Edad Media.

Fue este científico el que introdujo el concepto de sangre, circulación arterial, oxigenación pulmonar y bombeo cardíaco. En el siglo XIII el árabe Ibn an-Nanfis describió la circulación pulmonar negando el concepto de la comunicación entre los ventrículos.

Más tarde en el siglo XVI Andreas Vesalio (1514 – 1564) profesor de anatomía en Lovaina, el cual fue médico de Carlos I y Felipe II de España, también rebatió a Galeno a través de la publicación en 1543 el libro "De corporis Humani Fabrica", que a excepción de la omisión de los capilares que unen arterias y venas, se ajusta a la realidad. En ese mismo siglo Miguel Servet (1511- 1553) teólogo y abogado, discípulo de Vesalio escribió en su libro de teología publicado que , Cito; (...) “ la unión entre las cavidades del corazón no se establece a través del tabique central del corazón, sino que un camino maravilloso conduce la sangre que corre, dando un largo rodeo desde la derecha del corazón hasta el pulmón, donde es sometida a su acción y se hace roja en el momento de la dilatación(diástole), llegando a la cavidad del corazón”.

Estas ideas le valieron a Calvin para encarcelarlo y quemarlo en la hoguera junto con sus libros; más tarde los científicos Realdo Colombo (1505 – 1559) y Andrea Cisalpino (1529 – 1603) en Padua, corroboraron las investigaciones de Servet.

Willian Harvey (1578 – 1559) publicó el libro. Exercitario Anatomica de Montu Cordes et Sanguinis in Animalibus" donde se establecen conceptos claros de anatomía y estudio de función; por estos estudios comprobó que el corazón actuaba como una bomba que se contrae en sistole y la sangre desde el ventrículo derecho llega a los pulmones y también en esta sistole el ventrículo izquierdo la envía a través de la aorta al resto del organismo.

Introdujo el concepto de que las aurículas no son reservorios pasivos y se contrae en fase con los ventrículos y la sangre circula siguiendo un circuito cerrado, solo le faltó mencionar a los capilares que unen las arterias pulmonares

con venas así como los alveolos pulmonares; estos fueron descritos cuando se descubrió el microscopio por Marcelo Malpighi (1628 – 1694); describió la unión funcional del riñón: el glomérulo que lleva su nombre, además descubrió los glóbulos rojos de la sangre y planteo que eran los que le daban el color rojo a la sangre.⁴

Aspectos elementales de la Fisiología del Aparato Cardiovascular

El corazón está formado por dos bombas separadas: un corazón derecho que bombea sangre a los pulmones y un corazón izquierdo que bombea sangre a los órganos periféricos, a su vez cada uno de estos corazones es una bomba pulsátil de dos cavidades compuestas por una aurícula y un ventrículo. La aurícula funciona principalmente como una débil bomba cebadora del ventrículo y este a su vez proporciona la fuerza que propulsa la sangre a través de los pulmones o por la circulación periférica. En este órgano, ciertos mecanismos especiales determinan el ritmo y tramiten los potenciales de acción de todo el músculo cardíaco para causar el latido rítmico del corazón.

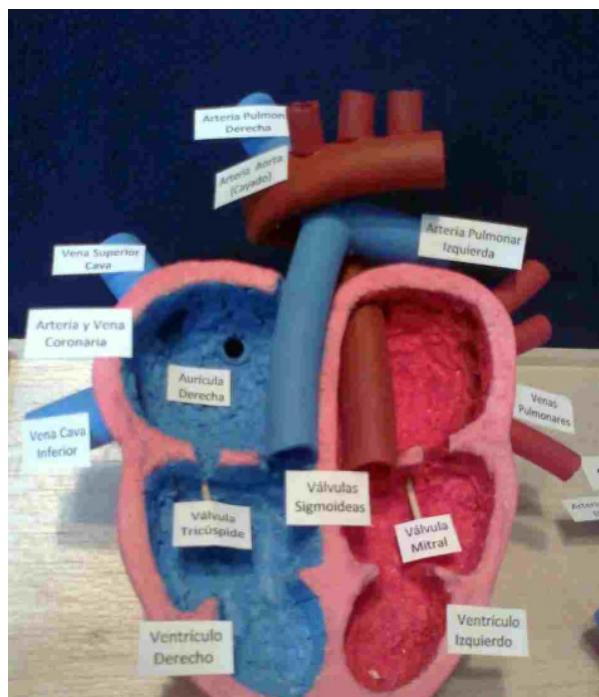


Fig #35: La fisiología cardiovascular y la circulación fue descubierta por el médico fisiólogo inglés: William Harvey. Imagen sin derecho de autor

Los hechos que ocurren desde el comienzo de un latido hasta el comienzo del siguiente se conoce como ciclo cardíaco, cada se inicia por la generación espontánea de un potencial de acción en el nudo sinusal, denominado también sinoauricular o nudo S_A; ésta estructura cardíaca situada en la pared superolateral de la auricular derecha inmediatamente por debajo y algo lateral a la desembocadura de la vena cava superior, las fibras de este nudo se conectan directamente con las fibras de la auricular, de forma que cualquier potencial de acción que comienza en este nudo se propaga inmediatamente a las aurículas.

El ciclo cardiaco consta de un periodo de relajación denominado diastole, durante el cual el corazón se llena de sangre, seguido de un periodo de contracción llamado sístole.

La eficacia del bombeo cardiaco está muy controlada por los nervios simpáticos y parasimpáticos (vagos), que inervan profusamente al corazón. Así podemos ver que una estimulación simpática, la cantidad de sangre bombeada por el corazón cada minuto puede aumentar más del 100% y por el contrario, puede bajar hasta cero o casi cero por estimulación vagal (parasimpática).

Los iones de calcio y de potasio tienen un llamativo efecto sobre la función cardiaca; por lo que las concentraciones de estos iones en el líquido extracelular tengan importantes efectos en la función de bombeo del corazón.

El exceso de potasio en los líquidos extracelulares hace que el corazón se dilate al extremo y quede flácido, disminuyendo la frecuencia cardiaca, grandes cantidades pueden llegar a bloquear la conducción del estímulo cardiaco de las aurículas a los ventrículos a través del haz A_V (aurículo-ventricular), sin embargo los efectos de los iones de calcio son casi exactamente opuestos, haciendo que el corazón caiga en una contracción espástica, pues entonces se produce una flacidez cardiaca similar al efecto del potasio elevado^{10,11}.



Estos elementos conceptuales pueden ser profundizados por el lector en textos de Fisiología humana y medicina Interna

Enfermedades más frecuentes

- a. Hipertensión arterial.
- b. Insuficiencia Cardiaca.
- c. Cardiopatía isquémica.
- d. Disritmias cardiacas.

A continuación describiremos en cada una de ellas los fármacos más utilizados en la práctica médica

- a. Hipertensión arterial.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) se conceptualiza como la enfermedad que se produce cuando las cifras de tensión arterial, medidas como promedio en tres tomas realizadas en condiciones apropiadas, con intervalos de tres a siete días entre cada toma, se encuentran por encima de 140 mmHg de tensión arterial sistólica (TAS) y 90 mmHg de tensión arterial diastólica (TAD), pero en el Comité Conjunto para la Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA de Estados Unidos y la OMS en 1988 y 1990, respectivamente, modificaron el criterio de normotensión e hipertensión a partir de los 18 años y consideraron normotenso al individuo con cifras de tensión inferiores a 135 y 85 mmHg.

La HTA constituye un problema de salud pública en casi todo el mundo (se calcula que 691 millones de personas la padecen), no sólo porque es una causa directa de discapacidad y muerte, sino porque ella constituye el factor de riesgo modifiable más importante para la cardiopatía coronaria (primera causa de muerte en el hemisferio occidental), enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía terminal y la enfermedad vascular periférica.

Su prevalencia ha aumentado significativamente en todas las latitudes, lo

cual se explica en parte por los nuevos valores tensionales que en la actualidad se aceptan.

Las enfermedades cardiovasculares, como el infarto agudo del miocardio y la enfermedad cerebrovascular, son las principales causas de muerte en países desarrollados y en vías de desarrollo; es el principal factor de riesgo de la enfermedad cerebrovascular. La HTA es un motivo de consulta frecuente, dado que su prevalencia es alta, se estima que entre 20 y 30 % de la población mundial la padece, es más frecuente en las áreas urbanas, en los hombres hasta la 4ta. o 5ta. décadas de la vida y en los mayores de 60 años. La HTA en la que se identifica una enfermedad como factor causal se denomina hipertensión secundaria. En la gran mayoría de los hipertensos no se puede identificar enfermedades que expliquen su HTA, por lo que se denomina hipertensión esencial, que constituye más de 90 % de los pacientes¹².

Se clasifica según diferentes aspectos en:

1. Según la magnitud de las cifras tensionales.
2. Según el tipo de hipertensión.
3. Según su evolución.
4. Según su etiología.

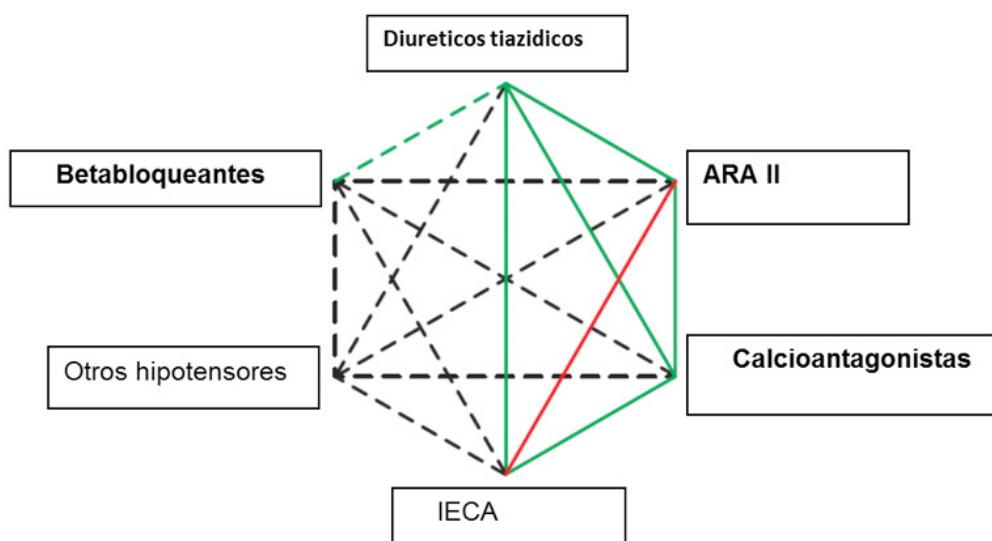
Tratamiento farmacológico

A la hora de decidir e iniciar el tratamiento farmacológico, deben tenerse en cuenta, además de las características individuales del paciente (edad, sexo, raza, profesión, etc.), el tipo de estadio de la HTA, la presencia de lesión del órgano diana y de enfermedad cardiovascular u otros factores de riesgo, así como la existencia de otras enfermedades concomitantes.

Las drogas hipotensoras se agrupan de la siguiente forma.

- **Diuréticos.** Las tiazidas: hidroclorotiazida, clorotiazida bendroflumetiazida y Clortalidona, los ahorraadores de potasio. Amilorida, triamtereno, y Espironolactona, además la furosemida, Indapamida.

- **Antagonistas del calcio.** Nifedipino, amlodipino, Nitrendipino, Verapamilo, Diltiazem.
- **Beta bloqueadores:** Atenolol, Metoprolol, Propanolol, Sotalol.
- **Alfa bloqueadores:** Prazosina, Doxazosina.
- **Blockadeadores alfa y beta:** Labetalol, Carvedilol.
- **Inhibidores adrenérgicos:** Metildopa, Clonidina, Reserpina, Guanetidina.
- **Vasodilatadores:** Hidralazina, Minoxidil, nitroprusiato de sodio, sulfato de magnesio y el diazoxido.
- **Inhibidores de la ECA:** Captopril, Enalapril, Lisinopril, perindopril, Ramipril.
- **Antagonistas del receptor de la angiotensina II (AAII):** Losartan, Valsartan, Irbesartan.



Línea verde continua: combinación preferente
 Línea verde discontinua: combinación usada con algunas limitaciones
 Línea negra discontinua: posible pero con escasa experiencia
 Línea roja: utilizada en ocasiones muy específicas (patología glomerular)

Fig #36: Espectro de acción de los diuréticos tiazídicos. Tomado de <http://www.hemosleido.es/tag/antihipertensivos/>

- **Diuréticos** Estos fármacos que se emplean en la enfermedad cardiovascular se clasifican según el sitio de la nefrona en el que actúan, el cual se relaciona también con la potencia de acción diurética, por lo que se

pueden dividir en 3 grupos:

1. Diuréticos del asa de Henle (de gran potencia):

Derivados de las sulfonamidas:

- Furosemida.
- Bumetanida.
- Piretanida.
- Azosemida.

Derivados del ácido fenoxiacético:

- Ácido etacrínico.

Derivados de las sulfonilureas:

- Torasemida.

Con otras estructuras:

- Muzolimida.

2. Diuréticos que actúan en el tubo contorneado distal (TCD) (de potencia intermedia):

a. Tiazidas y compuestos sulfonamídicos relacionados:

- Hidroclorotiazida.
- Clorotiazida.
- Politiazida.
- Ciclotiazida.
- Bendroflumetiazida.
- Benztiazida.
- Meticlotiazida.
- Triclorometiazida.

b. Congéneres (variantes heterocíclicos del núcleo tiacídico básico):

- Clortalidona.
- Indapamida.
- Metolazona.
- Quinetazona.

3. Diuréticos que actúan en el TCD y tubo colector (de menor potencia):

a. Ahorradores de potasio:

- Antagonistas de la aldosterona: espironolactona.

- Inhibidores de los canales renales de sodio: triamtereno y amilorida.

Son agentes capaces de aumentar la velocidad de formación de la orina; su acción hipotensora fundamental se ejerce a través de la excreción renal de sodio.

No existen evidencias en los ensayos clínicos que indiquen diferencias en los efectos entre ellos, no obstante los más ampliamente utilizados son los diuréticos tiazídicos, en particular la hidroclorotiazida y la clortalidona.

Acciones farmacológicas

Sus efectos antihipertensivos por vía oral aparecen a las 2 o 3 semanas de iniciado el tratamiento y están relacionados con la depleción de volumen plasmático asociado a su efecto diurético. Después de 4 a 8 semanas de tratamiento, el GC se recupera por un aumento compensatorio de la actividad simpática, pero la tensión arterial se mantiene baja por una disminución de la RVP y del líquido plasmático.

Las tiazidas disminuyen el flujo sanguíneo renal, mientras que los diuréticos del asa lo aumentan. Los efectos natriuréticos de las tiazidas, los ahorradores de potasio y los diuréticos del asa de Henle lo producen al actuar en diferentes sitios de la nefrona renal.

En general, todos los diuréticos producen en diferentes magnitudes, un aumento de la excreción renal de sodio, potasio, cloruro, magnesio y calcio, excepto las tiazidas que retienen calcio y los ahorradores de potasio, que lógicamente retienen el catión potasio. La mayor excreción de esos electrolitos provoca mayor excreción renal de agua y por ello, mayor volumen de orina.

Antagonistas del calcio o bloqueadores de los canales del calcio (BCC)

Son fármacos que inhiben el transporte activo del ion calcio hacia el interior de las células musculares lisas, lo que produce una disminución del tono vascular con vasodilatación arteriolar y caída de la resistencia periférica total.

**Se clasifican por su perfil farmacoterapéutico en:**

- a. Dihidropiridínicos, ej.: nifedipino, amlodipina, felodipina, isradipina, nitrendipina b) No dihidropiridínicos: Compuesto por las Benzodiacepinas, ej.: diltiazem y las Fenalcaminas, ej.: Verapamilo.

La clasificación química las distingue en 3 grupos:

1. Dihidro piridínicos.
2. Benzodiacepinas.
3. Fenalcaminas.

Acciones farmacológicas

La eficacia para disminuir la tensión arterial en hipertensos está ampliamente demostrada en diferentes ensayos clínicos; los BCC causan una disminución de la RVP secundaria a la vasodilatación que producen, como consecuencia de disminuir la disponibilidad del calcio para la contracción del músculo liso vascular, el cual es muy sensible al bloqueo; estos impiden la entrada del ion al interior de la célula durante la fase de despolarización. Las dihidopiridinas tienen mayor afinidad por los canales del calcio de vaso sanguíneo que por los del músculo cardíaco.

El verapamilo y el diltiazem pueden disminuir la frecuencia, alterar la conducción auriculoventricular y deben ser usados con precaución cuando se administran junto a los bloqueadores beta. Todos los BCC tienen efecto inotropo negativo y son más marcados con los derivados no dihidropiridínicos, aunque menos con el diltiazem.

Betabloqueadores o Bloqueadores beta adrenérgicos

Son antagonistas de las catecolaminas por inhibición competitiva de sus receptores beta. En dependencia de sus especificidades, se clasifican en β_1 y β_2 .

β_1 cardioselectivos, ej.: atenolol.

β_2 no cardioselectivos, ej.: propranolol.



En la actualidad se disponen de más de 20 bloqueadores beta que pueden emplearse en diferentes situaciones clínicas. Se considera al propranolol como el prototipo del grupo. Todos fueron aprobados para su empleo por vía oral en el tratamiento de la HTA, excepto el sotalol y el esmolol que se indican solamente en el manejo de las arritmias supraventriculares. No existen evidencias de superioridad en su efectividad antihipertensiva, pero en ocasiones los pacientes pueden responder mejor a un tipo de bloqueadores beta.

Las principales diferencias entre los medicamentos que componen este grupo, están en sus propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y los costos del tratamiento (Tabla 7.6) que determinan la elección de un determinado bloqueadores beta en dependencia de las enfermedades asociadas y características del paciente.

Acciones farmacológicas

Producen una disminución de la tensión arterial sistólica y diastólica, que se hace máxima después de 2 a 3 semanas de tratamiento con dosis de mantenimiento, pero que pueden aparecer en 1 o 2 días al administrar dosis relativamente elevadas.

Estos fármacos producen bradicardia, poca retención de líquidos y no modifican el flujo sanguíneo renal, además de bloquear los receptores adrenérgicos beta en corazón, vasos sanguíneos periféricos, bronquios, páncreas e hígado, que explican la mayoría de sus efectos biológicos deseados e indeseados.

Algunos como el atenolol, metoprolol y acebutolol, entre otros, son bloqueadores beta cardioselectivos a bajas dosis, al tener mayor afinidad por los receptores 1 cardíaco que por los B2 en bronquios, esto hace que tengan menos probabilidad de provocar broncospasmos. Al elevar las dosis la selectividad se pierde, por tanto, la especificidad del bloqueo de los receptores 1 no es absoluta y se hace impredecible la respuesta en los pacientes hipertensos con enfermedades obstructivas de las vías aéreas. Por esta razón todos los bloqueadores beta están contraindicados en pacientes con asma bronquial y EPOC. Los agentes cardioselectivos parecen más apropiados en diabéticos, porque agravan

y enmascaran relativamente menos la hipoglucemia, así como son preferidos en pacientes con insuficiencia vascular periférica, al no bloquear los receptores alfa-2 que median la vasodilatación periférica, pero siempre en dosis bajas para evitar la pérdida de la selectividad.

Alfa bloqueadores

Son antagonistas selectivos de los receptores pos-sinápticos alfa, que al bloquear la vasoconstricción mediada por los receptores adrenérgicos alfa provocan un descenso en la RVP, con dilatación tanto venosa como arterial, ej.: prazosina y terazosina; como no bloquean los receptores presinápticos alfa, no se inhibe la liberación de noradrenalina, lo cual contribuye también a su efecto hipotensor.

Son los utilizados en las embarazadas y mujeres que lactan, además la doxazosina para los pacientes en riesgo de desarrollar Insuficiencia Cardíaca y la prazosina para aquellos que presentan alteración de la función hepática o renal y los ancianos.

Inhibidores adrenérgicos

Constituyen, conjuntamente con los diuréticos, las drogas más usadas en el tratamiento de la HTA. Algunos investigadores incluyen en este grupo a los bloqueadores de los receptores alfa y beta.

Se clasifican en:

- a. **Agentes de acción central.** Son fármacos que reducen la descarga eferente simpática en los centros vasomotores cerebrales. Sus efectos hemodinámicos incluyen una disminución de la RVP con muy poca modificación del GC, ej.: clonidina, metildopa, guanabenz.
- b. **Inhibidores adrenérgicos periféricos:** Estos medicamentos reducen la disponibilidad de catecolaminas en la sinapsis adrenérgica, ej.: reserpina, guanetidina y guanadrel.

Son los medicamentos que actúan a nivel central, los mas usados son los del



grupo de la alfa metildopa y la clonidina, los menos utilizados son el guanabenz y la guanfacina. Recientemente se comercializó la moxonidina.

Alfa metildopa y clonidine

Son utilizados en el tratamiento de segunda línea de la HTA. Fue el fármaco más utilizado después de los diuréticos en la década de los sesenta y setenta, hasta la entrada de los betabloqueantes. La metildopa es el derivado alfametilado de la dopa, el precursor natural de la dopamina y la noradrenalina. Su mecanismo de acción consiste en la formación de metilnoradrenalina, que actúa como un potente agonista de los receptores adrenérgicos alfa en el sistema nervioso central. Su efecto hipotensor se alcanza a las cuatro horas después de una dosis, y puede persistir parcialmente hasta 24 horas. El tratamiento se debe iniciar con 250 mg dos veces al día, con una dosis máxima diaria de 3000 mg. En pacientes con insuficiencia renal hay que reducir la dosis a la mitad. Su uso principal en la actualidad es: en la hipertensión durante el embarazo, la hipotensión postural y la retención hidrosalina son sus efectos secundarios más frecuentes, seguidos por la alteración de la función reticuloendotelial y una serie de alteraciones inmunitarias, que cursan con fiebre y disfunción hepática, entre otros muchos.

La clonidina actúa a nivel central en los receptores alfa-2 y los receptores de imidazolina. Tras su administración oral, su efecto antihipertensivo se inicia a los 30 minutos, con un máximo a las 2-4 horas, y una duración del efecto de 8-12 horas. La dosis inicial puede ser de 0.075 mg dos veces al día, con una dosis máxima diaria de 1.2 mg. Se utiliza habitualmente en dosis horarias múltiples de 0.1-0.2 mg. Sus efectos secundarios más importantes son la sedación y la sequedad de boca. Si se suspende bruscamente se puede producir un síndrome de rebote o de supresión de la medicación, que refleja el restablecimiento rápido de la secreción de catecolaminas suprimida durante el tratamiento¹³.

Acciones farmacológicas

La metildopa tiene una acción antihipertensiva moderada, con un inicio de acción lento que puede demorar varios días en hacerse evidente. La disminución de la tensión arterial es consecuencia de una reducción de la RVP y de la FC. El

GC y el flujo sanguíneo renal se mantienen sin alteración. Produce retención de sodio y agua que puede explicar la disminución de la eficacia antihipertensiva, la que se recupera con la adición de un diurético. La clonidina tiene acciones similares excepto que su inicio de acción es rápido^{5,14}.

Vasodilatadores

Actúan directamente sobre la pared vascular y producen relajación de la fibra muscular lisa arteriolar y, por tanto, reducen las resistencias periféricas totales. Ej.: hidralazina, minoxidil, nitroprusiato de sodio, sulfato de magnesio y diazóxido.

Los vasodilatadores directos con frecuencia producen taquicardia refleja, aumento del GC y retención de sodio y agua, que hacen que aparezca tolerancia al efecto antihipertensivo. Por esta razón, deben administrarse con un bloqueador beta o un inhibidor de la actividad simpática central y un diurético. Raramente producen hipotensión ortostática.

Hidralazina

Es el compuesto prototípico de los derivados ftalazínicos (dihidralazina, todralazina y cadralazina).

Acciones farmacológicas

Disminuye tensión arterial por una reducción de la RVP arterial y arteriolar, por lo que produce poca hipotensión postural; la reducción de la tensión arterial conlleva un aumento reflejo de la actividad simpática que conduce a tolerancia de sus efectos por las acciones antes mencionadas. El aumento del Gasto Cardíaco es más marcado en pacientes con Insuficiencia Cardíaca, por lo que se usa en el tratamiento de esa enfermedad.



Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA)

Los IECA surgieron a partir del hallazgo efectuado por Erdos en 1975, de que la enzima conversora de angiotensina (ECA) que cataliza la conversión de angiotensina I (relativamente inactiva) en angiotensina II (vasoconstrictor potente) es idéntica a la quinasa II que degrada a la bradiquinina. Estos fármacos inhiben a la ECA y, por tanto, bloquean las acciones de la angiotensina II. Se clasifican en tres grupos:

1. Derivados sulfidrilos (captopril).
2. Prodrogas (enalapril y fosinopril).
3. Hidrosolubles (lisinopril).

Son medicamentos efectivos y bien tolerados en el tratamiento de la HTA. Actualmente se disponen de más de una docena de ellos, que han ayudado a comprender más los mecanismos fisiopatológicos de este factor de riesgo cardiovascular. Todos actúan bloqueando la enzima convertidora, que cataliza la formación de angiotensina II. Para lograr este efecto, son transformados en el organismo a metabolitos activos excepto el captopril y el lisinopril.

Acciones farmacológicas

Cuando se administran en dosis equivalentes, todos los IECA producen una disminución relevante de presión arterial en pacientes hipertensos por disminución de la RVP sin un incremento reflejo del GC, la frecuencia y la contractilidad miocárdica. Tampoco se alteran los niveles de lípidos, de ácido úrico y de glucosa en sangre.

La vasodilatación se produce por una combinación de efectos que disminuyen la vasoconstricción (disminución del vasoconstrictor angiotensina II y aumento del autocoide vasodilatador bradiquinina), unido al decremento de la secreción de aldosterona que conduce a una menor retención de sodio y agua.

El efecto antihipertensivo se incrementa al asociarlo con diuréticos y en situaciones de deplección de electrolitos y agua, por tal motivo se debe suspender

la terapia natriurética al menos 24 h antes de iniciar el tratamiento con IECA, en los casos que sea posible hacerlo.

Los IECA y los bloqueadores beta parecen superiores a los bloqueadores de los canales del calcio en prevenir el progreso del daño renal en hipertensos de la raza negra con nefropatía hipertensiva.

Antagonistas del receptor de la angiotensina II (AAII)

El sistema renina angiotensina aldosterona (ARA) es un objetivo diana para estudiar la patogénesis de enfermedades cardiovasculares y para el desarrollo de la terapéutica. El más reciente avance en el tratamiento de la HTA lo constituye los ARA, ya que al disponer de nuevos agentes no pépticos activos por vía oral, ha permitido un mayor uso de estos; en la actualidad se dispone del losartán, candesartán, irbesartán, valsartán, telmisartán y eprosartán.

Acciones farmacológicas

La eficacia antihipertensiva se ha demostrado en hipertensos ligeros, moderados y severos, donde el irbesartán, candesartán y telmisartán son ligeramente más efectivos que el losartán, considerado como el medicamento prototípico del grupo. Son tan efectivos como los bloqueadores beta y BCC en disminuir la tensión arterial.

La capacidad para disminuir la tensión arterial es independiente del sexo, la edad y el color de la piel, aunque posiblemente son menos eficaces en hipertensos de la raza negra.

El efecto antihipertensivo es el resultado de una combinación de acciones como vasodilatación, disminución de fuerza de contracción y la FC, aumento de la excreción de sodio y agua, así como una disminución de la actividad simpática.

El efecto natriurético se mantiene con la administración crónica de estos agentes y al igual que otros antihipertensivos, producen una regresión de la hi-



pertrofia ventricular izquierda en hipertensos.

Los ARA aumentan las concentraciones de renina plasmática sin repercusión sobre la tensión arterial, no modifican el filtrado glomerular e incrementan el flujo sanguíneo renal.

Estudios preliminares sugieren que disminuyen la excreción renal de albúmina, esto pudiera tener beneficios potenciales en pacientes diabéticos y no diabéticos con proteinuria o microalbuminuria.

b. Insuficiencia Cardiaca

Concepto

La insuficiencia cardíaca es el síndrome clínico que se produce cuando el corazón no puede mantener un bombeo de sangre adecuado para satisfacer las necesidades metabólicas de los tejidos en cada momento, con una presión de llenado normal cuando el retorno venoso.¹²

Otros la conceptúan como: Cito (...) “ un síndrome clínico frecuente que representa la etapa terminal de varias cardiopatías y constituye un grave problema de salud pública). La prevalencia de este síndrome en la población adulta de Estados Unidos oscila entre el 1 y el 2% y alcanza el 10% de las personas de 75-80 años.

No se ha caracterizado con precisión la carga de la enfermedad causada por la IC, dado que se carece de cálculos poblacionales confiables de su prevalencia, su incidencia y su pronóstico, en particular para regiones de América Latina y el Caribe, se evidencia que la epidemiología de la IC en ALC es escasa y de difícil acceso, existe la necesidad de un abordaje sistemático para obtener toda la investigación disponible en la región con el fin de resumir el conocimiento actual y guiar el rumbo futuro de la investigación.¹⁵

Alfaro, la define como; CITO; (...) La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome caracterizado por fatiga, disnea y congestión, debido a inadecuada e in-

suficiente perfusión tisular. Su causa primaria es la pérdida de la capacidad del corazón de llenar o vaciar el ventrículo izquierdo (VI) adecuadamente¹⁶.

Existen 3 conceptos relacionados:

- Insuficiencia miocárdica. Cuando existe un fallo o defecto en la contractilidad del músculo cardíaco.
- Insuficiencia circulatoria. la incapacidad del sistema cardiovascular de realizar su función básica de irrigar los tejidos para llevar los nutrientes necesarios y eliminar los productos de desecho, por anomalías en cualquiera de sus componentes: el corazón, el volumen sanguíneo, el lecho vascular o la oxigenación de la hemoglobina.
- Estado congestivo. la congestión circulatoria secundaria a una retención hidrosalina anormal sin alteración intrínseca de la función cardíaca⁶.

Tratamiento farmacológico

Incluye 2 grupos de fármacos:

- a. Fármacos con probada eficacia y recomendados para todos los pacientes con IC y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo: IECA, betabloqueadores, diuréticos y digitálicos.
- b. Medicamentos a considerar en subgrupos de pacientes con IC como vasodilatadores: hidralazina y dinitrato de isosorbide, bloqueadores del receptor de la angiotensina: losartán), espironolactona, amiodarona, warfarina, estatinas y antihipertensivos.

Clasificación

Para clasificar los medicamentos que se emplean en el tratamiento de la IC se agruparán según la acción fundamental por la que se emplean y con la que contribuyen al alivio de los síntomas o a frenar la progresión de la enfermedad.

Medicamentos empleados según su acción:



1. Medicamentos que reducen la precarga y el volumen intravascular:

b. Diuréticos.

- Del asa de Henle:
- Furosemida.
- Tiacídicos:
 - Hidroclorotiazida.
 - Clortalidona.
 - Metolazona.
- Ahorradores de potasio:
 - Espironolactona.

3. Medicamentos que inhiben los mecanismos neurohumorales activados en la IC:

a. IECA:

- Captopril
- Enalapril.
- Lisinopril.
- Ramipril.

b. Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II):

- Losartán.
- Candesartán
- Valsartán.

c. Bloqueadores de receptores beta adrenérgicos:

- Carvedilol.
- Bisoprolol.
- Metoprolol.

3. Medicamentos que aumentan la fuerza de contracción del corazón:

d. Inotrópicos glucósidos:

- Digoxina.

4. Medicamentos utilizados en diferentes situaciones clínicas que acompañan a la IC:

e. Vasodilatadores:

- Hidralazina.
- Dinitrato de isosorbide
- f. Antiarrítmicos:
 - Amiodarona.
 - g. Inotrópicos no glucósidos
 - Dobutamina.
 - h. Anticoagulantes:
 - Warfarina.
 - i. Hipolipemiantes:
 - Estatinas.

Se desarrollan los farmacos mas frecuentemente usados en la práctica clínica.

- a. Diuréticos.

Su clasificación fue descrita en la HTA.

Acciones farmacológicas

En la Insuficiencia cardiaca tiene efectos como en la HTA, pues actúan sobre los electrólitos. Los diuréticos del asa aumentan la excreción de sodio, cloro y potasio e inhiben la reabsorción de calcio y magnesio. Los que tienen un grupo sulfonamida poseen una débil actividad inhibidora de la anhidrasa carbónica y aumentan la excreción de fosfato. Los diuréticos tiacídicos aumentan la excreción de sodio, cloro y potasio, además del fosfato y el bicarbonato. A largo plazo, disminuyen la excreción de calcio, efecto muy beneficioso para contrarrestar la osteoporosis en ancianos; aumentan ligeramente la excreción de magnesio, y pueden producir deficiencia de magnesio en ancianos tratados por tiempo prolongado. Tienen un efecto similar que los diuréticos del asa sobre la excreción de ácido úrico. Los ahorradores de potasio disminuyen la excreción de potasio, hidrógeno, calcio y magnesio y aumentan la de sodio y cloruro. En forma crónica pueden reducir la excreción de ácido úrico.

Efecto sobre la hemodinámica renal. Los diuréticos del asa aumentan el flujo



sanguíneo renal total y lo redistribuyen hacia la corteza, mecanismo en el que están implicadas las prostaglandinas y de esta forma los AINE atenúan la acción diurética de estos fármacos. Por esta acción están indicados en pacientes con disminución de la función renal y tasa de filtración glomerular < 30 mL/min.

b. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Este grupo terapéutico constituye la piedra angular del tratamiento de la IC en todas sus fases de severidad, aún en la disfunción ventricular asintomática (FEVI < 35 %), siempre y cuando no estén contraindicados, en dosis adecuadas para prolongar la supervivencia. Se consideran de primera elección en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo luego de un infarto del miocardio y para prevenir la progresión de la nefropatía diabética, así como en el tratamiento de la HTA (como se explicó en párrafos anteriores).

Acciones farmacológicas

Los beneficios neurohumorales y hemodinámicos de los IECA en la IC incluyen la disminución de la RVP, el aumento del GC y la disminución de los niveles de noradrenalina, aldosterona y arginina-vasopresina. La acción vasodilatadora inicial mediada por la bradiquinina produce una disminución de la poscarga, mejora el vaciamiento ventricular y aumenta el GC. El tratamiento a largo plazo produce un efecto antitrófico que impide la remodelación, proceso que ocurre luego de un evento inflamatorio, tóxico o isquémico que produce muerte celular (un infarto del miocardio), o durante la sobrecarga hemodinámica del miocardio (en la estenosis aórtica). La remodelación puede ocurrir a pesar de la hipertrofia inicial de los miocitos viables, la cual ayuda a mantener la volemia y el GC. Si esta hipertrofia no puede mantener estas funciones, el ventrículo izquierdo comienza a dilatarse y produce eventualmente disfunción ventricular izquierda. La remodelación ventricular es inicialmente adaptativa y ayuda a preservar la función cardíaca y la presión del ventrículo izquierdo, pero si este proceso continúa, puede conducir a dilatación adicional e hipertrofia, disminuir la función sistólica y diastólica e iniciar las manifestaciones clínicas de la IC. Esto justifica el uso de IECA, luego del infarto del miocardio para evitar la remodelación secundaria y la evolución hacia la IC. Los efectos beneficiosos de los IECA ocurren independientemente de los niveles de angiotensina II,

como se puede comprobar en pacientes con disfunción ventricular asintomática, en los cuales aún no se ha activado sistémicamente el SRA y sin embargo, el tratamiento con IECA mejora la FEVI. Se piensa que este efecto es mediado parcialmente por la síntesis de prostaglandinas inducida por quininas.

c. Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II):

El primer ARA II fue el losartán, que se introdujo en 1995 en el tratamiento de la HTA. En la actualidad existen 6 compuestos disponibles para esta indicación: losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, eprosartán y telmisartán, los cuales se consideran un tratamiento alternativo en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en que los IECA estén contraindicados o no sean tolerados.

Acciones farmacológica

Datos limitados sugieren que los ARA II tienen efectos fisiológicos que pueden beneficiar a los pacientes con IC, ya que disminuyen tanto la precarga como la poscarga; esto último disminuye la tensión de la pared ventricular. De esta forma, se restablece el equilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio. En animales de experimentación y en el hombre se ha comprobado que los ARA II, disminuyen la presión arterial media, la resistencia vascular sistémica y la resistencia vascular coronaria, sin aumentar en forma refleja la FC. Ellos también disminuyen las concentraciones de noradrenalina circulante e inhiben la formación de aldosterona. Dos estudios en animales demostraron que el losartán disminuye la hipertrofia de ventrículo izquierdo.

d. Bloqueadores

El bloqueo farmacológico de los receptores beta adrenérgicos inhibe los efectos deletéreos de la sobreestimulación simpática. Esto constituye la base farmacológica del uso de betabloqueadores en el tratamiento de la IC.

En la actualidad el carvedilol, un betabloqueador no selectivo con actividad antagonista α_1 y propiedades antioxidantes, y el metoprolol, un antago-



nista selectivo β_1 , son los fármacos aceptados por la FDA para el tratamiento antiadrenérgico de pacientes con IC sintomática clase II-III de la NYHA. En un estudio se concluyó que todos los individuos con insuficiencia cardíaca crónica estable leve, moderada o grave deberían recibir estos fármacos, excepto que haya contraindicaciones para su uso (hipotensión sintomática, bradicardia o asma), puesto que se ha comprobado que reducen el riesgo de muerte súbita, la mortalidad total y la cardiovascular, y el riesgo de muerte por progresión de la enfermedad (en sujetos de distinto grupo etario, sexo, clase funcional y fracción de eyección ventricular). La terapia combinada con carvedilol e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) se asoció con reversión de la remodelación del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca, sin efecto sobre el rendimiento en el ejercicio ni empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, y el primer fármaco se asoció con menor riesgo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con la mortalidad o de internaciones de pacientes con esta enfermedad. Se sugiere comenzar a utilizar los antagonistas beta en dosis bajas y aumentarlas progresivamente hasta las dosis ideales o las máximas toleradas. Otras investigaciones se realizan para esta indicación el bisoprolol y el bucindolol. Datos del estudio COPERNICUS con carvedilol en pacientes con IC severa, sugieren que esta recomendación pudiera extenderse al tratamiento de pacientes con IC clase IV.^{11,17}

Digoxina

La digoxina se obtiene en forma natural de la hoja de la Dedalera de los Balcanes, *Digitalis lanata* y fue aislada por primera vez en 1930. Aunque puede fabricarse sintéticamente, este es un proceso difícil y caro, por lo que se prefiere la obtención natural. El uso de digitálicos se recomienda particularmente en pacientes con IC y fibrilación auricular. En diferentes estudios controlados con placebo, de los que solo uno incluyó el seguimiento a largo plazo Digitalis Investigation Group (DIG) no se demostró un efecto significativo de la digoxina sobre la supervivencia, sí se confirmó que el medicamento produce una mejoría hemodinámica y de la tolerancia al ejercicio, alivia la sintomatología y disminuye el riesgo de hospitalización.

Los digitálicos más usados son: Digitoxina, Digoxina, Deslanósido y Ou-

baína.

c. Cardiopatía isquémica.

El principal síntoma de la cardiopatía isquémica es la angina de pecho, definida por la Sociedad Española de Cardiología como: “el dolor, opresión o malestar, generalmente torácico, atribuible a isquemia miocárdica transitoria”, asociado principalmente con una enfermedad coronaria obstructiva. El término *angina de pecho* fue introducido por William Herberden en 1768, quien lo describió como una sensación de estrangulación y ansiedad, distinto de otras formas de dolor torácico.

La angina de pecho puede clasificarse de acuerdo con su forma de presentación clínica y su pronóstico en angina estable y angina inestable (angina de reciente comienzo, angor progresivo, angina al reposo, en donde se incluye la angina variante o de prinzmetal y la angina posinfarto).

En la angina estable crónica, el dolor es desencadenado por el esfuerzo físico o el estrés emocional y presenta un patrón relativamente constante por mucho tiempo, en cuanto a su duración, frecuencia e intensidad.

La angina inestable es un cuadro más grave, el riesgo de infarto es mayor, el dolor ha empeorado progresivamente con incremento de su patrón habitual y aparece con el mínimo esfuerzo o en reposo.

La complicación más seria de la cardiopatía isquémica es el infarto agudo del miocardio. La mayoría de los fallecimientos por esta causa ocurren antes de que el paciente llegue al hospital. Se calcula que la mortalidad por infarto del miocardio es de 10 % durante el ingreso hospitalario y los porcentajes de reinfarto durante el primer año están entre 10 y 15 %. La mortalidad es mayor en el anciano.

Existen diferencias en las manifestaciones primarias de la cardiopatía isquémica entre mujeres y hombres. En la mujer la primera manifestación de cardiopatía isquémica más frecuente es la angina estable, mientras que en el hombre



es el infarto agudo del miocardio o la muerte súbita.

Los síndromes coronarios agudos incluyen a la angina inestable y el infarto del miocardio.

Fisiopatología de la cardiopatía isquémica

En el individuo normal, la perfusión miocárdica se mantiene gracias al adecuado balance que existe entre las demandas y el aporte de oxígeno al corazón. Los requerimientos de oxígeno por el miocardio están estrechamente relacionados con la capacidad del corazón para extraer oxígeno de la sangre arterial y con el flujo sanguíneo coronario. En el estado de reposo, la extracción de oxígeno desde la circulación coronaria es casi máxima, por lo que durante el ejercicio, el aumento del flujo sanguíneo coronario, es quien compensa el incremento de las demandas miocárdicas de oxígeno. El flujo regional es ajustado por mecanismos de autorregulación. Las arteriolas de resistencia intramiocárdica son muy sensibles a ligeras alteraciones de la concentración local de oxígeno y pueden dilatarse al máximo para proporcionar una adecuada perfusión en situaciones que así lo requieren.

En el paciente con cardiopatía isquémica, la angina de pecho aparece cuando el flujo coronario es insuficiente para mantener una adecuada oxigenación del tejido, es decir, cuando existe un desequilibrio entre el aporte y las necesidades miocárdicas de oxígeno.

En la angina estable crónica la isquemia se produce cuando el incremento de las necesidades miocárdicas de oxígeno durante el ejercicio, no puede ser compensado con un adecuado aumento del flujo sanguíneo como causa de la existencia de placas de ateromas en las arterias coronarias que comprometen la luz en más de 70 % (isquemia demanda). En respuesta a la isquemia que aparece distal a la placa, las arteriolas de resistencia pueden estar dilatadas al máximo. En estas condiciones y durante el reposo, el flujo coronario puede mantener la viabilidad del miocardio. Sin embargo, cuando aumentan los requerimientos de oxígeno por el miocardio durante el ejercicio, la probabilidad de que se

produzca un incremento del flujo coronario, a expensas de una vasodilatación adicional es casi nula y como consecuencia aparece la angina. Es de señalar que la secreción de óxido nítrico (sustancia vasodilatadora endógena sintetizada por el endotelio de los vasos coronarios), está afectada por la disfunción endotelial que resulta del proceso aterosclerótico.

- **Farmacos utilizados en la angina de pecho.**

Actualmente, los medicamentos antianginosos pueden clasificarse, de acuerdo con sus mecanismos antiisquémicos, en 2 grupos: fármacos hemodinámicos y fármacos metabólicos.

En general, los fármacos antianginosos disponibles, solo previenen o alivian la angina. Sin embargo, los bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos además de ser muy útiles en el control de la angina, también disminuyen la mortalidad en el infarto agudo del miocardio y reducen el riesgo de reinfarto.

El tratamiento de base de la angina estable usualmente se realiza con bloqueadores betaadrenérgicos, nitratos y bloqueadores de los canales de calcio.

No obstante, en los pacientes con enfermedad coronaria establecida y antecedente de infarto previo, HTA, disfunción sistólica ventricular izquierda, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica, se recomienda el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Fármacos hemodinámicos

Son los más utilizados, Incrementan el aporte y reducen los requerimientos miocárdicos de oxígeno, al disminuir la presión arterial y/o la frecuencia cardíaca. A este grupo pertenecen los siguientes medicamentos:

1. **Nitratos.** Trinitrato de glicerilo, tetranitrato de pentaeritritilo, dinitrato de isosorbida y mononitrato de isosorbida
2. **Bloqueadores beta adrenérgicos:** propranolol, atenolol, metoprolol, nadolol, Acebutolol y otros.
3. **Bloqueadores de los canales de calcio.** dihidropiridinas (verapamilo y



- diltiazem).
4. Molsidomina.
 5. Nicorandil.

Acciones farmacológicas

Nitratos y Nitritos. Son los fármacos antianginosos más antiguos, pues se conocen desde el siglo XIX y en la actualidad se siguen utilizando para alivio del dolor en el tratamiento de las cardiopatías isquémicas.

Estos fármacos son útiles tanto en la angina de esfuerzo como en la vasospástica. Los nitratos producen dilatación de los vasos periféricos (arterias y venas). Sin embargo, este efecto es más prominente en el lecho venoso y se produce a dosis bajas. La venodilatación trae como consecuencia una disminución del retorno venoso y del volumen ventricular al final de la diástole (reducción de la precarga). Bajas dosis de nitratos producen mínimos efectos sobre la RVP. Dosis altas, causan una venodilatación adicional y disminuyen, además, la RVP, por tanto, reducen la presión arterial y la presión sistólica ventricular (reducción de la poscarga). Como resultado de la disminución del retorno venoso y en menor grado, de la presión arterial, ellos reducen la tensión de la pared ventricular (tensión intramiocárdica) y las necesidades miocárdicas de oxígeno. Al reducir la tensión de la pared ventricular, los nitratos incrementan, de forma indirecta, el gradiente de perfusión coronario. La reducción de trabajo en el corazón y de las demandas miocárdicas de oxígeno es el mecanismo principal que explica el beneficio que ofrecen los nitratos en los pacientes con angina estable crónica.

Es de señalar que como estos fármacos producen venodilatación y disminución del retorno venoso, provocan un descenso de la presión capilar pulmonar. . Los nitratos no ejercen efectos directos sobre los nodos sinuauricular y auriculo-ventricular ni sobre la contractilidad miocárdica.

En los vasos coronarios los nitratos producen vasodilatación, pero no causan un incremento del flujo coronario total. Producen una dilatación de los vasos colaterales y redistribuyen el flujo coronario desde la región epicárdica a la subendocárdica. Experimentalmente se ha demostrado que incrementan el flujo

coronario en la zona isquémica a expensas de una reducción del flujo en las áreas no isquémicas. Además, reducen el vasospasmo de las arterias epicárdicas y disminuyen la isquemia miocárdica inducida por el ejercicio, pero no actúan en los vasos de resistencia coronario. Mediante estas acciones, los nitratos incrementan el aporte de oxígeno al miocardio. Este parece ser el mecanismo antianginoso fundamental en los pacientes con angina de origen vasospástico. Todos estos fármacos ejercen un efecto antiagregante plaquetario.

Bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos. Se utilizaron ampliamente desde la década del 60 del siglo XX en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares; son fármacos de primera elección en el tratamiento de la cardiopatía isquémica.

En los pacientes con angina estable, los bloqueadores betaadrenérgicos aumentan la tolerancia al ejercicio y reducen el consumo de nitroglicerina. Son eficaces en la angina de esfuerzo, sin embargo, están contraindicados en la angina variante de prinzmetal, ya que ellos pueden agravar el vasoespasmo, como consecuencia del predominio de la actividad de los receptores alfa en los vasos coronarios, al estar bloqueados los receptores beta. En el tratamiento de la angina inestable, del infarto agudo del miocardio y en su prevención secundaria, son fármacos de primera línea. En el tratamiento de esta afección, se prefieren los antagonistas puros en vez de los que poseen actividad simpaticomimética intrínseca (agonistas parciales), ya que los primeros reducen la frecuencia cardíaca en mayor grado. Las dosis deben ajustarse en cada paciente para mantener la FC en reposo entre 50 a 60 latidos/min, que no debe pasar de 100 a 110 latidos/min durante el ejercicio. Los bloqueadores beta que también bloquean los receptores alfa y los que tienen propiedades vasodilatadoras, son igualmente útiles en la angina estable. Estos fármacos son eficaces tanto en pacientes jóvenes como en ancianos.

Bloqueadores de los canales de calcio. Estos fármacos se empezaron a utilizar en Europa y Japón, durante la década del 60 del pasado siglo. En la actualidad están disponibles en todo el mundo. Los primeros que se emplearon fueron el verapamilo, el diltiazem y la nifedipina, para el tratamiento de la cardiopatía isquémica y la HTA.



Son fármacos de origen sintético, que tienen estructuras químicas diferentes; pertenecen a 3 grupos químicos: fenilalquilamina, BDZ y dihidropiridina. Los fármacos prototipos de cada grupo son el verapamilo, el diltiazem y la nifedipina respectivamente. Actualmente existen otros agentes dihidropiridínicos de segunda generación entre los cuales se encuentran la nicardipina, nimodipina, isradipina, nisoldipina, nitrendipina, felodipina, amlodipina, lacidipina, nivaldipina y lercanidipina. En el tratamiento de la cardiopatía isquémica todos son eficaces.

Efectos sobre el corazón y el músculo liso vascular. Existen importantes diferencias entre los efectos de los bloqueadores de canales de calcio dihidropiridínicos y los no dihidropiridínicos sobre el corazón y el músculo liso vascular.

El verapamilo y el diltiazem deprimen, de forma directa, la actividad de los nodos sinusal y auriculoventricular, por tanto, disminuyen la frecuencia cardiaca, la conducción aurículo-ventricular y prolongan el período refractario efectivo. Además, deprimen directamente la contractilidad miocárdica. El perfil farmacológico de estos medicamentos sobre el corazón es similar al de los bloqueadores beta adrenérgicos. En los vasos coronarios, producen vasodilatación, tanto de las arterias epicárdicas mayores como de los pequeños vasos de resistencia, en particular si existe un vasospasmo previo, e incrementan el flujo coronario total y el aporte de oxígeno al miocardio, por lo que todos los bloqueadores de canales de calcio son muy eficaces en el tratamiento de la angina vasospástica.

- **Molsidomina:** La molsidomina posee características farmacológicas similares a la de los nitratos. Produce vasodilatación que predomina en el lecho venoso, por lo que reduce el retorno venoso y el volumen ventricular al final de la diastole (precarga). En dosis altas también disminuye la RVP, la presión arterial y la presión sistólica ventricular (poscarga). De esta forma disminuye las necesidades miocárdicas de oxígeno. En las arterias coronarias, produce vasodilatación e incrementa el flujo sanguíneo coronario y el aporte de oxígeno al miocardio. Además, tiene propiedades antiagregantes plaquetarias. Su mecanismo de acción pare-

ce ser el mismo que el de los nitratos.

- **Nicorandil:** Es un nitrato de nicotinamida que disminuye las necesidades miocárdicas de oxígeno, ya que causa venodilatación y disminución de la RVP (reduce la precarga y la poscarga). Además, produce vasodilatación coronaria e incrementa el aporte de oxígeno al miocardio. Actúa por 2 mecanismos fundamentales: activa los canales de potasio; además estimula la guanilatociclasa soluble e incrementa los niveles del GMPc, de forma similar a los nitratos. Con su uso no se desarrolla tolerancia a sus efectos antianginosos.
- **Fármacos metabólicos:** Sus efectos no se acompañan de cambios en la frecuencia cardíaca ni la presión arterial, actualmente el uso de fármacos metabólicos constituye una nueva estrategia para el tratamiento de la cardiopatía isquémica.

Uno de los medicamentos más conocidos es la trimetazidina, que es un derivado piperazínico que fue introducido en 1979. Diversos estudios han demostrado que este fármaco aumenta la tolerancia celular a la isquemia y reduce la lesión isquémica, como consecuencia de sus efectos sobre los sistemas enzimáticos mitocondriales.

Acciones farmacológicas: La trimetazidina, a concentraciones terapéuticas, ejerce una acción antiisquémica directa sin afectar la frecuencia cardíaca, la presión arterial o el doble producto al esfuerzo (frecuencia por presión). Los estudios realizados con trimetazidina han revelado que el fármaco mejora la función ventricular izquierda en el reposo y durante el máximo esfuerzo y eleva el umbral isquémico. Reduce los episodios de angina y el consumo de nitroglicerina y mejora la tolerancia al ejercicio de forma similar a los fármacos hemodinámicos convencionales^{18,19}.

c. Disritmias cardiacas

El corazón humano, como el de los otros mamíferos, posee ciertas propiedades electrofisiológicas esenciales sobre las cuales basa su funcionamiento:



- Automatismo: producción espontánea de estímulos
- Conductibilidad: propagación de estímulos.
- Excitabilidad: capacidad de responder a una variedad de estímulos naturales o artificiales – Contractilidad: acortamiento de sus fibras y
- Refractariedad: tiempo de recuperación.

Las dos primeras, automatismo y conductibilidad, generan y propagan el impulso cardíaco, respectivamente.

Desde el punto de vista iónico, el automatismo sinusal y el de la unión A-V son calcio dependiente, mientras que el del sistema His-Purkinje es sodio dependiente. Es por ello que el automatismo sinusal y el de la unión A-V pueden ser inhibidos o deprimidos por los fármacos bloqueadores de los canales del calcio, mientras que los bloqueadores de los canales del sodio inhiben o deprimen el automatismo del sistema His-Purkinje.

Son diverso los conceptos existente en la literatura según diferentes autores así tenemos:

- **Según Moron, Cito:** (...) “Las arritmias cardíacas son el resultado de alteraciones en la formación y la conducción del impulso cardíaco; pueden ser asintomáticas o expresarse por diversas manifestaciones como palpitaciones, vértigo, angina, disnea, confusión, síncope, Insuficiencia Cardíaca congestiva y muerte súbita” Son la causa más frecuente de muerte en pacientes que han tenido un infarto del miocardio²⁰.
- **Roca Goderich, señala, Cito;** (...) “Se considera que existe una arritmia cardíaca cuando se altera la producción o conducción normal del estímulo, lo que se manifiesta porque los latidos se hacen irregulares, o permaneciendo regulares sobreponen los límites de frecuencia aceptados de forma convencional como fisiológicos, y finalmente, cuando aun en presencia de un ritmo regular y frecuencia normal, el análisis del ECG revela una relación P/QRS anormal, lo que puede o no asociarse a otras alteraciones en la duración y morfología en esos dos componentes del ECG”¹¹.

Clasificación de las arritmias cardíacas

Existen numerosas clasificaciones de las arritmias cardíacas que se sustentan en diferentes características. Cada una tiene su utilidad, pero ninguna por sí sola puede considerarse perfecta, pues realmente no resulta fácil abarcar todos los aspectos de una materia tan compleja y cambiante como son los trastornos del ritmo cardíaco. Una de las más antiguas y aún en plena vigencia es la que toma en cuenta su mecanismo de producción (trastornos del automatismo, de la conducción, o de ambos). Otros las sub- dividen en sintomáticas y no sintomáticas (según comprometan o no la hemodinámica del paciente), paroxísticas (crisis recurrentes) y continuas (persistente o mantenidas), activas (si hay aceleración de la frecuencia cardíaca) y pasivas (si disminuye la frecuencia cardíaca). Pero más importante por su significado clínico y pronóstico es la clasificación basada en su lugar de origen: así se denominan arritmias supraventriculares, cuando se generan por encima de la bifurcación del haz de His; auriculares o de la unión A-V, clínicamente mejor toleradas y de buen pronóstico, y arritmias ventriculares, cuyo origen está en el tejido ventricular (por debajo de la bifurcación de His), por lo común mal toleradas y de peor pronóstico. De acuerdo con la etiología se consideran primarias cuando no se demuestra o encuentra una causa, y secundarias cuando pueden atribuirse a un trastorno funcional reversible (trastornos electrolíticos, isquemia, hormonas, etc.) o a un daño estructural permanente (cardiopatía congénita o adquirida).

Utilizaremos la clasificación que las subdivide en bradiarritmias y taquiarritmias según su frecuencia, pero que a su vez toma en cuenta su lugar de origen:

Bradiarritmias: Automaticidad retardada

Fallo en la conducción del impulso

Taquiarritmias: Automaticidad acelerada

Reentrada

Actividad desencadenada

La automaticidad acelerada se debe a un aumento de la frecuencia de descarga del marcapaso correspondiente, sea el normal o ectópico. La reentrada es



un mecanismo más complejo que toma en cuenta un trastorno de la conducción (bloqueo unidireccional) combinado con un trastorno de la refractariedad.

La actividad desencadenada es un mecanismo en que participan simultáneamente un trastorno del automatismo asociado con uno de la conducción

Elementos básicos del ritmo sinusal

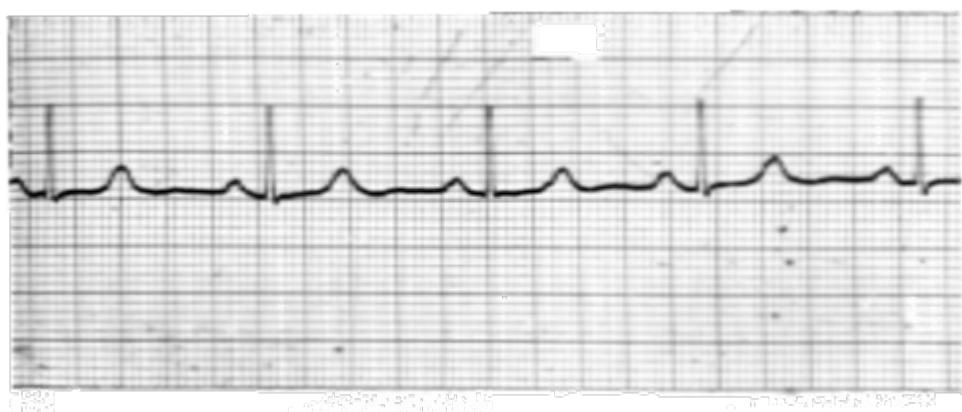


Fig #37: Ritmo sinusal normal. Las ondas P tienen una morfología normal y constante. La frecuencia cardíaca es normal. Imagen sin derecho de autor

Concepto

Antes de iniciar el estudio de los fármacos utilizados en las arritmias, es obligado referirnos al ritmo sinusal normal, pues indudablemente facilitará la comprensión de aquellos.

El ritmo sinusal comienza con la formación o iniciación del impulso cardíaco en el NSA, con una frecuencia arbitrariamente aceptada entre 60 y 100 lat/min, aunque hay tendencia en la actualidad a fijarlo entre 50 y 90 lat/min. Esta frecuencia suele ser mayor en lactantes y niños que en adultos, tanto en condiciones de reposo como de actividad física. En el electrocardiograma la onda P es una deflexión orientada positivamente en las derivaciones estándares DI, DII, DIII y AVF y negativa en la derivación AVR, lo que tiene su explicación en que el vector de la despolarización auricular se aproxima a la pierna izquierda y, por el contrario, se aleja del brazo derecho. En este trazado electrocardiográfico, el

ritmo sinusal se caracteriza por una sucesión regular de ondas P de contorno normal seguidas por un complejo QRST (Fig 2). El intervalo PR es constante para una frecuencia dada y su duración es de 0,12 a 0,20 s. Su valor se acorta con la taquicardia sinusal, pero sin sobrepasar el límite inferior, y la bradicardia sinusal lo prolonga, pero sin exceder de su límite superior, a menos que coexista un bloqueo A-V. Es poco frecuente que el ritmo sinusal sea completamente regular al medir la longitud de ciclos P-P, pero de forma convencional se establece que variaciones en la longitud de su ciclo hasta de 0,16 s (valor de 4 cuadros pequeños) se considera como ritmo sinusal “regular”. Si la medida de la longitud del ciclo P-P excede de ese valor, se dice entonces que hay una arritmia sinusal.

El sistema nervioso autónomo influye significativamente en la frecuencia de descarga del NSA, de manera que la estimulación simpática lo acelera y la vagal lo retarda, con predominio en condiciones basales de la inervación parasympática.

Clasificación de los fármacos antiarrítmicos

La clasificación más aceptada de los fármacos antiarrítmicos se basa en los efectos electrofisiológicos y en el supuesto mecanismo de acción. Esta clasificación, propuesta inicialmente por Vaughan Williams y posteriormente modificada, agrupa los fármacos en 4 clases o grupos.

Los antiarrítmicos de clase I inhiben los canales de sodio, por lo que disminuyen la velocidad máxima de ascenso de la fase 0 ($V_{máx}$) y como resultado, reducen el automatismo y hacen lenta la conducción. Los fármacos de este grupo fueron divididos en función de su efecto sobre la duración del potencial de acción: los de la clase IA prolongan la duración del potencial de acción, los de la clase IB lo acortan y los fármacos de la clase IC no tienen una acción significativa. El efecto depresor en la fase 0 es más potente con la clase IC, moderado con la clase IA y débil con los fármacos IB. La clase II inhibe los receptores adrenérgicos; los fármacos de clase III inhiben los canales de K^+ , por lo que prolongan la duración del potencial de acción y la repolarización; y los fármacos de clase IV bloquean los canales del Ca^{2+} tipo L, por lo que los principales efectos ocurren en los nodos SA y AV²¹ (Tabla 1).

**Tabla 1 Clasificación de los fármacos antiarrítmicos**

Clase	Efectos fundamentales	Fármacos
I IA	Bloquean los canales del Na ⁺	
	Moderada depresión en la fase 0	Quinidina
	Enlentecimiento de la conducción	Procainamida
	Prolongan la duración del potencial de acción	Disopiramida
IB	Poco efecto sobre la fase 0	Lidocaína
	Enlentecimiento ligero de la conducción	Mexitelina
	Acortan la duración del potencial de acción	Fenitoína
IC	Depresión marcada de la fase 0	Propafenona
	Enlentecimiento marcado de la conducción	Flecainida
	Poco efecto sobre la duración del PA	Moricizina
II	Bloquean los receptores-adrenérgicos	Propranolol
		Atenolol
		Metoprolol
		Otros
III	Bloquean los canales de K ⁺ y prolongan la repolarización	Amiodarona
		Sotalol
		Bretilio
IV	Bloquean los canales de Ca ²⁺	Verapamilo

- **Mecanismos de las arritmias cardíacas. Acción de los antiarrítmicos**

Los mecanismos que dan origen a las arritmias pueden ser clasificados en alteraciones del automatismo, alteraciones de la conducción y una combinación de ambos.

Alteraciones del automatismo

Las alteraciones del automatismo se clasifican en:

1- **Automatismo normal:** El aumento del automatismo normal ocurre en tejidos que muestran despolarización diastólica espontánea como los nodos SA y AV y el sistema de His-Purkinje. El automatismo normal se puede facilitar por diversos factores como estimulación adrenérgica, hipopotasemia, distensión mecánica de las células de músculo cardíaco e isquemia. Los determinantes

responsables de la descarga de marcapasos espontáneos son potencial diastólico máximo (PDM), pendiente de fase 4, potencial umbral y duración del potencial de acción. De este modo, los fármacos pueden reducir el automatismo mediante:

- a. Desplazamiento del PDM hacia valores más negativos (adenosina).
- b. Disminución de la pendiente de fase 4 como sucede con los bloqueadores, los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} o con muchos bloqueadores de los canales de Na^+ .
- c. Desplazamiento del potencial umbral hacia valores menos negativos (bloqueadores de los canales de Ca^{2+} o de Na^+).
- d. Incremento de la duración del potencial de acción (bloqueadores de canales de K^+).

2- Automatismo anormal: Se presenta en cualquier célula cardíaca que se encuentra parcialmente despolarizada por encima de 55 mV. A diferencia de la anterior, se puede presentar en tejidos que carecen normalmente de automatismo. Puede presentarse en caso de intoxicación digitálica, hiperpotasemia, aumento de catecolaminas, isquemia miocárdica y otras miocardiopatías. Los potenciales que se generen dependen de las corrientes de Ca^{2+} , porque a este nivel de potencial los canales de Na^+ se encuentran inactivados. El automatismo anormal se suprime por diversos antiarrítmicos y son los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} : antiarrítmicos de clase IV y los bloqueadores clase II, son los que mayor efectividad tienen.

3- Actividad desencadenada: Se asocia a despolarizaciones que aparecen durante las fases 2 o 3 del potencial de acción (Fig. 10.4), antes que la célula se repolarice (posdespolarización temprana) o durante la fase 4, una vez que la célula se ha repolarizado (posdespolarización tardía). Si estas despolarizaciones alcanzan el potencial umbral pueden generar uno o más potenciales de acción propagados y crear ritmos anormales, que se denominan ritmos desencadenados porque ocurren después de una actividad normal inicial o desencadenante

Las posdespolarizaciones tempranas aparecen en la bradicardia, hipopotasemia, o cuando se prolonga la duración del potencial de acción como sucede en



el síndrome de QT largo, tanto congénito como adquirido que son los responsables de la aparición de taquicardias ventriculares polimorfas. Las posdespolarizaciones tempranas probablemente se deben a la activación de los canales lentos del Ca²⁺ y se suprimen por antiarrítmicos de clase II y IV, acortan la duración del potencial de acción con los de clase IB, aceleran la FC: isoproterenol o un marcapaso o administran sales de Mg²⁺.

Las posdespolarizaciones tardías aparecen cuando aumenta la FC o la concentración de Ca²⁺ intracelular (intoxicación digitalica, catecolaminas, hipercalcemia o isquemia cardíaca). Las posdespolarizaciones tardías probablemente se deben a la activación de una corriente transitoria de entrada de Na (I_{Na}) que es pequeña o no existe en condiciones fisiológicas. Estas posdespolarizaciones se suprimen por antiarrítmicos de clase I, que aumentan el potencial umbral, o por antiarrítmicos de clase II y IV, que reducen la concentración intracelular de Ca²⁺.

Alteraciones de la conducción. Reentrada

La reentrada es el mecanismo de la mayoría de las taquiarritmias supraventriculares y ventriculares. La reentrada anatómica requiere al menos 2 vías de conducción con propiedades electrofisiológicas diferentes: una vía con bloqueo unidireccional en sentido anterógrado y otra vía que debe tener una conducción lenta. El impulso debe bloquearse en sentido anterógrado por una vía y propagarse por la vía alternativa, para alcanzar la zona distal del lugar en que ocurrió el bloqueo, avanzar retrógradamente hacia la zona proximal y reexcitarla si ha recuperado la excitabilidad. La velocidad de conducción alrededor del circuito debe ser lo suficientemente lenta para permitir que cuando el impulso alcance el punto donde se inició la reentrada, este se haya recuperado, pueda ser reexcitado y se inicie una circulación repetitiva del impulso. Estas condiciones pueden propiciarse en presencia de vías accesorias y cicatrices de necrosis cardíaca. Un ejemplo de reentrada sucede en los pacientes con el síndrome de Wolff-Parkinson-White que poseen una vía accesoria de conexión entre las aurículas y los ventrículos. Las reentradas también pueden ocurrir en ausencia de una vía distintiva, definida desde el punto de vista anatómico (reentrada funcional) y se presenta cuando la repolarización no ocurre de forma homogénea en todas las

células lo que permite la recirculación del impulso.

En general, la mayoría de los fármacos que suprimen las reentradas depri-
men la conducción o aumentan la refractariedad, convierten un bloqueo uni-
direccional en bidireccional e impiden así la recirculación del impulso. En la
reentrada funcional el objetivo del tratamiento es hacer más homogénea la du-
ración del potencial de acción, por lo que el método preferido es la prolongación
de la refractariedad, lo que se puede lograr mediante el bloqueo de los canales
de K+. Los antiarrítmicos de la clase IB también pueden hacer más homogénea
la duración del potencial de acción.

BIBLIOGRAFÍA

FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR



www.mawil.us

1. *Lothar Heinemann y Gerd Heuchert. Sistema Cardiovascular.* En: Organización Internacional del Trabajo. Enciclopedia de Salud y Seguridad del Trabajo.
2. Gómez. LA Las enfermedades cardiovasculares: un problema de salud pública y un reto global. Biomédica [Internet]. 2011 Dec [cited 2018 Dec 18] ; 31(4): 469-473. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572011000400001&lng=en
3. Briceño G, Fernández M, Céspedes J. Prevalencia elevada de factores de riesgo cardiovascular en una población pediátrica. Rev Biomédica 2015; 35: 219- 226. Disponible en: <http://www.DOI: 10.7705/biomedica.v35i2.2314>.
4. Organización Panamericana de la Salud. ECUADOR, PERFIL DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES, 2014. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dm/documents/2014/ECUADOR-PERFIL-ECV-2014.pdf>
5. Torres CI, Illera D, Acevedo DE, Cadena M, Meneses LC, Ordoñez PA, Pantoja LN, Pastás M. Riesgo cardiovascular en una población adolescente de Timbío, Colombia. Rev Univ Ind Santander Salud. 2018; 50(1): 59-66. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/suis/v50n1/0121-0807-suis-50-01-00059.pdf>
6. MINSALUD: Ministerio de salud y protección social. Enfermedades cardiovasculares. OPS: Organización Panamericana de la Salud. Las dimensiones económicas de las enfermedades no transmisibles en América Latina y el Caribe. Disponible en: http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/2016/Presentacion_Nacimientos_y_Defunciones_2016.pdf
7. Rubinstein AL, Irazola VE, Calandrelli M, Elorriaga N, Gutierrez L, Lanas F, et al. Multiple cardiometabolic risk factors in the Southern Cone of Latin America: a population-based study in Argentina, Chile, and Uruguay. *Int J Cardiol.* 2015;183:82-8.
8. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gomez E, Castro P, et al. The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:949-58
9. Schargrodsky H, Hernandez-Hernandez R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Silva Aycaguer LC, et al. CARMELA: assessment of cardiovas-

- cular risk in seven Latin American cities. *Am J Med.* 2008 (Citada 2018 Dic 29);121:58-65.
10. Guyton AC., y Hall JE. Musculo cardiaco, el corazón como bomba. Capítulo 9. Tratado de Fisiología Medica. Editorial Interamericana Mc GRAW- HILL España. 1988. ISBN. 84-486-0150-6.
11. Noya Chaveco ME y Moya Gonzalez NL. Enfermedades del sistema Cardiovascular. En: Roca Goderichj. Temas de medicina Interna. Tomo II.Parte VIII. . Capítulo 40. Quinta Edición. Editorial Ciencias medicas, 2017. ISBN: 987-959-313-110-0
12. Furones Mourelle JA. Hipertensión Arterial En: Morón Rodríguez FJ. Farmacología Clinica Capítulo 7. Tomo I. Editorial Ciencias Médicas. La Habana, Cuba. ISBN: 978-959-212-583-4. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/farmacologia_clinica/parte_02_cap07.pdf
13. Alcazar JM^a, Anna Oliveras, Orte Martínez LM^a, Jiménez S, J Segura. Hipertensión arterial esencial. Disponible en: <http://dev.nefro.elsevier.es/es-publicacion-nefroplus-articulo-hypertension-arterial-esencial-XX342164212000442>
14. Roca Goderich R, Smith Smith VV, Paz Presilla. E. y otros. Temas de Medicina Interna. Tomo I. Editorial Ciencias Medicas, La Habana Cuba. Cuarta Edición, 2002. ISBN: 959-7132-82-6.
15. Burnier, N y Burnier HR. Angiotensin II receptor antagonist. Lancet 2000 (citado 2018 dic 29); 355:637-44
16. Peña Fleites C. Cardiopatía isquémica. En: Morón Rodríguez FJ. Farmacología Clinica Capítulo 9. Tomo I. Editorial Ciencias Médicas. La Habana, Cuba. ISBN: 978-959-212-583-4. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/farmacologia_clinica/parte_02_cap09.pdf
17. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res.* 2013;113:646-59.
18. Moron Rodriguez F. Arritmias Cardiaca. Farmacología Clínica. Tomo I Editorial Ciencias médicas, 2010- La Habana, Cuba. ISBN: 978-959-212-582-7
19. Delpón E, Caballero R, Tamargo J. Fármacos antiarrítmicos. En: Manual de arritmias y electrofisiología cardíaca. Pulso Ediciones, S.L.. Barcelona 2010:477-496.

CAPÍTULO VI

FARMACOLOGÍA DEL

APARATO RESPIRATORIO



www.mawil.us



Introducción

El organismo humano requiere oxígeno para que las células puedan realizar sus funciones, es el aparato respiratorio el encargado de tomar el oxígeno (O_2) del medio exterior y expulsar el gas carbónico (CO_2) y mediante la hematosis se produce un intercambio entre el aire alveolar y la sangre de los capilares alveolares. Anatómicamente, el sistema respiratorio incluye todos los órganos que participan en este intercambio gaseoso, donde, además de las vías aéreas conductoras, los sacos alveolares, alvéolos, la caja torácica y los músculos respiratorios, están porciones del encéfalo y del sistema nervioso.

Las vías aéreas conductoras: nariz, boca, faringe, laringe, tráquea, bronquios y bronquiolos terminales, tienen la función principal de conducir el aire, en éstas partes no se produce intercambio gaseoso. La tráquea se divide en dos bronquios principales: el bronquio tronco derecho y el izquierdo. El bronquio principal derecho es más vertical, corto y ancho que el izquierdo, lo que lo convierte prácticamente en la continuación de la tráquea con las consecuencias prácticas que esto tiene (en caso de broncoaspiración el material broncoaspirado tomará este camino con facilidad). Generalmente se divide en los bronquios lobares superior, medio e inferior, en correspondencia con los lóbulos pulmonares y cada uno de ellos, a su vez, en los bronquios segmentarios.



Fig #39: División de los arboles bronquiales, Imagen sin derechos de autor

Los bronquios segmentarios continúan dividiéndose y dan origen a los bronquiolos terminales, que penetran por el vértice de una formación triangular con base hacia la pleura: el lobulillo anatómico o secundario. Dentro de él los bronquiolos terminales dan origen a los bronquiolos respiratorios de primer, segundo y tercer órdenes, los que se continúan con los conductos, sacos alveolares y alvéolos, formaciones cuyas paredes un plexo capilar abundante. Esta formación pulmonar depende de un bronquiolos respiratorio, Miller la denominó lobulillo primario (ácino) (Fig.1) y constituye la unidad funcional del pulmón, sitio donde realmente se produce el intercambio gaseoso.

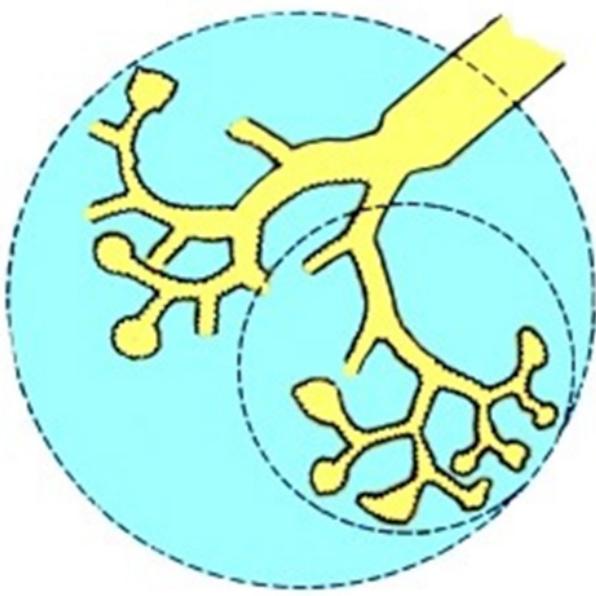


Fig #39: Acinos pulmonares y no presentan cartílagos. Imagen sin derechos de autor.

De ácinos se forman los lobulillos, un grupo de éstos constituyen los segmentos, la unión de los segmentos forma los lóbulos (tres en el pulmón derecho y dos en el izquierdo) y éstos a su vez, los pulmones.

A medida que avanzan las vías respiratorias, tanto el cartílago, los músculos como el epitelio, se van afinando. Los bronquiolos por su parte, no sobrepasan los 0,8 mm de diámetro.

A partir de los bronquiolos respiratorios comienzan a aparecer los alvéolos, los cuales se van haciendo más abundantes hacia los conductos y sacos alveo-

lares; éstas últimas estructuras no son visibles a simple vista. Los tabiques interalveolares separan los alvéolos contiguos y tienen unos orificios denominados poros de Khon, de 10 mm de diámetro aproximadamente, por los que pasan partículas extrañas llegadas a la cavidad alveolar procedentes de los bronquiolos.

Estos poros sirven de vías de diseminación o transporte de trasudados, exudados, microrganismos, células, etc., y como medios de ventilación colateral. Existen también las llamadas comunicaciones broncoalveolares de Lambert, que pueden transportar el aire alveolar a un bronquio obstruido. La extensión de los conductos respiratorios abarca desde la porción intratorácica de la tráquea hasta los mismos alvéolos, sin embargo, el principal intercambio de volumen gaseoso no ocurre en ellos sino en el conducto central del saco alveolar, en cuyo contorno se disponen los alvéolos.

Fisiología pulmonar. Los movimientos respiratorios se producen de 16 a 20 veces por minuto en el adulto, siendo la espiración más larga que la inspiración; para poder llevar a cabo estos movimientos, el tórax tiene dos sistemas en su conformación: el esqueleto y la musculatura torácica por un lado y, por el otro, los pulmones; ambos ejecutan dos movimientos opuestos, la pared tira hacia afuera, hacia la expansión y el pulmón hacia adentro, hacia el colapso y un menor volumen. Ambos sistemas están unidos y equilibrados por la cavidad pleural, donde se mantiene una presión negativa o presión Donders, que existe en reposo y aumenta durante la inspiración.

La masa de aire movilizada por la ventilación se distribuye en dos partes, el espacio muerto o zona donde no hay intercambio gaseoso y el espacio de intercambio, constituido por los alvéolos y bronquiolos respiratorios. El primero está conformado por la nasofaringe, laringe, tráquea y bronquios hasta los bronquiolos terminales; en esta porción del aparato respiratorio el aire se calienta, humedece y depura de partículas extrañas en él suspendidas. El segundo, es una membrana difusiva donde se verifica el intercambio o la difusión de los gases.

La función primaria del pulmón sin dudas es la hematosis; los procesos básicos que contribuyen a la captación de O₂ y eliminación de CO₂ son: ventilación, difusión, flujo sanguíneo y control de la respiración¹.



Enfermedades más frecuentes

1. Asma Bronquial

Concepto. El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas de origen no bien precisado. Están involucradas diferentes células inflamatorias como mastocitos, eosinófilos, macrófagos, linfocitos, etc. En algunos individuos, esta inflamación produce obstrucción intermitente y variable de las vías aéreas, como: disnea, tos e incremento de las secreciones mucosas, casi siempre reversible, a veces espontáneamente, y la mayoría por tratamiento, generalmente se encuentra asociada a una hiperreactividad bronquial a diferentes estímulos.

El desarrollo del asma depende de la interacción de múltiples factores, tanto los que predisponen al padecimiento, como a la aparición de los síntomas. Se aceptan factores genéticos, contaminantes ambientales, enfermedades virales, el humo de tabaco, el bajo peso al nacer, el polvo de casa: ácaros y hongos; condiciones meteorológicas adversas, tales como, grado de humedad, presión y temperatura ambiental, medicamentos (ASA), aditivos de ciertos alimentos y se han mencionados, como posibles factores, hasta el contenido de sal de la dieta y la época del año en que se nace.

Por otro lado, hay que indicar que el asma en ocasiones tiene como patogenia un proceso alérgico, estando entonces asociados directamente con la inmunoglobulina E, la cual mediaría la degranulación de los mastocitos y el acumulo de eosinófilos y linfocitos Th2. Se requiere que exista una predisposición para sufrir la enfermedad y luego la acción de otros factores que desencadenen los síntomas.

Constituye un importante problema de salud mundial con una morbilidad en aumento en los últimos años. Se reporta que afecta entre 5 y 7 % de la población en EE.UU. y Europa, regiones del mundo como Nueva Zelanda, han reportado prevalencias hasta de 14 %, los españoles plantean que es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia, entre 5 y 14 % de su población menor que 44 años padece la enfermedad. En Cuba, la prevalencia del asma es de 8,6 % en

adultos y de 14 % en menores que 15 años.

Los datos no abundan en países del tercer mundo de África, Asia y América Latina, pero a pesar de las diferencias en los cuadros de salud, con respecto a las regiones antes mencionadas, es una enfermedad relativamente frecuente.

Fisiopatología

El estrechamiento de los bronquios, lo que se conoce como broncoconstricción, es una de las características fundamentales del asma bronquial; uno de los factores que produce el estrechamiento de los bronquios (véase figura 40) es la contracción del músculo de las paredes bronquiales.

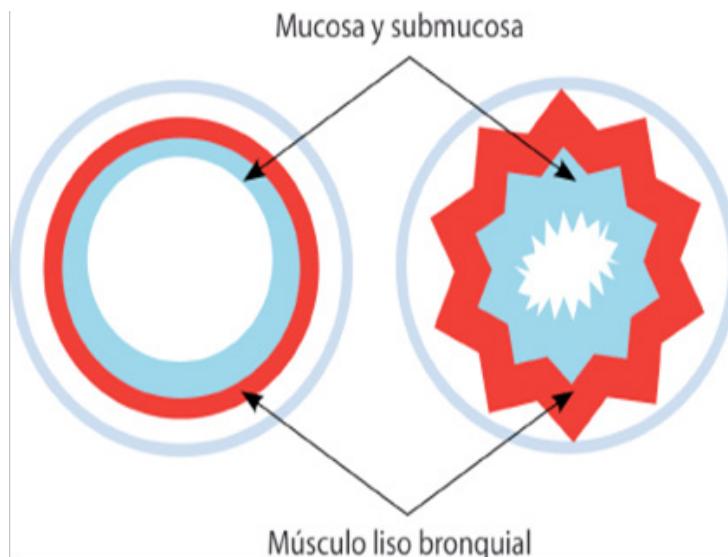


Fig #40: Esquema de la luz en un bronquio normal (izquierda) y el bronquio de un sujeto asmático (derecha). En rojo el músculo liso bronquial, aumentado de tamaño (hipertrofiado) y contraído, lo que favorece el estrechamiento de la luz bronquial Tomada de <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000141.html>

El porqué de la inflamación no está muy claro; se sabe que la interacción de un alérgeno con su IgE específica, en la superficie de un mastocito, resulta en la activación de este y la liberación de diversas sustancias con acción inflamatoria (fig 40).

De forma inmediata se liberarán sustancias preformadas y contenidas en grá-



nulos intracelulares como histamina, FNT, proteasas y heparina, en pocos minutos aparecen y son liberadas sustancias derivadas de lípidos de la membrana como prostaglandinas y leucotrienos (B4, C4 y D4) y el factor de agregación plaquetario (FAP); después de algunas horas harán su aparición las IL (1, 3, 4, 5, 6 y 8) y más FNT. Como resultado de la liberación de todas estas sustancias, hay vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular y de la migración celular; estas células inflamatorias más claramente asociadas con el asma son los mastocitos, en los primeros estadios del ataque asmático; los neutrófilos, los macrófagos y los eosinófilos, en las fases tardías del ataque asmático y los linfocitos-T, en el asma crónico. También hay evidencia de que los basófilos, los monocitos, las plaquetas y las células endoteliales, juegan un papel en la inflamación asmática; en general, estas células liberarán también sus propios mediadores que incrementan la respuesta inflamatoria.

La inflamación en el paciente asmático se caracteriza por una hiperreactividad bronquial dada por sensibilidad aumentada a diversos estímulos como olores fuertes, el aire frío, sustancias químicas, etc., que la diferencia de la inflamación que aparece en otras situaciones.

- **Fármacos utilizados en la terapéutica del asma bronquial.**

1. Broncodilatadores:
 - b. Agonistas beta-2 (salbutamol, terbutalina y salmeterol).
 3. Xantinas (teofilina).
 4. Anticolinérgicos (bromuro de ipratropio).
2. Antiinflamatorios:
 - a. Cromoglicato de sodio.
 - b. Nedocromil.
 - c. Glucocorticoides inhalados y sistémicos (vía oral e intravenosa.)
 - d. Antagonistas de los leucotrienos (zileuton y montelukast).

La vía de administración de elección en pacientes asmáticos es la inhalatoria con el uso de aerosoles, pues resulta de una aplicación local de medicamentos en los pulmones. El medicamento alcanza concentraciones altas en los pulmones, con poca concentración sistémica, lo que disminuye la posible aparición de

RAM general. Más de 90 % de los pacientes asmáticos pueden ser tratados con aerosoles solamente (Figura 41).



Fig #41: Vía inhalatoria. Imagen sin derecho de autor

Características de esta vía

- **Tamaño de la partícula.** Este es un factor de extrema importancia para la administración de fármacos por esta vía. Las partículas mayores de 10 mc tienden a depositarse en la cavidad bucal y en las paredes de la faringe, no alcanzando las vías aéreas inferiores. Las muy pequeñas, menores que 0,5 mc, llegan hasta los alvéolos pero son exhaladas en el aire espirado sin depositarse. El tamaño ideal para ser inhaladas y que alcancen y se depositen en pulmón, bronquiolos y vías aéreas menores es de 1 a 5 mc.
- **Tipo y diseño del dispositivo para la inhalación.** Los dispositivos disponibles son los inhaladores de dosis fijas y los nebulizadores; los nebulizadores se prefieren cuando los pacientes tienen poca capacidad inspiratoria, como es el caso de las exacerbaciones graves (ataques severos y estado de mal asmático).
- **Frecuencia respiratoria y apnea.** Se recomienda inspirar en forma profunda y lenta y retener el aliento durante 5 o 10 s. Si el paciente tiene una dificultad respiratoria importante y poco entrenamiento, siempre no alcanza a realizarla de forma que el medicamento llegue en las cantidades necesarias al árbol bronquial.



El tratamiento de esta enfermedad estar dada por la clasificación de la misma según la frecuencia, intensidad de los síntomas y grado de afectación de la función pulmonar. Así tenemos:

- **Asma intermitente:** Uso de agonistas beta-2 inhalados de corta duración.
- **Asma persistente ligera:** Agonistas beta-2 inhalados de corta duración, Uso regular de corticoides inhalados (beclometasona).

Los antagonistas de los leucotrienos pueden ser una alternativa.

Asma persistente moderada: Agonistas beta-2 inhalados de corta duración. Uso regular de corticoides inhalados en dosis altas (beclometasona). También pudiera ser, corticoides inhalados en dosis bajas y añadir un agonista inhalado beta-2 de larga duración.

Asma persistente grave. Corticoides inhalados en dosis altas y broncodilatadores de larga duración.

Se puede emplear teofilina (liberación sostenida) y pueden ser necesarios corticoides orales.

A continuación, describiremos estos fármacos:

1. Broncodilatadores
 - b. Agonistas beta 2 adrenérgicos
 - c. Metilxantinas
 - d. Anticolinérgicos
 - e. Nuevos broncodilatadores
 - f. Los agonistas betaadrenérgicos de uso clínico en el asma bronquial y la EPOC son:
 - Adrenalina.
 - Isoprenalina.
 - Salbutamol.
 - Terbutalina.
 - Salmeterol

Los agonistas betaadrenérgicos pueden ser; no selectivos, es decir, estimulan los receptores alfa, beta1 y beta-2 (adrenalina) o beta-1 y beta-2 (isoproterenol) o selectivos como el salbutamol, terbutalina, salmeterol y otros, que solo actúan sobre los receptores beta-2, siempre que no se superen las dosis terapéuticas. Los primeros son los más antiguos y hoy día están prácticamente en desuso; la adrenalina, el isoproterenol y fenoterol no se recomiendan en la actualidad; debido a las epidemias de muerte por asma ocurridas en diferentes países durante los años 60,70 y 80 del pasado siglo, que fueron achacadas directa o indirectamente a la toma continuada de simpaticomiméticos de acción corta tal manera que el empleo de éstos quedó reservado desde entonces para situaciones de rescate. La discontinuidad de su uso es, en primer lugar, por los efectos colaterales, especialmente cardiovasculares, derivados de la falta de especificidad y además, por la escasa duración del efecto, debido a sus características farmacocinéticas, como se explicó en el capítulo 4.⁵⁻⁸

Todos los agonistas de los receptores betaadrenérgicos provocan relajación de la musculatura lisa bronquial y por lo tanto, broncodilatación. La adrenalina (descrita su origen y características farmacológicas en el capítulo 5) se emplea por vía s.c. en personas jóvenes sin trastornos cardiovasculares, o que por algún motivo no puedan recibir los agonistas específicos por aerosol. Los agonistas beta-2 específicos como el salbutamol y la terbutalina tienen eficacia inmediata en un ataque agudo y/o grave de asma.

Los agonistas selectivos de los receptores beta-2 se pueden clasificar atendiendo a la duración de su acción en:

1. Agonistas beta-2 de corta duración: el salbutamol y la terbutalina que tienen un inicio de acción rápido (pocos minutos), con un efecto máximo alrededor de los 30 min y una duración entre 4 y 6 h.
2. Agonistas beta-2 específicos de larga duración: el salmeterol que se administra por inhalación, posee un inicio de acción lento y una duración de 12 h. No es útil para el tratamiento del broncospasmo agudo; a diferencia de los de corta duración se emplea de forma regular (2 bocanadas/2 veces al día).



Acciones farmacológicas de los agonistas b2 adrenérgicos

Son útiles en el tratamiento del asma bronquial, porque:

1. Producen relajación de la fibra lisa bronquial, por estímulo de los receptores beta-2 del músculo liso bronquial y provocan broncodilatación; se comportan como un antagonista del calcio fisiológico. La relajación se produce independientemente del espasmógeno actuante.
2. Inhiben la liberación de mediadores de la inflamación desde las células cebadas (FNT e histamina).
3. Incrementan la actividad mucociliar y favorecen la excreción del mucus

b. Metilxantinas

Las 3 metilxantinas de uso humano son la cafeína, la teobromina y la teofilina. La cafeína y la teofilina son constituyentes del café y el té, bebidas de consumo social frecuente en la población y la teobromina de la coca. Las bebidas con sabor a cola casi siempre contienen cantidades importantes de cafeína. La xantina que ha tenido uso clínico es la teofilina que se emplea en medicina combinada con la etilendiamina para incrementar su solubilidad y se conoce como aminofilina.

Haciendo una breve historia, hace más de 200 años William Withering recomendaba ingerir una taza de café fuerte para aliviar los síntomas agudos del asma. Hoy día ha disminuido considerablemente la importancia de la teofilina en el tratamiento del asma bronquial quedando relegada a medicamento de segunda línea por sus características farmacocinéticas.

Acciones farmacológicas de la teofilina

- Relaja el músculo liso bronquial. Esta acción más débil y de inicio más lento que la de los agonistas beta₂ inhalados.
- Disminuye liberación de mediadores desde las células cebadas y eosinófilos sensibilizados.
- Puede disminuir la respuesta de la fase tardía en el asma bronquial pero

- no la hiperreactividad de esta; incrementa la actividad mucociliar;
- Puede disminuir los requerimientos de corticoides orales en pacientes con asma persistente corticoide dependiente.
- Mejora la contractilidad del diafragma y la fatiga diafragmática en seres humanos, especialmente en pacientes con EPOC y en estado de mal asmático.

En general todas las xantinas estimulan el SNC, el músculo cardíaco y el estriado en general, tienen una acción diurética débil y relajan el músculo liso especialmente el de los bronquios y producen broncodilatación (esta acción es clínicamente válida solo para la teofilina).

c. Anticolinérgicos

Desde hace muchos años los anticolinérgicos se han empleado en el tratamiento del asma bronquial; uno de los inconvenientes principales para el uso de ellos en el tratamiento del asma, radicaba en los efectos colaterales y la vía de administración de los preparados disponibles.

En la década de los años 70 a 80 del siglo XX surgió el bromuro de ipratropio (BI), un fármaco con acción anticolinérgica y que se puede administrar por vía inhalatoria. Es un derivado cuaternario de la n-isopropil-atropina; es un antagonista inespecífico de los receptores muscarínicos (M).

Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Bloquea los receptores M3 localizados en el músculo liso bronquial provocando broncodilatación, disminuye la secreción de mucus e incrementa la actividad mucociliar; estas acciones son menos potentes que las de los agonistas beta-2 específicos. No tiene acción en la fase tardía del asma, lo que carece de acción específicos antiinflamatoria, tampoco disminuye la hiperreactividad bronquial, tampoco tiene acción antiinflamatoria porque no actúa en la fase tardía. Se ha señalado una acción sinérgica con los agonistas beta-2 que puede tener utilidad clínica incrementando el efecto y prolongación de la acción, en los ataques ligeros, moderados o severos de asma bronquial y en pacientes con EPOC. Su principal uso médico es en el tratamiento de esta patología y en pa-



cientes asmáticos que no respondan a los agonistas beta-2, es decir es un medicamento de segunda línea en el asma bronquial.

b. Nuevos fármacos para el asma y la EPOC

Los inhibidores selectivos fosfodiesterasa 4 (PDE4) denominados de “segunda generación” son: el cilomilast y el roflumilast que integran una familia de enzimas que catalizan la hidrólisis de la función diéster fosfato de los segundos mensajeros AMPc y GMPc para dar lugar al 5'-AMPc y 5'-GMPc que son inactivos. Los isoenzimas de la PDE contienen en su estructura tres dominios funcionales y en la actualidad, se han descrito hasta once clases de isoenzimas (PDE1 a PDE11), cada una codificada por genes independientes, aunque existen isoformas dentro de cada una de las familias derivadas de los correspondientes isogenes.

Frente a la nomenclatura inicial en números romanos, en la actualidad se ha impuesto la utilización de números arábigos.

La presencia y distribución de las diferentes isoenzimas de la PDE en el músculo liso de las vías aéreas humanas varía ligeramente según el tejido considerado: en el tejido bronquial encontramos isoenzimas de la PDE tipo 1, 3, 4 y 5, mientras que en el tejido traqueal se han encontrado las isoenzimas 1 α , 1 β , 2, 3, 4 y 5.⁹

Nuevos corticoides y sus isómeros activos

Dada la importancia de la corticoterapia inhalada en el tratamiento del asma, la posible mejora de los esteroides inhalados es importante, una posibilidad es la utilización de enantiómeros puros en lugar de la forma racémica, donde el isómero 22R de budesonida tiene una actividad antiinflamatoria superior y presenta un mayor grado de biotransformación que el isómero 22S y la otra posibilidad interesante es el diseño de esteroides, con actividad preferente ‘trans-represora’ sobre la ‘transactivadora’, como ocurre en el compuesto RU24858, cuya actividad terapéutica sería consecuencia de la inactivación de determinados genes, mientras que los efectos adversos estarían producidos por la activa-

ción de otros genes.

- **Agonistas de canales de potasio (KATP) broncoselectivos:** Estos fármacos han demostrado actividad antihiperreactividad de las vías aéreas en diversos modelos experimentales; nuevas investigaciones están realizándose con una nueva generación de fármacos broncoselectivos y con mayor ventana terapéutica, ejemplo: SDZ217-744 pero su efectividad clínica está por demostrar.
- **Antimuscarínicos selectivos (M3):** Aunque la actividad de los antimuscarínicos es más valorada en el contexto de la EPOC, su papel en asma es también reconocido. Actualmente, se utilizan antagonistas no selectivos (anti-M_{1,M_{2,M₃}}), investigándose antagonistas de larga duración de acción como tiotropio para una actividad mantenida durante 24 h para asma nocturno, el tiotropio no es un antagonista selectivo pero se disocia rápidamente de los receptores M₂ y lentamente de los M_{1/M₃} (selectividad cinética más que farmacodinámica). Se está diseñando la posible incorporación de antagonistas selectivos M₃.

Fármacos que actúan sobre receptores de adenosina

Se ha demostrado un papel diverso para receptores A_{2B} y A₃ en la patofisiología del asma, y en consecuencia, los antagonistas selectivos A_{2B} y agonistas A₃ podrían constituir alternativas potenciales al uso de teofilina.

- **Estrategias inhibidoras de citoquinas:** Las células y mediadores que están implicados en la patogenia del asma y la EPOC son excelentes dianas para los anticuerpos monoclonales. Recordar que el asma como enfermedad inflamatoria pulmonar crónica está regulada por los linfocitos T, subpoblación CD4, subtipo Th2 (produciendo IL-4, IL5, IL-6, IL-9, IL-10 y IL-13). Por ello, actuando directamente sobre los linfocitos T o los productos liberados por ellos se puede obtener un control del asma.

Se han propuesto e investigadas las siguientes aproximaciones:

1. Depleción de los linfocitos T activados a través de sus marcadores es-



- pecífico.
2. Inhibición de la respuesta de los linfocitos T activados por bloqueo de su maquinaria de activación.
 3. Activación de linfocitos T reguladores que supriman a los linfocitos T patogénicos.

En resumen, al menos dos efectos terapéuticamente beneficiosos podrían, potencialmente, resultar de la inhibición de la actividad fosfodiesterasa y la consecuente elevación en las concentraciones intracelulares de AMPc o GMPC en células clave implicadas en la patología del asma: el efecto broncodilatador y el antiinflamatorio¹⁰⁻¹².

2. Antiinflamatorios.

Entre los fármacos ubicados en este grupo, se encuentran:

1. Cromoglicato de sodio.
2. Nedocromil.
3. Glucocorticoides inhalados y sistémicos
4. Antagonistas de los leucotrienos (zileuton y montelukast).

El Cromoglicato de sodio y nedocromil

El primero se sintetizó en 1965 a partir de una cromona obtenida de la Ammi visnaga, planta empleada por los antiguos egipcios por sus propiedades espasmolíticas. De forma puramente accidental se probó y se demostró su eficacia en humanos con asma bronquial sin que se realizara un estudio previo en animales.

La eficacia del cromoglicato hoy día se discute y la OMS valora su retirada del listado de medicamentos esenciales.²

Acciones y mecanismo de acción. El cromoglicato de sodio y el nedocromil (compuesto relacionado) no tienen acción broncodilatadora.

Si se administran profilácticamente pueden reducir tanto la fase temprana como la tardía de la respuesta asmática. Disminuyen la hiperreactividad bronquial. Son efectivos en el asma inducida por ejercicio, por agentes irritantes

(sustancias químicas, contaminantes ambientales, etc.) y por antígenos. Una tercera parte de los asmáticos no responden al tratamiento con estos fármacos, pero es imposible predecir quiénes se beneficiarán. Se conoce que los niños y los jóvenes menores de 20 años responden mejor al tratamiento. Se necesitan 6-8 semanas para obtener una buena respuesta, luego no se debe desistir su uso hasta que transcurra este tiempo. Su indicación es en la prevención de los síntomas (profiláctico). El mecanismo de acción no se conoce bien.

Glucocorticoides

Los corticoides o de forma más académica, glucocorticosteroides, incluyen, por una parte, una serie de hormonas esteroideas producidas de forma natural en la corteza de las glándulas suprarrenales y, por otra, los derivados sintéticos que se consiguen modificando su estructura química básica.

Se fabrican estos corticoides naturales se en la corteza de las glándulas suprarrenales a partir del colesterol, mediante la acción coordinada de varias enzimas. Su producción está regulada por otra hormona sintetizada en la hipófisis y que se denomina hormona adrenocorticotropa (ACTH), la cual, a su vez, está regulada por otra hormona segregada en el hipotálamo, denominada hormona liberadora de corticotropina (CRH), dando lugar de esta forma al eje funcional conocido como eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales.(Figura 5)

Se emplean en el tratamiento del asma bronquial desde comienzos de la década de los años 50 del siglo XX. El incremento de los conocimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad y el surgimiento de preparados que se pueden administrar por vía inhalatoria y poco absorbibles, los colocaron desde 1990 en la primera línea del tratamiento del asma.

Los glucocorticoides inhalados se emplean en el tratamiento profiláctico en el asma ligera a moderada y los sistémicos para las exacerbaciones agudas y en el asma intensa crónica.

La secreción de corticoides naturales en las glándulas suprarrenales está regulada por otras hormonas segregadas en el hipotálamo y en la hipófisis, for-

mando así un eje funcional. Figura 5

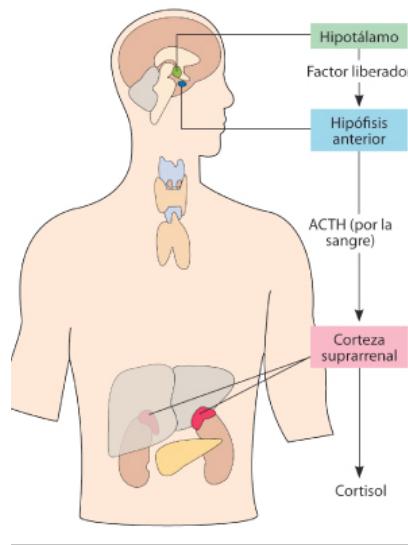


Fig #42: Regulación de la secreción de corticoides. Imagen sin derecho de autor

La importancia de los corticoides, desde el punto de vista farmacológico, deriva tanto de los potentes efectos antiinflamatorio e inmunosupresor que poseen, como de los diversos efectos secundarios que pueden suscitar.¹³

Acciones de los glucocorticoides en el ataque agudo de asma bronquial

Se puede decir que un ataque agudo de asma es aquel en el que los síntomas empeoran rápidamente, existe peligro potencial para la vida y no mejora después de administrar 2 dosis de agonistas beta-2 en aerosol y/o broncodilatadores i.v. Existen variables clínicas más precisas para su definición que pueden encontrarse en un tratado de medicina interna. Hoy día se dice que todo paciente en ataque agudo de asma debe ser tratado con glucocorticoides sistémicos. Se señala que la incorporación tardía de estos, en el tratamiento de los pacientes, es una de las principales causas del incremento de la mortalidad por asma en el mundo, en los últimos años.

La eficacia de los glucocorticoides en el asma dependerá de:

1. Las dosis diarias y de la frecuencia de administración.

2. De la técnica inhalatoria (solo en uso profiláctico).
3. Del tiempo de tratamiento.

Son capaces de:

- a. Acelerar la mejoría de la función pulmonar.
- b. Disminuir la necesidad de hospitalización la duración de esta.
- c. Disminuir las recaídas.

Glucocorticoides en el tratamiento a largo plazo del asma

En los pasados años 70 surgió un grupo de glucocorticoides que se podían administrar por vía inhalatoria y que a su vez, eran pobemente absorbidos por el TGI o la mucosa bronquial. Estas características permiten realizar una acción antiinflamatoria tópica a nivel broncopulmonar con mínimos efectos adversos sistémicos.

Acciones farmacológicas

Son las mismas que cuando se administran por vía sistémica. En tratamientos prolongados, son capaces de disminuir la hiperreactividad bronquial. En algunos pacientes con tratamientos muy prolongados, disminuyen no solo la respuesta de la fase tardía, como está descrito para todos, sino también la temprana (asma alérgica e inducida por ejercicios), al inhibir la síntesis de IL-3 que regula la producción de mastocitos.

Modificadores de los leucotrienos

Los leucotrienos son productos del metabolismo del ácido araquidónico que favorecen la migración celular, la producción de mucus, de edema y causan broncoconstricción. Los fármacos representativos de su antagonismo están, el montelukast, el zafirlukast y el zileuton.

Aunque todavía no se ha establecido bien su importancia en el tratamiento del asma bronquial, son fármacos por ahora para el control a largo plazo y la prevención de los síntomas en pacientes mayores de 12 años (más de 6 años



para el montelukast) con asma leve o moderada. Son todos fármacos para administración oral y no se recomiendan en el tratamiento agudo. Hoy día resultan más caros que el resto de las alternativas. El zafirlukast puede prevenir el asma inducida por aspirina u antígenos y el broncospasmo por ejercicio. Su acción broncodilatadora es solo 1/3 de la del salbutamol. Puede tener acción aditiva con este. Aparecen algunas interacciones medicamentosas mediadas por las enzimas del citocromo P-450. El zileuton inhibe la producción de leucotrienos LTC-4, LTD-4 (potentes broncoconstrictores) y del LTB-4 que favorece la migración de leucocitos en la mucosa bronquial. Impide el desarrollo del broncospasmo producido por antígenos y por el ejercicio e inhibe o disminuye la fase tardía inflamatoria del asma. Es poco potente, tiene un $t_{1/2}$ corto y necesita altas dosis 3 o 4 veces al día. Puede ocasionar incremento de las transaminasas (TGO y TGP) dependiente de la dosis².

2- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad prevenible y tratable, que se caracteriza esencialmente por una limitación crónica al flujo aéreo poco reversible y asociada principalmente al humo del tabaco. Supone un problema de salud pública de gran magnitud, siendo la cuarta causa de muerte en el mundo. Se trata de una enfermedad muy prevalente, con un importantísimo consumo de recursos y con un aumento previsible de su incidencia en un futuro inmediato.

Se la conoce como la enfermedad “verdugo de los fumadores”, ya que tiene casi un solo causante: el tabaquismo. Conceptualizada por esta causa por otros autores como una patología con limitación al flujo aéreo de las vías respiratorias producto de anormalidades causadas por la exposición a gases nocivos de los cuales el más frecuente es el humo del tabaco”.¹⁴

La EPOC es una enfermedad caracterizada por la destrucción de bronquiolos y alveolos, por lo tanto no puede curarse, pero sí puede tratarse. Lo más importante es dejar de fumar ya que mejora radicalmente la evolución de la enfermedad. En los enfermos de EPOC que continúan fumando, la función pulmonar deteriora aproximadamente al doble de velocidad que entre las personas con

EPOC que no fuman.

Situación mundial

En 2004 la EPOC se estableció como la cuarta causa de mortalidad global, responsable de 5,4 millones de defunciones anuales, para el 2030 se espera que cause 8,3 millones de muertes que representa el 10% de la mortalidad general en el mundo, estas muertes ocurren en la región del pacífico oriental, principalmente en China y en el Sudeste de Asia, principalmente la India. Aproximadamente un 90% de las muertes por EPOC se producen en países de bajos y medianos ingresos.

En Europa, la prevalencia, varía entre el 2,1% y el 26,1%, dependiendo del país y los diferentes métodos utilizados para estimar la prevalencia en términos de definición, de escalas de gravedad y de grupos de población.¹⁵

En el Reino Unido, la prevalencia diagnosticada es de 1,5% de la población en los años 2007/08 (1), aunque se estima que habría más de 3 millones de personas con la enfermedad (2). Esto ha llegado a ser en Estados Unidos, cercano al 50%.

En Italia, un estudio descriptivo, basado en registros hospitalarios, estimó una prevalencia de 3,6% en la población adulta. El estudio PLATINO, de colaboración entre 5 países de Latinoamérica, mostró en Santiago de Chile, en adultos mayores de 40 años, una prevalencia de EPOC de 16,9% (IC 95%:14,7–19,1)¹⁶

En México es frecuente en las personas mayores de 40 años estimándose que afecta a 7.9 por ciento de la población.

Informa la OMS, que siete de cada diez casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (71%) en personas de más de 30 años en las Américas son a causa del humo del tabaco. A nivel mundial, se estima que este conjunto de enfermedades pulmonares crónicas mata a una persona cada 10 segundos (3 millones de pacientes cada año) y que para 2030 será la tercera causa más im-



portante de mortalidad

Continúa informando esta organización que Casi 3 mil millones de personas en todo el mundo utilizan la biomasa y el carbón como principal fuente de energía. En estas comunidades, la contaminación del aire en locales cerrados es responsable de una fracción mayor de riesgo de EPOC que el tabaquismo o la contaminación del aire exterior.

En Colombia en el 2005 se determinó la prevalencia de EPOC en 8.9% en mayores de 40 años, lo que significa un verdadero problema de salud pública. En el estudio realizado se estableció que el cigarrillo es el principal condicionante de la enfermedad y que la exposición al humo de leña no está muy distante en su capacidad de generarla, tanto en mujeres como en hombres.

Los datos mostraron que a nivel nacional 9 de cada 100 personas mayores de 40 años tenía EPOC, porcentaje que se distribuyó en 8,5% en Bogotá, 6,2% en Barranquilla, 7,9% en Bucaramanga, 8,5% en Cali y 13,5% en Medellín, para un total de 1'033.394 pacientes con EPOC¹⁷.

En las Américas, los países con grandes poblaciones rurales tienden a depender en mayor medida de la quema de combustibles sucios, como la quema de biomasa o del carbón. Haití, Guatemala, Honduras, Paraguay y Nicaragua tienen más del 50% de su población dependiente del uso de combustibles sucios como su principal fuente de energía, y en Guatemala, el 30% de los habitantes urbanos aún cocinan con fuego de leña, mientras el 76,5% de las zonas urbanas de Haití continúa cocinando con carbón vegetal, según datos del Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo y la OMS de 2009. Sin embargo, también en países más desarrollados existe un porcentaje de la población sin acceso a combustibles limpios, como son los 16 millones de personas en México (14,9% de la población), y los casi 13 millones de personas en Brasil (6,7% de la población).¹⁵⁻¹⁸

A partir de esta problemática de salud se ha establecido por la ONU el Día Mundial de la EPOC organizado por la Iniciativa Mundial contra la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) para promover en todo el mundo

una más profunda comprensión de la enfermedad y una mejor atención a los pacientes.

Clasificación

Tradicionalmente se ha utilizado una clasificación, expresándose el VEF1 en porcentaje del valor teórico o de referencia, ya que es el indicador más útil del nivel de gravedad y el mejor indicador de la obstrucción al flujo aéreo.

Una clasificación muy difundida es la que propuso la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD), relacionando la gravedad y pronóstico vital con respecto a la determinación del VEF1: mientras más bajo este flujo, más grave la EPOC; proponiendo nuevo sistema de clasificación al igual que la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) al considerar que no todos los pacientes con un mismo grado de obstrucción no tienen la misma sintomatología ni el mismo pronóstico, ni necesitan el mismo tratamiento. Aspectos como los síntomas y la frecuencia de exacerbaciones deben ser tenidos en cuenta. Así, la guía GOLD 2011, además del grado de obstrucción (FEV1), que clasifica la EPOC en los estadios GOLD 1, 2, 3 y 4: obstrucción leve, moderada, grave y muy grave, respectivamente) tiene en cuenta los síntomas y el riesgo de exacerbaciones. A partir de estos tres parámetros, clasifica a los pacientes con EPOC en 4 grupos y recomienda un tratamiento escalonado diferente para cada grupo.(Ver tabla 1)

- A: GOLD 1-2, y/o 0-1 exacerbación/año y pocos síntomas (grados 0-1 en la escala de disnea modificada del Medical Research Council –mMRC-).
- B: GOLD 1-2, y/o 0-1 exacerbación/año y más síntomas (mMRC ≥ 2).
- C: GOLD 3-4, y/o ≥ 2 exacerbaciones/año y pocos síntomas (mMRC 0-1).
- D: GOLD 3-4 y/o ≥ 2 exacerbaciones/año y más síntomas (mMRC ≥ 2)^{11,18-22}.

Por su parte, la guía GesEPOC propone un nuevo enfoque basado en cuatro fenotipos clínicos, que determinarían un tratamiento diferenciado. Se define



como fenotipo de la EPOC a “aquellos atributos de la enfermedad que, solos o combinados, describen las diferencias entre pacientes con EPOC, en relación con parámetros que tienen significado clínico (síntomas, exacerbaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad, o muerte)”.¹⁰⁻¹³

Los fenotipos clínicos según GesEPOC son:

- Tipo A: EPOC no agudizador con enfisema o bronquitis crónica.
- Tipo B: EPOC mixto con asma, tenga o no agudizaciones frecuentes.
- Tipo C: EPOC agudizador con enfisema.
- Tipo D: EPOC agudizador con bronquitis crónica.

Tratamiento farmacológico

En la EPOC, ningún tratamiento farmacológico ha demostrado de manera concluyente modificar la progresión de la enfermedad, pero sí puede aliviar los síntomas, reducir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones y hospitalizaciones y mejorar la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida⁸.

Los medicamentos disponibles para su tratamiento son los mismos que los empleados para el tratamiento del asma y se emplean, al igual en esta, siguiendo una estrategia escalonada, que tiene en cuenta la gravedad del paciente, siendo de la siguiente forma:

- Síntomas ligeros continuos: Agonistas β_2 adrenérgicos de corta duración o bromuro de ipratropio a demanda.
- Síntomas ligeros o moderados persistentes: Uso regular del broncodilatador (bromuro de ipratropio inhalado y/o agonistas beta-2 de corta duración inhalados) Si la prueba con corticoides es positiva se pueden administrar corticoides inhalados.

Enfermedad grave: Se puede elegir teofilina de liberación sostenida y como alternativa, el uso de los agonistas beta-2 inhalados de larga duración. Cuando los síntomas no mejoran se puede hacer un ciclo corto con corticoides orales.

Los broncodilatadores reducen el atrapamiento aéreo, el grado de disnea y

mejoran la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida incluso si no se observa mejora en la espirometría^{7,8}. Por tanto, su efectividad no se debe evaluar únicamente por la mejoría en el grado de obstrucción (FEV1).

Otros fármacos también son empleados, pero con indicaciones específicas en determinadas situaciones, como los antibióticos y controvertidos en otros casos con los mucolíticos, no se recomienda el uso de cromoglicato de sodio ni de agonistas beta-2 orales y tampoco los antagonistas de los leucotrienos pues no se dispone de información al respecto.

BIBLIOGRAFÍA FARMACOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO



www.mawil.us

1. Roca Goderich R. Temas de medicina Interna. Tomo I. Editorial Ciencias Medicas. Quinta Ediciòn.La Habana, Cuba.2017
2. Guyton A y Hall JE. Principios físicos del intercambio gaseoso; difusión de oxígeno y el dióxido de carbono a través de la membrana respiratoria. Tratado de Fisiología Medica. Tomo II Capítulo 39. Editorial interamericana-Mc Graw-Hill de España.SA. 2006
3. Consuelo Fernández Rodríguez y Ramón Vives Conesa. Los broncodilatadores. En: Fundación BBVA. Libro de las enfermedades alérgicas. Primera edición, 2012.Editorial Nerea SA. Bilbao, España: ISBN: 978-84-92937-15-8. Disponible en: <https://www.fbbva.es/microsite/alergiasf-bbva/alergia.pdf>
4. Zapata Martínez A. Enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. En: Morón Rodríguez FJ. Farmacología Clínica. Tomo I. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, Cuba. 2010. ISBN: 978-959-212-583-7. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/farmacologia_clinica/part_03.pdf
5. Perpiñá Tordera M. Controversia sobre los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada en el asma. Medicinarespiratoria 2008,(1) 1:21-31. Disponible en:
6. Perpiñá Tordera M, Lloris Bayo A. Los broncodilatadores, esos fármacos maravillosos. Arch Bronconeumol,2004;40 (supl.1):16-22
7. Sears NR,Lötvall J.Past,present and future.,2 adrenoceptor agonists in asthma management. Respir Med,2005;99:152-170
8. Kips J, Pauwels RA. Long-acting inhaled β_2 -agonist therapy in asthma. Am J Respir Crit Care Med,2001;164:923-932.
9. Cortijo, J., Naline, E., Ortiz, J.L., et al. Effects of fenspiride on human bronchial cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes: functional and biochemical study. Eur. J. Pharmacol. 1998: 341: 79-86.
- 10.Barnes, P.J. (2003) Therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol. Ther. 97: 87-94.
- 11.Cortijo, J., Morcillo, E.J. Nuevos avances en medicamentos. Avances en el tratamiento de las enfermedades pulmonares. Disponible en: Disponible en: <https://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/538/556>
- 12.Cortijo, J., Morcillo, E.J. Broncodilatadores y anti-inflamatorios en asma

- y EPOC. En: Lorenzo, P., Moreno, A., Leza, J.C., Lizasoain, I., Moro, M.A. Farmacología y su Proyección a la Clínica. 17.^a Edición, 2004 Editorial Panamericana, Madrid España.
13. Francisco Javier Muñoz Bellido. Los corticoides. En: Fundación BBVA. Libro de las enfermedades alérgicas. Primera edición, 2012. Editorial Nerea SA. Bilbao, España: ISBN: 978-84-92937-15-8. Disponible en: <https://www.fbbva.es/microsite/alergiasfbbva/alergia.pdf>
14. Ingrassia V. Enfermedad verdugo de los fumadores. Disponible en. <https://www.infobae.com/salud/2017/11/15/epoc-la-enfermedad-verdugo-de-los-fumadores/>
15. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Nota descriptiva Noviembre de 2012. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/es/index.html>
16. Ministerio De Salud. Guía Clínica Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica de tratamiento ambulatorio. Santiago: MINSAL, 2013. Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Enfermedad-Pulmonar-Obstructiva-Cr%C3%B3nica.pdf>
17. Caballero A. Prevalence of COPD in Five Colombian Cities Situated at Low, Medium, and High Altitude (PREPOCOL Study). Revista Chest 2008 (Citado 2019 ene 3); (133): 2. 14:
18. OPS. En las Américas siete de cada diez casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica son causados por uso del tabaco. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7443:2012-americas-siete-cada-diez-enfermedad-pulmonar-obstructiva-cronica-tabaco&Itemid=4327&lang=es
19. Infac. Novedades en el tratamiento farmacológico de la EPOC estable. VOLUMEN 20, Nº 7, 2012.
20. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Arch Bronconeumol. 2012;48 (Suppl 1):2-58. Disponible en: http://www.archbronconeumol.org/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90141716&pident_usuario=0&pident_revista=6&fichero=6v48nSupl.1a90141716pdf001.pdf&ty=92&accion=L&orig_en=abn&web=www.archbronconeumol.org&lan=es
21. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD,

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011.

Disponible en: <http://www.goldcopd.org>

22. Méndez-Cabeza J, Molina J, Saugar AM. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. AMF. 2011;7(8):424-33.

CAPÍTULO VII

FARMACOLOGÍA DEL RIÑÓN Y TRACTO URINARIO



www.mawil.us



Fig #43: Morfología del aparato excretor. Imagen sin derecho de autor.

Introducción

Los riñones tienen dos función básicas e importantes, la eliminación del cuerpo las sustancias de desecho que se han ingerido o se han producido en el metabolismo y la regulación del volumen y la composición de los líquidos corporales; esta función es la que proporciona el ambiente estable que las células necesitan para llevar a cabo sus diversas actividades.

Estas importantísimas funciones del riñón las realiza filtrando el plasma sanguíneo y eliminando las sustancias de ese filtrado en cantidad variable según necesidades del organismo.

Otras funciones realizan este órgano como son:

- Regulación del equilibrio hídrico y electrolítico.
- Regulación de la osmolaridad de los líquidos corporales y de las concentraciones de electrolitos.
- Regulación del equilibrio ácido básico.
- Excreción de los productos de desecho del metabolismo y de las sustancias químicas extrañas.



- Secreción de hormonas.
- Gluconeogénesis.

Breve reseña anatomofisiológica

Los riñones son órganos excretores de los vertebrados con forma de judía o habichuela; en el hombre, cada riñón tiene, aproximadamente, el tamaño de un puño cerrado, hay dos, uno a cada lado de la columna vertebral. El riñón derecho descansa exactamente debajo del hígado y el izquierdo debajo del diafragma y adyacente al bazo. Sobre cada riñón hay una glándula suprarrenal. (Figura 44)

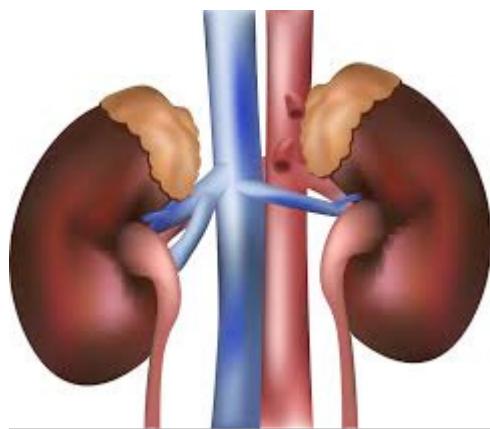


Fig #44: Riñones. Tomado de <http://www.granma.cu/todo-salud/2018-04->

Anatómicamente los riñones y las vías urinarias se organizan de la siguiente manera: los dos riñones están situados en la pared posterior del abdomen, por fuera de la cavidad peritoneal; la cara interna de cada riñón tiene una región en forma de muesca, llamada hilio, a través de la cual pasan las arterias y vena renal, los linfáticos, los nervios y el uréter que lleva la orina final desde el riñón a la vejiga, donde queda acumulada hasta ser expulsada al exterior. Si se realiza un corte sagital a los riñones las regiones principales que pueden visualizarse son la corteza externa y la región interna llamada médula que está dividida en numerosas masas de tejido de forma cónica llamadas pirámides renales, la base de cada una de estas pirámides nace en el límite entre la corteza y la medula y termina en la papila que penetra en el espacio de la pelvis renal. El borde externo de la pelvis se divide en pequeñas bolsitas de extremo abierto denominado cálices mayores, que se extienden por abajo y se dividen en cálices menores que

recogen la orina de los túbulos de cada papila, las paredes de estos cálices, la pelvis y el uréter tienen elementos contráctiles que propulsan la orina hacia la vejiga, donde es depositada hasta que se vacía con la micción. (Figura 45)

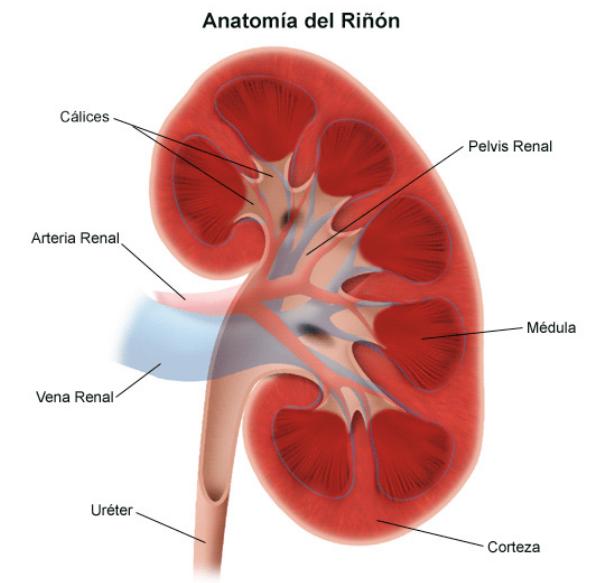


Fig #45: Riñón seccionado en su plano sagital. <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=anatomia-delos-riones-y-la-parato-urinario-85-P04568>

En el ser humano el riñón está formado por un millón de nefronas, constituidas por el corpúsculo de Malpighi, todas con capacidad de formar orina, pero con la imposibilidad de regenerar nuevas nefronas; por tanto, las lesiones o enfermedades renales o el envejecimiento producen perdidas progresivas de del número de nefronas. Cada una de estas nefronas consta de dos partes principales: un glomérulo, a través de los cuales se filtra gran cantidad de sangre y un largo túbulos donde el líquido filtrado se convierte en orina en su recorrido hasta la pelvis renal. Ese glomérulo está formado por una red de capilares glomerulares que se ramifican y anastomosan entre sí; los líquidos que se filtran por estos capilares discurre por el interior de la capsula de Bowman, luego por el túbulos proximal ubicado en la corteza del riñón , de aquí circula por el interior del asa de Henle que desciende hasta la médula renal; cada asa tiene una rama ascendente y una descendente, desde aquí el líquido atraviesa el túbulos distal situado en la corteza renal y seguido del túbulos de conexión y el tubo colector cortical; al reunirse varios de estos conductos se forma el conducto colector medular, estos confluyen formando colectores mas gruesos que vacían su contenido en la

pelvis renal. Figura 3

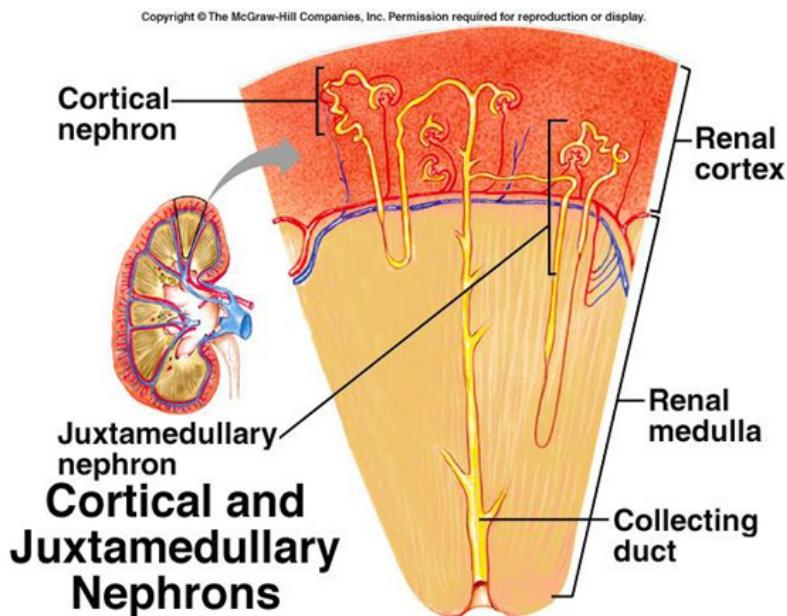


Fig #46: Nefrona, Tomado de <https://cienciasnaturales.didactalia.net/recurso/nefrona-secundaria-bachillerato/05f165a9-6393-422b-be9b-8b9b5186d17b>

Resumiendo, cuando el filtrado glomerular pasa por los túbulos renales atraviesa sucesivamente las distintas partes del mismo: el túbulo proximal, el asa de Henle, el túbulo distal, el túbulo colector y finalmente, el conducto colector antes de ser eliminado por la orina.

Fisiológicamente, a lo largo de este recorrido algunas sustancias se reabsorben selectivamente volviendo a la sangre, mientras que otras son secretadas por los túbulos pasando desde la sangre a la luz tubular. Finalmente, la orina formada constituye la suma de tres procesos básicos que se producen en el riñón: filtración glomerular, la reabsorción tubular y la secreción tubular.

La micción es el proceso por el que la vejiga urinaria se vacía cuando se encuentre llena; esto implica dos pasos fundamentales:

1. La vejiga se llena progresivamente hasta que la tensión de sus paredes supera el umbral que desencadena el segundo paso.
2. Un reflejo nervioso llamado reflejo de la micción por el que se vacía la



vejiga o si fracasa al menos produce un deseo consciente de orinar.

Este reflejo es autónomo de la medula espinal, los centros de la corteza cerebral o el tronco encefálico pueden inhibirlo o facilitarlo^{1,2}.

El riñón tiene las funciones siguientes:

1. Control de la homeostasis.
2. Control de la presión arterial.
3. Eliminación de las sustancias de desecho.
4. Síntesis de eritropoyetina.
5. Regulación del metabolismo fosfocálcico.

Enfermedades del riñón y tractus urinario

Enfermedades del riñón

Estas enfermedades se encuentran entre las causas de muerte e incapacidad más importantes de muchos países de todo el mundo.

Varias enfermedades del riñón pueden agruparse en dos categorías principales:

1. Insuficiencia Renal Aguda.
2. Insuficiencia renal crónica.

En las primeras los riñones dejan de funcionar por completo o casi por completo de manera brusca y en las segundas existe una pérdida progresiva de función de un número más o menos de nefronas, lo que se traduce en una disminución progresiva y global de la función renal.

1. Insuficiencia renal aguda.

Sus causas se dividen en tres grupos:

- **Insuficiencia renal aguda prerrenal:** secundaria a la disminución de la irrigación sanguínea del riñón producida por insuficiencia cardiaca, o



disminución del volumen sanguíneo y de la presión arterial como en las hemorragias graves.

- **Insuficiencia renal aguda intrarenal secundarias:** alteraciones del interior del riñón, por ejemplo las que afectan a sus vasos sanguíneos, glomérulos y túbulos.
- **Insuficiencia renal aguda posrenal secundarias:** a una obstrucción del sistema colector de la orina en algún lugar entre los cálices y el trácto de salida de la vejiga, por causas de obstrucción de las vías urinarias fuera del riñón, como es el caso de los cálculos renales.¹

Existen otro grupo de enfermedades del riñón que se localizan en el glomérulo y son las glomerulopatías que lesionan el corpúsculo de Malpighi; estas pueden ser la glomerulonefritis aguda posestreptococcia y la glomerulopatía por daño mínimo; estas enfermedades son las causas más frecuentes de Insuficiencia renal crónica. A su vez las glomerulopatías pueden ser congénitas y adquiridas.

El tratamiento de estas no es específico para el daño pues no son capaces de modificar la evolución natural de la enfermedad.

Los medicamentos usados son la penicilina Rapilenta y la Benzatínica, hipotensores como los inhibidores de los canales del calcio, la hidralazina, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y el b- bloqueador que deben emplearse con cautela, además de los diuréticos.

Los diuréticos fueron descritos brevemente en el Capítulo 7, en esta oportunidad seremos un poco más amplios; así abordaremos su clasificación por los efectos que producen a nivel de riñón en:

I. Inhibidores de la reabsorción de sodio.

- a. Diuréticos tiazídicos: Hidroclorotiazida, Clortalidona, Xipamida, Piretanida, Metolazona, Politiazida, Bendroflumetiazida, Hidroflumetia.
- b. Diuréticos de alta eficacia: Furosemida, Bumetanida, Ácido Etacrínico, Indapamida Antihipertensivo
- c. Diuréticos ahorradores de potasio: Amilorida, Triamtirene, Espirono-

lactona.

- V. Diuréticos osmóticos: Manitol y Urea.
- VI. Diuréticos inhibidores de la Anhidrasa carbónica: Acetazolamida, Diclorfenamida, Etoxizolamida, Metazolamida.
- VII. Diuréticos que incrementan el flujo sanguíneo renal: Teofilina, Cafeína Aminosometradina.
- VIII. Otros diuréticos: Sales Acidificantes: Cloruro de amonio, de Calcio y Nitrato de amonio.

Mecanismos de acción de los tiazídicos. El efecto principal de estos fármacos se desarrolla en el nefrón distal, inhiben la reabsorción activa de sodio en la rama ascendente gruesa cortical del Asa de Henle, y en la primera porción del túbulo distal. El sodio se liga al cloro y juntos arrastran agua. A su vez las tiazidas aumentan también la excreción de Potasio. La energía necesaria para la reabsorción activa del sodio proviene de la acción de la Na-K-ATPasa que resulta inhibida de una manera aún no conocida por los tiazídicos. La pérdida de potasio sobre todo en administraciones crónicas, puede ser importante, y producir una hipopotasemia severa.

Mecanismo de acción y acción farmacológica de los diuréticos de alta eficacia

Son llamados también diuréticos del asa, actúan inhibiendo la reabsorción tubular del Na y Cl, en el segmento medular y cortical de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. La acción se relaciona con una inhibición de la enzima Na-K-ATPasa. La furosemida y bumetanida, también inhiben a la AC, pero esta acción es muy débil para ser importante. También aumentan el flujo sanguíneo renal, y el riego sanguíneo de la médula renal, pudiendo así interferir con el mecanismo multiplicador de contracorriente, que necesita que la médula renal, sea hipertónica. De cualquier manera, estos diuréticos, aumentan definitivamente la excreción de sodio, cloruro, K, y agua; también incrementan la excreción de potasio, pudiendo ocasionar hipopotasemia, pueden producir hiperuricemia por el mecanismo descrito para las tiazidas. Aumentan la excreción de magnesio, y al contrario de las tiazidas aumentan la eliminación del calcio (acción calciúrica), que puede ser útiles pacientes con hipercalcemia sintomática. Los diuréticos



de alta eficacia, pueden provocar ototoxicidad por cambios electrolíticos en la endolinfa del oído medio.

Mecanismos de acción de los ahorreadores de potasio

La espironolactona es un agente esteroide antagonista competitivo de la aldosterona se liga al receptor proteico citosólico e impide, que este adquiera la configuración activa; se anula así la translocación al núcleo y los efectos que llevan a la síntesis de proteínas de transporte activo. El bloqueo de la acción de la aldosterona en el TD, y TC produce, (al contrario de la aldosterona), un aumento de la excreción de Na y Cl, y una disminución de la eliminación de potasio, hidrógeno y amonio. En cuanto a la amilorida y triamtirene su mecanismo de acción se desarrolla en el T. colector, segmento cortical, que es el sitio de mayor eliminación de potasio, tanto por transporte activo como pasivo.

Mecanismos de acción de los diuréticos osmóticos

Los diuréticos osmóticos (manitol al 15-20 %, y urea), son sustancias que en solución son marcadamente hipertónicas, estas drogas cuando se administran por vía intravenosa, filtran por el glomérulo, no se reabsorben o lo hacen muy escasamente por los túbulos por lo que allí ejercen una presión osmótica, reteniendo agua.

También interfieren con la reabsorción de sodio y cloruro; ello produce en consecuencia, una intensa diuresis osmótica.

El manitol prácticamente no se reabsorbe en los túbulos renales y la urea solamente se absorbe en un 50%; ambos agentes, filtran en el glomérulo, aún en el caso de shock hipovolémico con marcada hipotensión arterial, marcada deshidratación, o en el shock traumático. En este caso los solutos normales del fluido tubular sufren una reabsorción muy completa, lo que provoca una gran disminución del flujo urinario (oliguria o anuria). La administración de cloruro de sodio con el filtrado glomerular muy disminuido para esta sal, no aumenta la diuresis porque la reabsorción tubular es prácticamente total. En cambio,

el manitol o la urea, sigue filtrándose por el glomérulo, no se reabsorbe en los túbulos, arrastra agua por efecto osmótico y aumenta o mantiene el volumen urinario, impidiendo la anuria.

Mecanismo de los diuréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica

El efecto diurético ocurre a nivel renal por la inhibición de la anhidrasa carbónica; como consecuencia, la concentración de bicarbonato disminuye en el fluido extracelular y produce una acidosis metabólica. En la acidosis se ponen en marcha mecanismos compensatorios, sobre todo en la sangre, y como consecuencia quedan disponibles iones de H⁻ a nivel tubular que ya no hacen necesaria la participación de AC. Por eso la acción farmacológica diurética es breve y leve^{3,4}

Estos agentes producen una disminución de la reabsorción de sodio en el fluido colector, en consecuencia, ocurre una inhibición de la formación de un potencial activo intraluminal, necesario para la secreción o eliminación del potasio. Así se elimina moderadamente sodio, cloro y agua y se retiene potasio^{3,4}.

- Infecciones del tractus urinario (ITU)

Entre las infecciones más importantes del ser humano, la Infecciones del tractus urinario, constituye un importante problema de salud que afecta a millones de personas cada año. Es la segunda causa de infección más frecuente en los humanos, es solo superada por las infecciones del tracto respiratorio.

Estas producen una diversidad de síndromes, con un comportamiento clínico, terapéutico y pronóstico que tiene variadas características atendiendo a los grupos de edad, sexo, estados asociados y a factores de riesgo diversos.

Clasificación

Son clasificadas de diversas formas: alta o baja, aguda o crónica, no complicada o complicada, sintomática o asintomática, nueva o recurrente y comunitaria o nosocomial.

1. ITU baja. Colonización bacteriana a nivel de uretra y vejiga que nor-



malmente se asocia a la presencia de síntomas y signos urinarios, como urgencia, disuria, polaquiuria, turbidez y olor fétido de la orina. Incluye a la cistitis y uretritis.(15)

2. ITU alta. Presencia de signos y síntomas de ITU baja, asociada a colonización bacteriana a nivel ureteral y del parénquima renal, con signos y síntomas sistémicos como, escalofríos, fiebre, dolor lumbar, náuseas y vómitos. En este grupo se encuentran las pielonefritis.
3. ITU no complicada. La que ocurre en pacientes que tienen un tracto urinario normal, sin alteraciones funcionales o anatómicas, sin una historia reciente de instrumentación tales como: sondaje, uretrocistoscopia y cuyos síntomas están confinados a la uretra y vejiga. Estas infecciones son muy frecuentes en mujeres jóvenes con una vida sexual activa.
4. ITU complicada. Ocurre debido a factores anatómicos, funcionales o farmacológicos que predisponen al paciente a una infección persistente o recurrente o a fracaso del tratamiento. Estos factores incluyen condiciones que se encuentran en ancianos como son, ampliación de la próstata, obstrucciones y otros problemas que requieren la colocación de dispositivos urinarios y a la presencia de bacterias resistentes a antibióticos múltiples.
5. ITU o bacteriuria asintomática. Muchos pacientes pueden tener una bacteriuria significativa sin presentar síntomas.
6. ITU recurrente. Más de tres episodios de ITU demostrados por cultivo en un periodo de un año.
7. ITU nosocomial. Aparece a partir de las 48 horas de la hospitalización de un paciente sin evidencia de infección, asociada a algún procedimiento invasivo, por ejemplo, colocación de un catéter urinario.

El tratamiento de la ITU depende de si es complicada o no complicada y siempre se debe tener en cuenta a los factores de riesgo; es importante seleccionar en forma empírica hasta que se cuente con el resultado del urocultivo y antibiograma, un antibiótico con alta eficacia sobre el agente sospechado, muy buena distribución corporal, alta concentración en las vías urinarias y con toxicidad baja.

Los analgésicos se dividen en dos grupos importantes y bien diferenciados:

- Los opiodes como la morfina, meperidina, fentanilo, y
- Los no opiáceos o AINEs o drogas tipo aspirina del tratamiento deben ser la obtención de una respuesta rápida y efectiva, prevención de la recurrencia y evitar la aparición de resistencia a los antibióticos⁵⁻⁸

Fármacos utilizados

Hasta el momento no se ha encontrado el fármaco ideal para el tratamiento de las infecciones urinarias, que debería cumplir con las siguientes características:

- Mínimo efecto sobre la flora vaginal e intestinal.
- Bajo coste.
- Fácil disponibilidad.
- Alta concentración urinaria,
- Baja concentración sérica,
- Buen espectro antimicrobiano,
- Índice de resistencia bajo.

Los más utilizados son:

Quinolonas

1. El ácido pipemídico, integra la primera generación de quinolonas y es útil en el tratamiento de infecciones urinarias bajas.
2. Las fluoroquinolonas: norfloxacino, pefloxacino, ciprofloxacino, son antibióticos bactericidas, muy activos frente a Enterobacteriaceae y otros bacilos gramnegativos.
3. Ciprofloxacino es el más sensible frente a *P. aeruginosa*, tienen buena actividad frente a *Staphylococcus* spp., aunque son poco eficaces frente a otros cocos grampositivos. Adquieren buena concentración en los tejidos, incluyendo la próstata, y penetran dentro de las células.
4. Norfloxacino se prefiere para las infecciones urinarias bajas porque adquiere una buena concentración en orina, aunque baja en sangre y su coste es más bajo que el de ciprofloxacino.

Las quinolonas son eventualmente utilizables en la embarazada, después del segundo trimestre, cuando lo exige la resistencia del germen a los betalactámicos.

- **Aminoglucósidos:** Los aminoglucósidos: gentamicina, amikacina, etc. son antibióticos bactericidas, especialmente activos frente a bacilos gramnegativos; están indicados en breves períodos por sus potenciales efectos tóxicos, especialmente durante el embarazo.
- **Aminopenicilinas/inhibidores de la betalactamasa:** La amoxicilina-clavulánico es un antibiótico muy adecuado para el tratamiento empírico de la infección urinaria no complicada; están indicados en el embarazo por carecer de efectos tóxicos para el feto.
- **Cefalosporinas**
 1. Cefalexina y Cefradina: de primera generación, son activas frente a enterobacilos sensibles, son útiles cuando se conoce que el agente es sensible, y en la embarazada porque no son tóxicas para el feto.
 2. Cefuroxima y Cefuroxima-axetil: de segunda generación.
 3. Ceftriaxona, Cefotaxima y Ceftazidima: de tercera generación.

Las dos primeras tienen una actividad antibacteriana similar frente a los microorganismos que con mayor frecuencia producen infecciones urinarias, mientras que la Ceftazidima debiera reservarse para Pseudomonas y otros bacilos gramnegativos resistentes a los antibióticos ya mencionados.

- **Sulfonamidas:** Estas han sido ampliamente utilizadas a partir de 1932 en que apareció las azoanilinas sintéticas prontosil que contenía un grupo sulfonamida; debido a la aparición de resistencia en su uso declina hasta 1970 en que se combina sulfametoxazol mas trimetroprim aumentando su efecto antimicrobiano. Estas se alistan según desintegración en:
 - Corta, entre 5 y 6 horas: sulfixosazol
 - Intermedia, entre 10 y 11 horas: sulfadiacina y sulfametoxazol
 - Larga, entre 100 y 230 horas: sulfadoxina y sulfametoxina.

Existen varias combinaciones de sulfonamidas y diaminopirimidinas como:

- Cotrimoxazol: sulfametoxazol – trimetotrim.
- Cotrifamol: sulfamisol-trimetotrim.
- Cotrimazina: sulfadiazina- trimetotrim.
- Cotetroxacina: sulfadiazina – tetroxoprim.
- Antisepticos urinarios.
- Nitrofurantoína.

Es antiséptico y alcanza buenas concentraciones urinarias, pero actúa sobre los reservorios, no es aconsejada en el primer trimestre de embarazo⁹⁻¹¹.

Es bueno señalar algunas características del tratamiento de estas enfermedades en el niño; en la práctica, se designa por diferenciar las ITU como de alto o bajo riesgo, en función de la edad: neonatos y lactantes pequeños, y de la existencia o no de fiebre y/o afectación general. Con esta diferenciación, la mayoría de las pielonefritis serán incluidas, por tanto, la elección de antibiótico, la vía de administración y duración del tratamiento, van a depender del grado de riesgo estimado.

Usos de los antibióticos en niños

La elección de antibiótico va a depender en gran medida de las resistencias a antimicrobianos que tienen los uropatógenos causantes de la enfermedad.

Cefalosporinas de tercera generación oral: ceftibuteno, cefixima con la de cotrimoxazol en ITU febriles 34, complicadas o recurrentes 35, mostrando similar y alta eficacia clínica, la cefixima oral con amoxicilina-ácido clavulánico 37. En estudio realizado en España, todas las cepas eran sensibles a cefixima, por un 69 % a amoxicilina-ácido clavulánico.¹²⁻¹⁴

Se ha comparado la eficacia de ceftriaxona (una dosis diaria) y cefotaxima (3-4 dosis), solas o en combinación con otros antibióticos (aminoglucósidos o ampicilina) en ITU graves, mostrando ambas una alta eficacia.



Otras cefalosporinas parenterales que se han comparado en pielonefritis pediátricas han sido cefepime (4.^a generación) y ceftazidima (3.^a generación), ambas con una alta eficacia.

1. **Amoxicilina-ácido clavulánico:** Se ha comparado con la de otros tratamientos clásicos, ha mostrado una eficacia alta, con pequeñas diferencias que no eran significativas.
2. Las quinolonas como la Fosfomicina ha sido objeto de estudio en muy pocos trabajos pediátricos, mostrando una eficacia similar a aminoglucósidos en ITU de vías bajas y al ácido pipemídico en ITU recurrentes. Las fluoroquinolonas en la infancia es muy escasa la información sobre la eficacia y seguridad ¹⁹⁻²².

BIBLIOGRAFÍA

FARMACOLOGÍA DEL RIÑÓN Y TRACTO URINARIO



www.mawil.us

1. Guyton A y Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. Unidad V: Los riñones y los líquidos corporales. Editorial Interamericana – Mc Graw- Hill, Madrid , España. 2006. ISBN: 84-486-0150-6.
2. Noya Chaveco ME y Moya González NL. Enfermedades del riñon Parte X. Capítulo 66: Recuento anatomo fisiológico del riñon En: Roca Gode-rich Temas de Medicina Interna. Tomo II. Quinta edición. Editorial Ciencias Medicas, La Habana Cuba 2017. ISBN: 978-959- 313-239- 8(PDF). Disponible en:
3. Malgor LA, Valsecia ME. Farmacología renal. Drogas diuréticas. En: Farmacología Médica. Farmacología renal y Cardiovascular. Farmacología endocrina. Capítulo 12. Sección III: 1-13
4. Florez, A. Armijo J. Fármacos diuréticos. En: Florez Jesús. Farmacología Humana. 3^a edición, 1997: 815-830. https://medicinaupv.files.wordpress.com/2011/04/farmacologia-humana_-florez-spa.pdf
5. Echevarría-Zarate J, Sarmiento Aguilar E, Osores-Plenge F. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. Acta médica peruana [Internet]. 2006 Ene [citado 2019 Ene 09] ; 23(1): 26-31. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172006000100006&lng=es
6. Patton JP, Nash DB, Abrutyn E. Urinary tract infection: economic considerations. Med Clin N Am. 1991 (Citado 2019 Enero 8);75:495-513.
7. Meyrier A. Urinary tract infection. In:Atlas of Diseases of Kidney Vol 2 Chapter 7. Ed: Glasscock RJ, Cohen AH, Grünfeld JP. 1999. Current Medicine Inc.
8. Orenstein R, Wong ES. Urinary tract infections in adults. Am Fam Phys 1999 ;59 (Citado 2019 Enero 8) :1225-1234.
9. Benedí J y Raposo C. Antibioterapia en infecciones urinarias. Farmacia Profesional Vol. 19. Núm. 4. 2005: 7-97. Disponible en: <http://www elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antibioterapia-infecciones-urinarias-13074095>
10. Linares Borges A. Infecciones del tractus urinario. En: Morón Rodríguez F. Fármacos que actúan sobre el riñón y tractus urinario. Farmacología Clínica. Tomo II. Parte 9. Capítulo 29 Editorial Ciencias médicas, 2010- La Habana, Cuba. ISBN: 978-959-212-582-7.
11. Delzell JE, Lefevre ML. Urinary Tract Infections During Pregnancy. Am

- Fam Phys. 2000 (Citado 2019 enero 5); 61:713-20.
12. C Ochoa Sangrador, M Brezmes Raposo. Infección del tracto urinario niño Medicina basada en la evidencia. An Pediatr (Barc) 2007. (Citada 2019 enero 8); 67 (5):485-97. Disponible en: [http:// DOI: 10.1016/S1695-4033\(07\)70716-6](http://DOI: 10.1016/S1695-4033(07)70716-6)
13. Dagan R, Einhorn M, Lang R, Pomeranz A, Wolach B, Miron D, et al. Once daily cefixime compared with twice daily trimethoprim/sulfame-thoxazole for treatment of urinary tract infection in infants and children. Pediatr Infect Dis J, 11,1992. (Citada 2019 enero 8):198-203.
14. Multinational comparative trial of ceftibuten and trimethoprim-sulfame-thoxazole in the treatment of children with complicated or recurrent uri-nary tract infections. Members of the ceftibuten urinary tract infection international study group. Pediatr Infect Dis J. 1993. (Citada 2019 enero 8);12 Suppl. 6:S 84-S 91
15. Chibante A, Peixoto E, Lejeune R, Winter K, Kissling M. Clinical effica-cy and safety of cefetamet pivoxil in toddlers. Int J Antimicrob Agents, 4. 1994. (Citada 2019 enero 8): 203-10.
16. Kenda R, Kaplar VM, Jeler D, Kunstelj T, Truden E, Smole A. The treat-ment of bacterial infection of the urinary tract in infants and small chil-dren using Amoksiklav. Paediatricia Croatica, 39,1995 (Citada 2019 enero 8):155-8
17. Begue P, Astruc J, Francois P, Floret D. Évaluation de la ceftriaxone et du céfotaxime dans l'infection bactérienne sévère en pédiatrie: étude multi-centrique. Med Mal Infect, 28,1998(Citada 2019 enero 8): 300-6
18. Schaad UB, Eskola J, Kafetzis D, Fishbach M, Ashkenazi S, Syriopou-lou V, et al. Cefepine vs. ceftazidime treatment of pyelonephritis: A Eu-ropean, randomized, controlled study of 300 pediatric cases. European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) Pyelonephritis Study Group. Pediatr Infect Dis J, 17, 1998 (Citada 2019 enero 8): 639-44.
19. The role of fosfomycin trometamol in the management of urinary tract infections in pediatrics. Infection. 1992;20 Suppl 4. (Citada 2019 enero 8): S317-20.
20. Fosfomycin trometamol versus netilmicin in children's lower urinary tract infections. Chemotherapy. 1990;36 Suppl 1(Citada 2019 enero 8):41-5.
21. Careddu P, Borzani M, Scotti L, Varotto F, Garlaschi L, Fontana P. Treat-

- ment of lower urinary tract infections in children: Single dose fosfomycin trometamol versus pipemidic acid. *Chemioterapia*, 6,1997(Citada 2019 enero 8): 290-4
22. Bose W, Karama A, Linzenmeier G, Olbing H, Wellmann P. Controlled trial of co-trimoxazole in children with urinary-tract infection. Bacteriological efficacy and haematological toxicity. *Lancet*, 2 (1984): 614-6

CAPÍTULO VIII

FARMACOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN Y EL DOLOR



www.mawil.us

Introducción

El dolor es una de las quejas más comunes de la sociedad en general, ya que casi todas las enfermedades producen dolor y por éste el médico tiene la posibilidad de diagnosticarlas, pues es una experiencia sensorial y emocional y a la vez es principalmente un mecanismo que sirve para proteger al organismo; este síntoma aparece siempre que ha sido lesionado cualquier tejido y hace que el individuo reaccione eliminando o alejándose del estímulo doloroso.

Es una percepción que deriva de la activación del sistema sensoriales o nociceptivo que se encuentran en la piel, aponeurosis, músculos, articulaciones, vasos sanguíneos, fascias, epiplones y vísceras del organismo, que son uno de los responsables de la homeostasis del organismo, su función de protección se basa en el desencadenamiento e inducción de comportamientos de evitación aprendidos llevan a una disminución de la exposición del agente causal y de los posibles daños.

Según la International Association for the Study of Pain (IASP), fundada en 1974, la define como; Cito (...) “una experiencia displacentera o desagradable asociada con un daño hístico real o potencial o descrito en términos de dicho daño”. Se considera desgradable al conjunto de sentimientos entre los que se encuentran sufrimiento, ansiedad, depresión y desesperación: el dolor es una experiencia compleja que incluye múltiples dimensiones. El dolor está influenciado por diversos factores, tales como; factores culturales, condicionamiento previo, expectativas, estado de ánimo y presencia de una enfermedad orgánica.

Fisiológicamente, los receptores del dolor se encuentran distribuidas en las capas superficiales de la piel con terminaciones nerviosas libres, mientras que en otros tejidos más profundos no tienen muchas terminaciones nerviosas al dolor; los estímulos que provocan dolor pueden ser, mecánicos, térmicos y químicos, dentro de estos últimos, sustancias como la radicinina, la serotonina, la histamina, los iones de potasio, los ácidos, la acetilcolina y las enzimas proteolíticas, además de las prostaglandinas y las sustancias P aumentan la sensibilidad de las terminaciones nerviosas del dolor pero no la excitan directamente.

Estos receptores se adaptan muy poco o casi nada en el organismo humano y en ocasiones la excitación de las fibras del dolor se vuelve cada vez mayor, mientras el estímulo sigue actuando, este aumento de la sensibilidad de los receptores del dolor se llama hiperalgesia; estas fibras nerviosas que transmiten los impulsos dolorosas son de dos tipos:

Fibras no mielinizadas de conducción lenta

1. Fibras mielinizadas de conducción rápida

Ambas fibras entran por las raíces dorsales de la medula espinal llevando el estímulo doloroso al tálamo contralateral por el haz espino-talámico lateral; de este los estímulos se transmiten a la corteza somato-sensorial, que es la relacionada con la interpretación subjetiva del dolor; cuando las señales dolorosas pasan a través del tallo cerebral, activan el sistema antinociceptivo, una vía analgésica descendente endógena que libera endorfinas de la sustancia gris periacueductal, así como encefalinas en el núcleo magno del rafe. Esos opioides endógenos se unen a receptores *mu* en terminaciones aferentes primarias presinápticas y a receptores delta en interneuronas inhibitorias, produciendo eventos que impiden la transmisión de señales dolorosas.

Clasificación del dolor

Existe gran número de clasificaciones, así tenemos:

1. En función de los mecanismos fisiopatológicos, el dolor puede diferenciarse en Nociceptivo, Neuropático e Idiopático.
 - En el Nociceptivo la percepción del dolor es proporcional al daño histológico, asociado con un origen somático o visceral que puede ser identificado; es la consecuencia de una lesión somática o visceral.

En este tipo de dolor el funcionamiento del sistema nervioso es correcto, es una respuesta fisiológica a una agresión; una característica importante de este tipo de dolor es que, existe una importante correlación entre la percepción del

dolor y la intensidad del estímulo desencadenante; a su vez el dolor Nociceptivo se subdivide en dolor Somático y Visceral.

El dolor somático se debe a lesiones en los tejidos corporales tales como piel, músculos, cápsulas articulares y huesos; mientras que el visceral se origina por una lesión o disfunción de un órgano interno o sus serosas y suele estar mediado por los receptores de estiramiento, isquemia e inflamación. En este último tenemos que diferenciar los términos dolor referido y dolor irradiado.

El dolor referido se origina frecuentemente de un órgano visceral y se puede sentir en regiones del cuerpo alejadas de la zona de origen; comienza en un órgano visceral y es referido a una región de la superficie corporal.

El dolor irradiado, se transmite a lo largo de un nervio, extendiéndose a partir del sitio de origen. En resumen. tanto el dolor de origen somático y algunos dolores de origen visceral pueden irradiarse.

Fisiológicamente, en el dolor noniceptivo se estimulan los nociceptores que son un grupo especiales de receptores sensoriales capaces de diferencias entre estímulos inocuos y nocivos; son terminaciones periféricas de las fibras aferentes sensoriales primarias y reciben y transforman los estímulos locales en potenciales de acción que son transmitidos a través de las fibras aferentes sensoriales primarias hacia el SNC.

Existen 3 tipos de noniceptores: cutáneos, musculo-articulares y viscerales

- Los cutáneos, presentan un alto umbral de estimulación y sólo se activan ante estímulos intensos y no tienen actividad en ausencia de estímulo nocivo.
- Los musculo-articulares, responden los tipo A y delta a contracciones mantenidas del músculo y los de tipo C, responden a la presión, calor, e isquemia muscular.
- Los viscerales, la mayoría son fibras amielínicas, existiendo dos tipos: los de alto umbral, que sólo responden a estímulos nocivos intensos y los inespecíficos que pueden responder a estímulos inocuos o nocivos.



En cuanto al dolor neuropático, el Grupo de Interés Especial sobre Dolor Neuropático [Special Interest Group on Neuropathic Pain (NeuPSIG)] de la IASP, propuso a finales del 2007 una nueva definición, como: Cito (...) “el dolor que se origina como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial”; por tanto, es una descripción clínica y no un diagnóstico, que requiere de una lesión demostrable o una enfermedad que cumpla los criterios diagnósticos neurológicos establecidos; se percibe como un dolor sostenido en ausencia de un daño histológico continuado, puede atribuirse a una enfermedad o trauma periférico o en el SNC, ejemplo: neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino o neuropatía diabética; una de sus características es la presencia de alodinia, que es la aparición de dolor frente a estímulos que habitualmente no son dolorosos.

El dolor Nociceptivo y el dolor neuropático representan los dos extremos de una sucesión de eventos que se integran a nivel del sistema nervioso, en condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre dolor y lesión.

En el dolor idiopático la percepción de este tipo de dolor es exagerada en relación con el proceso patológico que presenta el individuo; algunas veces se le denomina psicosomático. Este tipo de dolor debe ser un diagnóstico de exclusión después que se hayan descartado los 2 tipos anteriores de dolor.

2. Según la intensidad del dolor se clasifica en:

- Leve, cuando se percibe como una molestia que no interfiere con la actividad diaria.
- Moderado, cuando la actividad diaria está algo limitada.
- Severo, si existe una limitación extrema de la actividad diaria o inmovilización

3. Según su duración en:

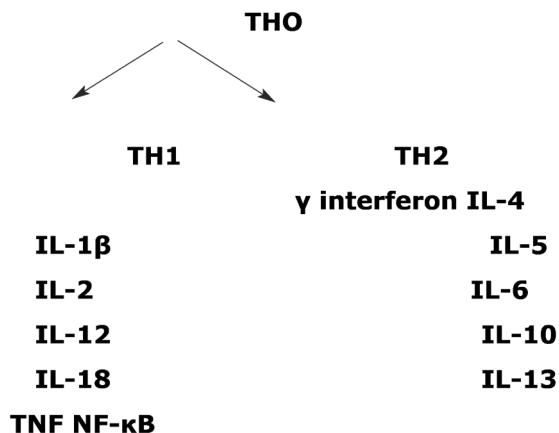
1. Agudo, es de comienzo súbito y generalmente no de larga duración, cuando es severo puede producir taquicardia, hipertensión, sudación, aumento de la frecuencia respiratoria y dilatación de la pupila.
2. Crónico, dura semanas o meses y es recurrente en un término de meses o años, o está asociado a una enfermedad prolongada como el cáncer.

Se definen otros tipos de dolor que pueden revisarse en cualquier texto de Fisiología o Neurofisiología médica.^{1,2}

Inflamación.

Conceptualmente la inflamación es el incremento de la vascularización, de la permeabilidad vascular con acúmulo de plasma y de células procedentes de la sangre, responsables del rubor, calor, dolor y tumo; pero el mismo debe ser ampliado a muchos procesos en los que estas manifestaciones clínicas no están tan manifiestas, como por ejemplo; el asma bronquial, la ateroesclerosis, las vasculitis, la enfermedad inflamatoria intestinal e incluso la enfermedad de Alzheimer y el cáncer.

La inflamación en mayor o menor grado es el substrato patogenético y, en cierta medida, morfopatológico de las enfermedades donde intervienen elementos celulares, siendo estudiadas por los histólogos de finales del siglo XIX y en el año 1880 Ramón y Cajal investigó sobre estas células. Morfológicamente estas células están representadas por los monocitos- macrófagos, los neutrófilos, los basófilos-mastocitos, los eosinófilos y también los linfocitos, especialmente los T, con su doble familia —TH1 y TH2— (Esquema 1); estos tienen capacidad de activar a las restantes células de la inflamación, los macrófagos son células básicas de la inflamación, son elementos centrales por su distribución universal en el organismo; los basófilos-mastocitos juegan un papel importante en las inflamaciones de base alérgica, al igual que los eosinófilos y la inmunoglobulina IgE. El tráfico de linfocitos hacia los TH1 favorece la inflamación^{3,4}



Esquema 1. Poder activador de las diferentes subpoblaciones de Linfocitos T

Farmacos utilizados en el tratamiento del dolor

En farmacología existen tres grupos importantes de agentes antiinflamatorios:

1. Los analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o analgésicos no opioides ó drogas tipo aspirina.
2. Los antiinflamatorios esteroides o glucocorticoides, que son los más potentes antiinflamatorios; son los analgésicos opioides Adyuvantes de la analgesia.

Antiinflamatorios, analgésicas y antipiréticos no opioides, no esteroideos. (AINEs).

Constituyen un grupo heterogéneo de compuestos, con frecuencia sin relación desde el punto de vista químico, aunque la mayoría de ellos son ácidos orgánicos que en general comparten acciones analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias y también ciertas reacciones indeseables; el prototipo de este grupo de fármacos es la aspirina, por lo que se le conocen además como fármacos tipo aspirina; otra denominación común para este grupo de agentes es el de “AINEs” (antiinflamatorios no esteroideos) o drogas “anticicloxygenasa” debido a que inhiben esta enzima, responsable de la síntesis de prostaglandinas, las cuales son mediadoras de la producción de fiebre, dolor e inflamación.^{2,5}

Historia

En el antiguo Egipto la decocción de hojas secas de mirto se aplicaba en la espalda y el abdomen para extraer dolores de su lugar de origen, mientras que en Grecia, los extractos de la corteza de álamo se utilizaban en personas con enfermedades de los ojos; también utilizaban extractos de la corteza del sauce para aliviar el dolor de parto y para disminuir la fiebre. Estos procederes antiguos quedaron olvidados hasta el siglo XVIII, a pesar de sus efectos beneficiosos.

En 1763 el reverendo inglés Edward Stone publicó el primer reporte sobre estos hallazgos y en 1829 Leroux aísla el principio activo de la corteza de ésta planta (sauce), un glicósido amargo al que llamó salicina, que es metabolizada en el organismo a salicilato. En 1860. Kolbe y Lautemann sintetizan en Alemania el ácido salicílico que comenzó a utilizarse como antiséptico externo, antipirético y antirreumático, causando dispepsia y sabor amargo cuando se empleaba por vía oral y es entonces cuando Buss en 1875 utiliza por primera vez salicilato de sodio como antipirético y para la fiebre reumática.

En este mismo año, Hoffman de la firma Bayer sintetizó el ácido acetilsalicílico, una formulación de salicilato más agradable al paladar, fue que H. Dreser en 1899 denominó aspirina al ácido acetilsalicílico: **a** por el grupo acetilo y **spirina** haciendo alusión al género botánico **Spiraea** al que pertenece el sauce y lo introdujo en la práctica médica después de demostrar sus propiedades antiinflamatorias.

A comienzos del siglo XX, se demuestran las acciones analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias de la aspirina.

Aparece en 1949 la fenilbutazona y la indometacina en 1963, ambas con efectos similares a la aspirina, lo que impulsó la búsqueda de un modo de acción común para todos estos medicamentos que eran pocos conocidos, excepto que producían un efecto antiinflamatorio cualitativamente y cuantitativamente diferente a los glucocorticoides.

El inglés H. Collier, en la década de 60, sugirió que la aspirina y otros medicamentos similares “inhibían algún mecanismo celular subyacente que toma parte en diferentes respuestas y que estaba mediado por diferentes sustancias



endógenas”; en ese mismo periodo (1969), Piper y Vane demostraron las primeras evidencias que asociaban la producción de prostaglandinas y las acciones de la aspirina, siendo Vane en 1971 quien demostró que la aspirina, el salicilato de sodio y la indometacina producían una inhibición dosis-dependiente de la síntesis de prostaglandinas, proponiendo que esta era la base de la acción de los fármacos tipo aspirina.

Se aisló una ciclooxygenasa (COX) o prostaglandín-endoperóxido sintetasa, purificada y enzimáticamente activa en 1976 y en 1990 se sugirió la posible existencia de 2 enzimas COX diferentes: los glucocorticoides que inhibían el incremento en la actividad de la COX inducida por lipopolisacáridos bacterianos en macrófagos, pero no tenían efecto alguno sobre la producción basal de prostaglandinas o leucotrienos.

Dos años más tarde en 1992 una nueva enzima fue aislada, la COX-2 o prostaglandín-endoperóxido sintetasa 2 cuya expresión era que se incrementaba en condiciones de estimulación de la proliferación celular y por citoquinas inflamatorias y disminuida por glucocorticoides.; es a partir de entonces que comienza la búsqueda, producción e introducción en el mercado de inhibidores selectivos de la COX-2, siendo aprobados para la venta el celecoxib y rofecoxib.

Ya adentrado el siglo XXI (2006) el celecoxib es el único inhibidor selectivo de la COX-2 que permanece en el mercado norteamericano, mientras que el rofecoxib y el valdecoxib fueron retirados del mercado, debido a su asociación con eventos cardiovasculares de tipo trombótico. A ciencia cierta en la actualidad se discrepa del futuro de este tipo de fármaco².

Clasificación de acuerdo a su estructura química:

1. AINEs ácidos. Dentro de estos se encuentran los ácidos carboxílicos, como el salicílico, acético, propiónico y antranílico y los ácidos enólicos como el oxicamos y el pirazolonas.
2. AINEs bases. En este se incluyen a las siguientes familias: paraaminofenoles, sulfoanilidas, naftilalcanonas e inhibidores selectivos de la COX-2.

Otra clasificación, según vida media plasmática.

- Vida media corta: Ácido acetilsalicílico, salsalato, acetilato de lisina Indometacina, tolmetín, Diclofenaco, Ibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno.
- Vida media larga: Diflunisal, fosofosal, Fenilbutazona, Sulindaco, Aceclofenaco, nabumetona, Naproxeno, Piroxicam, tenoxicam, meloxicam, Celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib⁶.

Acción farmacológica de los AINEs

Interfieren la respuesta inflamatoria y disminuyen los síntomas asociados, por lo que se utilizan en el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos como la osteoartritis, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante; alivian además el dolor de baja a moderada intensidad y disminuyen la fiebre. Existen diferencias importantes en sus actividades: el paracetamol es analgésico y antipirético, pero posee una actividad antiinflamatoria muy débil. Poseen un efecto tope para el efecto analgésico. Son útiles para tratar el dolor posoperatorio y el secundario a un proceso inflamatorio, sin embargo, no lo son para tratar el dolor visceral severo asociado con abdomen agudo, cólico nefrítico, pericarditis o infarto del miocardio.

A diferencia de los opioides no producen depresión respiratoria ni dependencia física. Dato muy importante de su acción es que todos los AINEs, excepto los inhibidores selectivos de la COX-2 y los salicilatos no acetilados inhiben la agregación plaquetaria.

• Mecanismo de la acción antiinflamatoria de los AINEs

El proceso inflamatorio comprende eventos desencadenados por diferentes agentes: infecciosos, reacción antígeno-anticuerpo, isquemia, calor u otro daño físico y produce signos característicos: dolor, calor, rubor y tumefacción, que son los signos patognomónicos de la inflamación pudiéndose dividir en 3 fases:

1. **Inflamación aguda:** etapa inicial del proceso, que se produce como una respuesta al daño histico y se caracteriza por la liberación de autacoides, como la histamina, serotonina, bradiquinina, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos que son los responsables de la vasodilatación, el



aumento de la permeabilidad capilar, la quimiotaxis y la estimulación de nociceptores con producción de dolor (Fig. 4.4).

2. **Respuesta inmune:** es el resultado de la estimulación de células inmunocompetentes como consecuencia de la presencia de organismos extraños o de sustancias antigenicas liberadas durante la respuesta inflamatoria aguda o crónica. La respuesta inmune es beneficiosa cuando los microorganismos invasores son neutralizados o fagocitados; perjudicial cuando el proceso se deriva hacia una inflamación crónica sin resolución de la causa del daño histico.
3. **Inflamación crónica:** está asociada a la liberación de mediadores de la inflamación diferentes a los de la inflamación aguda, las interleucinas (IL) 1, 2 y 3, factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos, factor de necrosis tumoral (FNT) alfa, interferón (INF) y factor de crecimiento derivado de las plaquetas. La inflamación crónica acentúa el dolor y el daño histico.

- **Mecanismo de acción del efecto analgésico de los AINEs**

El efecto analgésico depende de la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas; estas sensibilizan los receptores del dolor a la estimulación mecánica o a otros mediadores químicos como, la bradiquinina y la histamina. Las prostaglandinas producen hiperalgesia, es decir se produce dolor con maniobras como la estimulación mecánica que comúnmente no lo produce. Los analgésicos antipiréticos no modifican el umbral del dolor y no previenen el dolor causado por prostaglandinas exógenas o ya formadas, estas drogas pueden producir analgesia por prevenir la síntesis de prostaglandinas involucradas en el dolor.

Era conocido hasta hace unos años tras que los efectos analgésicos eran principalmente periféricos, pero en estos momentos se abogan estas drogas con actividad semejante u otro mecanismo de acción similar en el SNC, posiblemente en el hipotálamo; además su mecanismo de acción antiinflamatorio puede contribuir a sus efectos analgésicos.

- **Mecanismo de acción del efecto antipirético**

La fiebre surge como un trastorno de los mecanismos homeostáticos del or-

ganismo, cuando existe una incapacidad para mantener el balance entre producción y disipación de calor, es el hipotálamo el regulador de la temperatura corporal.

La aspirina y los agentes AINEs reducen la temperatura elevada, mientras que la temperatura corporal normal es solo suavemente afectada. La disminución de la temperatura se relaciona por un incremento en la disipación causado por vasodilatación de vasos sanguíneos superficiales y puede acompañarse de sudoración profusa.

El mecanismo de acción antipyretico es por inhibición de síntesis El paracetamol inhibe la síntesis de prostaglandinas de forma diferente a la aspirina y otros AINEs. La síntesis de prostaglandinas requiere la presencia de peróxidos como cofactores para la actividad de la COX. Este fármaco disminuye los niveles de peróxido y de esa forma inhibe la síntesis de prostaglandinas en tejidos, en los que las concentraciones de peróxidos son bajas como en el cerebro, pero no en zonas donde son elevadas como en los sitios de inflamación y en zonas donde existe la presencia de pus y liberación de prostaglandinas en el hipotálamo.

- **Mecanismo de acción del efecto antiagregantes plaquetarios**

La aspirina y los demás agentes antiinflamatorios no esteroides inhiben la agregación plaquetaria y prolongan el tiempo de sangría debido a una inhibición de la síntesis de tromboxano A2 en las plaquetas, en general, el agente de elección para este efecto es la aspirina por ser inhibidor irreversible de la cicloxigenasa, es decir, que acetila la enzima. Como las plaquetas son fragmentos celulares, la cicloxigenasa queda inhibida por el resto de la vida de esas plaquetas de 7-11 días hasta que nuevas plaquetas son formadas, sin embargo, la PGI2 o prostaciclina que se sintetiza en el endotelio vascular puede seguir liberándose y produciendo su efecto antiagregante y vasodilatador, sobre todo cuando se utilizan dosis bajas de aspirina.

- **Mecanismo de acción del efecto a nivel vascular**

Los AINEs inhiben la síntesis de prostaciclina (PGI2) y PGE2 que poseen



propiedades vasodilatadoras, pudiendo de este modo disminuir el efecto hipotensor de bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), diuréticos, entre otros⁷⁻⁹.

Aspirina y otros salicilatos

La aspirina es el único de todos los AINEs que acetila en forma irreversible la cicloxigenasa, mientras que los otros AINEs son todos inhibidores reversibles de la cicloxigenasa. La aspirina es rápidamente desacetilada por esterasa en el cuerpo produciendo salicilato, el cual por sí mismo tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias; el ácido salicílico es tan irritante, que solo se usa externamente y por ello se han sintetizado derivados de este ácido para el uso sistémico.

Acción farmacológica: Produce analgesia porque alivian el dolor de moderada a baja intensidad, sobre todo el de origen tegumentario, como las mialgias, artralgias, cefaleas. **Acción antipirética**, porque disminuyen con rapidez la temperatura corporal elevada, el tratamiento de la fiebre debe realizarse cuando incomoda al paciente o cuando hay riesgo de convulsiones febriles, sobre todo en niños pequeños.

Acción antiinflamatoria: por su acción sobre la síntesis de prostaglandinas y sobre otros procesos celulares e inmunológicos en el tejido conectivo, estas drogas tienen efectos antiinflamatorios, como ya fuera descripto anteriormente.

Acción sobre las plaquetas: la ingestión de aspirina por individuos normales prolonga el tiempo de sangría; este efecto se debe a la acetilación de la ciclooxygenasa plaquetaria, que queda inhibida toda la vida de la plaqueta porque ésta no posee núcleo para poder sintetizar nueva enzima y no se produce el Tromboxano A2 que es un potente agregante plaquetario. Esta es la base de la utilización de la aspirina en la prevención del infarto agudo de miocardio^{2,10-14}.

- Analgésicos opioides
- Es bueno aclarar dos conceptos similares en su nombre, pero diferentes en su acción.

- Opiáceos. Fármacos que se producen a partir del opio y que incluyen a la morfina, la codeína y productos semisintéticos derivados de ellos y de la tebaína, que es un derivado del opio.
- Oipoide. Todos los agonistas y antagonistas con acciones similares a la morfina, así como los péptidos opioides sintéticos y a los que se producen en el organismo.

Historia

Los antiguos sumerios conocían los efectos psicológicos del opio, en el Siglo III a.n.e. Teofrasto escribió acerca de las propiedades del jugo de la amapola (*Papaver somniferum*). Los médicos árabes conocían bien los usos del opio y los comerciantes árabes lo introdujeron en el Lejano Oriente, donde se utilizó fundamentalmente en el tratamiento de la disentería.

En el Siglo XVI. Paracelso repopularizó el uso del opio en Europa y tres siglos mas tarde, Sertürner (1806) aisló una sustancia pura del opio a la que denominó morfina.

Mas tarde en 1832. Robiquet aisló la codeína y en 1848 fue aislada la papaverina por Merck. En el entorno de la II Guerra Mundial se introdujeron en la práctica médica la meperidina y la metadona, en un intento por utilizar analgésicos potentes que no produjeran adicción, pero estos fármacos demostraron tener acciones analgésicas y adictivas similares a la morfina.

A comienzos de la década de los años 50 del siglo XX se introdujo la nalorfina para antagonizar los efectos de la morfina; siendo en 1977 que Martin y Sloan plantean la existencia de diferentes receptores para los opioides. En 1994 aparece la Clonación del receptor para péptidos opioides nociceptina/orfanina FQ (N/OFQ).

2000. Se adoptan términos MOP, DOP y KOP para indicar los receptores de péptidos μ (mu), κ (kappa) y δ (delta). También se recomienda el término NOP para el receptor N/OFQ.



Poco después se aislaron 3 tipos de opioides endógenos: encefalinas, endorfinas y dinorfinas; los distintos tipos de receptores opioides se han clonado a partir de ácido desoxirribonucleico (ADN) humano y se ha determinado su secuencia de aminoácidos².

Receptores para opioides

Los opioides se unen a receptores estereo específicos con una alta afinidad por estos en el SNC y el SNP a nivel de la sustancia gris periacueductal, sistema límbico tálamo, hipotálamo, bulbo y sustancia gelatinosa de la médula espinal+. Los receptores fueron denominados receptores mu (μ), receptores kappa (κ), y receptores delta (δ). Años atrás se señaló la existencia de un cuarto tipo de receptor, el receptor sigma (σ), pero en la actualidad no se reconoce como tal porque se unen a él fundamentalmente fármacos psicotomiméticos no opioides como la fenciclidina (y los opioides que se unen a él de forma apreciable (pentazocina) tienen propiedades psicotomiméticas). Su estimulación se asocia con la producción de disforia, efectos psicotomiméticos y estimulación respiratoria.

Los receptores para opioides están acoplados a proteínas G. Producto de la interacción de los opioides con sus receptores a nivel neuronal.

Clasificación de los fármacos opioides

Los opioides pueden clasificarse en:

1. **Agonistas totales:** son fármacos con alta eficacia: morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, metadona, levorfanol y fentanil. Estos opioides no tienen un tope respecto a su potencia analgésica y no antagonizan los efectos de otros opioides que pertenecen al mismo grupo.
2. **Agonistas parciales y agonistas-antagonistas mixtos:** estos tienen una actividad intrínseca relativamente baja sobre el receptor opioide en comparación con los agonistas totales y tienen un límite con relación a su potencia analgésica.
3. **Miscláneos:** el tramadol es un analgésico sintético que tiene una acción agonista débil sobre el receptor.

4. **Antagonistas:** se unen al receptor y no producen ninguna de las acciones atribuidas a los agonistas².

Morfina

Es el principal alcaloide del opio y el patrón contra el que se comparan los demás analgésicos opioides.

Acciones farmacológicas

Posee una acción analgésica potente, producen además somnolencia y cambios en el estado de ánimo, deprime la respiración por disminución de la respuesta del centro respiratorio al CO, se produce una disminución o abolición del reflejo tusígeno. Dentro de otros efectos se encuentra: la constricción pupilar por efectos centrales sobre el núcleo oculomotor, provoca liberación de histamina, disminuye la motilidad intestinal porque disminuye la actividad propulsiva del intestino delgado y del intestino grueso, aumenta el tono y la presión en el tracto biliar, náuseas y vómitos, alivio marcado de la disnea en el edema agudo del pulmón por disminución de la percepción de la falta de aire y reducción de la ansiedad del enfermo.

Fármacos adyuvantes de la analgesia

A este grupo de fármacos pertenecen los corticoesteroides ansiolíticos, algunos anticonvulsivantes, ATC, neurolépticos, hidroxicina, calcitonina y bifosfonatos. Se utilizan para:

- Aumentar el efecto analgésico de los opioides.
- Producir analgesia en algunos tipos específicos de dolor.
- Tratar síntomas que incrementan el dolor^{2,15}
- **Fármacos utilizados en la inflamación**
 - Histamina,
 - Moléculas derivadas del complemento - anafilaxis y quimiotaxis,
 - Las quininas



- La histamina, derivada de la histidina, regula el tono vasomotor, produce vasodilatación, edema e incremento de la permeabilidad vascular; desencadena broncoconstricción, rinitis, urticaria y anafilaxis y favorece la producción de prostaciclina y de óxido nítrico (NO).
- Las anafilactoxinas proceden del complemento y están representadas por C3a, C4a, C5a, se forman por acción enzimática sobre los fragmentos C3, C4, C5. Son péptidos de bajo peso molecular con gran actividad biológica y actúan sobre los pequeños vasos, sobre los leucocitos y los macrófagos-monocitos; gran parte de su acción biológica se debe a que activan la producción de prostaglandinas y leucotrienos; por su parte los fragmentos C5, C6 y C7 tienen gran actividad quimiotáctica sobre basófilos, eosinófilos y neutrófilos. Esta actividad la realizan fijándose sobre receptores en la superficie celular.
- Las quininas, especialmente la bradiquinina, aumentan la permeabilidad vascular, la contracción de los músculos lisos, reducen las resistencias arteriales con hipotensión y marginación de los leucocitos. También incrementan la motilidad intestinal y activan la fosfolipasa A2 con liberación de ácido araquidónico (AA)^{16,17}.

BIBLIOGRAFÍA

FARMACOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN Y EL DOLOR



www.mawil.us

1. Guyton AC y Hall JE. Tratado de Fisiología Medica. Unidad IX: Sistema Nervioso A. Generalidades y fisiología de la sensibilidad. Capítulo 48. Tomo III. Editorial Interamericana-Mc Graw-Hill de España, 1998. ISBN: 84-486-0150-6.
2. Groning Roque E. Dolor. En: Morón Rodríguez FJ. Farmacología Clínica Capítulo 4. Tomo I. Editorial Ciencias Médicas. La Habana, Cuba. ISBN: 978-959-212-583-4. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/farmacologia_clinica/parte_01_cap04.pdf
3. Espinos Perez D, López Buenadicha A y Calvo Manuel E. Base farmacológicas y tratamiento de la inflamación. **FALTAN DATOS** Disponible en: Disponible en. <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/536/554>
4. Gutiérrez Martín, M.C. Interleucinas, quimiocinas y otras citocinas que intervienen en la respuesta inmunitaria e inflamación. En: Farreras Rozman. Medicina Interna. 14.^a ed. Vol II. Cap 370. 2000Editorial Harcourt: 3113-3123.
5. Valsecia –Malgor. Drogas tipo aspirina. En: Analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroides (AINES). Capítulo 7. Disponible en: https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/ckfinder/files/files/0000cap7_aines.pdf
6. J. Rosas Gómez de Salazar(1), G. Santos Soler(1), R. Martín Doménech(1), R. Cortés Verdú(2), A. Álvarez Cienfuegos. Antiinflamatorios no esteroideos. En: Enfermedades reumáticas. Actualizacion SVR. Capítulo 26. Disponible en: <http://www.svreumatologia.com/wp-content/uploads/2008/04/Cap-26-Antiinflamatorios-no-esteroideos.pdf>
7. Jackson, L. y J.D. Morrow: “Añalgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios y fármacos antigotosos”. En: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc Graw- Hill Interamericana. México, DF. 10ma. 2001 Ed: 697-742.
8. Gutstein, H.B. y H. Akil: “Añalgésicos opioides”. En: Goodman Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica (traducido del inglés). Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, México DF. 2003. 10ma. Ed. (2003): 577-628
9. Mamdanim, M., P.A. Rochon, D.N. Juurlink, A. Kopp, G.M. Anderson, G. Naglie, P.C. Austin and A. Laupacis A. (): “Observational study of

- upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs". BMJ, 2002; 325:624.
10. José Ivorra, José Rosas, Gregorio Santos, Mario García-Carrasco. Ainti-inflamatorios no esteroide- os. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Rosas J, editores. Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas. Barcelona: Ed. Masson, 2005; p. 775-792.
 11. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al; Asociación Española de Gastroenterología. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut. 2006; 55:1731-8.
 12. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis?. Meta-analysis of randomized trials. BMJ 2006;332: 1302-1309.
 13. Clara C. Faura Giner* y Pilar D'Ocon Navaza. Medicina Basada en la Evidencia de los AINE y COXIB. Actualidad en Farmacología y Terapéutica. volumen 11 nº 2 Junio 2013.
 14. Insel, P.A. Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents. En: Goodman and Gilman's. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8.^a ed. Capítulo 26. 1990. Editorial Pergamon Press: 638-664.
 15. Lizasoain, I., Leza, J.C., Moro, M.A., et al. Los fármacos en el control de la inflamación. Nuevas perspectivas de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En: Espinós, D., Díaz-Rubio, M. (ed). Inflamación y Enfermedad Editorial Médica Panamericana. 1997:171-183
 16. Izquierdo, I., Merlos, M., García-Rafanell, J. Rupatadina: Un nuevo antagonista selectivo del receptor de la histamina H1 y del factor activador de plaquetas. Drugs Today 39, 2003: 451-468.
 17. Gutiérrez Martín, M.C. Interleucinas, quimiocinas y otras citocinas que intervienen en la respuesta inmunitaria e inflamación. En: Farreras Rozman. Medicina Interna. 14.^a ed. Vol II. Cap 370. 2000. Editorial Harcourt: 3113-3123.

CAPÍTULO IX

RADIOFARMACOLOGÍA



www.mawil.us



Introducción

La historia de la medicina nuclear es enriquecida con las aportaciones de los científicos de diferentes disciplinas tales como, Física, Química, Ingeniería y Medicina; el carácter multidisciplinario de Medicina Nuclear hace difícil para los historiadores médicos determinar la fecha de nacimiento de Medicina Nuclear, muchos historiadores consideran el descubrimiento de radioisótopos producidos artificialmente por Frédéric Joliot-Curie y Irène Joliot-Curie en 1934 como el más importante hito en la Medicina Nuclear y la producción en 1946 de radionúclidos por el laboratorio nacional de Oak Ridge, el intervalo de tiempo de la aparición de la Medicina Nuclear.

El uso clínico generalizado de Medicina Nuclear comenzó en los años 50, como conocimiento ampliado acerca de los radionucleídos, detección de radioactividad y el uso de determinados radionucleídos a procesos bioquímicos; a partir de este momento, el crecimiento fue fenomenal. En 1954 se formó la sociedad de Medicina Nuclear en Spokane, Washington, EE, en 1960, comenzó la publicación de la revista de Medicina Nuclear, la primera revista científica de la disciplina en América.

Esta disciplina se conceptualiza como aquella disciplina que utiliza los llamados radiofármacos para el estudio del funcionamiento de diferentes órganos del cuerpo humano y el tratamiento efectivo de enfermedades. Se caracteriza por ser una rama de la medicina que estudia la anatomía y función de los órganos del cuerpo mediante imágenes que se obtienen detectando la emisión de energía de una sustancia radiactiva previamente inyectada al paciente por vía intravenosa o ingerida por vía oral, para la prevención, diagnóstico, terapéutica e investigación médica.

En esta disciplina se utilizan radiofármacos, que están formados por un fármaco transportador y un isótopo radiactivo, estos radiofármacos se aplican dentro del organismo humano por diversas vías, la más utilizada es la vía intravenosa. Una vez que el radiofármaco está dentro del organismo, se distribuye por diversos órganos dependiendo del tipo de radiofármaco empleado su distribución es detectado por un aparato detector de radiación llamado gammacámara y



almacenado digitalmente en un procesador o computador¹.

Antecedentes de la Medicina Nuclear

No cabe duda que es la Física Médica, rama de la Física que tiene que ver con la aplicación de la Física a la Medicina; se ocupa de la aplicación de las radiaciones ionizantes al diagnóstico y tratamiento de enfermedades, ésta ciencia ha jugado un papel clave durante el siglo XX en el desarrollo de instrumentación, teorías y técnicas aplicadas en este campo. En diagnóstico se usan rayos X de baja energía y rayos γ (gamma). En procedimientos terapéuticos se usan rayos X y rayos γ o electrones de megavoltaje, otra aportación importante de la Física Nuclear a la Medicina ha sido la imagen por resonancia magnética (MRI). (Figura 1)



Fig #49: Equipo de Resonancia magnética . Tomado de <https://nacionfarma.com/toshiba-medical-presenta-nuevo-equipo-resonancia-magnetica-vantage-titan-zen-edition-1-5t/>

Las cuatro subespecialidades a las que la investigación en Física Atómica y Nuclear han aportado más son las siguientes:

1. Imagen diagnóstica con rayos X.
2. Imagen diagnóstica con radionucleídos.
3. Tratamiento del cáncer con radiaciones ionizantes
4. Estudio de los riesgos de las radiaciones ionizantes y protección radio-

lógica

El estudio y uso de las radiaciones ionizantes en Medicina empezó con tres importantes descubrimientos: los rayos X por W. Roentgen en 1895 que fue el primer premio Nobel de Física, en 1901, la radiactividad natural por H. Becquerel en 1896, y el radio por Pierre y Marie Curie en 1898; desde entonces, las radiaciones ionizantes han jugado un papel destacado en Física Atómica y Nuclear, proporcionando las bases para el desarrollo de la Radiología y la Radioterapia como especialidades médicas y de la Física Médica como una especialidad en Física².

En Imagen Médica se utilizan radiaciones ionizantes compuestas por fotones (rayos X y radiación γ) de mucha mayor energía que la radiación visible, que son capaces de atravesar los tejidos y que, al ser absorbidas en mayor o menor medida en función de la densidad de los tejidos, permiten obtener imágenes del interior del cuerpo humano.

La imagen Nuclear comenzó a utilizarse a finales de los años 40 y la primera gamma cámara electrónica fue presentada por Anger en 1952. En 1971 se produjo una revolución en Imagen Médica con la implementación de la tomografía computerizada (CT) por la cual Godfrey N. Hounsfield, ingeniero electrónico, y Allan M. Cormack, físico nuclear, recibieron el premio Nobel de Medicina en 1979. La tomografía computerizada permite combinar varias proyecciones en 2D y obtener imágenes tridimensionales de los órganos.^{2,3}

Radiofármacos

Son medicamentos que han adquirido gran importancia en la práctica clínica por su aplicación para diagnóstico por imagen y terapia, es un radiofármaco es cualquier producto medicinal con fines clínicos que, cuando está listo para su empleo, contiene uno o más isótopos radiactivos.

El isótopo radiactivo, radionucleidos o radionúclido, aporta al radiofármaco la emisión de radiación, es decir, la radiactividad que servirá para el diagnóstico o tratamiento en cuestión.



Están compuestos de un principio activo que se marca con un radionucleído, siendo este responsable de que emitan una dosis de radiaciones ionizantes utilizada con fines diagnóstico y terapéutico. En Medicina Nuclear, aproximadamente el 95% de los radiofármacos se usan con fines diagnósticos. Cuando son utilizados éste propósito, se aprovecha la propiedad emisora de los radioisótopos para detectarlos a distancia; cuando la intención es terapéutica, se aprovecha el efecto deletéreo que la radiación puede tener sobre un tejido.

Ninguno de los radionucleidos usado en Medicina Nuclear existen en la naturaleza, todos son, por tanto, obtenidos mediante reacciones nucleares o mediante desintegración radiactiva de los isótopos padres correspondientes^{5,9}

Radiofarmacia: Rama de la ciencia que se dedica al desarrollo, producción y comercialización de Radiofármacos.

Los radiofármacos se administran en cantidades de trazas, es bueno saber y comparar que una aspirina de 500 mg significa alrededor de 3×10^{-3} moles mientras que los radiofármacos se administran en cantidades que están alrededor de los 10-11 moles y en general no producen modificaciones fisiológicas visibles por interacción con biomoléculas específicas del organismo, es decir, no tienen efecto farmacológico o tienen un mínimo efecto.

Los radiofármacos deben ser sometidos a los controles de calidad de las sustancias radiactivas y, dado que son administrados a seres humanos, es necesario que sean estériles y apirógenos y que cumplan los controles de una droga convencional.

Clasificación de los radiofármacos

Pueden clasificarse, según su estructura química, en.

- Radionucleídos primarios
- Compuestos marcados.

Los radionucleídos primarios son soluciones de compuestos inorgánicos del radioisótopo, mientras los compuestos marcados son esencialmente una aso-

ciación entre dos componentes: un radionucleído y una molécula que funciona como “vehículo”. Esta última dirige al radiofármaco selectivamente a un tejido específico en respuesta a condiciones fisiológicas o patrones de expresión genética específicos.

Dos conceptos son necesarios definir pues son indisolubles: la forma de administración y el espacio de distribución.

Un radiofármaco no se dirige estrictamente a un “órgano blanco”, puede marcar un órgano, o un tejido, o un evento metabólico, o un territorio constituido por varios de los anteriores; a eso le llamamos espacio de distribución.

A dónde se “dirige” un radiofármaco, cuyo espacio de distribución, depende obviamente de las características del radiofármaco, pero también de la forma de administración; el mismo radiofármaco, administrado oralmente, o por vía intravenosa, o subdérmica, o inhalado etc. puede “marcar” espacios de distribución totalmente distintos, y deberán interpretarse de manera muy diferente los datos detectados.

Vías de administración

- Los radiofármacos pueden ser administrados al paciente por diversas vías dependiendo de la función o morfología del órgano que se deseé evaluar.
- La vía oral, debe utilizarse únicamente cuando el radiofármaco puede absorberse a nivel intestinal y llegar al órgano blanco en la forma química adecuada, pero es útil para evaluar por ejemplo el vaciado gástrico.
- La administración parenteral supone atravesar una o más capas del cuerpo mediante una inyección y es la más frecuente.
- La inyección subcutánea es el método de elección en el estudio de las vías linfáticas, dado que provee una vía para que el radiofármaco ingrese a dicho compartimiento previo a su pasaje a la sangre.



Otras vías se utilizan frecuentemente como:

1. la administración intracavitaria de coloides marcados; este procedimiento de denomina radiosinoviortesis o radiosinovectomía y se practica en las enfermedades artríticas; es una forma de radioterapia metabólica que consiste en la inyección intrarticular de una sustancia radiactiva en forma coloidal, estas partículas al ser fagocitadas por las células de la sinovial hipertrofiada y también por radiación cruzada originan la disminución de la inflamación y la fibrosis de la MS, con la mejoría correspondiente de la sintomatología.^{11,12} El objetivo de la RSO es depositar la energía de la radiación ionizante en la sinovial, sin actuar sobre el cartílago y el hueso.
2. las aplicaciones intraluminales en la terapia con radionucleidos para la enfermedad de la arteria coronaria.
3. la aplicación intraarterial de microesferas de vidrio o lipiodol radiomarcado para el tratamiento de tumores localizado
4. la inyección directa de radiofármacos (anticuerpos monoclonales marcados con ^{131}I u ^{90}Y -DOTA-octreotide) intratumoral⁷.
5. la vía inhalatoria, necesaria en los estudios diagnósticos de ventilación pulmonar, donde se necesita que ciertos gases o aerosoles radiactivos alcancen las estructuras más bajas del pulmón.

El período de semidesintegración efectivo del radiofarmaco es el tiempo que transcurre para que la mitad del radiofármaco desaparezca del organismo. Dos fenómenos son responsables de esta desaparición: el decaimiento físico del radionucleido y la eliminación del radiofármaco del organismo por distintas vías de excreción (fecal, urinaria, perspiración, entre otras).

La biodistribución en el organismo de los radiofármacos exhiben un amplio rango de propiedades químicas y físicas que son las que las determinarán; es importante tener en cuenta que la biodistribución observada en un radiofármaco dado, no puede ser explicada en términos de un solo mecanismo, sino que es la resultante de la interacción entre diferentes mecanismos que incluyen:

- La dilución inicial en el torrente sanguínea.

- La posible unión a proteínas plasmáticas.
- El transporte transmembrana activo o pasivo.
- La posible metabolización del compuesto y
- Su eliminación y excreción.

Radiofármacos utilizados en Medicina Nuclear

Radiofármacos para diagnóstico

Los radiofármacos de diagnóstico se utilizan para evaluar la anatomía de un órgano, sistema o aparato y para analizar, a través de su metabolismo, ciertos aspectos de la bioquímica del organismo; están compuestos por un radionúclido emisor de radiación procedente del núcleo del átomo (gamma o positrones) unido a una molécula (marcaje) cuyo comportamiento biológico dentro del organismo es el adecuado para el estudio morfológico y funcional de un órgano o tejido.

Una vez administrado el radiofármaco se distribuye en el paciente con unas propiedades cinéticas influenciadas por la situación fisiopatológica del organismo; la emisión radiactiva permite detectar este comportamiento sin alterar el medio en el que se encuentra y su detección administrada al paciente radica en las características físicas del radionúclido componente del radiofármaco que le confiere la sensibilidad del método. Los sistemas de detección se basan en la transformación de la radiactividad en luz, ésta en corriente eléctrica para finalmente obtener un registro ya sea en forma de dígitos o imágenes⁹.

La medicina nuclear utiliza diferentes tipos de isótopos para sus aplicaciones diagnósticas y terapéuticas; el isótopo más ampliamente utilizado actualmente en estos servicios es el tecnecio-99 metaestable, que emite radiación gamma y tiene un período de semidesintegración de seis horas, por lo que es necesario disponer de generadores, que son recipientes blindados que contienen en su interior un isótopo padre, el molibdeno-99 que tiene una vida media más larga a partir del cual se obtiene el isótopo hijo: tecnecio-99, que es utilizado diariamente para las exploraciones; el tecnecio se combina fácilmente con moléculas portadoras que permiten el estudio de órganos muy variados como esqueleto, corazón, hígado y bazo, vías biliares, tracto digestivo y cerebro, además se uti-



lizan otros emisores gamma de período de semidesintegración corto como el talio-201 para estudios cardiacos, el galio-67 para detección de tumores, el indio-111 para procesos inflamatorios, el yodo-131 y 123 para estudios tiroideos y renales y el xenón-133 para estudios pulmonares; por tanto dependiendo de su finalidad diagnostica, según aparato, órgano o función donde se quiera alcanzar ,así tendremos su utilización:

- Evaluación del SNC: ^{99m}Tc - etilcisteinato dimérico (^{99m}Tc -ECD)
- Evaluación glándula tiroides: la cámara gamma o el SPECT y además el ^{124}I .
- Evaluación del tejido óseo: ^{99m}Tc -PIROFOSFATO y ^{99m}Tc -DIFOSFONATOS
- Evaluación de los pulmones: ^{99m}Tc -Macroagregados de Albúmina, ^{99m}Tc -DTPA, ^{133}Xe , ^{99m}Tc - Peritechnegas
- Evaluación de los riñones: ^{99m}Tc -DTPA y ^{99m}Tc -DMSA.
- Evaluación del aparato cardiovascular: ^{201}Tl -Cloruro de Talio; ^{99m}Tc -Isotriilos; 13N -Amonio; ^{18}F -FDG; ^{99m}Tc - Glóbulos Rojos marcados
- Evaluación del sistema linfático: ^{99m}Tc -Partículas coloidales.
- Evaluación del vaciamiento gástrico: ^{99m}Tc -sulfuro coloidal (^{99m}Tc -SC)
- Otras aplicaciones:
 - Flebografía Radioisotópica: ^{99m}Tc -Macroagregado de Albúmina
 - *Angiografía y Centellograma del Testículo*: ^{99m}Tc -pertecnectato o ^{99m}Tc - DTPA
 - *Detección de una Hemorragia Digestiva baja*: ^{99m}Tc -Glóbulos Rojos marcados.
 - *Detección del Carcinoma Oculto de Mama*: ^{99m}Tc -MIBI⁷.

A modo de ejemplo del empleo de estos radiofármacos hacemos referencia a dos investigación; una realizada en el Hospital Pediátrico “William Soler” de la Ciudad de la Habana, Cuba en niños pequeños con el diagnóstico definitivo al egreso hospitalario de primera infección del tracto urinario alto/pielonefritis aguda y asociado o no a reflujo vesicoureteral (RVU) primario; la prueba de referencia para el diagnóstico del daño renal cicatricial (DRC), ubicándose en el parénquima renal, es la gammagrafía renal, realizada mediante la administración endovenosa del ácido dimercaptosuccínico marcado con tecnecio 99m

(99m Tc-DMSA). La presencia de defectos de la captación del radiofármaco en la corteza renal, se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial (HTA), complicaciones durante el embarazo, o insuficiencia renal crónica terminal (IRCT).² concluye la investigación exponiendo que los factores de riesgo para desarrollar cicatriz renal pospielonefrítica fueron: sexo femenino, edad menor de 3 años y reflujo vesicoureteral grado III¹⁰⁻¹².

La otra en el estudio del vaciamiento gástrico con el uso del estaño coloidal (99m Tc-Sn coloidal) en pacientes de más de 18 años que acudieron al Departamento de Medicina Nuclear del Hospital Clínicoquirúrgico “Hermanos Ameijeiras” de la Ciudad de La Habana, Cuba; los resultados permiten concluir que los resultados obtenidos con 99m Tc-Sn coloidal son comparables con los reportados por otros autores que utilizan el 99m Tc-sulfuro coloidal (99m Tc-SC) en la evaluación gammagráfica del vaciamiento gástrico¹³.

Radiofarmacos utilizados en terapeùtica.

Se trata de radiofármacos cuyo componente radionúclido es un emisor beta; éstas se caracterizan por producir un daño celular debido a su carácter corpuscular al ceder su energía al medio en el que se encuentra; una vez administrado y localizado en la célula o zona patológica de interés, la energía cedida provoca el efecto terapéutico deseado.

Según su biodistribución podemos considerar el tipo de terapia en:

- Antiinflamatorias
- Metabòlicas.

Investigaciones realizadas relacionadas con el tema toman nota de la necesidad de tratar la sinovitis crónica de los pacientes hemofílicos a los que se le aplicó un radiofármaco desarrollado en el Centro de Isótopos (CENTIS) de la Habana, Cuba, dado por una suspensión de fosfato de cromo (III) marcado con 32 P para la RSO.¹⁹ cuyos resultados arrojan que es un proceder seguro y factible, pues se logra la reducción significativa del número de hemartrosis en pacientes con sinovitis crónica; no requiere hospitalización, lo que reduce el costo en días-cama; hay menor consumo de factor antihemofílico; es menos invasiva

para la articulación y produce menos limitación de los movimientos; pueden tratarse varias articulaciones por sesión y es una sola aplicación. (Foto 1)¹⁴⁻¹⁶



Fig #50: Equipos. Tomado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-215X2014000100002

BIBLIOGRAFÍA RADIOFARMACOLOGÍA



www.mawil.us

1. Enciclopedia Cubana (ECURED). Medicina nuclear. Disponible en: https://www.ecured.cu/Medicina_nuclear
2. Ballester F y Udías JM. Fisica Nuclear y Medicina. Temas de Fisisca. Enero-Marzo 2008 (Citado 2019 enero 3). Disponible en. <https://www.i-cpan.es/doc/Empirika/29-36-fisica-nuclear-medicina.pdf>
3. Podgorsak EB, Biological and Medical Physics. Biomedical Engineering: Radiation Physics for Medical Physicist, Springer Verlag (2006).
4. Mould RF. A Century of X-Rays and Radioactivity, IOP, 1993 Citado 2019 enero 3)
5. Cortes-Blanco A, Fernandez Perez I, Gomez E. limitaciones de la dosis de radiaciones para los sujetos participantes en programa de investigaciones Mèdicas o biomédicas con radiofármaco: Normativas aplicables en España. Seguridad Nuclear. Número 31, 2004. (Citado 2019 enero 4) Disponible en: https://www.aemps.gob.es/publicaciones/articulo/docs/Investigacion_radiofarmacos.pdf
6. Alejandro Perera Pintado. Principios. Básicos de Radiofarmacia y Producción de Radionucleidos.
7. Yamil Chain Luis Illanes. Radiofármacos en Medicina Nuclear. Fundamentos y aplicación clínica. Libros de Càtedra. Editorial de la Universidad de la Plara, Argentina. 2015.
8. Soriano b, Mendarte l. y San Martín E. Agentes de diagnóstico y Radiofarmacia. En: Farmacia Hospitalaria. S.E.F.H. 2^a edición. Madrid, España. EMISA. 1992; 437-459.
9. Mallol J. Radiofarmacia. En: Farmacia Hospitalaria. S.E.F.H. 2^a Edición. Madrid, España. EMISA. 1992; 544-559.
10. Amaya Sorto TA, Durán Álvarez S, Valdés Mesa M, Hernández Hernández JS, Peña Quian Y. Daño renal cortical en niños con primera infección del tracto urinario alto. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2012 Mar [citado 2019 Ene 07]; 84(1): 58-66. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312012000100006&lng=es.
11. Pedrero J, Barajas D, Bravo B. Diagnóstico por la imagen en nefrología pediátrica. Asociación Española de Pediatría [serie en internet]. 2000; [citado 25 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://www.bibliocomunidad.com/web/fichatecnica.php?idlibro=295>

12. Montini G, Zucchetta P, Tomasi L, Talenti E, Rigamonti W, Picco G, et al. Value of imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children: from Italian Renal Infection Study. *Pediatrics*. 2009 [citado 25 de diciembre de 2018]; 123: e239-2246.
13. Rodríguez Paleo L, Conesa Gonzalez AI, Nuez Vilar M, Machado Lois M, López González MK, Torres Leyva O, Izquierdo Izquierdo Y y García González I. Estudio centellográfico del vaciamiento gástrico con es-taño coloidal. *Rev cubana med* [Internet]. 2015 Mar [citado 2019 Ene 07]; 54(1): 58-66. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232015000100006&lng=es
14. Baganet Cobas A, Sagarra Verans M, Castillo González D, Fundora Sa-rraff T, Lavaut Sánchez K, Padrón Mirabal Y. et al . Radiosinoviortesis con suspensión de fosfato crómico [32p] en pacientes hemofílicos. *Rev Cubana Ortop Traumatol* [Internet]. 2014 Jun [citado 2019 Ene 07]; 28(1): 2-13. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-215X2014000100002&lng=es
15. Cruz Arencibia J, Cruz Morales A, Tamayo Fuente R, García Rodríguez E, Alberdi Oquendo L, Morín Zorrilla J et al. Evaluación de la seguridad de una suspensión de fosfato de cromo (III) para uso en radiosinoviorte-sis. *Rev Cubana Farm* [revista en la Internet]. 2013 Mar [citado 2019 Ene 07]; 47(1): 29-40. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152013000100004&lng=es
16. Kampen WU, Voth M, Pinkert J. Therapeutic status of radiosynoviorthe-sis of the knee with yttrium [⁹⁰Y] colloid in rheumatoid arthritis and relat-ed indications. *Rheumatology*. 2007 [citado 2019 Ene 07]; 46:16-24



FARMACOLOGÍA MÉDICA TEORÍA Y CONCEPTOS



Publicado en Ecuador
Junio del 2019

Edición realizada desde el mes de agosto del año 2018 hasta octubre del año 2018, en los talleres Editoriales de MAWIL publicaciones impresas y digitales de la ciudad de Quito

Quito – Ecuador

Tiraje 200, Ejemplares, A5, 4 colores



FARMACOLOGÍA MÉDICA TEORÍA Y CONCEPTOS



MED. LIDIA DAYANA
JINEZ SORROZA



Q.F. NANCY AZUCENA
SORROZA ROJAS MSC.



Q.F. HOMERO ENRIQUE
JINEZ SORROZA MSC.



Q.F. BOLÍVAR ENRIQUE
JINEZ SORROZA



DRA. IVÁN
IGLESIAS MÉNDEZ MSC.



LUIS GUSTAVO
ÁLVAREZ PACHECO

ISBN: 978-9942-787-66-8

