



Abel Hernández Chávez

FARMACOLOGÍA **GENERAL**

Una guía de estudio



FARMACOLOGÍA

GENERAL

Una guía de estudio

FARMACOLOGÍA GENERAL

Una guía de estudio

Abel Hernández Chávez

- Médico internista, nefrólogo
- Maestro en Ciencias Médicas
- Doctor en Ciencias, Investigación clínica
- Profesor titular C, en Farmacología general y aplicada, en Licenciatura y Doctorado, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (U. de G.)
- Fundador del Consejo Mexicano de Medicina Crítica y Terapia Intensiva
- Jefe del Departamento de Terapia intensiva del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO) (1977-1995)
- Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina (AMFEM)
- Jefe de Prestaciones médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Delegación Jalisco (1995-1998)
- Director de la División de Ciencias Básicas, CUCS, U. de G. (1998-2001)
- Jefe del Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, U. de G. (2001-2004)
- Exdirector de la Facultad de Medicina, U. de G.
- Perfil vigente del Programa de Mejoramiento del Profesorado (PROMEP)
- Miembro del Cuerpo Académico Consolidado



MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • MADRID • NUEVA YORK
SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO • AUCKLAND • LONDRES • MILÁN • MONTREAL
NUEVA DELHI • SAN FRANCISCO • SINGAPUR • ST. LOUIS • SIDNEY • TORONTO

Director editorial: Javier de León Fraga

Editor sponsor: Emilio Salas Castillo

Editor de desarrollo: Manuel Bernal Pérez

Supervisor de producción: Juan José Manjarrez de la Vega

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El(es) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

FARMACOLOGÍA GENERAL. UNA GUÍA DE ESTUDIO

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.



DERECHOS RESERVADOS © 2014, respecto a la primera edición en español por,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.

Edificio Punta Santa Fe
Prolongación Paseo de la Reforma 1015,
Torre A, pisos 16 y 17,
Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C. P. 01376, México, D.F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana Reg. Núm. 736

ISBN: 978-607-15-1052-5

1234567890

Impreso en México

2356789014

Printed in Mexico

Colaboradores

Jorge Andrade Sierra

Médico Nefrólogo, Profesor de Fisiología, Farmacología y Terapéutica Farmacológica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (U. de G.). Maestría en Farmacología. Candidato a Doctor en Farmacología.

- Farmacodinamia

Gabriela Camargo Hernández

Licenciada en Psicología. Maestría en Neurociencias. Doctora en Ciencias Médicas.

- Homeostasis y alostasis

Tannia Isabel Campos Bayardo

Médico Cirujano y Partero. Doctora en Farmacología.

- Biotecnología

Ernesto Germán Cardona Muñoz

Médico especialista en Cardiología. Maestría en Farmacología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (CINVESTAV). Doctor en Ciencias Biomédicas. Jefe del Departamento de Fisiología. Profesor de Farmacología Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (U. de G.). Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel-1. Perfil PROMEP, Certificado por el Consejo Mexicano de Cardiología. Responsable del Cuerpo Académico CA-479 Consolidado.

- Farmacometría

César Ricardo Cortez Álvarez

Químico Farmacobiólogo. Coordinador de la Carrera de Farmacia en la Universidad de Guadalajara (U. de G.). Doctor en Farmacología.

- Farmacocinética clínica; Farmacovigilancia

Eva Viviana Díaz González

Química Farmacobióloga. Maestría en Farmacología.

- Formas farmacéuticas. Excipientes y vehículos

Guadalupe Díaz Vega

Médico Radiólogo y Oftalmólogo. Maestría en Farmacología. Doctora en Farmacología.

- La farmacología en el campo de las ciencias fisiológicas; Farmacia galénica; Farmacocinética clínica

Luis Eduardo Espinosa Arellano

Médico Cirujano y Partero. Profesor de Farmacología y Terapéutica Farmacológica. Maestría en Farmacología. Candidato a Doctor en Farmacología.

- Farmacocinética. Administración, absorción, adsorción y distribución de fármacos

Alma Faviola Favela Mendoza

Química Farmacobióloga. Profesora de Farmacia en Centro Universitario de la Ciénaga, Universidad de Guadalajara (U. de G.). Maestría en Farmacia. Doctora en Farmacología.

- Formas farmacéuticas. Excipientes y vehículos

Silvia Esperanza Flores Martínez

Química Farmacobióloga. Especialista en Genética humana. Maestría en Genética humana. Doctora en Ciencias de la Salud, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (U. de G.). Investigadora titular B, Centro de Investigación Biomédica de Occidente-Instituto Mexicano del Seguro Social (CIBO-IMSS). Investigadora del Sistema Nacional, Nivel III.

- Bases fisiológicas de la farmacogenética

Sergio Adalberto Franco Chávez

Ingeniero Industrial. Doctor en Salud en el Trabajo.

- Biotecnología; Placebo

Miguel Ángel García González

Médico endocrinólogo. Profesor de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (U. de G.). Maestro en Farmacología.

- Prescripción; Farmacoconomía

Manuel González Ortiz

Médico internista. Doctor en Farmacología. Profesor investigador. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel III y Perfil PROMEP. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Miembro de la Academia Nacional de Medicina.

- Farmacometría

Fernando Grover Páez

Médico internista. Maestría en Ciencias Médicas Orientación Medicina. Doctor en Farmacología. Profesor investigador. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel I. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna.

- Farmacometría

Abel Hernández Chávez

La farmacología en el campo de las ciencias fisiológicas; Farmacognosia; Fitofarmacología; Biotecnología; Formas farmacéuticas. Excipientes y vehículos; Metabolismo de fármacos; Farmacocinética clínica; Placebo; Prescripción; Interacciones farmacológicas; Farmacovigilancia; Farmaco-economía; Respuesta inmune a fármacos; Automedicación; Medicamentos de patente, genéricos intercambiables y similares; ; Cronofarmacología; Homeostasis y alostasis

Diana Mercedes Hernández Corona

Licenciada en Nutrición. Maestría en Farmacología. Candidata a Doctora en Farmacología.

- *Aspectos farmacotoxicológicos de los productos de uso doméstico*

Leonardo Hernández Hernández

Químico Farmacobiólogo. Doctor en Ciencias Fisiológicas. Profesor de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías (CUCEI), Universidad de Guadalajara (U. de G.). Profesor del Doctorado de Farmacología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), U. de G.

- *Metabolismo de fármacos; Respuesta inmune a fármacos; Homeostasis y alostasis*

Cynthia Abbizai Lascón Castellanos

Médico Especialista en Cirugía General, Hospital General de Occidente, Secretaría de Salubridad y Asistencia (SSA).

- *Eliminación de fármacos*

Luis Enrique Ledón Pérez

Médico Especialista. Profesor de Farmacología y Terapéutica Farmacológica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (U. de G.).

- *Medicamentos de patente, genéricos intercambiables y similares*

Apolinar López Uribe

Médico Microbiólogo. Profesor de Farmacología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (U. de G.). Maestría en Farmacología. Doctor en Farmacología. Exdirector de la Facultad de Medicina, U. de G. Exjefe de los Servicios Coordinados de la Secretaría de Salubridad y Asistencia (SSA) en el Estado de Jalisco.

- *Criterios de caducidad de medicamentos; Aspectos farmacotoxicológicos de los productos de uso doméstico*

Ricardo Alonso Llamas Velázquez

Médico Cirujano y Partero. Maestría en Farmacología.

- *Farmacocinética clínica*

Fernando Magdaleno Verduzco

Químico Farmacobiólogo. Maestría en Farmacología.

- *Metabolismo de fármacos*

Carlos Alberto Mata Munguía

Químico Farmacobiólogo. Doctor en Farmacología.

- *Criterios de caducidad de medicamentos; Aspectos farmacotoxicológicos de los productos de uso doméstico*

Fabiola Patricia Medina Barajas

Química Farmacobióloga. Miembro del Comité de Farmacoeconomía en el nuevo Hospital Civil de Guadalajara. Maestría en Farmacología.

- *Farmacoeconomía*

Manuel Alejandro Medina Salazar

Médico Cirujano y Partero. Maestría en Farmacología. Candidato a Doctor en Farmacología.

- *Prescripción*

Arieh Roldán Mercado Sesma

Médico Cirujano y Partero. Doctor en Farmacología.

- *Automedicación*

Celina Mora Hernández

Médico Cirujano y Partero. Profesora e instructora, Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (U. de G.).

- *Farmacodinamia*

Alejandra G. Miranda Díaz

Profesora Investigadora. Médico Cirujano General con especialidad en trasplantes. Doctorado en Farmacología. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel I. Perfil PROMEP. Certificado por el Consejo Mexicano de Cirugía. Miembro del Cuerpo Académico CA-479 Consolidado.

- *Farmacometría*

María Luisa Muñoz Almaguer

Química Farmacobióloga. Profesora en la carrera de Químico Farmacobiólogo. Doctora en Farmacología.

- *Farmacognosia; Farmacia galénica*

Karina Griselda Pérez Rubio

Licenciada en Nutrición. Maestra en Farmacología.

- *Fitofarmacología; Placebo; Aspectos farmacotoxicológicos de los productos de uso doméstico*

José de Jesús Ramírez Vázquez

Médico Cirujano y Partero. Maestría en Ciencias Marinas. Candidato a Doctor en Farmacología.

- *Respuesta inmune a fármacos*

Edson José Luz Rebolloso Zúñiga

Médico. Maestría en Farmacología. Candidato a Doctor en Farmacología.

- *Placebo; Criterios de caducidad de medicamentos*

Adolfo Daniel Rodríguez Carrizales

Médico. Profesor de Farmacología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (U. de G.). Maestría en Farmacología. Candidato a Doctor en Farmacología.

- *Interacciones farmacológicas; Cronofarmacología*

Norma Alejandra Rodríguez Jiménez

Médico Cirujano y Partero. Maestría en Farmacología. Candidato a Doctor en Farmacología.

- *Interacciones farmacológicas*

Rosita Roque Bautista

Química Farmacobióloga. Maestría en Farmacología.

- *Respuesta inmune a fármacos*

Ana Míriam Saldaña Cruz

Ingeniera en Biotecnología. Maestría en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (U. de G.). Candidata a Doctora en Genética humana, CUCS, U. de G.

- *Bases fisiológicas de la farmacogenética*

José Sánchez Corona

Médico especialista en Genética Médica, certificado por el Consejo Mexicano de Genética Humana. Maestría en Genética. Doctor en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (U. de G.). Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel III. Director del Centro de Investigaciones Biomédicas del IMSS, Delegación Jalisco. Profesor de Genética Molecular y Medicina Genómica. Doctorado de Genética Humana.

- *Bases fisiológicas de la farmacogenética*

Angélica Lizet Sánchez López

Química Farmacobióloga. Maestría en Farmacología.

- *Criterios de caducidad de medicamentos*

María Judith Sánchez Peña

Química Farmacobióloga. Maestría en Farmacología. Doctora en Farmacología.

- *Farmacognosia; Farmacia galénica*

Sylvia Elena Totsuka Sutto

Médico Cirujano y Partero. Doctora en Genética Humana, perfil PROMEP. Profesora Titular, Profesora de pregrado y posgrado, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Departamento de Fisiología, Universidad de Guadalajara (U. de G.).

- *Farmacometría*

Juan Agustín Torres Vázquez

Médico Cirujano y Partero. Profesor de Fisiología, Farmacología y Terapéutica farmacológica. Maestría en Farmacología.

- *Biotecnología; Formas farmacéuticas. Excipientes y vehículos; Farmacocinética. Administración, absorción, adsorción y distribución de fármacos; Eliminación de fármacos*

Contenido

Capítulo 1. La farmacología en el campo de las ciencias fisiológicas	1
Abel Hernández Chávez Guadalupe Díaz Vega	
Capítulo 2. Farmacognosia	7
María Judith Sánchez Peña María Luisa Muñoz Almaguer Abel Hernández Chávez	
Capítulo 3. Fitofarmacología	15
Karina Griselda Pérez Rubio Abel Hernández Chávez	
Capítulo 4. Farmacia galénica	23
María Judith Sánchez Peña María Luisa Muñoz Almaguer Guadalupe Díaz Vega	
Capítulo 5. Biotecnología	29
Abel Hernández Chávez Sergio A. Franco Chávez Tannia Isabel Campos Bayardo Juan Agustín Torres Vázquez	
Capítulo 6. Formas farmacéuticas. Excipientes y vehículos	37
Alma Faviola Favela Mendoza Abel Hernández Chávez Juan Agustín Torres Vázquez Eva Viviana Díaz González	
Capítulo 7. Farmacocinética. Administración, absorción, adsorción y distribución de fármacos	47
Luis Eduardo Espinosa Arellano Juan Agustín Torres Vázquez	
Capítulo 8. Metabolismo de fármacos	59
Fernando Magdaleno Verduzco Abel Hernández Chávez Leonardo Hernández Hernández	
Capítulo 9. Eliminación de fármacos	73
Juan Agustín Torres Vázquez Cynthia Abbizai Lascón Castellanos	
Capítulo 10. Farmacocinética clínica	81
Abel Hernández Chávez Guadalupe Díaz Vega César Ricardo Cortés Álvarez Ricardo Alonso Llamas Velázquez	
Capítulo 11. Farmacodinamia	93
Jorge Andrade Sierra Celina Mora Hernández	
Capítulo 12. Farmacometría	103
Ernesto Germán Cardona Muñoz Alejandra G. Miranda Díaz Sylvia Elena Totsuka Sutto Fernando Grover Páez Manuel González Ortiz	
Capítulo 13. Placebo	111
Abel Hernández Chávez Edson Rebollosa Zúñiga Sergio A. Franco Chávez Karina Griselda Pérez Rubio	
Capítulo 14. Prescripción	129
Abel Hernández Chávez Manuel Alejandro Medina Salazar Miguel Ángel García González	
Capítulo 15. Interacciones farmacológicas	137
Adolfo Daniel Rodríguez Carrizales Norma Alejandra Rodríguez Jiménez Abel Hernández Chávez	
Capítulo 16. Farmacovigilancia	149
César Ricardo Cortez Álvarez Abel Hernández Chávez	
Capítulo 17. Farmacoeconomía	159
Fabiola Patricia Medina Barajas Abel Hernández Chávez Miguel Ángel García González	
Capítulo 18. Criterios de caducidad de medicamentos	167
Carlos Mata Munguía Edson Rebollosa Zúñiga Angélica Lizeth Sánchez López Apolinar López Uribe	
Capítulo 19. Bases fisiológicas de la farmacogenética	175
José Sánchez Corona Ana Míriam Saldaña Cruz Silvia Esperanza Flores Martínez	
Capítulo 20. Respuesta inmune a fármacos	185
José de Jesús Ramírez Vázquez Rosita Roque Bautista Leonardo Hernández Hernández Abel Hernández Chávez	
Capítulo 21. Automedicación	195
Abel Hernández Chávez Arieh Roldán Mercado Sesma	

Capítulo 22. Medicamentos de patente, genéricos intercambiables y similares	203	
Luis Enrique Ledón Pérez		
Abel Hernández Chávez		
Capítulo 23. Aspectos farmacotoxicológicos de los productos de uso doméstico	209	
Carlos Mata Munguía		
Karina Griselda Pérez Rubio		
Diana Mercedes Hernández Corona		
Apolinar López Uribe		
Capítulo 24. Cronofarmacología	221	
Adolfo Daniel Rodríguez Carrizalez		
Abel Hernández Chávez		
Capítulo 25. Homeostasis y allostasis	227	
Leonardo Hernández Hernández		
Gabriela Camargo Hernández		
Abel Hernández Chávez		

Prólogo

El conocimiento de la interacción del cuerpo humano con las diversas sustancias del medio ambiente ha sido motivo de preocupación desde que la humanidad existe. La farmacología nace como ciencia para responder las interrogantes de cómo dichos agentes químicos del entorno generan respuestas biológicas y modifican funciones, tanto para producir enfermedad como para restaurar la función alterada o perdida y así recuperar la salud.

Farmacología general. Una guía de estudio es una obra especialmente significativa y valiosa pues hace un enfoque de la farmacología basada en el paciente y la considera como la herramienta fundamental que el profesional de la salud en lo general y el médico en lo particular tienen para cumplir su función primordial, a saber, mitigar el dolor humano. Ello con la responsabilidad que implica el acto de “prescribir”, que sólo se logra con el conocimiento profundo del sustento bioquímico, molecular y funcional que apuntalan la toma de decisión, misma que pondera beneficios y riesgos que implica el administrar un “medicamento” a un ser humano.

El libro que usted tiene en sus manos es el fruto del trabajo conjunto de al menos tres generaciones de profesionales del área de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara, quienes han logrado la excelencia académica, ya que todos los autores tienen el grado de maestría o doctorado y sus conceptos son producto de su experiencia en la práctica clínica, la investigación y la docencia, tanto a nivel de pregrado como de posgrado.

Además, cabe mencionar que este producto académico se genera en el seno del programa de Doctorado en Farmacología del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara, con el trabajo conjunto de varios cuerpos académicos de esta institución.

Me honra la inmerecida distinción que me confiere mi maestro, el Dr. Abel Hernández Chávez al permitirme escribir estas líneas que nacen más del corazón que de la mente, pero que hacen crecer mi compromiso hacia la verdad y sobre todo hacia quienes son nuestra razón de ser y nuestro motor para el quehacer...la humanidad que sufre.

Ernesto Germán Cardona Muñoz



Dedicatoria

A Lupita y Diego, que han llenado mi espacio existencial con amor, vida, felicidad y esperanza.

Reconocimiento

A Ernesto Germán Cardona, por el ímpetu académico que siempre ha otorgado a proyectos de superación intelectual y por su colaboración desinteresada; a Juan Agustín Torres Vázquez y a Leonardo Hernández Hernández.

La farmacología en el campo de las ciencias fisiológicas

Abel Hernández Chávez • Guadalupe Díaz Vega

Contenido

- Introducción
- Conceptos básicos
- Fisiología
- Farmacología como ciencia

Introducción

Historia

La farmacología es una ciencia fisiológica y, como tal, tiene su origen y desarrollo en aquellas aéreas del conocimiento científico que han incidido en la biología y sus afines. Esto conduce a considerar al conocimiento desde toda su evolución y en cada época como soporte y sustento de lo que hoy en día se sabe. De ninguna manera se deben desdeñar las aportaciones de las antiguas civilizaciones, mucho menos los precedentes proporcionados por Galeno, Paracelso, Buchhein, Serturner y otros más en la Edad Media y, de manera sucesiva, los alquimistas hasta los siglos XVIII y XIX.

Antes del siglo XIX, Vesalio (anatomía del cuerpo humano) y Harvey (quien demostró que la sangre circula) generaron conocimientos que son ratificados unos y revolucionados otros con Magendie y Claude Bernard a través de las bases del método científico con su obra *Medicina experimental*. En esa época, Virchow, Pasteur y Koch se significan por sus investigaciones acerca del origen de las enfermedades, sobre todo las de carácter epidémico que diezmaban pueblos enteros. El descubrimiento y uso de los metales como el arsénico, el bismuto y el mercurio con Ehrlich a la cabeza, abren la posibilidad de enfocar de una manera objetiva y científica el tratamiento de las enfermedades. La "bala mágica" establecía que toda sustancia administrada al organismo capaz de interactuar de manera química, física o fisicoquímica, se traducía en la posibilidad

de curar o mejorar un problema nosológico, más aún si esto se demostraba con cierto grado de especificidad.

El naturismo, la herbolaria, el empirismo, los remedios, las fórmulas galénicas y sus preparados diversos son un antecedente real e ineludible para entender lo que hoy en día es la farmacología como base y fundamento de la terapéutica moderna y contemporánea, tanto en los aspectos asistenciales como de investigación clínica y aplicada.

En México aparecen como partícipes del desarrollo de la farmacología en el siglo XX los doctores Rafael Méndez, Efraín Pardo, Nicandro Mendoza, entre otros. En el ambiente universitario de Guadalajara, México, del siglo XIX, destaca el profesor de la materia Leonardo Oliva, titular en la cátedra de la escuela de medicina con su libro en dos tomos *Lecciones de Farmacología*; ya en el siglo XX también cabe mencionar a grandes promotores de esta ciencia biomédica como los doctores Francisco y Amado Ruiz Sánchez.

Es preciso tomar en cuenta las estrategias y modalidades terapéuticas desarrolladas en cada época con su rudimentario o avanzado conocimiento técnico/científico.

Conceptos básicos

Farmacología

Es la ciencia que estudia la interacción de los biofármacos y xenobióticos con los sistemas biológicos y la forma como tales agentes modifican las funciones normales o patológicas a través de reacciones bioquímicas, presencia física o comportamiento físico-químico.

Xenobióticos

Son sustancias con categoría de fármacos, medicamentos o drogas, tóxicos, toxinas, venenos o sustancias ambientales que de manera intencionada (terapéutica) o accidental interactúan con los sistemas biológicos de los seres vivos. Es motivo de interés fundamental de este texto estudiar el acontecer y los procesos de las moléculas farmacológicas en la medida que se determine qué hacen, cómo lo hacen, dónde lo hacen, por qué y los efectos que desencadenan. Esto obliga a buscar en otras áreas del conocimiento —sobre todo ciencias vinculadas a la biológica— cómo los sistemas fisiológicos son excitados, inhibidos, la forma en que se comunican, se reproducen y son afectados o beneficiados con la presencia de los xenobióticos y las moléculas farmacológicas.

Medicamento

Es toda sustancia ajena al organismo que ejerce efecto biológico pronunciado a través de cambios bioquímicos y procesos fisiológicos. Por lo general se trata de moléculas farmacológicas diseñadas por ingeniería química con la intención específica en el campo de la terapéutica, que busca la posibilidad de producir un cambio controlable.

Fármaco

Sustancia de origen diverso o principio activo obtenido de extractos vegetales que se emplean con propósitos preventivos, terapéuticos, diagnósticos o de control de entidades nosológicas. Algunas de tales sustancias persisten en su empleo cotidiano por su valor lúdico, como es el caso de la cafeína (café), la nicotina (tabaco), la teoflina (el té) e incluso el alcohol con todo su espectro de aplicaciones y consumo.

Droga

Es un término anglosajón que alude a sustancias de origen vegetal vinculadas a efectos adictivos y que, por tanto, tienen restricciones en su uso tanto desde el punto de vista de la salud como de carácter legal por la regulación que de ellas se tiene en muchos países. Se identifican con este término las sustancias que producen disociación de la personalidad como son los psicodislépticos.

La literatura médica y farmacológica en inglés maneja de ordinario el vocablo *drug*, sin embargo, en ese caso su empleo tiene la connotación de medicamento o fármaco, razón por la cual se hace pertinente esta aclaración.

Biofármacos

Son medicamentos obtenidos a partir de células, tejidos, órganos o fluidos orgánicos que se producen a través de procesos de alta tecnología que involucran, entre otros la genética, la ingeniería recombinante y el desarrollo mono-

clonal. Por lo general son homólogas a las proteínas humanas —o tienen un alto grado de similitud con las mismas— o son macromoléculas que reaccionan con ellas (interferones, inmunoglobulinas, vacunas, anticuerpos monoclonales, insulinas, etcétera).

Remedios

Recurso de carácter empírico no siempre farmacológico y a menudo vinculado con costumbres, tradiciones culturales y creencias religiosas, cuyo uso tiene la intención de mitigar, atenuar o aliviar un problema de salud. “La historia natural de las enfermedades y la somatización de problemas nosológicos dan respaldo a su empleo.” Los remedios forman parte de las corrientes naturistas que invocan a la salud como un estado de equilibrio del biosistema humano con su medio ambiente; cuando dicho equilibrio es alterado, se recurre a elementos estrictamente provenientes del medio ambiente en forma auténtica.

Toxones

Nombre genérico para sustancias de cualquier origen cuya presencia en los seres vivos produce efectos nocivos en la homeostasis en grado variable, incluso hasta la muerte.

Tóxico

Sustancia específica o mezcla de varias sustancias cuya presencia en el organismo afecta el desarrollo de los procesos bioquímicos y fisiológicos de los sistemas biológicos con efectos lesivos que en ocasiones son irreversibles o letales. Con este término se incluyen gran cantidad de sustancias que se usan no con propósitos terapéuticos sino más bien relacionadas a otras actividades del ser humano, como productos de limpieza, cosméticos, desinfectantes, plaguicidas, fertilizantes, solventes, sustancias de uso industrial, etc. Cabe aclarar que este término se incluye para comprender lo que sucede cuando una molécula farmacológica (medicamento o fármaco) se emplea por error o ignorancia en una cantidad mayor a la indicada para una buena decisión terapéutica, o bien, la situación particular que se observa cuando por razones de carácter genético este aspecto influye en la respuesta a un fármaco de carácter tóxico.

Toxinas

Sustancias en su gran mayoría proteínas, aunque en ocasiones no bien identificadas, de origen microbiano, parasitario, vegetal o de diseño programado que generan acciones/reacciones/efectos fisiopatológicos en sistemas biológicos observables en el ser humano como entidades nosológicas.

cas y en el campo experimental para identificar o provocar cuadros específicos a manera de modelos en proyectos de investigación.

Venenos

Término empleado para identificar productos de origen animal (serpientes y peces) o vegetal (plantas venenosas) o sustancias de uso industrial que en ocasiones no están caracterizados químicamente en su totalidad, pero que son responsables de desencadenar, aun en cantidades pequeñas, la muerte o enfermedades de manera inmediata; a menudo respuestas inmunopatológicas (como alergias o anafilaxia). El tema reviste complejidad por las diversas acepciones que se dan a sustancias, principios activos o extractos que son responsables de reacciones en los seres vivos y más cuando en ocasiones estos mismos venenos se emplean con propósitos de testigos o control en modelos experimentales, como es el caso no único de la Karwinskia Humboldtiana (tuyidora), el curare, la belladona, entre otros.

Fisiología

Base científica de la fisiología

Se refiere al conjunto de conocimientos metódicamente adquiridos y ordenados en forma sistemática referentes al funcionamiento de los seres vivos. Es por antonomasia la ciencia biológica por excelencia cuyas generalizaciones inciden en la explicación y significado de todos los fenómenos que suceden en los sistemas biológicos como causa, en proceso y efecto.

Clasificación de la fisiología

La estructuración ontológica de la Fisiología contempla dos niveles de estudio: 1) la fisiología general o celular, referente a los procesos que son comunes a los microsistemas biológicos existentes en una célula como manifestación ineludible para que el fenómeno vida suceda, con su producto diferencial: la excitabilidad. 2) La fisiología especial, misma que se refiere al estudio de los órganos, aparatos, sistemas, tejidos o grupos celulares a la luz de los aspectos comunes a todas las células, con especial énfasis en los procesos y fenómenos de cada diferenciación celular según su organización en tejidos, órganos o sistemas con funciones y propósitos específicos.

La fisiología especial también alude a la fisiología animal, vegetal o cuando de manera específica se habla de un sistema biológico en particular y con un producto funcional característico (p. ej., control de la temperatura corporal, sudoración, conducta, obesidad).

Ciencias auxiliares de la fisiología

En cuanto ciencia, la fisiología se auxilia de conocimientos provenientes de disciplinas como Botánica, Zoología, Genética, Microbiología, Parasitología, Estadística, Astronomía, Geografía, etc., todas ellas “ciencias duras” ligadas estrechamente a la objetividad y al rigor experimental.

Así, la Física, la Química y la Biología son para la Fisiología ciencias básicas cuyo estudio y conocimiento se lleva a cabo a través del método de las Matemáticas de tal forma que lo abstracto pasa a tener un significado concreto en el campo de la realidad como pensamiento nuevo (figura 1-1).

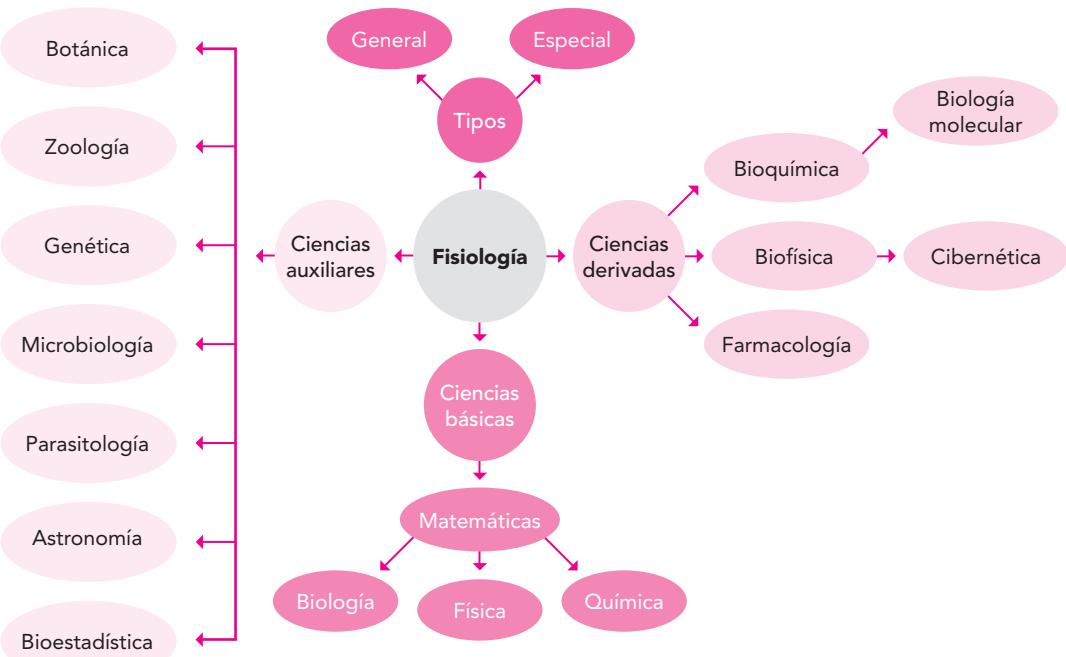


Figura 1-1. La fisiología en el campo de las ciencias biológicas.

Ciencias derivadas de la fisiología

En su desarrollo han aparecido ciencias derivadas para las cuales ha servido de referencia y apoyo, a continuación se citan algunos ejemplos:

- La **Bioquímica** estudia las transformaciones sustanciales de la materia viva con su derivado, la biología molecular.
- La **Biofísica** estudia los fenómenos físicos en los escenarios biológicos.
- La **Cibernética**, ciencia de la información y de la comunicación, de los robots y los cerebros electrónicos.
- La **Farmacología** que en sentido estricto es fisiología, sólo que en vez de emplear estímulos eléctricos, osmóticos, físicos, mensajeros químicos (hormonas o citocinas), enfoca su estudio a la interacción de las moléculas farmacológicas (sean o no xenobióticos) o principios activos con los sistemas biológicos.

Farmacología como ciencia

En el mismo orden de ideas y dentro de su marco conceptual, la farmacología recurre a muchas áreas del conocimiento con el carácter de ciencias auxiliares, en su gran mayoría del ámbito de la Biología (Biología molecular, Inmunología, Genética, Microbiología, Fisiopatología, etc.), además de Ecología, Salud pública, Astronomía, Geografía, etcétera.

Ciencias básicas de la farmacología

Las ciencias básicas fundamentales para el estudio de la farmacología son: Física, Química y Físico-química. Todas ellas en cuanto son “ciencias duras”, experimentales por excelencia, recurren como en el caso de la Fisiología a las Matemáticas que proporcionan los instrumentos para analizar no sólo en forma cualitativa y cuantitativa los fenómenos que se suceden en sus diversos escenarios que no son específicos y exclusivos. El empleo de las Matemáticas permite no sólo analizar, sino establecer comparaciones y referencias entre eventos parecidos de distinto origen y en sistemas biológicos o no, así como la periodicidad, duración y comportamiento en general.

Áreas de la Farmacología

Con propósitos didácticos se identifica a la Farmacología general como el conjunto de conocimientos comunes a todos los xenobióticos, cada uno con sus características específicas, pero que propicia su análisis (sea medicamento, fármaco, droga o tóxico) mediante las áreas o ramas de estudio:

- La Farmacognosia estudia el origen, las características químicas, las propiedades físicas organolépticas y no organolépticas, así como el comportamiento físico-químico de los xenobióticos.

- La Farmacocinética se refiere al estudio de los xenobióticos desde su puesta en contacto con el organismo hasta su eliminación, considerando siempre el tiempo que dura este proceso y lo que el organismo le hace al medicamento.
- La Farmacodinamia considera lo que el xenobiótico le hace al organismo. Acción-efecto en sistemas biológicos.
- La Farmacometría, que cuantifica la acción de xenobióticos a través de evaluar los efectos.
- La Farmacosología se refiere al estudio de los efectos colaterales o secundarios de los medicamentos.

Se identifica a la Farmacología especial cuando se refiere al estudio de los xenobióticos por sus propósitos intencionados que actúan de manera prioritaria en órganos, aparatos, sistemas o tejidos específicos, aunque resulta pertinente aclarar que este término se emplea también en referencia a la Farmacología animal o de especies particulares, así como de Farmacología vegetal. No se incluyen con este concepto de la farmacología estrictamente hablando a los pesticidas en general o a los fungicidas en particular, ya que éstos son estudiados en forma especial por la toxicología.

Ciencias derivadas de la Farmacología

Las Ciencias de la Salud se han visto beneficiadas con las aportaciones de la Farmacología en su parte aplicativa asistencial, académica y de investigación (figura 1-2). Esto ha repercutido con la aparición de vertientes del conocimiento derivadas, tales como:

La Farmacología aplicada, que estudia las indicaciones, contraindicaciones, vías de administración, posología, incompatibilidades e interacciones de los medicamentos.

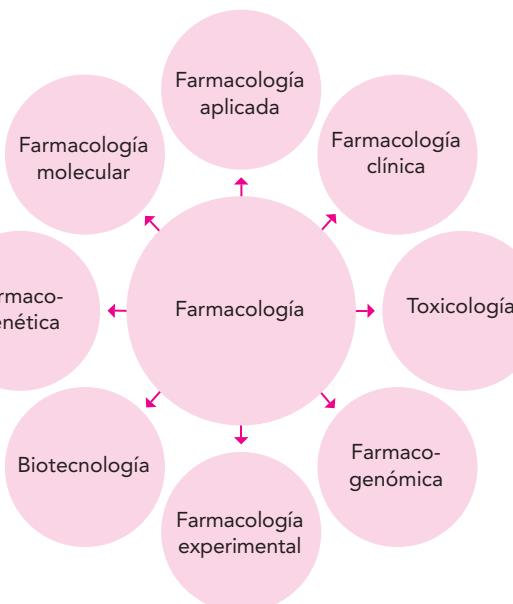


Figura 1-2. Ciencias derivadas de la farmacología.

La Farmacología clínica analiza y evalúa el uso de los medicamentos en la clínica humana relativa a problemas nosológicos específicos con intención preventiva, terapéutica, diagnóstico o de control.

La Farmacología experimental se refiere al proceso de evaluación y desarrollo de los fármacos administrados en Fase I en animales para identificar la posibilidad de su uso en especies más avanzadas y, con ello, construir conclusiones en las Fases II y III.

La Toxicología es la ciencia de los venenos, sustancias extrañas al organismo que son consideradas nocivas por sus efectos indeseables o bien medicamentos administrados en dosis mayores a los referidos con fines terapéuticos.

La Toxinología es el estudio científico de sustancias nocivas producidas por organismos vivos, sean plantas o animales, y que aun en cantidades mínimas son capaces de desencadenar efectos letales o de diversa magnitud que afectan la homeostasis.

La Fármacogenética es un campo de estudio que relaciona los campos genéticos con la variable respuesta a los medicamentos.

La Farmacogenómica aborda el uso de la información genética para elegir el tratamiento farmacológico más indicado en cada individuo y, según sea el problema de salud, permite predecir la respuesta de los diferentes individuos si es que se conoce su configuración genética.

La Farmacología molecular se refiere a la interacción íntima entre los compuestos químicos administrados y los componentes moleculares de los sistemas biológicos.

Las Ciencias Sociales y la Salud pública vinculadas con la farmacología han potenciado sus objetivos a través de las siguientes disciplinas (figura 1-3):

La Farmacopidemiología es el estudio de los efectos beneficiosos y adversos de un fármaco sobre la población.

La Farmacovigilancia estudia de manera permanente el empleo de medicamentos a corto, mediano y largo plazos para determinar su presencia en la clínica o bien su eliminación para ser sustituidos por otros mejores, en función de la calidad de las respuestas en los individuos sanos o enfermos.

La Farmacoeconomía estudia el costo de los medicamentos a la luz del costo financiero de la enfermedad y el costo total del desarrollo, la fabricación y comercialización de un fármaco, así como su relación entre gasto y buen uso de los medicamentos (costo-beneficio, costo-utilidad, costo-costo).

La Farmacoterapia es el empleo intencionado para modificar signos o síntomas, reponer sustancias que no están presentes o se encuentran en cantidades insuficientes, o bien eliminar microorganismos, parásitos o células cancerosas. El enfoque actual plantea desde el punto de vista teleológico el uso de los medicamentos como elementos clave en el rescate de la homeostasis, cualquiera que sea su modificación (reserva funcional).

Los próximos años se verán enriquecidos con un tropel de conocimientos surgidos de la investigación y del desarrollo tecnológico que producirán moléculas farmacológicas capaces de estar presentes en la cantidad y sitio donde se requieran de manera específica. La Nanofarmacología está por llegar a través de la Física y sus ciencias aplicadas en el campo de la Biología humana.

No se pueden soslayar comentarios acerca de la guerra comercial que significa crear medicamentos seguros y eficaces para bien del paciente, sin embargo, es de esperarse que el desarrollo de la ciencia esté impregnado de los valores éticos imprescindibles y de ello se obtenga el beneficio que la ciencia y la investigación deben proporcionar para el bienestar de las personas.

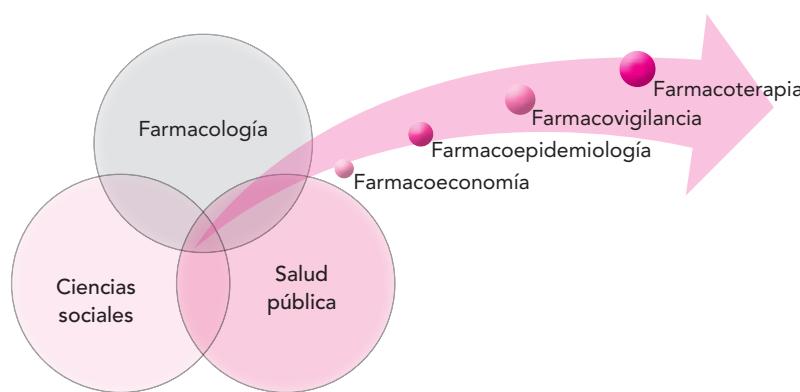


Figura 1-3. Ciencias sociales y farmacología.

Farmacognosia

María Judith Sánchez Peña • María Luisa Muñoz Almaguer
Abel Hernández Chávez

Contenido

- Aspectos históricos de la farmacognosia
- Concepto de farmacognosia
- Clasificación

- Objetivos
- Divisiones de la farmacognosia

Aspectos históricos de la farmacognosia

El inicio de la historia de la farmacognosia es incierto, se puede inferir ya que el ser humano desde su origen tuvo que aprender a cazar, vestirse y curarse para buscar su bienestar. Se practicaba de manera empírica y a base de prueba y error, seleccionando vegetales o animales que tenían la propiedad de sanar o mitigar el dolor, o también descubriendo que algunas sustancias eran tóxicas y podían producir alucinaciones o incluso la muerte, como las sustancias derivadas de plantas o animales ponzoñosos que se empleaban para la caza de animales.

Es por eso que estos fenómenos aparentemente inexplicables para ellos sobre el poder curar o matar de esas sustancias, fueron asociados con las nacientes creencias mágico-religiosas que ya debían estar desarrolladas para aquellos tiempos.¹ Con el paso de los años y el cambio de las tribus nómadas a sedentarias esos conocimientos se consolidaron y la jerarquización de labores permitió que algunos integrantes del grupo comenzaran a especializarse en el manejo y utilización de plantas, animales y minerales con fines curativos. Todo ello proporcionó una mezcla entre magia, religión y una incipiente ciencia médica que quedó en manos

del llamado “chamán”,¹ conocedor de las propiedades curativas de las plantas.

Muchos de esos conocimientos fueron pasando verbalmente de una generación a otra hasta consolidarse como una materia de estudio con la finalidad de mantener el bienestar del ser humano y obtener materias primas naturales que le proporcionan una mejor calidad de vida, es aquí donde inicia de manera primitiva el progreso de la farmacología hasta llegar a nuestros días como una ciencia consolidada. Así, diferentes civilizaciones desarrolladas de Asia, África, Europa y América mostraron su conocimiento sobre el uso y manejo de los recursos naturales, todos estos hechos influyeron en el avance de la farmacognosia, la farmacología, la farmacia y la medicina. Hoy en día las áreas de la investigación farmacognósica continúa ampliándose y ya se incluyen los aspectos de la biología celular y molecular en relación con productos naturales, la etnobotánica, la fitoterapia y fitoquímica entre otros.²

Así, el estudio sistemático de los remedios herbales ofrece un área nueva y atractiva de la investigación de la farmacognosia, que va desde la investigación de los principios biológicamente activos de fitomedicamentos, su mecanismo de acción y las posibles interacciones entre medicamentos, control de calidad, así como la participación en ensayos clínicos.²

Concepto de farmacognosia

La palabra “farmacognosia” proviene del griego *pharmakon* (“fármaco”, “medicamento”, “remedio”) y *gnosis* (“conocimiento”), es decir, “conocimiento de los fármacos”. Dicho término fue empleado por primera vez por el alemán Aenōtheus Seydler en 1815 en su publicación titulada *Analecta pharmacognostica*, quien la define como la ciencia que se ocupa del estudio de las drogas y las sustancias medicamentosas de origen natural, vegetal, microbiano (hongos, bacterias) y animal.^{3,4}

La farmacognosia estudia los principios activos de origen natural que en ocasiones poseen un potencial terapéutico, esto con la finalidad de prever y utilizar de la mejor manera sus propiedades en los sistemas biológicos. Aprovecha con su preparación la fracción útil —sobre todo en el caso de las plantas terapéuticas y los extractos animales— en su origen, sus características químicas, sus propiedades físicas y su comportamiento físico-químico. Estudia tanto las sustancias con propiedades terapéuticas como aquellas tóxicas y otras de interés farmacéutico que puedan tener un uso básicamente tecnológico y no terapéutico. Se considera una rama de la Farmacología que trata sobre los aspectos botánicos, químicos, biológicos y económicos de las drogas destinadas a la preparación de medicamentos. Algunos autores designan a la farmacognosia como “materia médica” o “materia farmacéutica”. La farmacognosia es la más antigua de las ciencias médicas, ya que el hombre primitivo tuvo que aprender a distinguir los productos que le servían de alimento y los curativos de los tóxicos.^{2,4}

A mediados del siglo xx la farmacognosia sólo se dedicaba a ser una materia de descripción botánica con componentes de química y biología, y se le llamaba materia médica vegetal, la cual se describía como parte de la farmacia en donde se estudiaban las características de las especies naturales, sus partes y su aplicación, así como su recolección, conservación, uso y comercialización. Por otro lado, en Francia se le definía como *Matière Medicale*, mientras que en Alemania se le acuñó con el término *Biología farmacéutica*.⁵

Recientemente la enseñanza de la farmacognosia tomó un nuevo interés y relevancia debido al crecimiento explosivo del uso de fitoterapéuticos en la práctica farmacéutica moderna. En un gran esfuerzo por actualizar el alcance de los campos de la farmacognosia con las actividades científicas del siglo xxi, el término ha sido definido como una ciencia molecular que explota las relaciones de estructura-actividad que ocurren en forma natural con una droga potencial.²

En la investigación y enseñanza de la farmacognosia en todo el mundo, puede incluir el conocimiento en las áreas de química analítica y orgánica, sobre el descubrimiento de compuestos bioactivos, biotecnología, química marina, biología molecular, fitoterapia y la estandarización de medicinas tradicionales, entre otras.^{2,6} Una vez establecida como ciencia, la farmacognosia se ha enfocado en el estudio de sustancias

de origen natural, con un especial interés en la identificación, descripción, análisis, comercio y uso terapéutico de las drogas vegetales.⁷ Si a esto se le suma el progreso que han tenido otras ciencias y el avance tecnológico, la farmacognosia posee un alto grado de perfeccionamiento en sus métodos de extracción de principios activos a partir de fuentes naturales, así como en la biosíntesis de sustancias con aplicación terapéutica e industrial. No debe olvidarse la obtención de plantas transformadas genéticamente y el cultivo *in vitro* de tejidos vegetales, que han permitido identificar y conseguir principios activos con un gran potencial comercial, que de manera natural sería difícil de obtener. También se ha logrado extraer sustancias activas de animales, protistas y algunos hongos, lo cual ha impactado en forma considerable el progreso de la industria químico-farmacéutica.^{8,9}

Los estudios farmacognósticos sobre la biosíntesis y la estructura molecular de las drogas naturales permiten sintetizar compuestos análogos con una mayor actividad biológica y potencia terapéutica. Así, por ejemplo, la procaina, la benzocaína y la lidocaína, se sintetizaron tomando como modelo estructural a la cocaína, un alcaloide natural contenido en las hojas de *Erythroxylon coca*; no es de extrañar que dentro de cada grupo farmacológico de principios activos utilizados en la terapéutica, exista al menos un compuesto prototípico de origen natural.⁹

Los compuestos de origen natural no sólo poseen una importancia farmacéutica *per se*, sino que su relevancia también radica en que pueden funcionar como precursores en la elaboración de fármacos semisintéticos.

Actualmente la farmacognosia no sólo se enfoca a la búsqueda de principios activos causantes de una determinada acción terapéutica, sino de sustancias inocuas *per se*, pero aptas para generar compuestos biológicamente activos cuando se modifica ligeramente su estructura molecular, como sucede con los corticosteroides y hormonas sexuales.

A pesar del progreso de la síntesis orgánica y la hemisíntesis, muchos principios activos de aplicación farmacéutica aún se obtienen de fuentes naturales, debido a que en algunos casos los procesos de síntesis son complejos y costosos, por lo que resulta más rentable obtenerlos a partir de vegetales, animales o algunos microorganismos. Un ejemplo de ello ocurre con diversas sustancias ampliamente utilizadas en la práctica médica, como es el caso de la morfina y la codeína, que se siguen extrayendo del opio (*Papaver somniferum*); la quinina y quinidina de varias especies del género *Cinchona*, mediante procesos más económicos que si se obtuvieran por proceso de síntesis en laboratorio.⁵

Es así como a lo largo de la historia se observa el empleo de productos naturales en la medicina, nutrición y el control de plagas, lo que obliga a los especialistas a profundizar en el estudio científico de las plantas medicinales, hasta el punto en el que ya se conocen, por ejemplo, los efectos terapéuticos de la digoxina, colchicina, vinblastina y atropina. De hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) los

ha aceptado como alternativa en el tratamiento de algunas enfermedades, debido en parte a su bajo costo económico y a la sensación de inocuidad que pueden otorgar al ser de origen natural (situación que no es del todo cierta).

Antes de continuar, es importante hacer hincapié en los conceptos básicos empleados en farmacognosia y que se necesitan comprender con claridad, los cuales son:

- Droga. Materia prima de origen animal o vegetal, que permite al farmacéutico elaborar medicamentos.
- Droga vegetal. Parte de la planta medicinal que contiene los principios activos y que es empleada en el tratamiento de enfermedades.
- Planta medicinal. Se denomina medicinal cuando por lo menos una de las partes de la planta tiene propiedades medicamentosas que pueden ser utilizadas con fines preventivos o terapéuticos.
- Principio activo. Es la principal sustancia químicamente pura responsable de los efectos farmacológicos que tiene una droga, con la cual se pueden producir diversos medicamentos.
- Materia prima. Son todos aquellos elementos (principios activos, excipientes o materiales de acondicionamiento), que forman parte de la composición de un medicamento y se clasifican según su naturaleza y su función.¹⁰
- Medicamento. Se obtiene al combinar un principio activo (natural o sintético) con excipientes con el objetivo de administrarlo a las personas o animales para prevenir, curar, o modificar alguna función fisiológica, como se muestra en la figura 2-1.

Clasificación

Por su naturaleza, se clasifican en productos químicamente definidos (sustancia química caracterizada por sus constantes físicas y químicas) y en productos no definidos con características variables según el origen,¹¹ así como el método de obtención (sustancias obtenidas a partir de extracción, de reacciones químicas y de tratamiento de diversos minerales de plantas, animales o microorganismos), cada droga vegetal debe ser estudiada científicamente a fin de obtener información sobre su actividad y su toxicidad.

Objetivos

1. Determinar el origen sistemático: la especie (vegetal o animal) de donde proviene la droga.
2. Establecer las características morfológicas y anatómicas: tanto macroscópicas y microscópicas, como organolépticas, lo que permita la caracterización de la droga y la determinación de la planta medicinal en cuestión.
3. Identificar la composición química de la droga, tanto desde la perspectiva cualitativa como cuantitativa, sobre todo en lo que se refiere a principios activos.
4. Investigar los métodos óptimos de producción de las drogas (a pequeña y gran escala): cultivo, hibridación, mejora, recolección, conservación, extracción de los principios activos, etcétera.
5. Obtener los extractos de las drogas que contienen los principios activos.

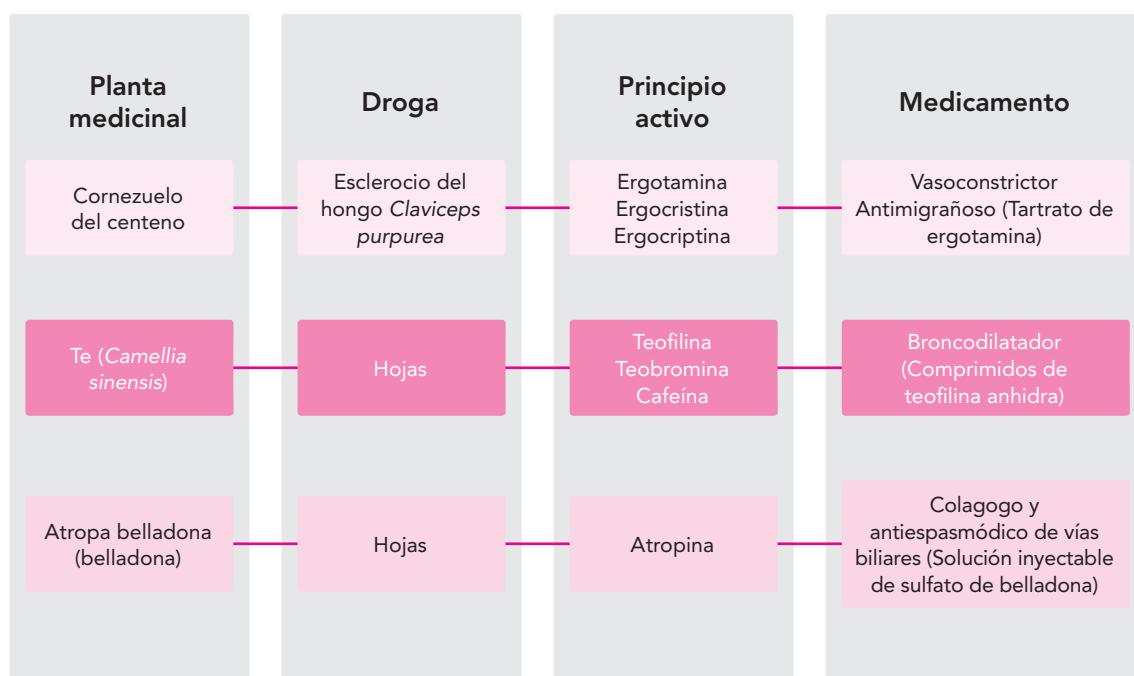


Figura 2-1. Principios activos y medicamentos obtenidos de diversas plantas medicinales.

6. Controlar la calidad de las drogas: buscar métodos para comprobar los contenidos requeridos de principios activos, asegurar la ausencia de ciertos productos tóxicos y evitar adulteraciones y falsificaciones.
7. Investigar nuevos principios activos que puedan constituir un punto de partida para el diseño de nuevos fármacos en el futuro. Aquí colaboran la etnofarmacognosia (conocimiento popular de la farmacognosia), la química hemisintética (síntesis de sustancias a partir de otras ya conocidas) y la quimiotaxonomía (relación entre los tipos de sustancias químicas encontradas en un ser vivo y su clasificación taxonómica).
8. Determinar las propiedades físicas de las drogas, como son sus propiedades organolépticas (estado físico [líquido, sólido, gaseoso], color, olor, sabor) y no organolépticas (punto de fusión, punto de ebullición, solubilidad, peso molecular).
9. Determinar la actividad relativa al comportamiento físico-químico de acuerdo con su solubilidad o afinidad (hidrosoluble, liposoluble o anfótero), pH (ácido, alcalino o neutro), pK (constante de disociación), ley de la acción de masas.
10. Determinar la actividad y propiedades farmacológicas de las drogas, como se muestra en la figura 2-2.

Divisiones de la farmacognosia

Hasta comienzos del siglo XX, la farmacognosia se había desarrollado principalmente en su aspecto botánico, en relación con la descripción e identificación de las drogas,

tanto enteras como pulverizadas, así como a su historia, comercio, recolección, preparación y almacenamiento, aspectos que se estudian en las diferentes ramas o divisiones de la farmacognosia, a saber, farmacoergasia, farmacoetnología, farmacoetimología, farmacoemporia, farmacodiascomia, farmacogeografía.¹¹

La farmacoergasia, por su parte, estudia lo relacionado con el cultivo, recolección, secado, almacenamiento y conservación de las plantas, así como de los factores que influyen en la calidad de la droga vegetal.

Cultivo y hábitat

Las plantas medicinales pueden ser silvestres (que crecen de manera espontánea) o cultivadas (control de todo el proceso de producción), en el decenio de 1970-1979 la producción de plantas medicinales fue a través de la explotación de la flora silvestre, pero a partir de entonces se denota el interés por las plantas medicinales, lo que hace indispensable la modernización de su producción. Con el avance de la tecnología se pueden cultivar en condiciones similares a las naturales, en un hábitat artificial (viveros). Se deben cuidar diversos factores como clima, temperatura, lluvia, duración del día y las características de las radiaciones, altitud y factores edáficos, para el éxito del cultivo de las plantas medicinales y reproducir esas condiciones o mejorarlas.

Clima

Es responsable del tipo de cultivo que se obtendrá en una determinada región, pues influye en el crecimiento y desarrollo



Figura 2-2. Aspectos generales que estudia la farmacognosia.

de la planta, así como en la biosíntesis de sus principios activos. Los factores atmosféricos, como la humedad, impactan en el grado de hidratación del suelo lo que, a su vez, afecta el buen desarrollo de la planta y, por ejemplo, en casos de una temporada fuerte de lluvias puede generar la pérdida de los principios activos hidrosolubles.

Factores edáficos

Es preciso considerar las características físicas y químicas de los suelos, en donde la porosidad, el grado de aireación y la capacidad de retención de agua, así como la temperatura, pueden afectar en forma positiva o negativa la producción de metabolitos. El pH del suelo influye sobre el crecimiento de las plantas, pues habrá algunas que requieran suelos alcalinos y otros ácidos; mientras que de los aspectos topográficos la altitud es importante dado que algunas especies como la *Ephedra* sólo producen cantidades convenientes de efedrina cuando están plantadas en zonas de alta montaña.

Una vez considerados y cumplimentados estos aspectos, es tiempo de mencionar los puntos a cuidar en la etapa de la recolección de las plantas medicinales, aspecto fundamental para que el producto obtenido sea de calidad. Factores como la madurez de la planta, el desarrollo estacional, el grado de insolación (hora del día) y las lluvias, entre otros, están involucrados en la cantidad de principio activo encontrado en la planta o en su concentración, forma química del principio activo (en estado reducido u oxidado).

Recolección

Es factible recolectar a partir de plantas espontáneas o cultivadas, debe ser verificado el horario apropiado de recolección para prevenir la pérdida de principios activos. También es necesario considerar la edad de la planta, la estación del año, el momento del día y periodo del ciclo biológico.

Conservación

Al ser recolectadas las plantas de su medio natural, se altera su equilibrio metabólico y proliferan reacciones que degradan la droga vegetal recolectada. Las sustancias fisiológicamente activas que contienen se alteran en un breve tiempo, restándole actividad a la preparación, por lo que se deben evitar en lo posible los procesos de degradación, para ello existen diversos procedimientos.

Desecación. Elimina el exceso de humedad, desde 80% o más, a menos de 10%. Existen diferentes tipos de desecación, entre los que se cuentan la inhibición enzimática e inactivación enzimática.

Inhibición enzimática. Es un procedimiento reversible que consiste en eliminar el agua hasta valores inferiores al 10%. Al descender la cantidad de agua las enzimas detienen su actividad o quedan inhibidas y la planta se conserva; entre los procedimientos más utilizados se encuentran desecación

natural, desecación artificial, liofilización o criodesecación al vacío.

- **Desecación natural.** Es un procedimiento lento pero menos efectivo, se realiza al aire libre y con exposición al sol, así como también al aire libre y la sombra.
- **Desecación artificial.** Es un método más adecuado que el anterior, ya que permite un control de la temperatura, de la humedad ambiental y del tiempo que dura la operación. Entre los equipos se encuentran las torres de secado y las estufas al vacío.
- **Liofilización o criodesecación al vacío.** Es un método que consiste en reducir la cantidad de agua de una droga, es un método que consiste en congelar con rapidez la droga a temperaturas muy bajas, entre -40 y -80 °C, para entonces sublimar el agua aplicando vacío y calentando. El agua pasa directamente del sólido al vapor, la droga queda con una cantidad de agua muy baja y adquiere una consistencia esponjosa.

Inactivación enzimática. Es un proceso irreversible ya que consiste en la destrucción de las enzimas y al inactivarse no progresará la degradación de la droga, entre ellos está el siguiente:

- **Con alcohol y agua a ebullición.** Es un método que consiste en el tratamiento rápido mediante vapores de determinados líquidos en ebullición, así se destruye todo tipo de fermentos proteicos de los tejidos, responsables de la degradación que aparecen tras la recolección, por lo que se obtienen drogas estabilizadas, utilizables en cualquier forma de administración.

Métodos de desinfección

Muchas drogas deben ser sometidas a un tratamiento específico para evitar la proliferación de microorganismos, insectos u otro tipo de contaminación; entre los métodos de tratamiento están, con dióxido de carbono (CO_2) a presión y radiaciones gama (γ) tienen un efecto desinfectante.

Molienda

Disminuye el tamaño de la partícula de droga para facilitar su transporte, almacenaje y embalaje.

Embalaje y almacenaje

Una vez seco y estabilizado el vehículo, debe ser conservado en condiciones adecuadas de presión, humedad y temperatura. Las drogas almacenadas en sacos, cajones de madera, cajas de cartón y bolsas de papel absorben aproximadamente de 10 a 12% o más de humedad, las condiciones de almacenamiento de las drogas son:

Almacenar en un lugar fresco. La temperatura es un factor importante en la conservación de la droga, el calor produce pérdida de los principios activos y alteración de las drogas.

Almacenar en un lugar seco. La presencia excesiva de humedad favorece la degradación e hidrólisis de la droga.

Preservar la luz. La luz ultravioleta acelera su degradación ya que se catalizan muchos procesos reactivos de la planta, provocando la decoloración de la mayoría de las drogas.

Preservar la oxidación. El contacto con el aire facilita la oxidación de los principios activos, acelera el proceso en que las grasas se tornan rancias y facilita la llegada de parásitos, moho, insectos entre otros.

Métodos de extracción para obtención de drogas o principios activos

Existen diversos métodos y técnicas para aislar y extraer el principio activo deseado, entre ellos están los siguientes:

Extracción mecánica. Se realiza por medio de presión sobre la droga, la cual permite obtener los principios activos disueltos en los fluidos propios de la planta (jugo).

Destilación. Se realizan destilaciones por arrastre de vapor o hidrodestilaciones que facilitan la extracción de principios activos volátiles, de esta forma se separan los que son menos o nada volátiles.

Extracción con fluidos en condiciones supercríticas. Es un método donde se trabaja a presión y temperatura superiores a la presión y temperatura críticas; los gases más utilizados son dióxido de carbono y butano, este tipo de extracción suele ser muy selectiva.

Extracción con solvente. Método que consiste en colocar la droga con un solvente capaz de solubilizar los principios activos, de esta forma se obtiene un extracto líquido, el cual se concentra mediante eliminar el disolvente. Para que la extracción con solventes sea correcta es preciso tomar en cuenta diversos factores, como las características de las drogas que serán desecadas y un tamaño de partícula adecuado para facilitar el máximo contacto con el disolvente. La naturaleza del solvente puede ser orgánica, como ocurre con acetona, éter etílico, hexano, propilenglicol y las mezclas hidroalcohólicas, esto depende de la polaridad de cada solvente, además del tiempo de contacto con la droga y la naturaleza de los principios activos.¹²

Farmacoetnología

Estudia los usos de las plantas medicinales en cada una de las diferentes culturas dentro del contexto histórico, muestra que algunas plantas se han empleado desde hace mucho tiempo por los griegos y los romanos (p. ej., digital); otras se añadieron por el incremento de viajes y la expansión colonial. Analiza los componentes de plantas descubiertos en los últimos años que tienen valor terapéutico y sus productos semisintéticos que dependen de fuentes naturales como materia prima. También se encarga del descubrimiento de nuevas sustancias bioactivas a partir de estudios

etnofarmacológicos (*screening* dirigido), ha proporcionado grandes logros en las industrias farmacéuticas, ya que dichas plantas fueron utilizadas por la población indígena, lo que supone una vía rápida en el largo y costoso proceso de *screening* casual, utilizado por la industria convencional. La selección de estas plantas se halla dirigida con un objetivo claro, la curación o mejorar una determinada enfermedad.

Farmacoetimología

Estudia los diversos nombres que reciben las drogas en los diferentes pueblos, sólo la nomenclatura científica aceptada permite establecer un único nombre para una especie vegetal sin riesgo de confusión. Se debe realizar una identificación botánica para definir el género y la especie, para entonces hacer una revisión bibliográfica del nombre botánico que permitirá la identificación taxonómica.¹²

Farmacobotánica

Estudia la clasificación, citología, histología, macromorfología y micromorfología, anatomía, fisiología, patología y taxonomía vegetal,¹² así como la distribución y género de las especies vegetales medicinales de uso frecuente, además de detectar la calidad de los productos fitofarmacéuticos existentes en el mercado con base en sus características botánicas y químicas.

Farmacoquímica

Trata del estudio de la separación, purificación e identificación de los principios activos de los productos naturales. El conocimiento de la estructura química y los sitios activos de unión que permiten desarrollar nuevas moléculas por síntesis química, obtenidos de plantas vegetales.

Farmacoemporia

Estudia la comercialización de las plantas, los puertos y rutas para que una determinada droga pueda ser adquirida a través de agentes en el extranjero. Es importante que se verifique la pureza, dilución y adulteración de la droga.

Farmacodiascomia

Estudia los recipientes, empaques y embalajes de las drogas naturales, los cuales suelen ser de metal, vidrio, madera, tela o plástico, no muy recomendados por ser permeables al aire y a los agentes externos, y que se eligen de acuerdo con las características físico-químicas de la droga.

Farmacogeografía

Estudia la distribución y zonas geográficas en donde se encuentran las drogas, factores como el entorno y los aspectos

económicos asociados con la producción de la droga en determinada área, ya que muchas plantas crecen bien en numerosas localidades que poseen clima similar. También analiza cómo las condiciones económicas de cada lugar inciden y cambian el cultivo de la planta medicinal.

Expectativas

La farmacognosia contemporánea y del futuro tiene el compromiso de su desarrollo en paralelo con la tecnología de punta, a fin de proporcionar materia prima y modelos para nuevos medicamentos. La bioingeniería y la química analítica crearán cada vez mejores moléculas farmacológicas que, como recursos terapéuticos, resuelvan de manera más precisa los requerimientos biohomeostáticos de la especie humana.

Sin duda se incrementará el descubrimiento de medicamentos bioactivos cada vez más específicos, todo ello mediante las aportaciones de la biotecnología, la fitoquímica, la hemisíntesis y todo el armamentario farmacéutico, con una moderna visión ecléctica del conocimiento cada vez mayor de la biología humana.

Al validar una planta medicinal se demuestra la acción que tiene para desarrollarla como una alternativa terapéutica; para lo cual los farmacognostas son los responsables de la descripción microscópica y macroscópica de la parte de la planta utilizada para la obtención de la droga vegetal, en tanto que los farmacólogos son quienes realizan las pruebas de actividad específica, determinan las dosis tóxicas, su carcinogenicidad, mutagenicidad, entre otros ensayos; por su parte, los tecnólogos farmacéuticos elaboran las formas farmacéuticas (tabletas, cápsulas, suspensiones, jarabes, etc.) y, por último, los médicos realizan la parte clínica por medio de ensayos clínicos.

Debido a lo anterior, cabe considerar que la farmacognosia de este milenio evolucionará hacia el desarrollo de nuevas técnicas analíticas aplicadas a extractos brutos con el fin de determinar de manera precisa el principio activo, además de colaborar en el desarrollo de nuevos fitofármacos y fármacos.

Es indiscutible el gran cúmulo de conocimientos sobre la explotación de los recursos naturales con fines medicinales, los cuales han sido adquiridos de manera empírica por el ser humano a lo largo de miles de años, favoreciendo el progreso de las diversas áreas de las ciencias médicas. En este caso, la investigación propia de la farmacognosia ha contribuido al desarrollo de la terapéutica y la farmacéutica.

Así, el desarrollo científico de la farmacognosia va encaminado a la búsqueda de alternativas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades que hasta la fecha carecen de un tratamiento adecuado, además de su aplicación a la industria alimenticia y cosmética.

Referencias

1. Pérez Tamayo R. La medicina de los pueblos primitivos. En: Pérez Tamayo R. (ed.) *De la magia primitiva a la medicina moderna*. México: SEP, Fondo de Cultura Económica, CONACYT. pp. 17-29. 1997.
2. Kinghorn D. Pharmacognosy in the 21st century. *J Pharm Pharmacol* 53:135-148. 2001.
3. Villar del Fresno A.M. *Farmacognosia general*. Editorial Síntesis S. A. Madrid. pp. 19-32. 1999.
4. Cortez Gallardo V., Maceo Ceja J.P., Hernández Arroyo M., et al. Farmacognosia: breve historia de sus orígenes y su relación con las ciencias médicas. 2004. *Rev. Biomed.* 2 (15): 123-136. 2004.
5. Verpoorte R. Pharmacognosy in the New Millennium: Leadfinding and Biotechnology. *J Pharm Pharmacol* 52:253-262. 2000.
6. Kinghorn D. The Role of Pharmacognosy in Modern Medicine. *Expert Opin Pharmacother* 3 (2):77-79. 2002.
7. Ponstein A., Verwoerd T., Pen J. Production of Enzymes for Industrial Use. En: Engineering Plants for Commercial Products and Applications. *Ann NY Acad Sci* 792: 91-98. 1996.
8. Galarza Vázquez K. El gran desarrollo de la industria químico-farmacéutica (Última parte). *Médico moderno* 41; 2:8-46. 2002.
9. Evans W.C. *Trease and Evans Pharmacognosy*. 15a. edition. Ed. Saundar. Edinburg. 2002.
10. Añache J.M., Añache S., Renoux R. *Introducción al estudio del medicamento*. Ed. MASSON, S.A, pp. 63-75. 1996.
11. Jaramillo Muarés F., Cardona Muñoz E., Rincón Sánchez A.R. (Compiladores). *Farmacología General*. 2a. ed. Universidad Autónoma de Aguascalientes y Universidad de Guadalajara. México. pp. 25-32. 2008.
12. Vallejo Villalobos J.R., Pacheco D.P., Carrasco Ramos M.C. El problema dialectológico y etnobotánico en medicina: dos especies vegetales utilizados como sedante en Extremadura. *Revista Universo Extremeño* 1:22-26. 2006.
13. Hernández Chávez A. Farmacognosia. En: Jaramillo Muarés F., Cardona Muñoz E., Rincón Sánchez A.R. (Compiladores). *Farmacología General*. 2a. ed. Universidad Autónoma de Aguascalientes y Universidad de Guadalajara. México, pp. 25-32. 2008.

Fitofarmacología

Karina Griselda Pérez Rubio • Abel Hernández Chávez

Contenido

- Introducción
- Historia
- Definición
- Fitomedicina
- Herbolaria
- Justificaciones para el uso de medicamentos naturales
- Interés por la fitofarmacología
- Conclusiones

Introducción

Desde tiempos antiguos las personas han recurrido a las plantas en busca de curación para sus afecciones, con el conocimiento de que las especies vegetales poseen las propiedades medicinales necesarias para aliviar sus males.¹

La utilización de los fitofármacos para el tratamiento de las diversas enfermedades que han azotado a la humanidad se remonta al comienzo de la civilización. El descubrimiento de los fármacos sintéticos como las sulfas, la penicilina y otros antibióticos, hizo declinar la popularidad de la medicina herbolaria en la farmacoterapia. Sin embargo, ahora el péndulo está girando en dirección contraria y, sobre todo en las dos últimas décadas, ha resurgido el interés en el estudio y el uso de las plantas medicinales.²

Las plantas, en todo el mundo, no sólo han sido la principal fuente de alimentación y medicinas, sino también de muchas de las aspiraciones, de los mitos, de los significados simbólicos y de las conductas rituales humanas.³

Historia

La práctica de la fitoterapia es casi tan antigua como la humanidad y, por tanto, es la medicina más antigua y probada del mundo (figura 3-1). De forma obligada los indi-

viduos y las sociedades prehistóricas mantenían un fuerte contacto con la naturaleza; al principio esto repercutía de forma accidental en las personas, ya fuera por la ingestión de plantas tóxicas o venenosas, picaduras de insecto, etc. Dichas situaciones pasaban a formar parte de la experiencia de las comunidades antiguas que se hacían eco de qué les dañaba pero también —y del mismo modo de una forma accidental— en la mayoría de los casos de manera fortuita, comprendían que la naturaleza era fuente de sustancias con propiedades curativas. Al principio la metodología empírica era la única guía sustentada por una base mística y religiosa en cuanto al uso de drogas vegetales; por tanto, la mayoría de las veces no se apreciaban resultados, siendo la experiencia a lo largo de los siglos la que permitiría a las personas seleccionar aquellas drogas que le serían de utilidad.⁴

Definición

La **fitofarmacología** es la rama de la farmacología que se orienta al estudio de los extractos estandarizados de plantas medicinales. Sostiene que la acción médica de una planta viene determinada de forma exclusiva por sus contribuyentes activos.⁵

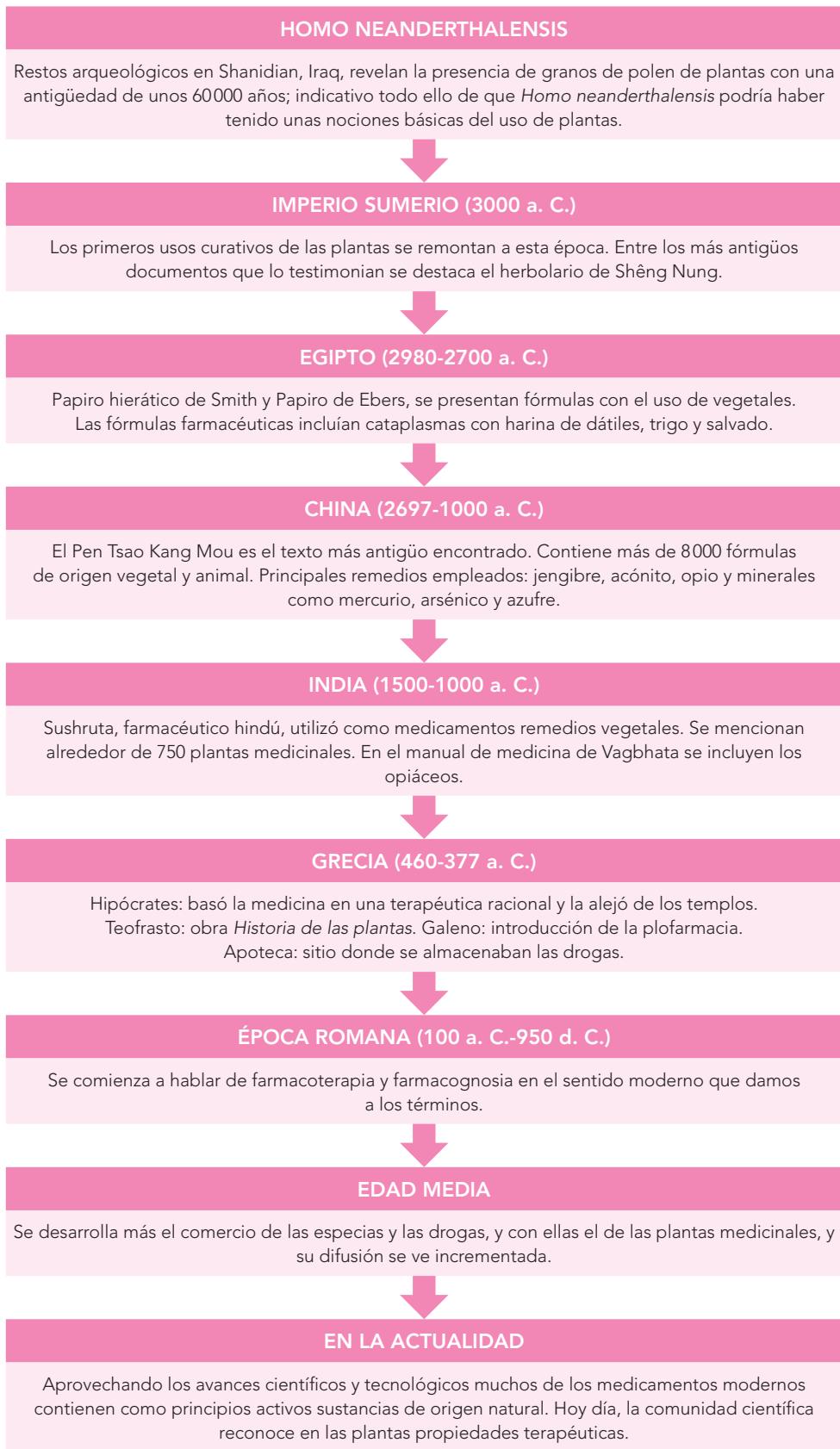


Figura 3-1. Perspectiva histórica de la fitofarmacología.

Fitofármacos

Los fitofármacos son medicamentos cuya sustancia activa contiene el extracto de una determinada planta, a diferencia de un fármaco químico que proviene de una molécula químicamente sintetizada.⁶ Una definición más amplia indica que los fitofármacos son productos medicinales acabados y etiquetados cuyos ingredientes activos estandarizados están formados por partes aéreas o subterráneas de plantas u otro material vegetal, o combinaciones de éstos, en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales. Por material vegetal se entienden: jugos, resinas, aceites vegetales y cualquiera otra sustancia de naturaleza semejante.

Los fitofármacos incluyen aquellos extractos estandarizados a partir de la totalidad de una planta o de sus partes u órganos. Se incluyen como material o droga vegetal a las plantas terrestres y también a las algas. Aún queda por definir si los hongos y las levaduras deben incluirse como fitofármacos.⁷

Un fitofármaco se puede preparar a partir de:⁶

- a) Las partes vegetales cortadas o pulverizadas.
- b) Los jugos de la planta.
- c) Las tinturas, las maceraciones en aceite y los destilados.
- d) Los extractos de las partes de la planta, obtenidos por diferentes procedimientos, con solventes.

La estandarización se realiza considerando alguno de sus compuestos bioactivos. Los principios bioactivos son las sustancias responsables de la acción farmacológica. Así entonces tenemos que del conocimiento de los efectos de las plantas y a través de la estandarización que considera algunos de los compuestos bioactivos (responsables de la acción) se llega al fitofármaco (cuadro 3-1).⁵

Cuadro 3-1. Fitofármacos y sus principios bioactivos.

Fitofármacos	Principios bioactivos
<i>Huperzia serrata</i>	Huperzina A
<i>Hypericum perforatum</i>	Hipericina, hiperforina
<i>Ginkgo biloba</i>	Ginkgolidos, bilobálicos, flavonoides
<i>Valeriana officinalis</i>	Valepotriatos
<i>Rhodiola rosea</i>	Rosina, p-Tirosol
<i>Ruscus aculeatus</i>	Ruscogeninas
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Harpagósidos
<i>Vitis vinifera</i>	Polifenoles
<i>Andragographis paniculata</i>	Andrografólidos
<i>Panax ginseng</i>	Ginsenósidos
<i>Echinacea purpurea</i>	Echinacósidos
<i>Cassia angustifolia</i>	Senósidos
<i>Hedera helix</i>	Alfaa hederina

En general, los fitofármacos no son medicamentos para el tratamiento agudo o de urgencia, de ahí que su utilidad en los servicios de hospitalización sea limitada.

Es importante señalar que las formas galénicas de presentación de los fitofármacos son iguales a las de los fármacos químicos. Los fitofármacos están disponibles en cápsulas, tabletas, grageas, ampolletas, pastas, ungüentos, geles, polvos, gránulos, gotas, soluciones, jugos, infusiones, entre otras.⁸

Fitofármacos y sus efectos terapéuticos

La palabra “droga” remite a la curación herbaria, ya que viene de la palabra holandesa *droog* que significa “secar”, en sentido de secar hierbas, primer paso en el proceso de convertirlas en medicamentos. Muchas de las drogas que se encuentran en los botiquines tienen su origen en las hierbas (plantas); por ejemplo, la aspirina fue creada originalmente a base de dos plantas medicinales: la corteza del sauce blanco y la ulmaria. De hecho, el nombre científico antiguo de la ulmaria, *Spirea*, dio el *spirina* de la aspirina.⁹

Según su composición química, los constituyentes activos de las plantas ejercen sus efectos farmacológicos en los organismos que los consumen y pueden clasificarse según su actividad terapéutica, como se muestra en el cuadro 3-2. A continuación se describen algunas plantas medicinales:

- Amargas. Son plantas que tienen influencia sobre la función gástrica, sobre todo en casos de inapetencia, por tanto, se consideran aperitivas.
- Astringentes. Contienen elevadas concentraciones de taninos que tienen la capacidad para actuar sobre la epidermis o las mucosas; también tienen una acción antiinflamatoria. Algunos ejemplos de estas plantas son arándano, salvia, tormentilla, pulmonaria, corteza de roble y sauce.
- Carminativas. Tienen acción antiflatulenta, analgésica y antiinflamatoria. A este grupo pertenecen la manzanilla, el anís, la menta piperita y la salvia, entre otras.
- Diaforéticas. Estas plantas facilitan la transpiración y entre ellas se encuentran el gordolobo, sauce negro, manzanilla, fumaria, verónica, ulmaria, etcétera.
- Diuréticas. Plantas que estimulan la eliminación de la orina. Son ligeramente desinfectantes y útiles en las afecciones de las vías urinarias, pequeños cálculos y sedimentos en la orina.

Cuadro 3-2. Clasificación de las plantas medicinales por sus acciones terapéuticas.

amargas	antidiaforéticas	hipotensores
astrigentes	diuréticas	aromáticas
vulnerarias	laxantes	antihelmínticas
carminativas	cardiotónicas	antidiabéticas

- Vulnerarias. Poseen también acciones antiinflamatorias y capacidad para acelerar la renovación de los tejidos dañados; ejemplos: manzanilla, melilotto y caléndula.

Exigencias de uniformidad en los fitofármacos

Para que un fitofármaco sea considerado como tal, debe cumplir con las siguientes exigencias de uniformidad:¹

- Certificación de la especie botánica utilizada. Un especialista clasifica la planta por género y especie.
- Partes empleadas. La variabilidad de las sustancias químicas presentes en las plantas confiere diferentes características farmacológicas a cada una de sus partes; por esta razón, es importante definir la porción de la planta que se utiliza en la fabricación del extracto.
- Factores ambientales. El clima, la fertilidad del suelo, la altura y el uso de pesticidas, pueden alterar la calidad de la planta.
- Condiciones de la cosecha. Es importante determinar el tiempo adecuado para cosechar cada planta, ya que el ciclo de crecimiento modifica la composición química del extracto.
- Herbarios libres de contaminación. Es de suma importancia asegurar la calidad de las plantas que serán utilizadas para la preparación de fitomedicamentos, deben estar libres de hongos, bacterias, insectos y así por el estilo.
- Manufactura. Debe existir un procedimiento de control de calidad de los procesos de cosecha que aseguren el producto final, su estabilidad y tiempo de duración en los estantes de venta.
- Estandarización de los extractos. Es necesario conocer los constituyentes activos de la planta medicinal que se utiliza como la base del extracto que compone el fitofármaco, los cuales deben cumplir con un estándar de cuantificación para garantizar la calidad y seguridad del medicamento.
- Bases de comparación de los fitofármacos. Serán determinantes en el tipo de extracto los solventes empleados, los materiales secos utilizados y las condiciones de extracción.

El éxito del producto terapéutico, depende de la calidad e identidad del fitofármaco, ya que son los determinantes de la relación ventaja/desventaja del uso de los mismos.

Fitomedicina

La fitomedicina (también conocida como fitoterapia) se define como la aplicación de principios activos de origen vegetal en terapéutica, basado en el conocimiento científico moderno, esto es una base que se sostiene en los pilares fundamentales de la farmacología y la terapéutica moderna: farmacodि

namia, farmacocinética, estudios preclínicos, clínicos y su divulgación a través de medios reconocidamente validados por las comunidades científicas.⁵

La fitomedicina moderna se nutre del desarrollo de la fitofarmacología básica y clínica, esto es, de los estudios farmacológicos realizados con plantas o sus componentes, lo que la lleva a fundamentarse en el uso racional y científico de productos vegetales con finalidad terapéutica. De modo que puede ser utilizada para prevenir, curar o anular estados patológicos.⁵

En resumen, la fitomedicina estudia la utilización de los productos de origen vegetal con finalidad terapéutica, ya sea para prevenir, atenuar o curar un estado patológico.

Fitomedicamentos

En los fitomedicamentos se reúne el conocimiento ancestral etnobotánico y etnomédico, a estos aspectos se le suma el conocimiento farmacológico básico y clínico moderno. De esta forma se continúa el uso de la planta medicinal, ahora en forma de extracto estandarizado y con el respaldo de la tecnología farmacéutica actual, el resultado es un medicamento que no guarda diferencia en su aspecto y calidad con los medicamentos allopáticos, que por lo general posee mayor rango terapéutico, es decir, condiciones de mayor seguridad que hacen confiable su uso como medicamentos de venta libre (figura 3-2).⁵

El fitomedicamento entonces es un extracto vegetal estandarizado (fitofármaco), normalizado y estabilizado, del cual se conoce una acción farmacológica definida y cuantificada, fabricado con tecnología farmacéutica moderna cuya utilización terapéutica está basada en resultados obtenidos de estudios clínicos diseñados y desarrollados de acuerdo con criterios internacionales. Dicho de modo simple, el fitofármaco es al fitomedicamento lo que el fármaco o principio activo es al medicamento allopático.⁵



Figura 3-2. Del fitofármaco al fitomedicamento.

Herbolaria

La herbolaria es la ciencia que se encarga de clasificar y preparar los vegetales primarios, de manera parcial o total para formular los complejos remedios o recursos terapéuticos.⁹

La medicina botánica se basa en el uso medicinal de plantas y sus constituyentes; se le categoriza en dos escuelas principales (figura 3-3).⁹

Profesionales de la herbolaria

La ciencia de elegir los materiales primarios respectivos y preparar con ellos los medicamentos se remonta a la época romana. El proceso de la obtención de los mismos era bastante complicado, con la intervención de varios grupos de profesionales. Los *herbarii* se dedicaban a la recolección de los materiales medicamentosos del reino vegetal; los *splasiarii* vendían las drogas para los medicamentos, pintura, perfumería y tintorería; los *farmacotribes* molían o quebraban y mezclaban las drogas entre sí, pero no las aplicaban; los almacenes de medicamentos, considerados desde la general acepción de remedios y venenos (*medicamentun*), recibían el nombre de *Apotheca*.⁹

Áreas del conocimiento de la herbolaria

La figura 3-4 las ilustra y son las siguientes:

- Farmacoergasia. Estudia la recolección, clasificación y preparación de la cosecha.
- Farmacoemporia. Se refiere al estudio de la comercialización de los remedios vegetales.
- Farmacodiacosmia. Diseña las estrategias de comercialización de los remedios vegetales.
- Farmabotánica. Estudia la clasificación, morfología y fisiología vegetal.

Justificaciones para el uso de medicamentos naturales

A continuación se listan algunas de las razones que permiten utilizar los medicamentos naturales.⁵

- Los fitofármacos y fitomedicamentos, al contener varios principios activos, exhiben la propiedad de efectuar su acción farmacológica en multisistios (pleiotrópica).
- Los medicamentos a base de plantas, además, presentan un amplio rango terapéutico y tienen baja toxicidad, lo que los hace más seguros.
- Tienen un menor costo de desarrollo que los fármacos de síntesis.
- La droga natural es mejor tolerada por el organismo humano que el medicamento de síntesis. Las plantas usadas en fitoterapia por norma general son de acción suave y carecen de toxicidad, aunque por supuesto hay excepciones (p. ej., digital).
- La actividad de la droga es diferente a la del principio activo aislado.
- En la droga existen numerosos componentes químicos que pueden influir de diferente manera, aunque no sea el propio principio activo.
- Las plantas se pueden usar con mayor rigor científico.

Interés por la fitofarmacología

A partir de 1970, con el ingreso de China a la Organización Mundial de la Salud (OMS), hubo una apertura política y científica; pocos años después la OMS publicó el primer manual de medicina herbolaria. En Occidente se ha intentado recuperar la medicina tradicional indígena con sus formas tradicionales y naturistas de curar, debido a la desilusión y el desencanto que ha producido la medicina moderna, sobre todo por su deshumanización y su tecnificación.¹⁰

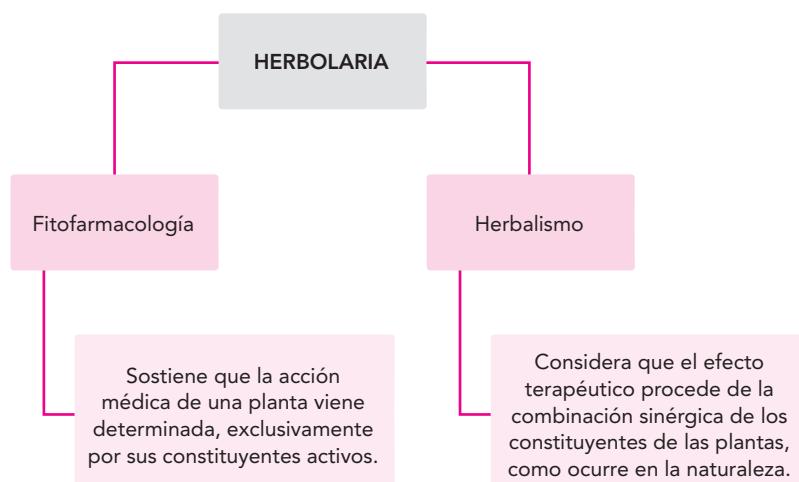


Figura 3-3. Escuelas de la herbolaria.

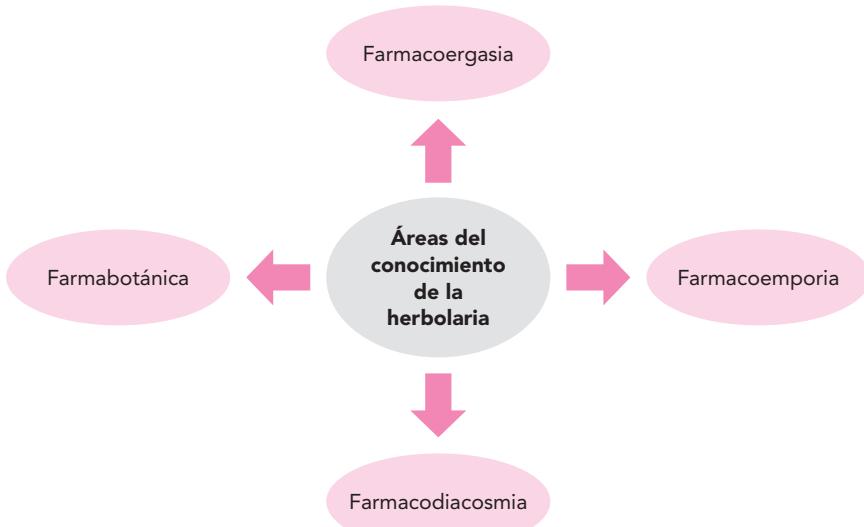


Figura 3-4. Áreas del conocimiento de la herbolaria.

La razón por la que la gente busca tratamientos no convencionales es simple: desean “sentirse mejor” sin tomar productos químicos con posibles efectos secundarios. Muchos de los usuarios son pacientes con trastornos crónicos que no han mejorado con los tratamientos médicos, que están resentidos con los médicos por prescribirles “pastillas” y estudios tecnológicos muy complicados.¹¹

En la actualidad se estima que alrededor de 80% de la población utiliza medicina alternativa herbolaria (fitoterapia) como tratamiento paralelo a la medicina tradicional; su uso ha estado siempre muy arraigado a la tradición, por lo que las plantas medicinales revisten gran importancia en el tratamiento de una parte significativa de la población.¹²

La farmacología intenta comprender el valor de las propiedades biológicas de las plantas medicinales. La investigación de los productos naturales depende de otras disciplinas, como la química, la etnobotánica (que estudia la relación entre las personas y su medio ambiente) y la etnofarmacología (que aborda el uso tanto tóxico como medicinal de las plantas y de los animales en las diferentes culturas).¹³

En marzo de 1992, la OMS elaboró las *Guías para la evaluación de los medicamentos herbolarios*, las cuales representan el mayor avance en la estandarización de la forma en que los países desarrollados pueden incorporar los medicamentos tradicionales dentro de un sistema moderno de salud. La esencia de estas guías es la aceptación de que, en tanto no haya información científica de lo contrario, el uso histórico de una sustancia es una forma válida de tratamiento seguro y eficaz.¹²

Conclusiones

En los últimos años, la investigación centrada en las plantas se ha incrementado en todo el mundo. Existe evidencia suficiente que muestra el inmenso potencial de las plantas

medicinales utilizadas en diversos sistemas tradicionales, además de que las plantas tienen mucha importancia en los aspectos socioeconómicos y sociorreligiosos de la vida humana.¹⁴

Los tratamientos con medicina herbolaria, que todavía tienen muchos seguidores en esta época, sin duda tendrán que pasar pruebas farmacológicas con metodología cada vez más elaborada para colocarse dentro del *armamentarium* terapéutico de la farmacopea moderna.¹⁵

El mayor atractivo de los fitofármacos es que prácticamente no tienen efectos secundarios o éstos son más tenues que los de los otros fármacos. Sin embargo, cabe señalar que no se han estudiado de manera sistemática con interrogatorios a los pacientes sobre los efectos secundarios, sino que sólo se han registrado las molestias que refiere el paciente en forma espontánea. Esa supuesta ventaja debe todavía estudiarse de manera objetiva.¹⁵

Referencias

1. Rates S. Plants as source of drugs. *Toxicon* 39: 603-613. 2001.
2. Heinze G., Ontiveros M. La fitofarmacología como tratamiento alterno en psiquiatría. *Salud Mental* 21: 33-42. 1998.
3. Bayón A. Las virtudes de las plantas. *A Mayor Ciencia* 3:12-13. Museo de la Ciencia de Valladolid. 2008.
4. Ortega F. Medicinal plants in the evolution of therapeutics –a case of applied. *Ethnopharmacology*, vol. I. Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS).
5. Morales-Segura M.A., Morales-Montecinos J.P. Plantas medicinales, fitofármacos y fitomedicamentos: hacia una fitomedicina (fitoterapia moderna y racional), basada en la evidencia científica. En: *Plantas medicinales y Medicina natural*. 2a. ed. 2009.
6. Lozoya X., Gómez E. *Fitofármacos*. Simposio IMSS Farmasa/Schwabe 1. México. 1997.

7. Morales M.A. *En las raíces está el futuro.* Fitomedicina y fitoterapia. Anuario de Chile, Santiago de Chile. 2004.
8. Hänsel R. Posibilidades y limitaciones de los fitofármacos (Fitoterapia). *Deutsche Apothekerzeitung* 127:2. 1987.
9. Hernández-Chávez A., Arce-Torres M.A. Farmacognosia. En: Jaramillo-Juárez F, Cardona-Muñoz E.G., Rincón-Sánchez A.R. *Farmacología general.* 2a. ed. México. Universidad de Guadalajara; pp. 24-33. 2008.
10. Chung I.W. Pharmacologic profile of natural products used to treat psychotic illnesses. *Psychopharmacology Bulletin* 31:139-145. 1995.
11. Marwick C.H. Growing use of medicinal botanicals forces assessment by drug regulators. *JAMA* 22: 607-609. 1995.
12. Akrele O. WHO guidelines for the assessment of herbal medicines. *Fitoterapia* 63: 99-109. 1992.
13. Cott J. Medicinal plants and dietary supplements: Sources for innovative treatments of adjuncts? *Psychopharmacology Bulletin* 31: 131-137. 1995.
14. Dahanukar S.A., Kulkarni R.A., Rege N.N. Pharmacology of medicinal plants and natural products. *Indian Journal of Pharmacology* 32: S81-S118. 2000.
15. Neeraj K.S., Mishra S.H. Review on ethnomedicinal uses and phytopharmacology of memory boosting herb *Convolvulus pluricaulis* Choisy. *Australian Journal of Medical Herbalism* 22:19-25. 2010.

Farmacia galénica

María Judith Sánchez Peña • María Luisa Muñoz Almaguer

• Guadalupe Díaz Vega

Corto y hábil es el sendero de la especulación, pero no conduce a ninguna parte; largo y penoso es el camino del experimento, pero nos lleva a conocer la verdad.

Galen (Pérgamo 129-216 d.C.)

Contenido

- Introducción
- Aspectos históricos de la farmacia galénica
- Metas de la farmacia galénica
- Conceptos básicos
- Disciplinas de la farmacia galénica

- Aspectos de la farmacia galénica
- Elección de la forma galénica
- Evolución de la farmacia galénica
- La galénica en la actualidad
- Conclusión

Introducción

La farmacia galénica es una de las ciencias farmacéuticas que se encarga de la transformación de drogas y principios activos en medicamentos con una forma farmacéutica determinada, la cual permite su fácil administración y asegura que proporcionen una adecuada respuesta terapéutica. En esta etapa de transformación debe cumplir y respetar las normas de producción y calidad establecida por la Farmacopea mexicana. La farmacia galénica hoy en día tiene dos disciplinas: la tecnología farmacéutica (o farmacotecnia) y la biofarmacia. Para conseguir sus objetivos la farmacia galénica debe conocer las propiedades físicas y químicas de los principios activos, así como las condiciones biológicas que permitan un máximo aprovechamiento terapéutico. De esta manera es posible definir a la farmacia galénica a partir de su objetivo, encontrar para cada principio activo la presentación medicamentosa mejor adaptada para el tratamiento de una enfermedad.

Aspectos históricos de la farmacia galénica

El ser humano siempre ha intentado curar las enfermedades mediante algún remedio. En la antigüedad todo farmacéutico era galénico y su labor era considerada como una ciencia

básicamente tecnológica, basada en la preparación de los medicamentos perfectos y estables y una vez dentro del organismo nadie cuestionaba nada. Sin embargo, la necesidad de que a dichas sustancias o principios activos se les dota de una forma farmacéutica que permitiera su administración en una cantidad conocida, controlada y por la vía más adecuada, de manera estable, segura y eficaz, dio origen a formas farmacéuticas que aseguran dichas condiciones. Un ejemplo es la cápsula de gelatina blanda en 1833 y la de gelatina dura en 1846, así como el comprimido a finales del siglo xix. A mediados del siglo xx comenzaron a surgir nuevas formas farmacéuticas en función del nuevo conocimiento que generó la farmacodinamia y farmacocinética del principio activo dentro del organismo, el seguimiento de la absorción, distribución, metabolismo y excreción.

La preparación de los medicamentos en el siglo xx ha sido una actividad medular en todas las sociedades, en ella se han incorporado todos los avances científicos y técnicos, pasando de una preparación manual y artesanal a una producción industrial altamente tecnificada; de tal forma que el farmacéutico ya los vende preparados con una formulación y vía específica de administración. Derivada de la investigación galénica nace la biofarmacia como nexo de unión entre la farmacocinética y la tecnología farmacéutica, lo cual originó una diversidad de formas farmacéuticas y permitió

lograr que el fármaco se libere en el sitio adecuado, asegurar la correcta absorción para obtener una curva de concentración plasmática que indique la presencia del principio activo en el organismo y la generación del efecto terapéutico, y que además sea bien tolerado y seguro, mejorando con esto el estado de salud del paciente.

Metas de la farmacia galénica

Los objetivos de la farmacia galénica son los siguientes:

1. Preparar medicamentos eficaces, estables, inocuos y seguros.
2. Estudiar las acciones y transformaciones de la molécula activa en medicamento (fármaco-forma farmacéutica-organismo) así como la estabilidad a lo largo del estudio del producto (fármaco).
3. Obtener una vía de administración adecuada, cómoda y una dosis más exacta (favorecer el mantenimiento de la pauta terapéutica).
4. Asegurar, dirigir y controlar la liberación y absorción del principio activo.
5. Reducir los efectos colaterales de los sistemas terapéuticos.
6. Obtener nuevas formas farmacéuticas.

Conceptos básicos

Medicamentos galénicos. Llamados así por obtenerse según las manipulaciones descritas por Galeno en sus libros. Así que se trata de preparaciones estandarizadas que contienen uno o varios ingredientes orgánicos.

Forma galénica. También llamada forma farmacéutica o forma de dosificación, que se define como la disposición a la que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento.

Productos o preparados galénicos. En general todos aquellos que se utilizan en la formulación magistral de la farmacia.

Fórmula magistral. Es el medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico o bajo su dirección para cumplir expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que debe incluir según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario.

Medicamento. Sustancia con efecto biológico pronunciado (cambio fisiológico o bioquímico) en algún sistema, aparato, órgano, tejido o incluso células.

Principio activo. Es la sustancia a la cual se debe el efecto farmacológico de un medicamento. En un principio eran hierbas y sustancias naturales, recientemente se han aislado

componentes o sustancias activas de plantas, microorganismos, etcétera.

Sustancia medicinal. Es toda materia, cualquiera que sea su origen (humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo) a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento.

Materia prima. Son los materiales extraídos de la Naturaleza y según su origen se clasifican en vegetales, animales y minerales.

Excipiente. Es una sustancia inactiva usada como vehículo para el principio activo, que permite su preparación y estabilidad, modifica sus propiedades organolépticas o determina las propiedades físico-químicas del medicamento y su biodisponibilidad.

- **Aditivos.** Sustancias que pueden ser incluidas en los medicamentos con el fin de conseguir diversos fines: mejorar su conservación frente a agentes biológicos (conservantes), frente al oxígeno (antioxidantes), mitigar sabores u olores desagradables (aromatizantes, edulcorantes), proporcionar color con fines estéticos o de identificación (colorantes), etcétera.
- **Conservadores.** Productos que se adicionan en muy baja cantidad a los medicamentos con el fin de impedir, o al menos obstaculizar, el desarrollo de microorganismos. Todos los preparados acuosos deben llevar conservantes, a excepción de los inyectables de gran volumen. Los más utilizados son alcohol bencílico y etílico, benzoato sódico, parahidroxibenzoato, de metilo y de propilo, fenol, cresol, clorocresol, cloruro de benzalconio, tiomersal, nitrato de fenilmercurio.
- **Antioxidantes.** Productos que se pueden oxidar con facilidad y envasar en atmósfera inerte. En cualquier caso se hace necesario añadir antioxidantes. Para los preparados hidrófilos se pueden utilizar, entre otros, el ácido ascórbico, el bisulfito sódico y el metabisulfito sódico. Para productos lipófilos cabe el palmitato de ascorbilo, tocoferoles, ésteres del ácido gálico (galatos), butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, ácido nordihidroguayarético, etcétera.

Especialidad farmacéutica. Es el medicamento de composición e información definidas, de forma farmacéutica y dosificación determinadas, preparado para su uso medicinal inmediato, dispuesto y acondicionado para su dispensación al público, con denominación, embalaje, envase y etiquetado uniformes, según lo dispongan las autoridades sanitarias.

Forma farmacéutica. Es la disposición individualizada a que se adaptan las sustancias medicinales (principios activos) y excipientes (materia farmacológicamente inactiva) para constituir un medicamento.

Biodisponibilidad. Es la cantidad, velocidad y magnitud con la que un principio activo se absorbe a partir de una forma

farmacéutica, llega a circulación sistémica y finalmente al sitio de acción, para ello se evalúan parámetros medidos en sangre como son área bajo la curva (ABC), concentración máxima alcanzada ($C_{\text{máx}}$) y tiempo en que alcanza la concentración máxima ($T_{\text{máx}}$).

Investigación biofarmacéutica. Estudia los factores que influyen en la biodisponibilidad de los medicamentos para garantizar un óptimo efecto terapéutico y minimizar los efectos secundarios, para lo cual se tiene un profundo estudio farmacocinético previo del principio activo. Todo ello permite hacer una elección adecuada de la forma farmacéutica, los excipientes y el modo de administración.

Disciplinas de la farmacia galénica

La farmacia galénica se halla íntimamente relacionada con farmacoquímica, ingeniería farmacéutica, farmacotecnia y biogalénica (biofarmacia), entre otras disciplinas.

Farmacoquímica. Estudia los aspectos químicos y estructurales de los fármacos y sus propiedades físico-químicas y cómo influyen en la actividad biológica. Se tiene conocimiento de que los fármacos producen sus efectos y mecanismos de acción de acuerdo con su estructura química, los sitios activos de unión, los enlaces químicos que existen entre fármaco-receptor para preservar la acción farmacológica.

Ingeniería farmacéutica. Se encamina a la solución de problemas en el diseño y producción de fármacos de alta calidad y realizar el diseño de equipo, planeación de la producción, estimación de costos, innovación en nuevos productos, desarrollo de procesos y formulaciones de nuevas formas farmacéuticas.

Farmacotecnia. Es la ciencia que estudia las diversas manipulaciones y las condiciones a las que deben someterse las distintas materias primas, con el objetivo de darles la forma adecuada para poder ser administradas a los seres vivos. El descubrimiento de nuevos excipientes y procedimientos ha permitido la creación de mejores formas farmacéuticas. Se le conoce hoy en día como “tecnología farmacéutica”, la cual estudia la elaboración y preparación de los distintos medicamentos y sus formas de dosificación. Comprende todos los medios y procesos que se llevan a cabo durante la fabricación de medicamentos, el uso de todo tipo de maquinaria para formularlas, manufacturarlas, esterilizarlas para la preparación de formas sólidas, en polvo, líquidas, geles, ungüentos, cremas y pomadas, entre otras, ya que las formas de dosificación condicionan de manera significativa el posible valor terapéutico de estos medicamentos. Básicamente comprende dos grandes temáticas: las operaciones básicas farmacéuticas y los sistemas farmacéuticos.

Operaciones básicas farmacéuticas. Trata sobre las manipulaciones de los procesos para conseguir que un

principio activo se incluya en una forma de dosificación; por ejemplo, la liofilización, la pulverización, la mezcla y la compresión para obtener un comprimido.

Sistemas farmacéuticos. Son los productos intermedios obtenidos durante la fabricación de una forma de dosificación; por ejemplo, sólidos pulverizados, suspensiones, emulsiones.

Biofarmacia. Evalúa el tránsito y modificaciones *in vivo* del principio activo, su liberación, absorción, distribución, metabolismo, excreción y respuesta (LADMER) en función de la forma farmacéutica, vía y excipientes que forman su composición. Se encarga de estudiar la biodisponibilidad de los fármacos en sus diferentes formas farmacéuticas y las interacciones entre fármaco-forma farmacéutica-prospecto (sustrato biológico).

Aspectos de la farmacia galénica

1. **Material.** Se toma en cuenta las materias primas, principios activos y excipientes
2. **Acondicionamiento.** Evalúa la procedencia u origen de principio activo sea animal, vegetal, mineral o de síntesis
3. **Farmacia galénica.** Se encarga de seleccionar y optimizar los materiales y excipientes adecuados para la fabricación de una forma galénica (farmacéutica) óptima, reproducible, que asegure a la molécula terapéuticamente activa y su biodisponibilidad (formulación-acondicionamiento) y optimizar acciones farmacológicas y reducir efectos colaterales.

Elección de la forma galénica

Antes de preparar un medicamento es preciso realizar una serie de consideraciones, las cuales se mencionan a continuación:

1. Consideraciones previas.
 - a) Propiedades farmacodinámicas.
 - b) Finalidad terapéutica.
 - c) Toxicidad.
 - d) Reacciones adversas.
 - e) Características farmacocinéticas:
 - i. Dosis.
 - ii. Intervalo de dosificación.
 - f) Características del paciente.
 - g) Aceptación del medicamento.
 - h) Costo.
2. Aspectos biofarmacéuticos.
 - a. Biodisponibilidad.
 - b. Vía de administración.
 - c. Características biofarmacéuticas de la formulación.
3. Aspectos físico-químicos y farmacotécnicos:
 - a) Cristalinidad y polimorfismo.

- b) Punto de fusión.
 - c) Solubilidad.
 - d) Fluidez.
 - e) Estabilidad.
 - f) Compatibilidad.
4. Preformulación. Una vez que se han tomado en cuenta los aspectos ya mencionados, el paso siguiente es la preformulación, en donde se necesitan y aplican los conceptos biofarmacéuticos a las características físicas químicas del principio activo con el objetivo de diseñar el sistema de liberación adecuado, es decir, la forma farmacéutica. La caracterización del fármaco es uno de los pasos fundamentales durante la preformulación e incluye el estudio de los siguientes puntos:
- Solubilidad intrínseca y pKa, entre los parámetros que influyen en la solubilidad se encuentran la estructura molecular del principio activo, sus características cristalinas y la temperatura.
 - Velocidad de disolución.
 - Coeficiente de reparto.
 - Perfil de estabilidad química.
 - Propiedades cristalinas y existencia de polimorfos.
 - Tamaño de partícula y superficie específica.
5. Elección. De las condiciones de las distintas materias primas, con el objetivo de darles la forma adecuada, utilizando técnicas y desarrollo de nuevos fármacos para lo cual es necesario la ingeniería farmacéutica buscando la vía y forma adecuada para obtener la actividad terapéutica.
6. Ingeniería farmacéutica. Aquí las operaciones básicas farmacéuticas y los sistemas farmacéuticos son utilizados, para la correcta producción del fármaco donde se determina la forma farmacéutica en función de la bio-disponibilidad y farmacocinética.
7. Medicamento y limitaciones de los individuos. La producción, prescripción y dispensación de cualquier medicamento de eficacia terapéutica para el bienestar del individuo al que se le administra donde existe una relación entre riesgo y beneficio, además de que existe una interacción entre factores como farmacodinamia, farmacocinética y biofarmacia.
8. Actividad terapéutica. Se refiere a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento satisfactorios de enfermedades, los cuales dependen del principio activo y su interacción con el tejido diana del individuo al cual es administrado, donde intervienen su farmacocinética, farmacodinamia y biofarmacia.

Fase farmacodinamia

Depende de la concentración del principio activo en la biofase, es un parámetro de respuesta farmacológica en el que intervienen la interacción principio activo-receptor, fenómenos de competición, mecanismos de acción y toxicología, los cuales muestran un efecto clínico.

Fase farmacocinética

Depende del paso por el organismo del principio activo, su cuantificación e identificación. La velocidad de inicio de la acción de la droga, la intensidad y duración del efecto del fármaco se clasifica en: absorción, distribución, biotransformación (metabolismo) y excreción (A. D. B. E.). Para lo cual se deben tomar en cuenta la vía de administración, la carga de fármaco y el intervalo de dosificación.

Cuando un individuo recibe un medicamento, según la vía y forma farmacéutica existe una liberación del fármaco bajo la influencia de un medio biológico, y hay varias fases: la disolución y disagregación.

La **absorción** de un principio activo comienza desde el sitio de administración (según la vía y la forma galénica administrada) ya sea en forma directa o indirecta en el plasma o torrente sanguíneo, son factores que contribuyen en la disposición del principio activo, la velocidad y eficacia depende de la vía de administración para que la dosis total del fármaco alcance la circulación sistémica.

En cuanto a la **distribución**, una vez en el torrente sanguíneo, el medicamento se distribuye a los distintos compartimentos o espacios, ya sea disuelto o unido a proteínas, glucoproteínas o lípidos y para alcanzar los sitios de acción, el principio activo debe atravesar membranas celulares e incluso intracelulares para sufrir sus últimas etapas de paso por el organismo: biotransformación y eliminación.

Cabe mencionar que la distribución del principio activo es dinámica, con una diferencia de entrada y una velocidad de salida, la acumulación tóxica es la consecuencia de efectos indeseables o incluso la muerte.

La **biotransformación** es la transformación del fármaco en metabolitos activos e inactivos, depende del metabolismo de cada individuo, donde influyen factores como el patrón genético, fisiológico, patológico, iatrogénico (inductores e inhibidores enzimáticos). También está determinado por si el fármaco sufre metabolismo de fase I (oxidación, reducción e hidrólisis) aumenta la polaridad o fase II (conjugación) con incremento de tamaño de la molécula, lo que ocasiona fenómenos de inactivación, activación o toxicidad, lo cual favorece la excreción.

No es posible disociar la biotransformación de la excreción, ya que constituyen dos componentes de un mismo proceso, la presencia de una molécula exógena dentro del organismo desencadena procesos para la desaparición de ese factor extraño.

La **excreción** es el paso del fármaco o de sus metabolitos desde el organismo hacia el exterior a través de los fluidos biológicos, principalmente orina y bilis (excreción renal y hepática), vía gástrica (heces), mamaria, pulmonar, saliva, cutánea, lágrimas y vaginal, entre otras.

Tomando en cuenta lo anterior, después de que entra al organismo un fármaco su comportamiento y acción terapéutica son incontrolables, por lo cual la selección de la

dosología debe ser adecuada, ya que existen factores que escapan del control tanto del médico como del farmacéutico.

Evolución de la farmacia galénica

Las condiciones tecnológicas, instrumentales y tecnología de punta han transformado la tradicional preparación magistral a un escenario actual en cambio permanente, mismo que se refleja de manera muy concreta de lo artesanal y empírico a lo eminentemente técnico en la preparación de los medicamentos de manera industrializada, lo cual propicia su producción seriada y continua en grandes volúmenes.

Todo ello ha provocado modificaciones en el planteamiento de la investigación galénica para la obtención de nuevos medicamentos, entendiendo como tal el principio activo medicamentoso dotado de una forma farmacéutica y dispuesto para su administración al paciente.

Se infiere que es necesario plantear inicialmente una caracterización del principio activo medicamentoso que debe ser convertido en medicamento, para entonces desarrollar estudios de preformulación, diseñar formulaciones base a partir de las cuales pueda definirse una con carácter definitivo, establecer la tecnología de fabricación óptima y los controles en proceso que deben efectuarse para asegurar la calidad del producto final, validar dicha tecnología, establecer controles del producto acabado con sus correspondientes especificaciones y, por último, desarrollar los correspondientes estudios de estabilidad del medicamento o sustancias o moléculas farmacológicas que permitan predecir la caducidad de los mismos.

La galénica en la actualidad

La farmacia galénica se presenta hoy día como una ciencia aplicada, con un alto contenido tecnológico y sanitario. Su contenido se encuentra entre amplios límites: desde el estudio de la transformación de sustancias medicamentosas en medicamentos dispuestos para su inmediata utilización, hasta la valoración final de los aspectos terapéuticos tras la administración de un medicamento.

La farmacia galénica general se dedica básicamente al estudio de los métodos generales de la elaboración de medicamentos; se centra en el desarrollo de formas galénicas idóneas para dilucidar la vía de administración más adecuada, segura y eficaz que permita obtener una óptima biodisponibilidad; en el profundo conocimiento de excipientes y otras sustancias auxiliares para seleccionar las más idóneas y, finalmente, en la utilización del proceso tecnológico más acorde con el producto a elaborar.

En la actualidad, la mayoría de los medicamentos son especialidades farmacéuticas, las cuales son preparadas en forma masiva por una industria, en la que se aplica tecnología farmacéutica sofisticada que involucra tanques, mezcladores e instalaciones industriales para elaborar enormes

lotes de distintas formas farmacéuticas, además del uso de sistemas de control de calidad y nociones de administración que permitan hacer medicamentos en serie de mejor calidad y económicamente viables. Así, la oficina de farmacia pasa a convertirse en un pequeño comercio donde prima la venta de productos sobre la actividad profesional del farmacéutico.

Tecnología farmacéutica

Dada la complejidad de los nuevos medicamentos de origen biotecnológico, la tecnología farmacéutica ha resurgido como una disciplina muy interesante, ya que las formas de dosificación condicionan en forma importante el posible valor terapéutico de estos medicamentos.

La industria farmacéutica desarrolla continuamente nuevas formas de hacer llegar el fármaco a su destino del modo más rápido y eficaz.

Al igual que el descubrimiento de nuevos fármacos, las nuevas formas galénicas están sujetas a patente de propiedad y con el tiempo pasan al dominio público.

De esta manera, continuamente se inventan sistemas que, con base en las fórmulas galénicas clásicas, aportan un plus de efectividad al producto comercial. Algunos ejemplos serían los siguientes:

Sistema OROS o de microbomba osmótica

Es un sistema que permite la liberación temporal controlada del fármaco. Está constituido por un reservorio que contiene el fármaco, formado por un núcleo sólido con capacidad osmótica. Rodeando el reservorio existe una membrana semipermeable que permite el paso del agua procedente del exterior del sistema. Cuando el comprimido entra en contacto con el jugo gastrointestinal, la penetración del agua produce la disolución del núcleo osmótico y la salida del medicamento por un orificio o zona de liberación. El tamaño del poro de la membrana semipermeable condiciona la mayor o menor entrada de agua y, por tanto, la velocidad de liberación del principio activo.

Sistema MUPS

En 1998, AstraZeneca desarrolló el sistema MUPS (*Multiple Unit Pellet System*) o Sistema multigranular. La formulación de los comprimidos MUPS permite una liberación rápida de 1 000 a 2 000 unidades de principio activo con protección frente al ácido en el estómago. Son más pequeñas que las unidades contenidas en una cápsula tradicional, se dispersan con facilidad y se disuelven en el intestino delgado, lo que ofrece una eficacia más predecible.

Liposomas

Los liposomas son vesículas diminutas compuestas principalmente por fosfolípidos organizados en bicapas; estas

vesículas contienen una fase acuosa interna y están suspendidas en una fase acuosa externa. Se utilizan básicamente para transportar los principios activos de una manera lo más selectiva posible. Según su naturaleza, el fármaco se puede incorporar dentro del liposoma (si es hidrofílico) o en la bicapa liposomal (caso de los lipofílicos).

Las ventajas de esta forma galénica son:

- Aumento de la eficacia y disminución de la toxicidad del principio activo encapsulado.
- Prolongación del efecto.
- Mejor absorción, penetración y difusión.
- Posibilidad de vías de administración alternativas.
- Estabilización del principio activo.

Sistema Flas. Es una forma sólida oral que tiene como propiedad que no hace falta deglutir el contenido, sino que se absorbe directamente en contacto con la cavidad bucal.

Gel termorreversible. Es una forma farmacéutica que permite que la preparación se mantenga en forma de solución líquida a temperaturas inferiores a 25 °C; en cambio, a temperaturas próximas a 35 °C (cuando entra en contacto con el cuerpo humano) aumenta su viscosidad y la solución líquida se transforma en gel. Es ideal para uso en mucosas, ya que la forma líquida favorece la penetración, pero al convertirse en sólido se evita el goteo y la deglución.

Se trata del aspecto noble de la galénica, el inventivo, el fin lógico de toda investigación farmacológica que permite la creación de un medicamento, la puesta a punto de una nueva fórmula. También permite garantizar la repetición de las propiedades farmacodinámicas con integridad, y ello en todas las fabricaciones ulteriores, a pesar de las transposiciones de escalas eventuales y las diferencias de composición, el aspecto y las propiedades de las materias primas, inevitables de un lote a otro.

Conclusión

Milenios de práctica médico-farmacéutica han generado multitud de fórmulas, formas galénicas han dado nacimiento

a sustancias “para curar”, han acumulado “medios farmacéuticos”, tanto materias primas de base, como medicamentos acabados de los que un número relativamente importante han superado la prueba del tiempo y aún siguen en uso hoy en día.

La elaboración de medicamentos es una de las funciones más antiguas de los farmacéuticos, pero a medida que se fue desarrollando la industria farmacéutica, la formulación fue perdiendo peso en el quehacer diario de una farmacia.

Una fórmula magistral es un medicamento preparado por el farmacéutico de manera individualizada para un paciente y llena ese vacío terapéutico que deja la industria, la cual no fabrica medicamentos individuales para cada paciente. Aquí es donde entra en juego la farmacia galénica y la formulación magistral, de modo que el farmacéutico elabora el medicamento específico para ese determinado paciente que la industria no fabrica.

En el caso de la prescripción de una fórmula magistral, el farmacéutico debe comprobar que dicha fórmula es necesaria, segura y eficaz para un paciente concreto.

En enfermedades dermatológicas es muy frecuente que los pacientes precisen la aplicación de fórmulas magistrales.

Bibliografía

- Aiache J.M., Aiache S., Renoux R. *Introducción al estudio del medicamento*. Masson. Barcelona. 1996.
- Aïache J.M., Devissaguet JPhA., Guyot-Hermann A.M. *Biofarmacia*. Ed. El Manual Moderno S.A. de C.V. pp. 1-12. 1983.
- Doménech Berrozpe J., Martínez Lanao J., Plá Delfina J.M. *Biofarmacia y farmacocinética*. Ed. Síntesis, S.A. Vol. I, Farmacocinética. pp. 17-21. 1997.
- Hess H.K. (ed.) *Formas farmacéuticas y su aplicación*. Hans Huber. Berna. 1985.
- Jeannin C., Mangeot A., Verain A. *Ingeniería farmacéutica*. Editorial El Manual Moderno. México. pp. 3-17. 1986.
- Le Hir A. *Farmacia galénica*. 6a. ed. Masson, S.A. Barcelona, pp. 1-6. 1995.
- Mycek M.J., Harvey R., Champe P., et al. *Illustrated Reviews Pharmacology*. 2a. ed. Lippincott Williams & Wilkins. pp. 1-15. 2000.

Biotecnología

Abel Hernández Chávez • Sergio A. Franco Chávez • Tannia Campos Bayardo
Juan Agustín Torres Vázquez

*"La ciencia y la técnica de todos los tiempos
al servicio del hombre"*

Contenido

- Introducción
- Concepto
- Evolución y desarrollo
- Diversidad de la biotecnología
- Biotecnología del siglo XXI

- Construcción de organismos genéticamente modificados
- Biotecnología y salud
- Biofarmacéutica

Introducción

A lo largo de la historia, los seres humanos han estado en posibilidad de usar los elementos y recursos del entorno en su beneficio. La procuración de alimentos, cultivos exitosos, bebidas alcohólicas, mejoramiento de las razas pecuarias y en los últimos 10 años, la cruda de animales domésticos, han sido también motivo de atención científicamente respaldada.

En 1919 nació el término “biotecnología”, cuando el economista agrícola húngaro Karoli Ereky concibió la producción de productos cárnicos y lácteos nuevos y mejores con la ayuda de materiales vivos. Su desarrollo se sustenta en dos pilares fundamentales: la microbiología y la genética molecular.

La ingeniería de procesos involucra a la biología molecular, la bioquímica y la biología celular. Con todo este espectro científico ha penetrado a la industria química, la industria de la fermentación, la industria alimentaria y forrajera, el medio ambiente y la energía además de, por supuesto, la industria farmacéutica. Así, se trata de una conjugación compleja que busca integrar múltiples áreas

del conocimiento que, con su ciencia y técnica tradicional y moderna, contribuyen a la generación de soluciones a los problemas y necesidades del individuo contemporáneo, como ha sucedido en distintas épocas (figura 5-1).

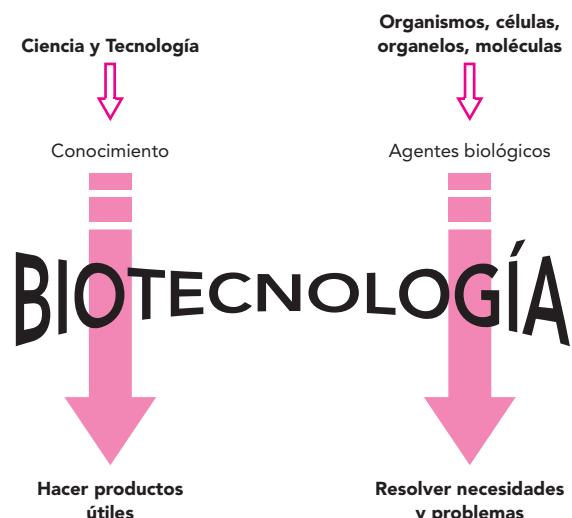


Figura 5-1. Biotecnología y conocimiento científico.

Concepto

Diversas opiniones se han emitido para precisar lo que es la biotecnología. Significa la aplicación de principios científicos y de ingeniería para el proceso de materiales a través de agentes biológicos a fin de obtener bienes y servicios, en especial con las aportaciones de disciplinas como microbiología, bioquímica, genética e ingeniería genética.

Desde el punto de vista de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), desde 1982, biotecnología significa la aplicación de la ciencia y de la ingeniería con el uso directo o indirecto de organismos vivos, o partes o productos de organismos en su forma natural o modificada. Permanece vigente la posibilidad con la tecnología actual de aislar, producir y caracterizar las muy diversas proteínas que caracterizan a los sistemas biológicos. Esta metodología integra el descubrimiento del DNA recombinante, la alteración del DNA, el empalme genético, ingeniería genética, inmunología e inmunofarmacología.

¿Qué es la biotecnología? Es el empleo de organismos vivos para la obtención de algún producto o servicio útil para las personas. Comprende, por tanto, un enfoque multicientífico integrado, que en la actualidad cuenta con tecnología avanzada en los campos de la bioquímica, la microbiología y la ingeniería, para conseguir que la aplicación tecnológica potencie las capacidades de los microorganismos en los cultivos de tejidos y especies.

Evolución y desarrollo

A lo largo de la historia han sido las observaciones, sobre todo empíricas, algunas provocadas, las que han aportado información para el conocimiento de la biotecnología. Esta disciplina ha contribuido desde épocas remotas en la producción de alimentos, bebidas, cultivos vegetales y animales, etcétera.

Varios científicos contribuyeron a sentar las bases de la biotecnología, entre ellos se cuentan Carlos Lineo (botánico con sus cultivos sistematizados de las plantas [su famoso reloj floral]), Gregorio Mendel (con sus leyes de la herencia), Louis Pasteur (quien describió el proceso de pasteurización y la imposibilidad de la generación espontánea, además del desarrollo de la vacuna de la rabia). En esta evolución, las aportaciones de Beadle y Tatum al observar las mutaciones por rayos X con sus experimentos llegaron a la hipótesis de "un gen, una proteína, una enzima". Lo anterior fue clarificado y sustentado con el descubrimiento del DNA en 1952 y 1953 por Watson y Crick.

En vista de lo anterior, cabe definir a la biotecnología como "toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación modificada de productos o procesos para usos específicos".

En un intento por precisar y sistematizar la evolución de lo que ahora se conoce y denomina como biotecnolo-

gía, vale la pena considerar los elementos que caracterizan a cada periodo.

Primer periodo

La biotecnología se refiere a las prácticas empíricas de selección de plantas y animales y sus cruzas, así como a la fermentación como un proceso para preservar y enriquecer el contenido proteínico de los alimentos. Este periodo se extiende hasta la segunda mitad del siglo XIX y se caracteriza como la aplicación artesanal de una experiencia resultante de la práctica cotidiana. La contribución de Jansen con la vacuna contra la viruela sobresale a la gran cantidad de sucesos empíricos de épocas anteriores. Quizá la mitriditación en una época representó la "tecnología" de su tiempo para el manejo bien y mal intencionado de los alimentos.

Segundo periodo

Comienza con la identificación que Pasteur realizó de los microorganismos como causa de fermentación y el descubrimiento subsiguiente de las levaduras para convertir azúcares en alcohol.

Tercer periodo

Se caracteriza por la expansión de la industria petroquímica y tiende a desplazar los procesos biotecnológicos de la fermentación. El descubrimiento de la penicilina por Fleming en 1928 sentó las bases para la producción de antibióticos a partir de la década de 1940-1949.

Cuarto periodo

La biotecnología moderna y contemporánea se sustenta en hechos trascendentales que han marcado el derrotero que hoy tiene. Huber enumera los siguientes:

1. Datos de difracción de rayos X y modelo de doble hélice propuesto por la estructura tridimensional del DNA (Franklin RE y Wilkins MH; Watson y Crick, 1952-1953).
2. Reconocimiento del sitio específico y clivaje del DNA por las endonucleasas de restricción (Arber, 1962; Melson y Yuan, 1968; Smith, 1970; Nathans, 1971).
3. La determinación del código genético (1968).
4. Determinación de la DNA ligasa (1967).
5. Identificación de la DNA polimerasa dirigida por el ARN.
6. Técnicas de clonación por DNA (1973).
7. Discusiones formales sobre las tecnologías emergentes del DNA (1973).
8. Asllomar Conference y estándares autoimpuestos para la investigación del DNA (febrero, 1975).
9. Creación de un hibridoma (Milstein y Kholer, 1975).
10. Pausas del comité consultor recombinante (1976).
11. Tecnologías de secuencias de DNA (Gilbert, 1977).

12. Reglas de la suprema corte de EU en cuanto a que los microorganismos son patentables (“superbacteria” de General Electric, 1980).
13. Aprobación en EU del primer equipo de diagnóstico que utiliza la tecnología de MAb (1981).
14. Aprobación en EU del primer producto farmacéutico ético producido utilizando tecnologías de DNA (insulina humana, 1982).
15. Expresión de un gen extraño en plantas (1988).
16. La oficina de patente y marca de EU emite la primer patente para un mamífero producido por ingeniería genética (1988).
17. Proyecto del Genoma Humano.
18. Terapia génica.
19. Integración de secuencias clonadas de DNA.
20. Síntesis de DNA.
21. Síntesis de proteínas.
22. Reversibilidad de las células madre y direccionar su funcionalidad para crear todos los tipos de tejido del cuerpo humano (John Gurdon, Shinya Yamanaka, Premios Nobel 2012).

Tales líneas de investigación continúan siendo el campo por el cual la interdisciplinariedad científica proporciona el desarrollo de más productos útiles para solucionar problemas y necesidades específicas.

Este cuarto periodo, por ser contemporáneo, se halla supeditado a las condiciones socioeconómicas del mundo y de los países específicos, ligado esto de forma estrecha al escenario cultural y educativo, aunado a las tradiciones y religiosidad de cada grupo humano. Todo ello determina diversas modalidades de la participación social y forma de gobierno que se da en cada institución. Por lo menos se espera que los gobiernos actuales y del futuro realicen una mayor inversión en investigación, lo que repercutirá de forma positiva en el bienestar de todas las personas (figura 5-1).

Es un hecho que cuando enfrentan crisis económicas, los países más desarrollados incrementan su inversión en investigación.

Diversidad de la biotecnología

En el pasado, con carácter empírico, se empleó en la cruce de especies animales y vegetales, en la fermentación, la pasteurización y, en épocas más recientes, en la producción industrial de vacunas y antibióticos, por lo que se ha llegado al intento de identificar las áreas de aplicación de la siguiente manera.

Biotecnología roja

Se aplica a la utilización en procesos involucrados en la salud de las personas, ya sea con propósito diagnóstico, terapéutico o de control.

Biotecnología blanca

También conocida como biotecnología industrial. Un ejemplo de ello es el diseño de microorganismos para la generación de productos químicos.

Biotecnología verde

Es la biotecnología aplicada a procesos agrícolas.

Biotecnología azul

También llamada biotecnología marina, es un término utilizado para describir las aplicaciones de la biotecnología en ambientes marinos y acuáticos.

La ingeniería genética a través de la biología molecular, aunado al análisis por medio de la bioinformática, han representado ser el sustento de la biotecnología en el desarrollo de medicamentos puestos a prueba en cultivos de células humanas.

Se ha desarrollado la biofarmacia, la terapia génica y la tecnología de la fermentación; ha sido posible en las ciencias forenses la detección del DNA para compatibilizar relaciones de consanguinidad, así como la aseveración precisa de la especie correspondiente.

Otros campos han sido beneficiados con este recurso, como la agricultura y la ganadería, la acuacultura, la bioremedación y otros campos en ciencias de la salud con propósitos diagnósticos y detección de patologías sobre las que en otro tiempo ha estado en hipótesis su identificación biológica. Esto ha obligado a sistematizar los trabajos tanto de producción como de investigación en ramas precisas de la biotecnología como se menciona a continuación.

Biotecnología microbiológica

Orienta sus procesos a la manipulación de virus y bacterias, crea mejores enzimas y hace factible que se evite la contaminación ambiental, además de producir proteínas de aplicación humana (insulina, hormona del crecimiento, melatonina).

Biotecnología médica

Involucra diversas áreas de interés en el campo de la medicina preventiva (vacunas), en el diagnóstico de salud y enfermedad, así como en el tratamiento de patologías. A través del conocimiento del genoma humano se están desarrollando de manera precisa las bases bioquímicas y fisiológicas de la terapia génica. Se halla en perspectiva un pronto empleo de las células madre (John Gurdon, Shinya Yamanaka, Premios Nobel 2012).

Biotecnología forense

Apoya la compatibilidad consanguínea y sospecha, a través del DNA para los casos de paternidad, la identificación de personas y de especies.

Biotecnología animal

El enfoque de esta rama proporciona información acerca de proteínas de interés terapéutico, diagnóstico o de investigación (anticuerpos y factores de estimulación). Hay en camino el diseño de nuevos fármacos y de apoyo a la terapia génica, así como la clonación animal para disposición de tejidos y órganos.

Biotecnología en agricultura

En el pasado el manejo se hizo en forma empírica y mucho sucedió al azar, pero hoy en día se está en el hecho de diseñar plantas genéticamente resistentes, alimentos enriquecidos en proteínas o vitaminas, además del desarrollo de productos que favorecen el crecimiento y rendimiento de las plantas.

Biotecnología acuática

Con grandes expectativas se están creando las condiciones de producción de alimentos en este medio hasta en 30%, siguiendo diversos procesos como la producción de ostras resistentes y vacunas contra virus en el salmón. Se prevé incluso la posibilidad de obtener alimentos enriquecidos del plancton marino con efectos antitumorales.

Biotecnología en remediación

En pleno desarrollo como un reto para los estilos de vida en los diversos escenarios donde la contaminación deteriora con más velocidad el medio ambiente, se prevé la producción específica de sustancias degradantes de la contaminación.

Tecnología moderna

En las comunidades científicas se maneja el término “biotecnología” y sus aplicaciones; sin embargo, cualquiera que sea el área de interés, tendrá que desarrollarse en los procesos un “estricto grado de calidad” (QC) para incrementar siempre la mejoría de los productos (QA) y que de ellos surja un rango de estandarización capaz de mantener “el control de calidad” de manera permanente, a fin de generar seguridad en el empleo de esos productos para las personas y su entorno.

Biotecnología del siglo XXI

La ciencia y la tecnología de los tiempos actuales están involucradas en el proyecto del genoma humano, el cual prevé la investigación de la función y factores que controlan la regulación de los genes, así como el de la proteómica humana, que corresponde a la colección de proteínas responsables de la actividad celular del ser humano.

En la medida que ocurren los avances en estos campos, ocurrirán cambios en el manejo y el tratamiento de polimorfismos de un solo nucleótido, de acuerdo con la variación individual y la respuesta correspondiente a enfermedades y tratamientos. También se busca personalizar la aplicación terapéutica (farmacogenómica) a través de la metabolómica, que da información sobre el metabolismo intermedio en sus diversas etapas y, por tanto, también desarrollar la medicina regenerativa de acuerdo con las necesidades que están planteando cada vez con más intensidad las enfermedades crónico-degenerativas, vasculares, cerebrales, renales y del tejido conjuntivo.

En definitiva, con los avances en la tecnología del DNA recombinante, cada vez se comprende mejor el control y la producción de los fármacos biotecnológicos, así que tanto la genómica como la proteómica proporcionan cada vez más importantes avances en el campo de la salud humana. A continuación se citan algunos de ellos:

1. El uso de organismos genéticamente modificados para la producción de biofármacos como la insulina y las vacunas.
2. La aclaración y descripción de las bases moleculares de muchas enfermedades hasta hoy no bien definidas.
3. La obtención de la secuencia del genoma de muchos patógenos humanos que permiten tratamientos más específicos de las enfermedades.
4. El desarrollo de la técnica de terapia génica con más éxito para tratar enfermedades genéticas y cáncer.
5. El diagnóstico más rápido y seguro de enfermedades utilizando técnicas moleculares, biológicas e inmuno-lógicas.
6. Una nutrición mejor por la aplicación selectiva de la tecnología GM (modificación genética) a plantas con fines alimentarios.
7. El desarrollo de biosensores, como sondas de DNA, para el seguimiento de los metabolitos en el cuerpo.

¿Qué se puede hacer con la biotecnología?

El interés central en este momento está ligado al paradigma de la biología molecular. En el proceso de construir proteínas se parte de DNA nuclear para hacer la **transcripción** hacia el RNA, de esta secuencia se obtiene la **traducción** con la producción de una proteína (enzima) y con ello la **replicación** (figura 5-2 y 5-3).

Con la tecnología actual se logra ese objetivo porque existe un código que se refiere al ordenamiento de las bases nitrogenadas en el DNA, a saber, adenina, timina, citocina y guanina, las cuales siempre se aparean igual A con T y C con G.

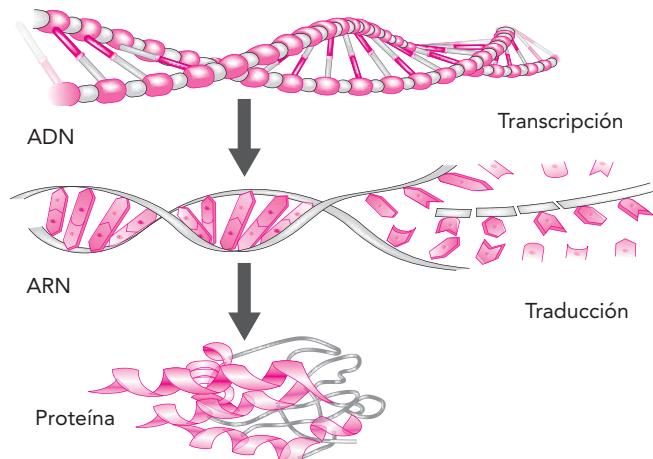


Figura 5-2. Paradigma de la biología molecular.

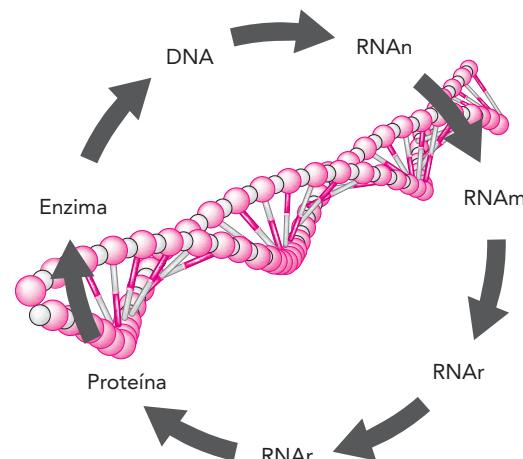


Figura 5-3. Síntesis de proteínas y replicación.

Durante la transcripción, la T se intercambia con una U quedando de la siguiente forma:

$$A = A \quad C = C \quad G = G \quad T = U$$

lo cual hace que tres letras en el RNAm originen una unidad de proteína (cuadro 5-1) y así se propicia la cons-

trucción de una molécula de DNA recombinante (figura 5-4).

Con ello se está en posibilidad de que exclusivamente las bacterias que recibieron el plásmido sobrevivan, formen colonias y produzcan las proteínas de interés o proteínas recombinantes (ejemplo la insulina) (figura 5-5).

Cuadro 5-1. Código genético representado por tripletes de bases y los aminoácidos que codifican.

	U		C		A		G		
U	UUU	Fenilalanina	UCU	Serina	UAU	Tirosina	UGU	Cisteína	U
	UUC	Fenilalanina	UCC	Serina	UAC	Tirosina	UGC	Cisteína	C
	UUA	Leucina	UCA	Serina	UAA	Stop	UGA	Stop	A
	UUG	Leucina	UCG	Serina	UAG	Stop	UGG	Triptófano	G
C	CUU	Leucina	CCU	Prolina	CAU	Histidina	CGU	Arginina	U
	CUC	Leucina	CCC	Prolina	CAC	Histidina	CGC	Arginina	C
	CUA	Leucina	CCA	Prolina	CAA	Glutamina	CGA	Arginina	A
	CUG	Leucina	CCG	Prolina	CAG	Glutamina	CGG	Arginina	G
A	AUU	Isoleucina	ACU	Treonina	AAU	Asparagina	AGU	Serina	U
	AUC	Isoleucina	ACC	Treonina	AAC	Asparagina	AGC	Serina	C
	AUA	Isoleucina	ACA	Treonina	AAA	Lisina	AGA	Arginina	A
	AUG	Metionina	ACG	Treonina	AAG	Lisina	AGG	Arginina	G
G	GUU	Valina	GCU	Alanina	GAU	Aspartato	GGU	Glicina	U
	GUC	Valina	GCC	Alanina	GAC	Aspartato	GGC	Glicina	C
	GUA	Valina	GCA	Alanina	GAA	Glutamato	GGA	Glicina	A
	GUG	Valina	GCG	Alanina	GAG	Glutamato	GGG	Glicina	G

El codón **AUG** codifica ambos para la metionina y sirve como sitio de iniciación, el primer AUG en un RNAm es la región que codifica el sitio donde la traducción de proteínas se inicia.

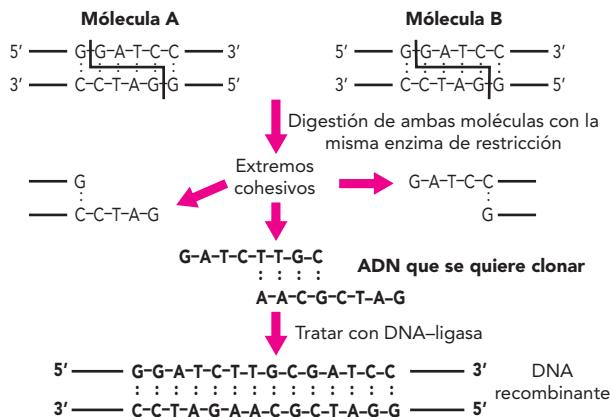


Figura 5-4. Producción de DNA recombinante.

Construcción de organismos genéticamente modificados

Es una vertiente de la biotecnología que propicia una secuencia metodológica para producir organismos genéticamente modificados bajo el siguiente proceso:

- Identificar un carácter deseable en el organismo de origen.
- Encontrar el gen responsable del carácter deseado (gen de interés).
- Combinar dicho gen con otros elementos necesarios (vector), para que éste sea funcional en el organismo receptor.

- Transferir el gen de interés, previamente introducido en el vector adecuado, al organismo receptor.
- Crecer y reproducir el organismo receptor, ahora modificado genéticamente.

Biotecnología y salud

Han sido abordados diversos campos en el área de la salud para su preservación y rescate: diagnóstico de enfermedades infecciosas, desarrollo de nuevos antibióticos, producción de nuevas vacunas, obtención de biofármacos y análisis de paternidad.

En lo referente a las nuevas vacunas, el punto de partida es la extracción del DNA viral que se combina con el plásmido bacteriano, integrados estos elementos híbridos en el núcleo de una célula de levadura, la cual produce la proteína vírica con poder inmunológico. Para la obtención de fármacos la empresa (BIOSIDUS) mediante un clon transgénico expresa la hormona del crecimiento humano.

Biofarmacéutica

A través de la bioingeniería y aprovechando los descubrimientos genéticos y de la estructura del DNA, así como la síntesis de proteínas, se han desarrollado nuevas líneas de investigación, entre las cuales destaca la biofarmacéutica. Contempla diferentes fases que deben ser consideradas para comprender cada uno de los procesos, desde el momento en que el fármaco es administrado hasta llevar a cabo sus procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción.

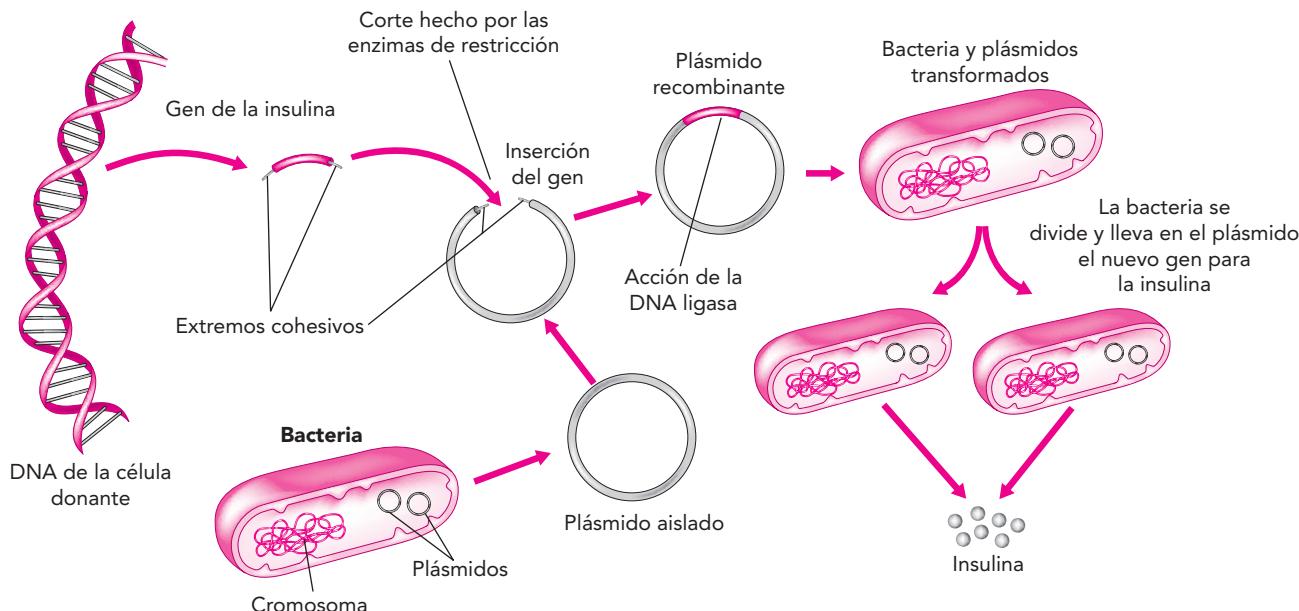


Figura 5-5. Representación esquemática de la producción de proteínas recombinantes.

Se ha construido un sistema de clasificación biofarmacéutica para fármacos de administración oral basado en su solubilidad y permeabilidad, el cual ha sido útil en el desarrollo de especificaciones de disolución *in vitro* para asegurar bioequivalencia entre dos formas farmacéuticas orales sólidas de disolución rápida y, a su vez, proporciona un medio racional y lo más lógico posible para identificar la posibilidad de tener una correlación IV-IV.

Se ha establecido (BCS) un marco de clasificación de los fármacos en cuatro clases para valorar su solubilidad:

- Clase I: solubilidad alta (SA)-permeabilidad alta (PA).
- Clase II: solubilidad baja (SB)-permeabilidad alta (PA).
- Clase III: solubilidad alta (SA)-permeabilidad baja (PA).
- Clase IV: solubilidad baja (SB)-permeabilidad baja (PB).

El comportamiento de los biofármacos contempla la disolución (producto), la solubilidad (el fármaco) y la permeabilidad (del fármaco) con las características siguientes:

- Disolución rápida. Cuando 85% o más de la cantidad del fármaco inscrito en la etiqueta se disuelve durante 30 minutos usando el aparato a 100 rpm.
- Solubilidad alta. Si la dosis más alta del fármaco es soluble en 250 ml o menos de medio acuoso en la gama de pH 1.7.5.
- Permeabilidad alta. Cuando el grado de absorción en humanos es más de 90% de la dosis administrada que es determinada usando un estudio de balance de masas en ausencia de inestabilidad gastrointestinal.

Sobre la base de clasificación de la solubilidad de los fármacos cabe considerar los límites para el caso: disolución rápida (producto), la cual se asegura que la disolución *in vivo* no sea la etapa determinante. La solubilidad alta (fármaco) asegura que la solubilidad no sea la etapa determinante de la disolución y, por tanto, el paso decisivo de la absorción. La permeabilidad alta (fármaco), asegura que el fármaco es

completamente absorbido durante el tiempo de tránsito limitado a través del tracto gastrointestinal.

En conclusión, solubilidad, permeabilidad intestinal y velocidad son factores que determinan y condicionan la biodisponibilidad, hecho que es importante para obtener los efectos deseados que si son terapéuticos, favorecen la utilidad de los biofármacos.

Con las reservas del caso, cabe afirmar que estos elementos vivos permiten crear en el cuerpo elementos eficientes, modificar lo que está deteriorado y reemplazar o eliminar componentes orgánicos.

Aclaración

Por razones de la intencionalidad de esta obra no se analizan en profundidad y sólo se mencionan las otras ramas de la biotecnología que también inciden en la solución de muchas de las necesidades y problemas actuales. La acuacultura, la agricultura, la biorremedación, la ganadería y el medio ambiente son áreas en las que los especialistas están trabajando intensamente para generar pensamiento nuevo a través de la investigación.

Bibliografía

- Fari M.G., Kralavanszky U.P. *Inter J Hort Science*. 12(1):9-12. 2006.
Henco A. *International Biotechnology Economics and Policy*. ISBN 978-0-7552-0293-5. 2011.
Iañez Pareja E. *Biotecnología, ética y sociedad*. Instituto de Biotecnología de Granada, España (publicado 2005-02-15). 2005.
OECD *The Application of biotechnology to industrial Sustentability*. OECD Publication. Paris. France. 2001.
Raafat M. *Biotechnology Annual Rev*. Elsevier Store. Vol. 1-2010 ISBN 10:0-4444-824444-8.
Raafat M. *Biotechnology Annual Rev*. Elsiever Vol. 1-2010. ISBN 10:0-444-82444-8. <HTTP://WWW.FAO9.ORG/BIOTECH/ES/>. Consultado el 07/09/2012.

Formas farmacéuticas. Excipientes y vehículos

**Alma Fabiola Favela Mendoza • Abel Hernández Chávez
Juan Agustín Torres Vázquez • Eva Viviana Díaz González**

Contenido

- Introducción
- Formas farmacéuticas: clasificación, composición y fabricación
- Características del principio activo y elección de la forma farmacéutica
- Sistemas dispersos sólidos
- Excipientes y aditivos de los sólidos
- Clasificación y definición de las formas farmacéuticas sólidas

- Sistemas dispersos líquidos
- Vehículos y aditivos de los líquidos
- Operaciones unitarias básicas utilizadas en la fabricación de líquidos
- Clasificación y definición de las formas farmacéuticas líquidas
- Sistemas dispersos semisólidos

Introducción

El conocimiento integral del diseño, composición y elaboración de los medicamentos es crucial para lograr el cumplimiento de las metas farmacoterapéuticas planteadas por el profesional de la salud. En este capítulo se alude a la composición y fabricación de las principales formas farmacéuticas que exhibe la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). El objetivo es que el lector comprenda la importancia de la biodisponibilidad de un medicamento a partir de su formulación.

Uno de los factores determinantes en la biodisponibilidad de un medicamento es, sin duda, la forma en que se dispone de un fármaco, considerando la forma farmacéutica en la que se encuentra formulado, así como la vía y forma de administración.

La fabricación de los medicamentos es un proceso complejo que requiere de una serie de procesos, encadenados; los cuales garantizan que un medicamento sea eficaz, seguro y efectivo.

Una vez caracterizado un fármaco, debe disponerse del mismo en una forma farmacéutica o forma galénica que le permita ser introducido en un organismo considerando algunos factores importantes: a) biodisponibilidad, b) estabilidad y c) características organolépticas; lo anterior permite que haya medicamentos eficaces, seguros y estables. Tales actividades competen a la farmacia galénica, parte de las ciencias farmacéuticas que se ocupa del diseño, elaboración y control de los medicamentos.

Al abordar el tema de la composición y procesos de fabricación de los medicamentos, es necesario hacer una revisión de las definiciones básicas que competen al desarrollo y formulación de un medicamento, así como la clasificación de los mismos basada en las leyes que rigen en México.

El documento que sirve como base de la legislación para la fabricación, venta y administración de fármacos y medicamentos en México es la Ley General de Salud (LGS), de la cual derivan el Reglamento General de Insu- mos para la Salud (RGIS), algunas normas con trascenden-

cia importante como la NOM-059-SSA1-2006, NOM-072-SSA1-1993, NOM-073-SSA1-2005, NOM-177-SSA-2009 y NOM-220-SSA1-2012. Asimismo, como ya se comentó, existe la FEUM. Todos estos documentos derivados de la LGS son necesarios para legislar de manera viable la fabricación, venta y consumo de sustancias medicinales.

Considera a continuación algunos conceptos básicos que se mencionan en este capítulo:

Medicamento. Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que posee efecto terapéutico, preventivo o rehabilitador, que se presente en forma farmacéutica e identificado como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contiene nutrientes, es considerado como medicamento en tanto se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrólitos, aminoácidos o ácidos grasos en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales, se presente en alguna forma farmacéutica definida y, además, la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitadores.

Forma farmacéutica. Disposición individualizada a la que se adaptan las sustancias medicinales y excipientes para constituir la presentación final de un medicamento. Debe reunir características específicas como estabilidad, consistencia, pH adecuado (neutro), olor agradable, facilidad de manejo, almacenamiento, costo accesible y aceptación por el paciente

Fármaco. Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que posea alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o componente de un medicamento.

Sustancia activa. Toda materia (cualquiera que sea su origen, ya sea humano, animal, vegetal, químico o biológico) a la que se le atribuya una actividad apropiada para constituir un medicamento.

Materia prima. Sustancia (de cualquier origen) empleada para la elaboración de medicamentos o fármacos naturales o sintéticos.

Aditivo. Toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de alguna de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad.

Materiales. Insumos necesarios para el envase y empaque de los medicamentos.

Excipiente. Sustancia inerte a las dosis usadas, contenida en una forma farmacéutica con el fin de otorgarle una forma definida, características físico-químicas y biofarmaceúticas específicas. Suele ser sólida y, en las concentraciones presentes, carece de actividad farmacológica. En las formas galénicas, asociadas con las sustancias medicamentosas, les sirve como vehículo, posibilita su preparación y estabilidad, modifica sus propiedades organolépticas o determina las propiedades físico-químicas y su biodisponibilidad.

Vehículo. Sustancia inerte usada como un medio para suspender o disolver el ingrediente activo que proporciona determinadas características físicas y biofarmacéuticas. Suele ser una sustancia líquida utilizada para disolver la sustancia activa que requiere el empleo de agua destilada estéril (vehículo acuoso) o bien un aceite vegetal como el aceite de algodón, cacahuate, almendra o de sésamo (vehículo acuoso). También puede utilizarse alcohol o propilenoglicol.

Tanto excipientes como vehículos y aditivos deben reunir ciertas características para ser funcionales (eficacia, seguridad y calidad), como las siguientes:

1. Contener la dosis exacta de la sustancia activa.
2. Ser adecuado para su toma o administración.
3. Proporcionar a la droga una vía de absorción que propicie su biodisponibilidad.
4. Conservar la calidad a lo largo de su vida útil.

Excipientes que modulan la absorción

La absorción oral es indirectamente mejorada por los excipientes, que pueden promover la liberación del fármaco o ayudar a la dispersión y la disolución anticipada para pasar a la circulación sistémica. Algunos excipientes promueven la absorción por sí solos, sin embargo, los lípidos se han utilizado para aumentar la absorción de ingredientes activos hidrófobos. La disolución o dispersión en las drogas o lípidos proporciona un sustrato para la lipólisis, lo que resulta en una emulsión de drogas y lípidos que proporciona una mayor área de superficie para disolución y absorción.

Formas farmacéuticas: clasificación, composición y fabricación

La farmacia galénica o la formulación de medicamentos tiene como objetivos principales mantener estable el principio activo durante la caducidad del producto, dirigir la liberación o biodisponibilidad del principio activo y modificar el aspecto organoléptico del medicamento (dependiente de la forma farmacéutica y vía de administración).

En la actualidad se reconocen dos grandes grupos de formas farmacéuticas: por una parte, las denominadas como convencionales, en las cuales la liberación y disposición del principio activo se realiza a nivel sistémico y, por la

otra, las formas farmacéuticas de liberación controlada, en las que mediante la adición de componentes o la implementación de técnicas sofisticadas se logra cambiar el tiempo y lugar de liberación del principio activo —bajo esta modalidad se reconocen las formas de liberación prolongada, de liberación retardada y de liberación pulsátil—. Con base al estado de la materia, tanto las formas farmacéuticas convencionales como las de liberación controlada se clasifican en sólidos, líquidos y otras.

Cabe señalar que en el pasado se utilizó el término “semisólidos” para aquellas formas farmacéuticas que no cumplían con las características de sólidos o líquidos, en la actualidad siguen existiendo semisólidos, sin embargo, para abarcar otro tipo de formulaciones que no tienen cabida en estas tres definiciones se utiliza con frecuencia el de “otras” formas farmacéuticas.

Este capítulo aborda las diferentes formulaciones con base en la clasificación del estado de la materia.

Características del principio activo y elección de la forma farmacéutica

El diseño de una molécula farmacológica, así como sus características físico-químicas, son determinantes para que el fármaco sea absorbido de manera adecuada y, por tanto, se logre una biodisponibilidad óptima. Las características físico-químicas más relevantes para elegir una forma farmacéutica idónea para un fármaco son: solubilidad, estado sólido (forma cristalina o amorfía), polimorfismo del fármaco, isomería y quiralidad, forma y tamaño de partícula, grados de disociación y estabilidad del fármaco en estado sólido o líquido.

Así, si un fármaco tiene una solubilidad elevada en agua, podrá ser formulado en un sistema disperso líquido siempre y cuando sea estable. En fármacos con solubilidad moderada se prefiere utilizar un sistema disperso sólido o semisólido; sin perder de vista el propósito terapéutico.

Sistemas dispersos sólidos

También llamados sólidos, se refieren a aquellas formas farmacéuticas en las que uno o más principios activos sólidos están dispersos en una mezcla de sólidos, a los cuales se les reconoce como excipiente. Se trata de sistemas discontinuos cuyas propiedades dependen de características intrínsecas pero también de aspectos físicos, como el tamaño y morfología de las partículas.

Desde hace mucho tiempo se han utilizado ya que ofrece varias ventajas entre las que se destacan para el fabricante (simplicidad y economía de preparación, estabilidad, conveniencia para envasar, distribuir y dispensar) y para el paciente (exactitud en la dosis, compactación, facili-

lidad de transporte, sabor suave y facilidad de administración en la mayoría de los pacientes, entre otras). Las características generales de estos sistemas farmacéuticos son las siguientes:

- Los métodos de producción requieren la presencia de aditivos o excipientes.
- Los componentes adicionados deben ser completamente inertes.
- El proceso de manufactura y la adición de excipientes debe favorecer la administración del medicamento y, por ende, la respuesta terapéutica del fármaco.

Se reconocen principalmente los siguientes sistemas sólidos: comprimidos, tabletas, cápsulas, píldoras, trociscos, polvos, granulados y liofilizados. Algunos productos intermedios de los principales sistemas sólidos, son un sistema sólido como tal o parte de otro sistema. El proceso general de manufactura y la fabricación se esquematizan en la figura 6-1.

Algunos de los sistemas sólidos comparten excipientes en su fórmula, a otros se les adicionan componentes especiales para obtener la liberación y estabilidad del producto, por lo que es importante reconocer los principales excipientes y aditivos que se adicionan a los sólidos previo a la descripción de cada uno, así como también se definirán las principales operaciones unitarias que se emplean en la manufactura de los sólidos.

Excipientes y aditivos de los sólidos

Diluyentes. Se utilizan para incrementar el volumen de polvo a comprimir, por lo general cuando es compresión directa y en formulaciones en las que el principio activo se

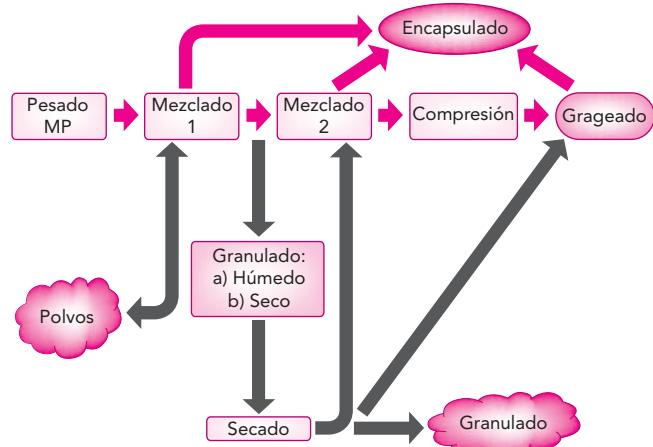


Figura 6-1. Proceso general de fabricación de sistemas dispersos sólidos.

encuentre en cantidades inferiores a 50 mg; por ejemplo, almidón y derivados, sacarosa, lactosa, ácido bórico, sales de calcio y silicato).

Cohesivos y aglutinantes. Se utilizan para aglomerar sustancias que por sí solas no se pueden unir. Se pueden utilizar en seco o en medios acuosos o hidroalcohólicos. Algunos ejemplos son azúcares (glucosa, sacarosa) en solución, sorbitol; polisacáridos como goma arábiga, almidón, derivados celulosicos tipo éter; proteínas como la gelatina o polímeros sintéticos como la polivinilpirrolidona (PVP).

Lubricantes. Disminuyen las fricciones entre las partículas (deslizantes), entre ellas y las partes de la máquina de comprimir con las que entran en contacto (antiadherentes), entre las piezas de la máquina de comprimir (antifricción). Se añaden al polvo antes de la compresión y por lo general se utilizan en concentraciones bajas (0.5 a 2%). Como deslizantes se utilizan principalmente los siguientes: almidón seco, talco, ácido bórico, benzoato de sodio, almidón con óxido de magnesio; como antiadherentes: estearato de magnesio, calcio, zinc y aluminio; lubricantes: ácido esteárico, parafina, grasas hidrogenadas o manteca de cacao.

Absorbentes. Se utilizan cuando en la formulación entran sustancias líquidas, con bajo punto de fusión o eutécticos; por ejemplo, lactosa, almidón, fosfato de calcio, carbonato de magnesio, aerosol.

Disgregantes. Provocan el desmoronamiento de la estructura del comprimido en contacto con los fluidos biológicos de la vía de administración, reduciéndolas a gránulos y después a partículas. En este proceso se incrementa el área de superficie de la partícula e incrementa la velocidad de disolución. Existen disgregantes hidrosolubles, los cuales sufren hinchamiento en medio acuoso y se agregan en el polvo antes de la compresión; también se cuentan los disgregantes por efervescencia que al liberarse gas (CO_2) de la reacción en medio acuoso entre un ácido débil (ácido tartárico, cítrico, etc.) y una base (carbonato o bicarbonato). Las interacciones entre los componentes de la fórmula, los tamaños de gránulo y porosidad, la cantidad y tipo de lubricante que se añade, así como la presión utilizada para la compactación, son algunos de los factores que pondrán la velocidad de disgregación. Algunos ejemplos son: almidón, celulosas microcristalinas (CMC), PVP, arginato, etcétera.

Agentes colorantes. Aditivos que buscan modificar el aspecto del producto y en algunas ocasiones enmascarar el color del principio activo. La adición en sólidos para administrar vía parenteral, oftálmica o vaginal está exenta.

Agentes sápidos o edulcorantes. Se utilizan para enmascarar el sabor en los sólidos orales. En algunas ocasiones se adicionan como cubierta.

Operaciones unitarias básicas utilizadas en la fabricación de sólidos

En la actualidad existen un sinnúmero de procesos que se aplican para la fabricación de sólidos, sin embargo, aquí se citan sólo los más utilizados y relevantes.

Pulverización o trituración. Procedimiento mecánico para reducir el tamaño de partícula de sólidos pulverulentos. Es uno de los procesos cruciales en la fabricación de sistemas sólidos y en algunos semisólidos, ya que el tamaño influye directamente sobre la velocidad de disolución, el mezclado, la dosificación, la fluidez y la compactabilidad, entre otros. Si bien la mayoría de los procesos se ligan a la biodisponibilidad del fármaco y, por ende, a la actividad terapéutica esperada. De acuerdo con el tamaño de partícula requerido es el tipo de equipo: para partículas de 150 a 250 mm se utilizan trituradores; si su tamaño es de 6 a 150 mm se emplean molinos; de 2 a 10 mm se usan cortadoras y para partículas ultrafinas de 1 a 50 micras se emplean molinos finos.

Tamizaje. Es un procedimiento de separación de partículas en función de su tamaño. Proceso que se utiliza para caracterizar una mezcla de partículas y seleccionar las más adecuadas para el proceso con base a su tamaño. Existen tamizadores rotatorios y vibratorios.

Mezclado. Se considera como un proceso de ordenación de las partículas que implica mecanismos convectivos y difusivos. Se reconocen los mezcladores tipo pantalón, en "V", doble cono, mezcladores estáticos con agitación interna o con deflectores. El tiempo y velocidad son determinantes para obtener una mezcla homogénea; tales parámetros se ajustan en relación con la cantidad y tipo de polvo a mezclar.

Desecación o secado. Proceso de transferencia de vapor desde la superficie de un sólido húmedo al fluido gaseoso que lo rodea. Consiste en establecer un equilibrio entre la transferencia de materia (agua) y el calor. Se utiliza el secado por lecho estático o discontinuo (bandejas, vagonetillas, túneles de desecación) y sistemas dinámicos (turbosecadores, cilindros de desecación, lecho fluido, nebulización). También es posible desecar mediante aplicar corrientes de aire caliente y por microondas.

Granulado. Proceso mediante el cual una mezcla de partículas se aglomeran en grumos o partículas más grandes mediante la adición de un aglutinante o adhesivo. Es útil cuando el principio activo es demasiado fácil de pulverizar o fino y no es posible la compresión. Existen dos tipos de granulación: a) granulación seca, llamada así porque el aglutinante se dispersa en alcohol u otro solvente y la evaporation del mismo es instantánea; b) granulación húmeda, que es cuando el aglutinante se dispersa en un medio acuoso

y requiere un proceso prolongado de desecación. Como se mencionó en el apartado de operaciones farmacéuticas, es posible realizarlo de forma manual o con granuladores.

Compresión. Es la operación fundamental de los comprimidos y tabletas. Se realiza mediante máquinas de comprimir en donde las partes fundamentales son el cabezal superior que contiene punzones (piezas cilíndricas que tienen medidas adecuadas al tamaño del comprimido), los cuales hacen presión sobre el cabezal inferior que contiene las matrices que son la base del comprimido, mismas que se diseñan según el tamaño y figura deseada. En el proceso de compresión deben cuidarse la humedad y temperatura del medio ambiente, en la máquina se regula la velocidad y fuerza de compresión, así como la dosificación y fluidez del polvo.

Grageado. Es el proceso mediante el cual se adiciona una cubierta plástica de edulcorante o colorante a los comprimidos, tabletas, microgránulos o cápsulas, con el fin de modificar su liberación, estabilidad, sabor y presentación.

Las cubiertas en términos generales pueden ser gastrosolubles (de modo que son disgregadas en el estómago y liberan el principio activo allí), gastrorresistentes también llamadas enterosolubles o entéricas (las cuales resisten la acción del jugo gástrico, se disgregan y liberan el principio en el intestino) y las de liberación modificada (que son empleadas para modificar la velocidad, el lugar y el momento de la liberación del principio activo).

El proceso de recubrimiento se establece basándose en el tipo de película que se utilice, se distinguen tres tipos: grageado, recubrimiento pelicular y recubrimiento por compresión.

El grageado (o recubrimiento con azúcar) consiste en el recubrimiento de los núcleos con numerosas capas de azúcar (jarabe de sacarosa).

El grageado pelicular (cuticular) es un proceso que se distingue del recubrimiento por azúcar en función de los materiales utilizados y el espesor final de la capa. Las capas se preparan por depósitos de polímeros que representan entre 2 y 5% del peso final de la tableta. El recubrimiento por película se hace mediante cubrir las tabletas con una o más sustancias naturales o sintéticas, como diluyentes, azúcares, plastificantes, resinas, gomas, alcoholes polihidratos, ceras y agentes saborizantes. Tal proceso de recubrimiento se puede aplicar en píldoras, polvos, cápsulas y gránulos.

Encapsulado. El proceso de encapsulado se puede definir como la colocación de mezclas de polvos, granulados o líquidos en un receptáculo llamado cápsula. Existen dos tipos de cápsulas: las de gelatina dura y las de gelatina blanda.

Las cápsulas duras como contenedor son fabricadas en moldes a los que se agrega una mezcla de gelatina tipo diamante, lo que hace el receptáculo en dos piezas una más larga que la otra, la más grande es el contenedor y la más pequeña es la tapa de la cápsula, en ellas se deposita la mez-

cla de polvos, gránulos, microgránulos, microesferas, etc. Una vez selladas es posible separarlas y vaciar el contenido (aunque esto no se recomienda); también pueden someterse a un proceso de grageado.

Las cápsulas de gelatina blanda son elaboradas al mismo tiempo que son llenadas; el proceso se realiza en una máquina de inyección de polímeros, de modo que se va formando la cápsula y el llenado ocurre al mismo tiempo, es decir, se forma una sola pieza. La cápsula es elaborada por una mezcla de grenetina con glicerina y algunos polioles, los principios activos suelen ser insolubles en agua y están en una base oleosa. No es posible separar el contenido del receptáculo.

Clasificación y definición de las formas farmacéuticas sólidas

Polvos. Forma farmacéutica sólida que contiene los principios activos y aditivos finamente molidos y mezclados para asegurar su homogeneidad. Existen polvos para administración tópica, oral o inyectable. Es indispensable que sean disueltos para su administración oral o inyectable. Este sistema puede ser intermedio de algún otro sistema farmacéutico sólido, como comprimidos, tabletas, granulados o cápsulas. Su fabricación sólo requiere de pesar las materias primas y mezclar.

Granulado. Sistema farmacéutico sólido que contiene los principios activos en conglomerados de polvos. Las partículas sólidas individuales difieren en forma, tamaño y masa dentro de ciertos límites. Existen efervescentes, recubiertos con azúcar y de liberación controlada; se les administra por vía oral. Puede ser intermedio de algún otro sistema farmacéutico sólido, como tabletas o cápsulas. El proceso de fabricación requiere de pesar materias primas, un primer mezclado (sin el lubricante), granulación (vía húmeda o seca), seguida de la desecación y se envasa o reserva si está destinado para compresión.

Comprimidos y tabletas (comprimidos por moldeado). Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación que contienen fármacos, con diluyentes adecuados o sin ellos, que se preparan mediante métodos de compresión (comprimidos) o moldeado (tabletas). Se presentan en forma redonda, ovalada, oblonga, cilíndrica, cuadrada o triangular. Los principios activos cristalinos y a menudo poco solubles se formulan en comprimidos, ya sea por compresión directa o doble compresión; los principios activos amorfos y con poca solubilidad, por lo general se formulan por moldeado a partir de una granulación húmeda o seca, según las características del principio activo. Su administración incluye la vía oral, bucal y vaginal.

Cabe mencionar que hay algunos comprimidos especiales, entre los que se cuentan los siguientes:

Efervescentes. Incluyen en su formulación carbonatos o bicarbonatos con ácidos (a menudo tartárico), que en presencia de agua ocurre efervescencia y, por ende, la disgregación instantánea, lo que incrementa la absorción de los principios activos.

Buceales. Se disgregan en forma lenta en la boca, la acción farmacológica es local, a menudo antiséptica y anestésica e incluso en algunas ocasiones puede ser sistémica. Se adiciona sacarosa como diluyente y para aumentar el tiempo de disgregación se utiliza goma arábiga, tragacanto y celulosa.

Sublinguales. Son aquellos comprimidos formulados por moldeado y que tienen como objetivo aumentar el tiempo de liberación y absorción del fármaco (acción rápida) y evitar el efecto de primer paso.

La fabricación de los comprimidos por compresión directa se realiza mediante el pesado de materias primas, mezclado del total de ellas y la etapa de compresión que puede ser una o doble. Los comprimidos por moldeado requieren del pesado de materias primas, un primer mezclado en el cual se combinan todos los componentes excepto el lubricante y los aglutinantes con su diluyente. Una vez terminado el primer mezclado, se agrega el aglutinante en su diluyente y se forman los gránulos mediante moldeado de la masa, haciéndola pasar por un tamiz para hacer trociscos, los cuales se someten a desecación. Después de que el granulado se ha secado, es mezclado con los lubricantes y comprimido (figura 6-1).

Trocisco o pastilla. Preparación sólida de forma redonda, cuadrada u oblonga, que contiene el o los principios activos y aditivos; se fabrica por moldeado con azúcar, es destinada a ser disuelta en la boca. El tamaño y morfología es variable, con un peso de entre 1 y 4.5 g; se distinguen pastillas duras, blandas y masticables.

Las pastillas para chupar son preparaciones duras con elevado contenido de azúcar y otros carbohidratos (jarabe sólido). Requiere procesos de manufactura con temperaturas elevadas, por lo que esta forma farmacéutica no es adecuada para principios activos termolábiles.

Las pastillas blandas se elaboran por medio de mezclas que contienen polímeros o gomas (naturales o sintéticos), y edulcorantes. Las masticables tienen composición parecida a los caramelos masticables; tanto las pastillas blandas como las masticables contienen correctores de sabor y aroma.

Gragea. Comprimido o tableta, por lo general de superficie convexa, recubierta con una o más sustancias como azúcares, colorantes y saborizantes. La capa o cubierta también puede contener los principios activos. En las grageas con capa entérica el recubrimiento es resistente al fluido gástrico y permite su desintegración en el fluido intestinal. A fin de obtener grageas, primero se elaboran comprimi-

dos, los que después se someten al proceso de grageado, el cual ya se mencionó (figura 6-1).

Cápsulas. Cuerpo hueco (pequeño receptáculo) que se obtiene por moldeo de gelatina, que puede ser de textura blanda o dura, dentro de la cual se dosifican los principios activos en formas sólida (polvo o microgránulos) o líquida. Las cápsulas duras están constituidas por dos partes (cuerpo y tapa), que se unen tras su dosificación; el proceso de obtención de las cápsulas duras y el diseño del equipo ya fue explicado. El proceso de llenado o encapsulado requiere en primer lugar de la obtención de una mezcla, ya sea de polvos, gránulos o microgránulos, los cuales serán dosificados en el interior de la cápsula, entonces la cápsula se sella por presión y más tarde se acondiciona.

Las cápsulas blandas están formadas por una sola parte y se sellan una vez dosificadas, tal como se mencionó. La formación de la burbuja y de la mezcla que contendrá se deben preparar por separado. Ambas cápsulas se fabrican en diferentes tamaños y son administradas vía oral, a excepción de las blandas, que es factible administrar vía vaginal y pueden ser entéricas.

Sistemas dispersos líquidos

También llamados líquidos, son aquellos sistemas en que los principios activos de naturaleza sólida se hallan dispersos en una mezcla de compuestos de naturaleza líquida denominada vehículo, en el que se distingue en mayor cantidad el agente dispersante.

Se trata de sistemas dispersos continuos en que la estabilidad y la interacción de los componentes del sistema dependen en gran medida de la solubilidad del principio activo y los factores que influyen sobre esta propiedad. Las formas farmacéuticas líquidas, al igual que las sólidas, se utilizan desde hace mucho tiempo. En los líquidos se reconoce su fácil administración, sobre todo en pacientes pediátricos y geriátricos, la biodisponibilidad del principio activo se favorece, ya que se halla solubilizado y la fase de absorción no se requiere en su caso, sólo en las suspensiones y emulsiones. Es factible de ser administrado de diferentes formas, requiere procesos de fabricación fáciles y relativamente económicos, a excepción de las estériles.

Los principales sistemas dispersos líquidos son: soluciones, jarabes, suspensiones, emulsiones, linimentos, lociones y elíxires.

La elección del sistema disperso líquido depende de las características físico-químicas y la naturaleza física del principio activo.

Vehículos y aditivos de los líquidos

En las formas farmacéuticas líquidas, el vehículo constituye la mayor parte de la formulación y tiene una importancia relevante, ya que mantiene el principio activo estable y

aporta características cruciales para su biodisponibilidad en el organismo administrado. El vehículo o componente líquido de la formulación está constituido por diferentes aditivos, entre los que se cuentan solventes, estabilizadores de pH, conservadores, amortiguadores (*buffer*), quelantes, antioxidantes, tensioactivos, viscosantes y correctores de aroma y sabor. Cabe mencionar tres aspectos importantes: 1) sólo las soluciones orales llevan edulcorantes, color y sabor; 2) las soluciones óticas, oftálmicas, nasales e inyectables o parenterales no llevan edulcorantes, sabor y color; 3) las soluciones inyectables y parenterales no llevan conservador.

Solvente o diluyente. Mantiene al principio activo disuelto o disperso, es el aditivo en mayor cantidad en las formulaciones líquidas y en las suspensiones y emulsiones se denomina agente dispersante. El agua se utiliza en la mayoría de estas formulaciones en combinación con sorbitol, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, etanol, entre otros. El etanol suele ser utilizado en pocas cantidades y sólo para disolver algunos aditivos en los que se incluye el principio activo. Los glicoles se emplean para disolver y aumentar la densidad y viscosidad de las formulaciones, en relación con la cantidad adicionada es baja respecto al agua. Algunas formulaciones tienen aceites vegetales como diluyente.

Estabilizador de pH. Se añaden para mantener el pH de la formulación líquida estable, se conocen como amortiguadores de pH o *buffer*, que es empleado como regulador de pH. A menudo se elaboran soluciones amortiguadoras a base de carbonatos, bicarbonatos, ácido cítrico o tartárico.

Conservador. Evitan el crecimiento y desarrollo de microorganismos, se utilizan en concentraciones bajas (< 0.5%), solos o combinados, como el nipasol, nipagin, ácido benzoico y su sal sódica. Las formulaciones estériles no llevan conservador, a menos que sean multidosis.

Antioxidantes. Protegen al principio activo y excipientes de posibles oxidaciones, algunas veces se les combina con el amortiguador de pH. Se pueden utilizar butihidroxitolueno (BHT), butihidroxianisol (BHA), tocopheroles en las fases oleosas y derivados de azufre (bisulfitos), o vitamina C para medios acuosos.

Quelante. Sirve para atrapar moléculas de metales que pudieran estar presentes en el producto, evitando la interacción del metal con los demás componentes. El EDTA es el más aplicado.

Tensoactivos. Facilitan la formulación de suspensiones y emulsiones, reduciendo la tensión superficial del solvente. Permiten el incremento en la solubilidad de algunos principios activos. Existen tensoactivos catiónicos, aniónicos, no iónicos o anfóteros.

Viscosantes. Mejoran la estabilidad física de las suspensiones y emulsiones, de modo que les otorgan un grado de floculación adecuado y mantienen las partículas suspendidas. Algunos ejemplos son carboximetilcelulosa (CMC) y polivinilpirrolidona (PVP).

Modificadores de sabor y aroma. Favorecen la presentación del producto y enmascaran los sabores de los principios activos. Se adicionan edulcorantes artificiales y algunos naturales como los derivados de la sacarosa o fructosa; los colorantes son de tipo vegetal y se adicionan también extractos de esencias para modificar el sabor y olor.

Operaciones unitarias básicas utilizadas en la fabricación de líquidos

El proceso de fabricación de los sistemas dispersos líquidos, es relativamente sencillo comparado con los sólidos. La mayoría de las formas farmacéuticas líquidas siguen el mismo flujo de proceso (figura 6-2). El proceso de fabricación en general se realiza en un tanque principal (tanque de preparación), en el cual se adicionan todos los componentes del producto, de allí el producto es filtrado y envasado; algunas veces se utilizan tanques intermedios para pasar al filtrado y envasado. Algunos productos requerirán de operaciones unitarias diferentes, las cuales se señalan en cada proceso. Las operaciones unitarias básicas para la mayoría de los líquidos y los semisólidos se mencionan a continuación.

Mezclador. La mezcla de líquidos tiene como objetivo incorporar todos los aditivos (de naturaleza sólida y líquida) en una sola mezcla de característica homogénea, en las formas farmacéuticas líquidas es la principal operación unitaria y la más relevante. Los parámetros que se deben

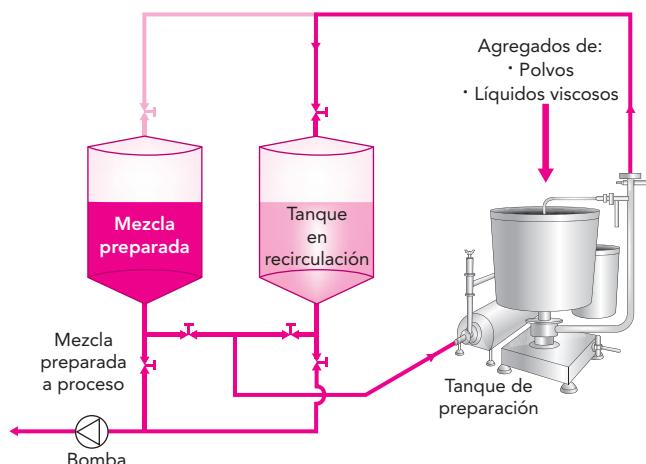


Figura 6-2. Flujo del proceso de fabricación en general de los sistemas dispersos líquidos y algunos semisólidos.

controlar son la velocidad y tiempo de agitación, así como la temperatura. Es factible emplear diferentes tipos de mezcladores como los de propela y cinta.

Filtración. La filtración es la operación unitaria que tiene como fin eliminar cualquier partícula extraña (incluyendo bacterias y hongos) de las soluciones. En los productos estériles este proceso se utiliza algunas veces para esterilizar los productos utilizando filtros de diámetros muy pequeños. Cabe mencionar que en las suspensiones y emulsiones no se aplica. En esta operación es preciso controlar el tiempo, la temperatura y el tipo de filtro a utilizar.

Los filtros se dividen en dos grandes grupos: clarificadores y de torta. Los clarificadores retiran pequeñas cantidades de sólidos para producir un gas claro o líquidos transparentes (como bebidas). Los filtros de torta separan grandes cantidades de sólidos en forma de una torta de cristales o un lodo; con frecuencia incluyen dispositivos para el lavado de los sólidos y eliminar la mayor parte posible del líquido residual antes de su descarga.

Molienda. Operación unitaria que es utilizada en la fabricación de algunas emulsiones o suspensiones. Este proceso tiene como objetivo disminuir el tamaño de partícula y tensión superficial de las mismas, con lo que se logra una emulsión, o aumentar la viscosidad de las suspensiones, así como formar especies de geles capaces de formar una emulsión. El equipo utilizado recibe el nombre de molino coloidal.

Envasado. Operación unitaria en la que el producto es depositado en el envase en el cual será almacenado y presentando, es importante mantener al equipo de llenado calibrado en un rango de volumen, así como mantener el producto homogéneo durante todo el proceso.

Esterilización. Proceso mediante el cual se eliminan bacterias, hongos y sus productos tóxicos de los preparados farmacéuticos. Se realiza mediante la aplicación de calor, ya sea en medio seco o húmedo, aplicación de gases como el óxido nítrico utilizando equipos especiales, además de otros procesos. También se emplean filtros especiales previo al envasado del producto, específicamente en soluciones.

Clasificación y definición de las formas farmacéuticas líquidas

Soluciones. Preparado líquido, claro, homogéneo, obtenido por la disolución de los principios activos y aditivos en agua. Se administra o aplica de forma interna o externa mediante la presentación para productos vía oral, inyectable, oftálmica, para enema, ótica, nasal y tópica. Cabe mencionar que las soluciones inyectables, oftálmicas y óticas deben ser estériles.

Linimento. Forma farmacéutica líquida a base de una solución o emulsión que contiene los principios activos y aditivos solubles en un medio acuoso, alcohólico u oleoso. Su administración es vía tópica.

Loción. Forma farmacéutica líquida que puede ser una solución, suspensión o emulsión que contiene el o los principios activos y aditivos solubles en un medio acuoso, alcohólico u oleoso. Su administración es vía tópica.

Jarabe. Forma farmacéutica líquida de consistencia viscosa con alta concentración de carbohidratos (sacarosa, sorbitol, dextrosa, entre otros), con los que se forma un jarabe simple y en el que se añaden los principios activos y otros aditivos. Es administrado vía oral.

Suspensión. Forma farmacéutica líquida que se define como un sistema disperso heterogéneo, que se compone por dos fases: la fase continua o externa en la que estarán dispersos los sólidos (principio activo) que forman la parte discontinua o interna. Existen formulaciones vía oral, inyectable, para enema, tópico y oftálmico. Las suspensiones inyectables y oftálmicas deben ser estériles.

Emulsión. Sistema disperso heterogéneo constituido por dos líquidos inmiscibles entre sí, los cuales forman la fase externa o continua y la fase interna o discontinua; esta última se compone por glóbulos distribuidos en el vehículo, donde son inmiscibles y se encuentra el principio activo. Existen emulsiones bifásicas (tipo agua/aceite, aceite/agua) o trifásicas (tipo agua/aceite/agua o aceite/agua/aceite). Hay formulaciones para administrar vía oral, inyectable o tópica. Las suspensiones inyectables deben ser estériles.

Sistemas dispersos semisólidos

En esta categoría se incluyen todos aquellos sistemas farmacéuticos que utilizan principios de formulación y fabricación tanto de sólidos como de líquidos, de modo que sería redundante tratar nuevamente los componentes y operaciones farmacéuticas empleadas para su fabricación.

Crema. Preparación líquida o semisólida que se formula con los aditivos de una emulsión en donde se añaden los principios activos. La emulsión por lo general es aceite en agua en una proporción mayor de 20%. Su uso es vía tópica.

Espuma. Es una preparación semisólida constituida por dos fases. Una de ellas contiene los principios activos y aditivos; la otra es el gas propulsor que funciona como vehículo para que el producto salga en forma de espuma. Su aplicación es vía vaginal.

Gel. Preparación semisólida que consiste en una suspensión acuosa de fármacos insolubles en agua que se mantienen suspendidas en una red coloidal, lo que le da una característica viscosa. El principio activo y algunos aditivos pueden ser disueltos en alcohol o aceites. Es factible administrarlos vía tópica y oral.

Jalea. Es un preparado coloidal a base de gomas naturales (tragacanto, pectina, alginatos, compuesto boroglicerinos) y algunos derivados sintéticos (carboximetilcelulosa y metilcelulosa) cuyo medio de dispersión es el agua. Se administra vía tópica.

Bibliografía

Aulton M.E. *Farmacía: La ciencia y el diseño de las formas farmacéuticas*. 2a. ed., Elsevier. Madrid, España. 2004.

Delgado Cirilo A., Miguinllón Llombart C., Joglar Tamargo J. *Introducción a la Química Terapéutica*. 2a. ed. Editorial Díaz de Santos. 2003.

Diario Oficial de la Federación. Ley General de Salud. Última Reforma DOF 28-05-2012. 1984.

Gennaro A.R. *Remington Farmacia*. Buenos Aires Argentina 20a. ed., Editorial Médica Panamericana; Vol. I y II. 2003.

Hernández Herrero G., Moreno González A., Zaragoza García, et al. *Tratado de Medicina Farmacéutica*. Editorial Médica Panamericana. 2010.

Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., et al. *Rang y Dale: Farmacología*. 6a. ed. Elsevier. 2008.

Raviña Rubira E. *Medicamentos: un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos*. Universidad de Santiago de Compostela, España. 2008.

Secretaría de Salud. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 10a. ed. 2011.

Farmacocinética. Administración, absorción, adsorción y distribución de fármacos

Luis Eduardo Espinosa Arellano • Juan Agustín Torres Vázquez

Contenido

- Introducción
- Vías de administración
- Absorción

- Cinética de absorción
- Adsorción
- Distribución

Introducción

La respuesta biológica observada al administrar un medicamento, es el resultado final de una serie de etapas y procesos estrechamente relacionados, así como de los factores particulares que pueden incidir en ellos.

En años recientes se ha insistido en la conveniencia de realizar estudios cuantitativos de la concentración en sangre en relación con la dosis y con el efecto terapéutico de un medicamento.

La efectividad de la farmacoterapia está en función de diversos factores, entre los que destacan los siguientes (figura 7-1):

La relación entre datos cuantitativos de concentración o de cantidad de fármaco en el organismo (y/o sus metabolitos activos), la intensidad y duración del efecto farmacológico.

La cantidad de fármaco en sangre está regida, en gran parte, por el régimen de dosificación aplicado; es decir, la magnitud de la dosis, número de ellas y los intervalos para su administración (cuando el fármaco se administra por vía intravascular).

La fracción biodisponible si el fármaco está contenido en un medicamento cuya vía de administración es extravascular, es decir, que requiere de un proceso de absorción del principio activo hacia el sistema circulatorio.

La farmacocinética de los medicamentos se refiere a los procesos que determinan el movimiento (*kinós*) de los fármacos en el organismo a través de los fenómenos de absorción, distribución, el metabolismo y la eliminación, es decir, lo que el organismo le hace al fármaco. En lo que a la absorción se refiere, es factible entenderlo como el movimiento de las drogas desde su sitio de administración hasta el torrente sanguíneo, con una velocidad que está en función de las características físicas de la droga y de su formulación.

Vías de administración

Las vías de administración son las rutas de entrada de los medicamentos al organismo con finalidades terapéuticas específicas.

Un fármaco entra al torrente circulatorio si se le inyecta directamente ahí (vía intravascular) o por absorción de los depósitos donde se aplicó. El depósito más común es el sistema gastrointestinal, cuando el fármaco es ingerido vía oral o, con menos frecuencia, si es administrado por el recto. Otras vías de administración frecuentes son la subcutánea y la intramuscular; hay otras vías de administración que se utilizan con menos frecuencia, por ejemplo, a través de la piel (percutánea) y por inhalación.

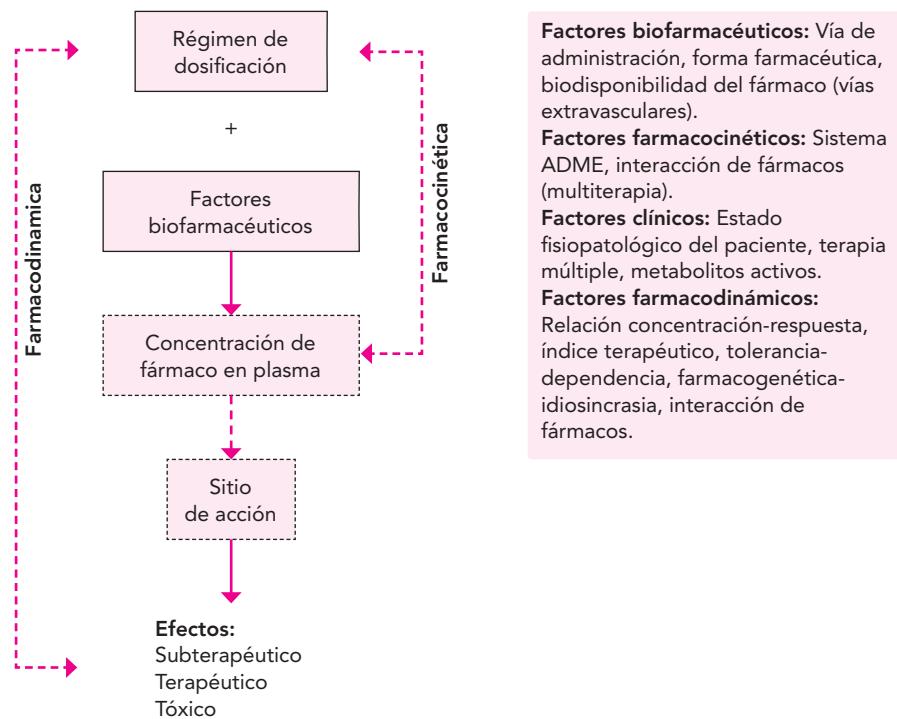


Figura 7-1. Factores determinantes en la respuesta farmacológica de un fármaco.

Las vías de administración se clasifican en dos categorías: enterales y parenterales.

Enterales

Vía oral

El fármaco llega al organismo habitualmente después de la deglución. Una vez en el estómago se somete a las características de los jugos del mismo, que por su acidez favorece mucho la ionización del fármaco, lo que hace que la absorción sea difícil. Cuando llega al intestino delgado cambia el pH luminal y se favorece la absorción pasiva debido al carácter lipofílico de muchos fármacos, los cuales se disuelven en la matriz lipídica de la membrana plasmática (superficie apical) para trasladarse de un compartimento a otro de la célula y así llegar al torrente circulatorio (superficie basolateral). El fármaco debe encontrarse en solución acuosa en el sitio de absorción. La molécula del fármaco se disuelve en el material lipídico de la membrana de acuerdo con su solubilidad lipídica y al coeficiente de partición lípido/agua.

Dado que los iones no poseen solubilidad lipídica, no pueden permearse a través de la membrana, sin embargo, muchos fármacos son electrolitos ya sea ácidos o bases débiles. La entidad no ionizada a menudo es liposoluble. La difusión pasiva se comporta de acuerdo con la primera ley de Fick para la absorción y difusión, debe proceder, por tanto, hasta que se alcance un equilibrio en ambos lados de la membrana.

Algunos fármacos de bajo peso molecular se absorben por difusión acuosa, por ejemplo el etanol, que pasa a través de glucoproteínas transmembranas denominadas acuaporinas. Otro ejemplo es la absorción del hierro, el cual es medido a través de transportadores específicos de las membranas de las superficies de la mucosa yeyunal (figura 7-2).

Los iones férricos pueden ser absorbidos vía una proteína de membrana miembro de la familia de las integrinas, la β_3 -integrina. Luego, son transferidos a la proteína chaperona mobilferrina.

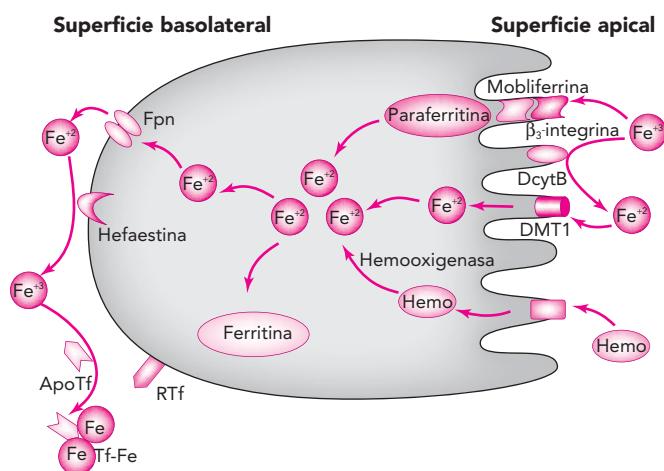


Figura 7-2. Absorción de hierro en el yeyuno.

La absorción de los iones ferrosos es facilitada por el transportador de metales divalentes DMT1 (*divalent metal transporter 1*), también conocido como DCT1 (*divalent cation transporter 1*) o Nramp2 (*natural-resistance-associated macrophage protein 2*). Por otra parte, la proteína DcytB (*duodenal cytochrome b*) presente en la superficie apical del enterocito reduce los iones férricos dietarios, los cuales pueden entonces ser incorporados también vía DMT1. La importancia de esta última proteína en la absorción intestinal de hierro ha sido demostrada en estudios genéticos en ratas Belgrade portadoras de una mutación en el locus DMT1. Esos animales exhiben anemia microcítica e hipocrómica severa debido a un defecto en la absorción intestinal de hierro así como también en la captación y utilización del metal en los tejidos periféricos, incluyendo los precursores eritroides.

El hemo es liberado de mioglobina y hemoglobina como consecuencia de la digestión proteolítica llevada a cabo por enzimas pancreáticas. Despues es incorporado por las células absorbativas del intestino delgado como una metaloporfirina intacta. El proceso de transporte es mediado por una proteína específica localizada en la cara apical de la membrana del enterocito. Dentro de la célula, el hemo es degradado por la hemooxigenasa, liberándose de esta manera el hierro inorgánico de la estructura tetrapirrólica.

Una vez en el interior del enterocito, el metal absorbido es convertido a su estado ferroso, paso que es realizado por un gran complejo proteico citoplasmático llamado paraferritina. El mismo incluye proteínas como β 3-integrina, mobilferrina, flavin monooxigenasa y β 2-microglobulina y utiliza una cadena de transporte de electrones con energía derivada de NADPH para llevar a cabo la reducción del hierro absorbido.

Más tarde, los iones ferrosos pueden ser almacenados en la ferritina o alcanzar la membrana basolateral del enterocito donde son conducidos por la proteína transportadora transmembrana ferroportina (Fpn), también llamada Ireg1 (*iron-regulated transporter 1*) o MTP1 (*metal transporter protein 1*). La proteína de membrana hefaestina o la ceruloplasmina plasmática promueven la oxidación del hierro, lo que facilita su incorporación a la apotransferrina circulante. La membrana basolateral del enterocito expresa receptores para Tf que permiten la entrada del hierro transportado por esta proteína. El metal incorporado en este proceso “informa” a la célula sobre el estatus férrico del organismo, induciendo la regulación negativa de su captación vía DMT1 e integrina-mobilferrina.

El factor más importante para permitir la difusión a través de las membranas es la liposolubilidad del fármaco así como la permeabilidad de la membrana.

Otros fármacos se absorben mediante el transporte activo, en este sistema se incluyen los acarreadores membranales los cuales tienen selectividad por las estructuras moleculares de las sustancias transportadas.

La metildopa y la levodopa son captadas por un sistema de transporte para aminoácidos (a.a.), el cual requiere Na^+ externo para impulsar el transporte de los aminoácidos hacia el interior de la célula a través de la membrana apical de la célula. La energía inherente de un gradiente de Na^+ hacia el interior celular es el motor para la inclusión de los a.a., en contra de un gradiente de concentración. Luego, del interior celular van al torrente sanguíneo por un mecanismo de difusión facilitada, independiente del transporte de Na^+ que depende sólo del gradiente de concentración. Cuanto mayor es la concertación de Na^+ externo mayor es la capacidad del sistema para introducir a.a.

La pinocitosis también ocurre a nivel intestinal, consiste en una invaginación de parte de la membrana celular y el atrapamiento dentro de la célula de una pequeña vesícula que contiene elementos extracelulares. El contenido puede liberarse en el interior de la célula o expulsarse al lado opuesto. Este mecanismo de transporte es utilizado para fármacos con pesos moleculares elevados (como insulina y vitamina B12).

Factores que disminuyen la absorción

El pH puede afectar el ritmo de desintegración de tabletas y cápsulas, así como el índice de disolución del fármaco. Actúa principalmente en la forma ionizada. La mucosa del intestino delgado está adaptada para la absorción; con una superficie de 200 m^2 , el riego sanguíneo de la mucosa corresponde al 10% del gasto cardiaco.

La concentración del fármaco disuelto depende de la desintegración del fármaco, asimismo, del volumen gastrointestinal; en un estómago vacío es más alta que si se toma junto con la comida.

Las enzimas proteolíticas destruyen los fármacos polipeptídicos, como insulina, vasopreina, oxitocina. Las enzimas de las bacterias comensales catalizan reacciones que incluyen a los fármacos o sus metabolitos; hidrolizan los conjugados de glucorónido y permiten la resorción del fármaco que luego puede tener una circulación enterohepática.

Los movimientos no propulsores son de gran importancia para la desintegración y disolución de los preparados sólidos. En cambio, la actividad propulsora del estómago e intestino rigen la duración del contacto de partículas disueltas con la superficie de absorción.

La enfermedad de Crohn aumenta la absorción del sulfametozaxol y disminuye la del trimetroprín, y en la enfermedad celiaca se aumenta la absorción de propanolol y diminuye la de digoxina.

El tamaño de partícula y la formulación ejercen efectos notables en la absorción. En 1971 se observó dicho fenómeno en pacientes de un hospital en Nueva York con digoxina a dosis de mantenimiento normalmente altas. En un estudio con voluntarios sanos se comprobó que los comprimidos convencionales de digoxina de diferentes fabricantes producían concentraciones plasmáticas muy diferentes,

aunque los comprimidos contenían la misma cantidad de digoxina.

Las cápsulas están diseñadas para permanecer intactas durante su ingestión, con el objetivo de retrasar la absorción y los comprimidos de igual forma.

Ventajas. Cómoda y de uso fácil para el paciente. Adecuada para tratamientos medicamentosos largos.

Desventajas. No debe utilizarse cuando los fármacos irriten la mucosa gástrica o cuando el paciente presente vómitos.

Vía sublingual

Los fármacos administrados por vía sublingual permiten la absorción con relativa facilidad y rapidez de las moléculas liposolubles, debido al escaso espesor del epitelio y su rica vascularización, además la venas que drenan la mucosa bucal son afluentes de la vena cava y no de la porta, por lo que se evita el paso por el hígado. Debido a su rápida absorción en un plazo de dos minutos se puede observar la respuesta farmacológica, esta vía es útil para administrar isoproterenol, que alivia rápidamente el broncoespasmo en el asma.

Vía rectal

Los fármacos evaden parcialmente el paso por el hígado, ya que las venas hemorroidales media e inferior son afluentes de la vena cava y no de la vena porta, además en esta porción tan distal los fármacos no son destruidos por las enzimas digestivas, la forma farmacéutica adecuada son los supositorios que llevan como vehículo gelatina, glicerina, manteca de cacao. Es importante que fundan a la temperatura del cuerpo.

Ventajas. Aplicación de sustancias irritantes y que tienen mal sabor por vía oral. Pacientes con problemas de deglución.

Desventajas. Absorción errática.

Parenterales

Vía intravenosa (IV)

La IV es la vía más rápida e infalible de administración. La inyección de un bolo logra una concentración muy alta del fármaco primero en el corazón derecho y los pulmones y después en la circulación sistémica.

Ventajas. Se aplica en pacientes que no pueden deglutir. Es útil para medicamentos mal absorbidos o inhibidos en el tracto gastrointestinal y cuando se desea que el fármaco actúe con rapidez.

El control de la infusión se puede aplicar con lentitud y detener de inmediato si se producen efectos indecibles.

Es la forma más segura de administrar un fármaco con un pequeño margen de seguridad entre los niveles sanguíneos terapéuticos y tóxicos.

La infusión intravenosa puede ser la forma más segura de administrar un fármaco que tenga un pequeño margen de seguridad entre los niveles sanguíneos terapéuticos y tóxicos, en especial cuando se trata de un fármaco que se excreta o metaboliza con rapidez. Las concentraciones excesivas se pueden reducir con rapidez mediante detener la infusión o reducir la velocidad de administración.

Desventajas. Una vez aplicado el fármaco no se puede retirar del organismo. Mientras que en otros casos se puede utilizar una bomba gástrica o un emético para retirar el material del estómago.

Si el fármaco se administra con rapidez puede provocar efectos nocivos en el aparato cardiovascular y respiratorio. La presión sanguínea puede disminuir hasta los niveles peligrosos, es factible que ocurra irregularidad y paro cardíaco, la respiración se puede volver superficial e irregular.

Las reacciones anafilácticas ocasionadas por la administración de un fármaco a un individuo sensibilizado pueden ser especialmente graves después de una inyección intravenosa, debido a una probable reacción brusca masiva antígeno anticuerpo.

Vía intramuscular

Las inyecciones suelen producir un efecto más rápido que la administración oral, pero la velocidad de absorción depende en gran medida del lugar de inyección y del flujo sanguíneo, a mayor flujo sanguíneo mayor absorción. El flujo sanguíneo de los músculos en reposo es aproximadamente de 0.02 a 0.07 ml/min por gramo de tejido y la velocidad de flujo puede aumentar muchas veces durante el ejercicio, puesto que se abren canales vasculares adicionales.

Las soluciones acuosas ordinarias aplicadas en un sitio intramuscular se absorben con más rapidez, ya que la rica vascularización del músculo permite una pronta absorción en 10 a 30 min.

La hialuronidasa aumenta la absorción en el lugar de la inyección, pues tiene la capacidad de modificar la permeabilidad del tejido conjuntivo mediante la hidrólisis del ácido hialurónico. Su acción disminuye la viscosidad del cemento celular y promueve la difusión de los líquidos inyectados o de los exudados y trasudados localizados, lo que facilita su absorción. El tiempo transcurrido hasta la restauración de la permeabilidad original del tejido es proporcional a la cantidad de enzima administrada; sin embargo, en dosis clínicas suele retornar en 48 horas.

Algunas veces es conveniente retrasar la absorción, ya sea para producir un efecto local o sistémico o prolongar la acción sistémica. Por ejemplo, la adición de adrenalina a un anestésico local reduce la absorción a la circulación general; la insulina con protamina y zinc configura una forma de acción prolongada; lo mismo que la penicilina con procaína (una sal poco soluble), que cuando se inyecta en solución acuosa se absorbe con lentitud y origina un efecto prolongado.

Algunas inyecciones, como la intratecal, se emplean sólo en casos muy concretos, por ejemplo, la administración de metrotexate en el tratamiento de la leucemia infantil y prevenir las recidivas en el sistema nervioso central.

Vía subcutánea

La administración por vía subcutánea, como el resto de las vías parenterales, hacen partícipe al metabolismo hepático. La vascularización del espacio subcutáneo permite una absorción similar a la de la administración intramuscular.

Entre los factores que influyen en la absorción por vía subcutánea se cuentan los siguientes: la superficie en la que se expone el fármaco, pues a mayor superficie mayor absorción; volumen de la solución administrada; concentración del fármaco; peso molecular, ya que las moléculas grandes tienen una absorción más lenta. La actividad muscular modifica el flujo sanguíneo y linfático, en tanto que hay procesos patológicos (como la insuficiencia cardiaca) que modifican la velocidad de absorción.

En cuanto la región anatómica y las condiciones de los tejidos importantes, el flujo sanguíneo de los músculos es variable y la absorción puede variar según el sitio donde los fármacos son inyectados (fibrosis, cicatrices, etc.), por ello se deben elegir zonas con integridad en la piel.

Administración tópica cutánea

La capa epidérmica queratinizada de la piel representa una barrera que impide el paso de fármacos hidrofílicos y productos ionizados, mediante difusión pasiva. Además, el extracto córneo, a pesar de ser una estructura relativamente delgada, representa un factor limitante para el paso de los fármacos a través de la vía cutánea. Sin embargo, los fármacos muy liposolubles atraviesan la epidermis produciendo efectos locales y sistémicos, la penetración de los fármacos a través de la piel se relaciona con su coeficiente de partición lípido/agua.

Algunos insecticidas organofosforados que deben atravesar la cutícula de los insectos para actuar, se absorben por la piel y pueden producir intoxicaciones accidentales en granjeros.

Administración tópica mucosa (ótica, conjuntival, nasal, vaginal, uretral)

Son vías de administración destinadas con fines más específicos de obtener efectos locales más que sistémicos.

Absorción conjuntival

Los epitelios de la superficie ocular no son zonas preparadas para la absorción. Se estima que el porcentaje de sustancia activa capaz de alcanzar el segmento anterior del ojo está comprendido entre 1 y 5% de la dosis total administrada. La penetración de los fármacos cuando se administran por

vía tópica ocular se puede llevar a cabo a través de la córnea (vía transcorneal) o a través de la conjuntiva y esclera (vía conjuntival/escleral). Se sabe que la mayoría de las sustancias activas que se emplean por vía tópica se absorben empleando la ruta transcorneal. En general, el epitelio de la córnea permite el paso de sustancias activas hidrofóbicas de pequeño tamaño a través de las células epiteliales por difusión (ruta transcelular) y el de sustancias hidrofílicas entre los espacios de las mismas en lo que se conoce como ruta paracelular. Al igual que la córnea, el paso a través de la conjuntiva se puede llevar a cabo por la vía transcelular o paracelular. Si se centra la atención en las propiedades generales de las sustancias activas, el tamaño molecular es el factor limitante de la ruta paracelular, tanto de la córnea como de la conjuntiva.

Absorción vaginal

Desde el punto de vista anatómico, la vagina tiene una amplia superficie con dos drenajes venosos diferentes. La zona superior drena al plexo uterovaginal y de allí a las ilíacas, y la zona inferior a las venas hemorroidales y pudendas. Esta diferencia explica por qué la distribución del fármaco puede ser diferente según el lugar en que se administra.

En la vagina la absorción está determinada sobre todo por el gradiente de concentración entre el fármaco y la sangre. La absorción es afectada por factores fisiológicos de la pared vaginal, por las propiedades físico-químicas de los fármacos y por las características del vehículo empleado; así, las cremas parecen ser más eficaces que los anillos o los comprimidos.

Una ventaja de esta vía es que, debido al escaso metabolismo del epitelio vaginal, es posible administrar esteroides naturales en lugar de sintéticos.

Vía inhalatoria

Los pulmones son una ruta importante para la absorción de gases y vapores. En las vías respiratorias se identifican tres regiones: nasofaríngea, traqueobronquial y alveolar. Los alvéolos constituyen una parte altamente especializada de los pulmones y su función primaria consiste en intercambiar el O₂ del aire por el CO₂ de la sangre. En general, los gases y los vapores son absorbidos con rapidez desde el epitelio alveolar, debido a su gran superficie y vascularización, aunque su eliminación es rápida. La absorción de gases y vapores depende de su solubilidad en sangre: los compuestos muy solubles se extraen casi por completo del aire inhalado para ser transferidos a la sangre pulmonar. El tamaño de partícula determina el sitio de la absorción y la magnitud de la retención de la sustancia inhalada; las partículas de 5 µm de diámetro o mayores por lo general se depositan en la nasofaringe. Si el diámetro de las partículas se halla entre 2 y 5 µm pueden alcanzar la tráquea y los bronquios, en cambio, cuando el diámetro es inferior a 1 µm es posible que lleguen a los alvéolos pulmonares. Luego de ser depositados

en los alvéolos, los fármacos pueden ser disueltos y absorbidos en el flujo sanguíneo pulmonar, con lo que alcanzaron así la circulación sistémica.

Absorción

La absorción de fármacos se refiere al paso de estos compuestos desde su sitio de administración hasta llegar a la circulación sanguínea. El proceso se aplica a todas las vías de administración, excepto la vía tópica (donde el fármaco se aplica directamente al tejido afectado) y la administración intravenosa (en que el fármaco se libera directamente a la circulación). El mecanismo de absorción requiere que los fármacos crucen una o más capas de la célula (las membranas de organelos) y la membrana celular, así como a los fenómenos de transporte que ocurren para que un fármaco pase del medio exterior hacia el medio interior.

A fin de realizar la absorción de fármacos en formas farmacéuticas enterales (sólidas o semisólidas), estará presente la fase de **liberación**, la fase en que un fármaco se pone a disposición en un medio y que consta de tres pasos principales: desintegración, disagregación y disolución.

Los fármacos presentes en formas farmacéuticas enterales y parenterales líquidas **no** requieren el proceso de liberación. Y se presume que la absorción es del 100%, siempre y cuando los fármacos **no** requieran metabolismo de primer paso.

Membrana

La membrana es una unidad estructural que funciona como sostén y de barrera en las células y en algunos organelos, puede estar constituida por una o varias capas de células. Su composición consta de dos capas lipídicas formadas por fosfolípidos, contiene además proteínas con funciones específicas, se presentan oligosacáridos y glucolípidos en la capa externa; algunos lípidos como el colesterol y ácidos grasos

también están incrustados en la membrana. La figura 7-3 muestra la estructura de la membrana y sus componentes.

Debido a su composición, la membrana es permeable a moléculas con características lipofílicas y de tamaño pequeño, las moléculas que poseen otra naturaleza atraviesan la membrana mediante otros mecanismos, conocidos como mecanismos de transporte de membrana.

La mayoría de los fármacos son absorbidos por el proceso de difusión pasiva a través de las barreras biológicas hacia la circulación. La velocidad de absorción es proporcional al gradiente de concentración del fármaco y a la superficie disponible para la absorción en ese sitio, lo cual es conocido como la Ley de Fick.

Los fármacos también pueden absorberse a las células por mecanismos de difusión lipídica o por difusión acuosa. En el primero, la lipofilia de los fármacos tiene una función crucial, ya que permite al componente disolverse en los componentes lipídicos de la membrana celular. En la difusión acuosa se requiere la presencia de acuaporinas en las membranas celulares. Debido a que la difusión acuosa se restringe a fármacos de peso molecular bajo, muchos fármacos son demasiado grandes para ser absorbidos por este proceso.

Pocas drogas se mueven a través del proceso de transporte activo o por difusión facilitada. El transporte activo requiere una molécula transportadora y una forma de energía, a menudo proporcionada por la hidrólisis del ATP. El transporte activo puede mover fármacos en contra de un gradiente de concentración; un ejemplo de este movimiento es el 5-fluoracilo, un fármaco antineoplásico. La difusión facilitada también requiere una molécula transportadora (o acarreadora) pero no necesita energía. Por tanto, los fármacos o sustancias no se pueden mover en contra de un gradiente de concentración; un ejemplo de este proceso es un antibiótico del grupo de las cefalosporinas, la cefalexina, que se mueve por difusión facilitada a través de un oligopeptido localizado en las células epiteliales del intestino.

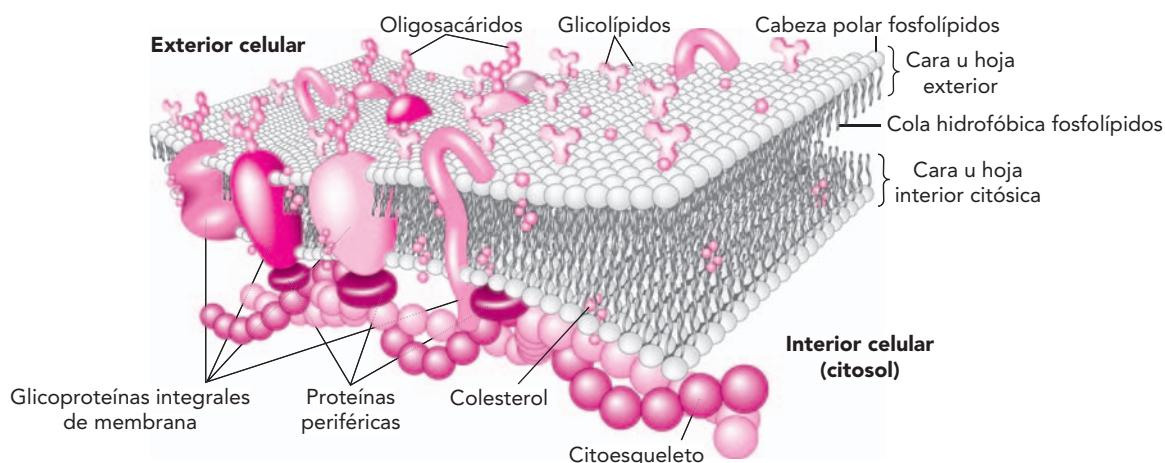


Figura 7-3. Representación esquemática del modelo de mosaico de la membrana plasmática.

Efecto del pH sobre la absorción de ácidos débiles y bases

Muchos fármacos son ácidos débiles o bases que existen en estados ionizados y no ionizados dentro del cuerpo, sólo la forma no ionizada de estos fármacos es suficientemente soluble en las membranas lipídicas para atravesarlas. La relación de las dos formas en un sitio particular afecta la velocidad de absorción y es considerada también un factor en los procesos de distribución y eliminación.

La forma protonada de un ácido débil corresponde a un estado no ionizado, mientras que la forma protonada de una base débil corresponde a un estado ionizado, la relación de la forma protonada y no protonada de estos fármacos puede ser calculada mediante la fórmula de Henderson-Hasselbalch. El pKa es el logaritmo negativo de la constante de ionización, la cual es particular para cada fármaco ácido o básico. A un pH igual al pKa, las cantidades de las formas protonadas y no protonadas son iguales en concentración, si el pH es menor que el pKa, la forma protonada predomina, mientras que si el pH es mayor que el pKa, la forma no protonada se encuentra en mayor concentración.

En el estómago, con un pH de 1, los ácidos débiles y las bases se encuentran altamente protonadas; en este sitio la forma no ionizada de los ácidos débiles ($pK_a = 3-5$) y la forma ionizada de las bases débiles ($pK_a = 8-10$) son predominantes en concentración. Por consiguiente, los ácidos débiles están más dispuestos a ser absorbidos del estómago que las bases débiles. Por otro lado, en el intestino, con un pH de 7, las bases débiles siguen ionizadas, pero mucho menos que en el estómago, así las bases son absorbidas fácilmente en el intestino que en el estómago.

No obstante, los ácidos débiles también pueden absorberse con más facilidad en el intestino que en el estómago, a pesar de su gran ionización en el intestino, debido a que aquí existe una superficie mayor de absorción que en el estómago para la forma no ionizada y esto compensa la influencia de la mayor ionización en los intestinos.

Cinética de absorción

Las moléculas se mueven en el organismo de dos maneras:

- Transferencia a través del flujo voluminoso (por la corriente circulatoria).
- Difusión (molécula a molécula).

Las características del fármaco serán determinantes. Existen diferentes mecanismos por los cuales un fármaco puede atravesar las membranas, los siguientes mecanismos que se tratan son los más utilizados por los fármacos:

Difusión pasiva

- Directa a través del lípido.
- A través de poros acuosos (acuaporinas): filtración.

- Transporte activo.
- Difusión facilitada.
- Pinocitosis.
- Filtración (difusión simple).

Mecanismo pasivo que implica el paso a través de los poros acuosos de la membrana, se realiza en función de un gradiente de presión hidrostática u osmótica. Pasan sustancias hidrosolubles de masa molecular menor a 150 kDa si son esféricas y hasta 400 kDa si son de cadena lineal (figura 7-4).

Transporte activo

Mecanismo activo que requiere un transportador, se forma un complejo que atraviesa la membrana celular y libera la molécula del otro lado requiriendo energía cedida por el ATP y el transportador regresa a su lado originario. El mecanismo es saturable ya que depende de la cantidad de transportadores (figura 7-4).

Difusión facilitada

Mecanismo que no requiere un transportador, sin gasto de energía. Se realiza en sentido de un gradiente de concentración.

Transporte por pares de iones

Los compuestos fuertemente ionizables como amonios cuaternarios, forman complejos iónicos neutros que pasan al interior de la célula difusión pasiva.

Pinocitosis

Permite el paso de grandes moléculas, la membrana produce una invaginación y atrapa a la molécula produciendo vacuolas hasta transportar la molécula al interior (figura 7-5).

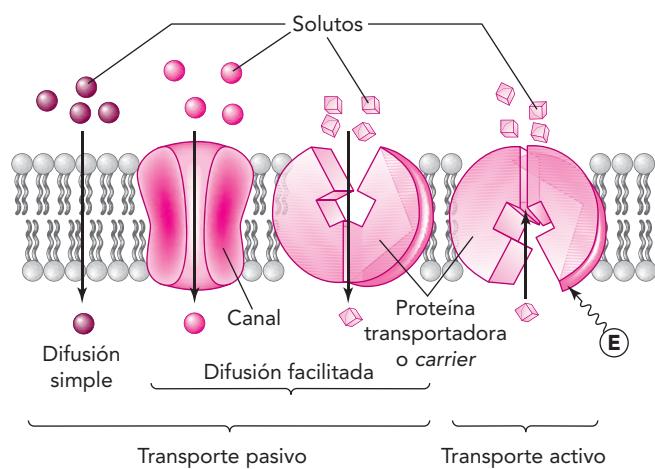


Figura 7-4. Transporte membranal pasivo y activo.

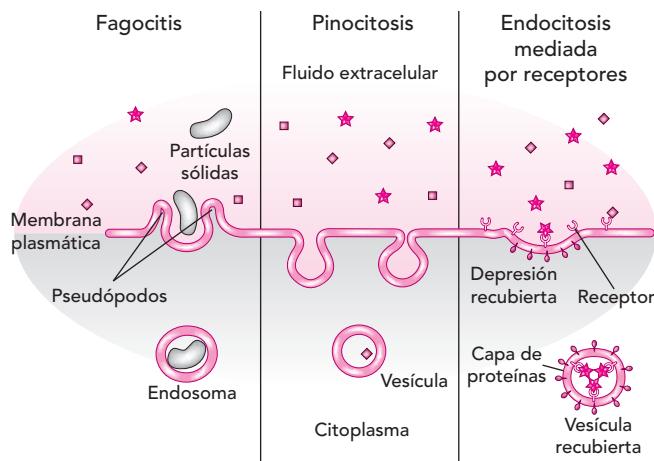


Figura 7-5. Endocitosis.

Difusión pasiva (hipótesis de reparto por pH)

Interviene en el paso de sustancias susceptibles de disolverse en los constituyentes de la membrana, se realiza de un gradiente (de concentración o electroquímico), sin gasto de energía hasta llegar al equilibrio entre los dos medios.

El tiempo necesario para alcanzar el equilibrio entre una parte y otra de la membrana obedece a la Ley de difusión de Fick.

Coeficiente de difusión de la molécula. Una molécula difunde más rápido cuanto más pequeño sea su tamaño; depende de la afinidad lipofílica-hidrofílica (membranas-medio acuoso).

Coeficiente de reparto (K):

$$K = \frac{\text{Concentración en aceite}}{\text{Concentración en agua}}$$

Si el tamaño de la molécula no le permite pasar mediante difusión simple, entonces el fármaco debe estar en su forma no ionizada, liposoluble, para que pase por difusión pasiva.

El grado de ionización de una molécula depende de los siguientes factores:

- La constante de disociación de la molécula o pK_a .
- El pH del medio donde se encuentra la molécula.

Ley de Fick:

P : constante de permeabilidad

Constante de permeabilidad

$$v = P(Ce - Ci)$$

Ce: Conc. fármaco extracelular

Ci: Conc. fármaco intracelular

P : depende de la membrana y de la molécula, por lo que:

$$v = -\frac{DAK}{\Delta x} P(Ce - Ci)$$

D: coef. de difusión de la molécula K: coef. de reparto

Estos principios se relacionan por la ecuación de Henderson-Hasselbach:

Ecuación de Henderson-Hasselbach:

Para ácidos:

$$\text{pH} = pK_a + \log \frac{\text{Conc. Forma iónica}}{\text{Conc. Forma no iónica}}$$

Para bases:

$$\text{pH} = pK_b + \log \frac{\text{Conc. Forma no iónica}}{\text{Conc. Forma iónica}}$$

Adsorción

La adsorción puede definirse como la tendencia de un componente del sistema a concentrarse en la interfase (superficie sólida), por la acción de fuerzas intermoleculares entre el soluto y el sólido.

Hay una clara diferencia entre el fenómeno de adsorción y el de absorción, en el segundo existe una penetración física de una fase a la otra; sin embargo, es factible que ambos sucedan de manera simultánea y, en este caso, puede ser muy difícil separar los efectos de ambos fenómenos; de hecho, un fenómeno puede afectar al otro. La adsorción es en esencia un fenómeno de superficie.

El fenómeno de la adsorción es de particular relevancia en la ciencia de los coloides y superficies, el proceso de adsorción de átomos y moléculas en las interfaces es una de las principales formas en que las interfaces de alta energía pueden modificarse para disminuir la energía total del sistema.

En los procesos de adsorción hay dos aspectos que deben ser considerados: 1) el efecto de la adsorción sobre la energía interfacial del sistema en el equilibrio (termodinámica) y 2) la rapidez del proceso de adsorción (cinética).

Definición de términos

Adsorbato: sustancia que se pega (adsorbe) en la superficie.

Adsorbente: superficie sobre la que sucede la adsorción.

Las operaciones de adsorción son utilizadas en la obtención de varios tipos de productos biotecnológicos como aminoácidos, antibióticos, vitaminas y proteínas. Debido a lo anterior, cada vez existe una mayor necesidad de profun-

A y Δx ; superficie de espesor de la membrana

dizar en los aspectos fundamentales de la operación, como: 1) los tipos de adsorción según el tipo de interacción soluto-adsorbente, 2) los tipos de adsorbente, 3) las relaciones de equilibrio y 4) la cinética de la adsorción.

Tipos de adsorción según el tipo de interacción soluto-adsorbente

Cabe distinguir tres tipos de adsorción según que la atracción entre el soluto y el adsorbente sea de tipo eléctrico, de Van der Waals o de naturaleza química.

La adsorción del primer tipo cae de lleno dentro del intercambio iónico y a menudo se le llama adsorción por intercambio, un proceso mediante el cual los iones de una sustancia se concentran en una superficie como resultado de la atracción electrostática en los lugares cargados de la superficie. Para dos adsorbatos iónicos posibles, a igualdad de otros factores, la carga del ion es el factor determinante en la adsorción del intercambio. Para iones de igual carga, el tamaño molecular (radio de solvatación) determina el orden de preferencia para la adsorción.

La adsorción que tiene lugar debido a las fuerzas de Van der Waals se conoce como adsorción física. En estos casos, la molécula adsorbida no está fija en un lugar específico de la superficie, sino más bien está libre de trasladarse dentro de la interfase. Esta adsorción, en general, predomina a temperaturas bajas. La adsorción de la mayoría de las sustancias orgánicas en el agua con carbón activado se considera de naturaleza física.

Si el adsorbato sufre una interacción química con el adsorbente, el fenómeno es conocido como adsorción química, adsorción activa o quimisorción. Las energías de adsorción son elevadas, del orden de las de un enlace químico, debido a que el adsorbato forma unos enlaces fuertes localizados en los centros activos del adsorbente. Esta adsorción suele estar favorecida a una temperatura elevada.

La mayor parte de los fenómenos de adsorción son combinaciones de las tres formas de adsorción y, de hecho, no es fácil distinguir entre la adsorción física y química.

Cuadro 7-1. Tipos de isotermas.

Isoterna de Freundlich	Se describe por medio de una ecuación exponencial empírica.	$q = Ky^n$	q = cantidad de soluto adsorbida por cantidad de adsorbente y = concentración de soluto en la solución n = constante adimensional K = constante cuyas unidades dependen de n $n < 1$ isotera favorable $n > 1$ isotera desfavorable
Isoterna lineal	Se describe por medio de una ecuación recta que pasa por el origen.	$q = Ky$	
Isoterna Langmuir	Se describe por medio de expresiones del tipo.	$q = \frac{q_0y}{K_d + y}$	q_0 = capacidad máxima del adsorbente K_d = constante de equilibrio de desorción

Equilibrio de adsorción e isotermas de adsorción

En el análisis de los procesos de adsorción de los datos de equilibrio se expresan normalmente como isotermas de adsorción. Las isotermas son parte esencial para modelar la adsorción y, por tanto, para el diseño, cálculo de eficiencias y costos de la adsorción. Las isotermas permiten estimar el grado de purificación que puede ser alcanzado, la cantidad de adsorbente requerido, y la sensibilidad del proceso respecto a la concentración del producto. Existen cuatro tipos básicos de isotermas (cuadro 7-1): Freundlich (adsorción por intercambio iónico), Lineal (aproximación de isotermas en la región baja de concentración del soluto), Langmuir (adsorción por afinidad), e Irreversible (sistemas altamente específicos).

Cinética de la adsorción

El estudio de las isotermas de adsorción permite determinar para un sistema soluto-adsorbente dado el grado de separación que puede ser logrado y la sensibilidad del proceso respecto a la concentración del soluto. Sin embargo, para el desarrollo del modelo de la adsorción es necesario establecer, mediante el empleo de coeficientes de transferencia de masa, la velocidad de la adsorción o el tiempo necesario para alcanzar una cierta separación.

La velocidad efectiva de la adsorción depende tanto de las condiciones de operación (flujo, temperatura, composición y presión), como de la configuración del sistema (intermitente, columna, etc.) y del tamaño del equipo donde se realiza la operación. El estudio de estos efectos se divide en dos grandes conceptos: 1) los mecanismos de transporte (físicos y químicos) y 2) los efectos de mezclado.

Mecanismos de transporte

A fin de que una partícula de soluto pueda ser adsorbida en la superficie de un poro del adsorbente, el soluto tiene que pasar del seno de la fase líquida a la superficie del adsorbente. Varias resistencias al movimiento del soluto existen en

este proceso que pueden visualizarse principalmente como las siguientes:

- Resistencia de la película del líquido que rodea al adsorbente: el soluto difunde desde el seno del líquido a través de la película de líquido que rodea a la partícula adsorbente.
- Resistencia a la difusión en el seno del adsorbente: el soluto difunde a través del seno del adsorbente, llamado "difusión en la fase del adsorbente".
- Resistencia a la difusión dentro del poro: la adsorción se efectúa principalmente dentro del poro, por lo que el soluto debe difundir a través del líquido al interior de los poros.
- Resistencia a la reacción en la superficie: el soluto se une al sitio de adsorción por medio de una reacción de superficie, la cual es más rápida que los procesos anteriores.

Efectos de mezclado

La velocidad de adsorción efectiva también puede disminuir por efecto de un mezclado imperfecto.

Aplicación de la adsorción a la farmacología

En farmacología el proceso de adsorción se aplica directamente al concepto de afinidad, entendida como la capacidad de unión del fármaco al receptor. Así, el modelo matemático que define la afinidad de un fármaco se sustenta en la formulación de la adsorción de moléculas sobre una superficie inerte, ésta fue descrita inicialmente por Irving Langmuir.

Como químico para la compañía General Electric, Langmuir estaba interesado en la adsorción de químicos sobre algunos metales para la producción de filamentos para focos y radios. Langmuir formuló su famoso "isoterma de adsorción"; vale la pena exponer que este simple razonamiento permanece como la base para la medición y cuantificación de la afinidad de fármacos. Así, una molécula A se describe como aquella que tiene una velocidad intrínseca de acción sobre su objetivo; en el sistema de Langmuir, el objetivo era la superficie del metal, pero en el contexto de la farmacología el objetivo es el sitio de unión de una proteína biológicamente relevante, como un receptor. Esta velocidad de acción (denominada k_1) es afectada por cambios en la energía, por ejemplo, la energía del sistema que contiene al fármaco en el sitio de unión del receptor es menor que la energía del sistema que no tiene el fármaco unido al receptor.

Distribución

Después de la absorción del fármaco que tiene lugar en la mayoría de las vías de administración general, es importante que el principio activo se traslade para ejercer su acción

farmacológica (a nivel de los lugares de acción de la membrana o intracelular) y experimentar las últimas etapas de su paso por el organismo: biotransformación y eliminación.

Según Schanker, el principio activo desaparece del medio circulante para fijarse a tres sitios principales: 1) los receptores que son lugares de acción: aquí se lleva a cabo el efecto farmacológico. 2) Los aceptores o sitios de almacenamiento; lugares pasivos en los cuales la fijación a menudo es reversible y sin efecto farmacológico. 3) Los lugares enzimáticos, desprovistos del efecto farmacológico, pero que aseguran su biotransformación en metabolitos activos o inactivos.

Así, la distribución de un fármaco corresponde a su fase de reparto en el conjunto de tejidos subsiguiente a la absorción, cuando existe.

El principio activo debe atravesar membranas celulares e incluso intracelulares. Una vez más se demuestra la importancia de las leyes que rigen el paso a través de las membranas celulares e incluso intracelulares.

El endotelio capilar es la primera "barrera" que se opone a la difusión del fármaco hacia los tejidos. Los principios activos alcanzan, de esta manera, el líquido intersticial que baña las células; sin embargo, la aptitud de la molécula y la permeabilidad de la membrana a atravesarla no son los únicos factores que afectan la distribución; existen otros elementos que la afectan:

- Afinidad por ciertas estructuras bioquímicas.
- La vascularización de los tejidos.
- Las características específicas de algunos de ellos.
- Modo de administración.

La unión a proteínas plasmáticas es susceptible de modificar de manera considerable la distribución y, por tanto, la actividad farmacodinámica y cinética de la eliminación.

Unión a proteínas plasmáticas

Las proteínas plasmáticas no tienen la exclusiva de unirse con las moléculas medicamentosas, sin embargo, este fenómeno tiene una incidencia considerable en la distribución tisular puesto que, de entrada, la concentración del principio activo en el líquido intersticial extracelular que condiciona los intercambios con las células puede ser inferior a la concentración plasmática.

La albúmina es la principal proteína a la que se unen los fármacos, ya que es la proteína en sangre con mayor concentración (40 g/litro) y posee un número considerable de sitios de unión, las moléculas aniónicas son aquellas que pueden unirse con mayor facilidad (ácido acetilsalícílico, sulfamidas, vitaminas K, etcétera).

Las globulinas intervienen, sobre todo, en concentraciones elevadas, aunque ciertas sustancias como los esteroides y la tiroxina tienen afinidad selectiva por las globulinas.

La naturaleza de las uniones es distinta según los principios activos.

- Uniones electrostáticas para moléculas ionizadas (es posible la saturación).
- Uniones por puente de hidrógeno o de Van Der Waals para moléculas no ionizadas (la saturación no es posible dado el número de lugares disponibles).

Entre la molécula y la proteína pueden existir uno o varios tipos de unión.

No todos los principios activos se unen a las proteínas plasmáticas, por ejemplo, las moléculas hidrosolubles de pequeño tamaño no tienen ninguna afinidad, mientras que a pH sanguíneo, las moléculas liposolubles tienen a menudo una afinidad importante.

La fijación a proteínas sigue la acción de masas, es decir, un equilibrio reversible entre la forma libre y la forma ligada que constituye una forma de almacenamiento plasmático. La cantidad de forma depende de los siguientes factores:

- Difusión del principio activo fuera del medio circulante.
- Afinidad y duración de la forma libre.

Sólo la forma libre es difundible, el complejo (proteína más principio activo) no puede atravesar la membrana (figura 7-6).

Noventa por ciento de medicamento se encuentra ligado a proteínas plasmáticas, sólo 10% está en forma libre y difundida. Existe el equilibrio en el plasma entre la forma libre y ligada; y equilibrio de la forma libre de una y otra parte de la membrana.

El gradiente de concentración depende sólo de la forma libre en el plasma y la difusión (pasiva o facilitada) se realiza hasta que el equilibrio se alcance en todos los líquidos celulares o extracelulares.

La forma libre es la única capaz de fijarse a los receptores farmacológicos y ejercer un efecto del que depende la eficacia clínica de la molécula.

La forma ligada es inactiva de forma temporal (cuadro 7-2), a medida que la forma libre se metaboliza o elimina.

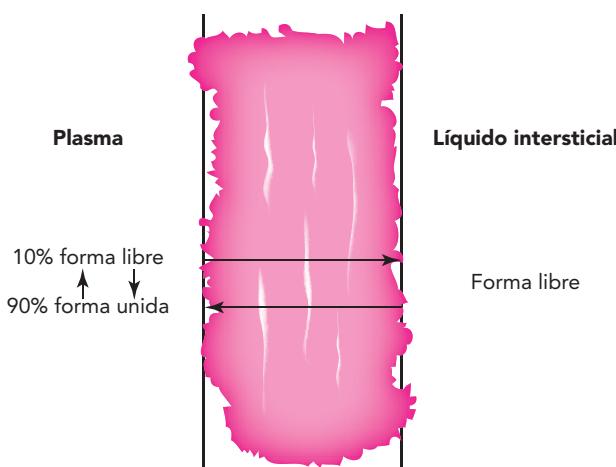


Figura 7-6. Transporte de medicamentos.

La forma ligada libera la forma libre: la unión plasmática modula el efecto farmacológico mediante prolongar la duración y disminuir la intensidad del efecto inicial; por tanto, el efecto farmacológico sólo depende de la forma libre.

Si el médico administra un fármaco y desea evitar la unión a proteínas para lograr un efecto terapéutico, es factible aplicar otro que tenga más afinidad por las proteínas, con lo que es posible saturar los sitios de unión y dejar libre el fármaco.

Interacciones medicamentosas

Dichas interacciones son capaces de provocar consecuencias fatales que se derivan de la unión plasmática de los fármacos, dichas uniones no son específicas. Es factible que se manifieste una competición entre varias moléculas por un lugar de fijación. La unión que tiene la molécula más estable desplaza a las otras de los lugares de fijación y aumenta su forma libre.

Almacenamiento tisular

La unión a proteínas constituye una forma de almacenamiento reversible para numerosas moléculas. Ciertos tejidos poseen una capacidad de fijación muy elevada para diversas sustancias y la concentración tisular puede alcanzar niveles muy superiores a su concentración plasmática.

Diferentes medicamentos unidos a estructuras bioquímicas provocan los almacenes y su equilibrio es la ley de acción de masas. Se genera una respuesta y, por tanto, la persistencia del efecto mucho después del tratamiento.

Bibliografía

- Aiche J.M., Devissaguet J., Guyot-Hermann A.M. *Biofarmacia*. Ed. Manual Moderno, 2a. ed. 1983.
 Cinelli E. Ventajas y desventajas de la administración intravaginal de estrógenos y progestágenos. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 22(2):391-405, Abr. 2008.
 Figueroa Hernández. *Glosario farmacológico*. Ed. Uthea. 1999.
 Guerrero A., Herrero-Vanrell A. *Absorción de fármacos por vía tópica. Papel de la conjuntiva*. *Arch Soc Esp Oftalmol* 83: 683-686. 2008.

Cuadro 7-2. Fármacos que presentan afinidad por las proteínas.

Fármaco	Porcentaje de unión a proteínas
Fenilbutazona	99.8
Sulfamidas	96
Digitoxina	95
Biscumacetato de etilo	90
Tiopental	75
Salicilatos	64

Jaramillo Juárez F. *Toxicología básica*, Textos universitarios, ciencias biomédicas. 2006.

Mendoza Patiño N. *Farmacología médica*. Ed. Médica Panamericana. 2008.

Pérez G. *Homeostasis del hierro*. Mecanismos de absorción, captación celular y regulación. 39 (3): 301-14. 2005.

Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. et al. *Rang y Dale: Farmacología*. 6a. ed. Elsevier. 2008.

Metabolismo de fármacos

Fernando Magdaleno Verduzco • Abel Hernández Chávez

• Leonardo Hernández Hernández

Contenido

- Metabolismo de fármacos
- Sistema monooxigenasa del citrocromo P450
- Reacciones químicas de conjugación Fase I
- Reacciones químicas de conjugación Fase II
- Factores que modifican el metabolismo de los fármacos
- Alteración de la velocidad de biotransformación en ciertas patologías

Metabolismo de fármacos

Una capacidad metabólica singular que los animales superiores y el ser humano han adquirido en el transcurso de la evolución, es la de metabolizar compuestos extraños para el organismo, sin relevancia para su metabolismo energético, para facilitar su eliminación del organismo. Estos compuestos, denominados xenobióticos, se encuentran presentes en los alimentos y el medio ambiente, de modo que es inevitable entrar en contacto con ellos. Suelen ser de naturaleza lipofílica, por lo que tienen una tendencia natural a acumularse en los entornos lipídicos del organismo.

A diferencia de los compuestos volátiles (cuya eliminación se facilita mediante intercambio gaseoso en los pulmones) o los hidrosolubles (filtración renal), la eliminación de los compuestos lipofílicos es mucho más problemática, por lo que su acumulación en el organismo puede llegar a desencadenar fenómenos de toxicidad. El hígado contribuye de forma mayoritaria a la función de facilitar la eliminación de los xenobióticos lipofílicos mediante un conjunto de reacciones —en conjunto denominadas de biotransformación— en las que se modifica de manera más o menos compleja la estructura química de los xenobióticos para aumentar su hidrosolubilidad y así facilitar su eliminación (figura 8-1).¹

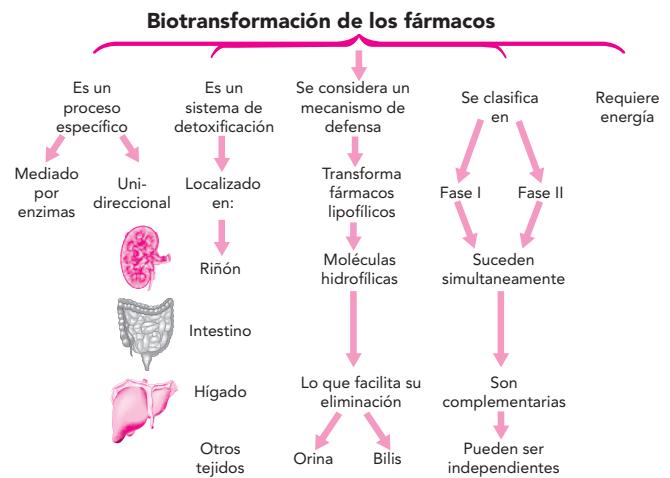


Figura 8-1. Proceso general de biotransformación de fármacos. Intestino, pulmones, piel y riñón siguen en importancia al hígado en cuanto a su capacidad para metabolizar xenobióticos. También contribuyen a estos procesos de biotransformación los microorganismos que colonizan el tracto intestinal.¹

Sistema monooxigenasa del citocromo P450

Las enzimas del citocromo P450 (CYP450) son una superfamilia de proteínas hemiolato distribuidas ampliamente en todos los reinos de organismos vivientes. Participan en el metabolismo de diversos compuestos químicos endógenos y exógenos que incluyen fármacos, sustancias del entorno y otros xenobióticos.¹

Los genes para los CYP están clasificados en familias (designadas por números arábigos) y subfamilias (designados por una letra) de acuerdo con la identidad de aminoácidos de las proteínas codificadas (figura 8-2 y 8-3). Los 50 genes para CYP conocidos en humanos se clasifican en familias 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 17, 19, 21, 24 y 27, de las cuales sólo las 18 formas comprendidas en las familias 1-3 parecen contribuir de manera sustancial al metabolismo de fármacos y xenobióticos y son responsables de más de 90% del metabolismo fase 1 de muchos fármacos utilizados clínicamente.² El resto de los CYP son importantes en el metabolismo y/o biosíntesis de compuestos endógenos, como ácidos biliares, aminas biogénas, eicosanoides, ácidos grasos, fitoalexinas, retinoides y esteroides.³

En la mayor parte de las reacciones del metabolismo de fármacos en seres humanos intervienen 8 a 10 isoformas de las familias CYP1, CYP2 y CYP3; miembros de otras familias participan de manera importante en la biosíntesis y degradación de esteroides, ácidos grasos, vitaminas y otros compuestos endógenos. Cada isoforma individual de CYP al parecer posee una especificidad característica por sustrato, basada en la estructura química de dicho compuesto; sin embargo, suele haber innumerables puntos comunes. Como resultado, en el metabolismo global de un fármaco

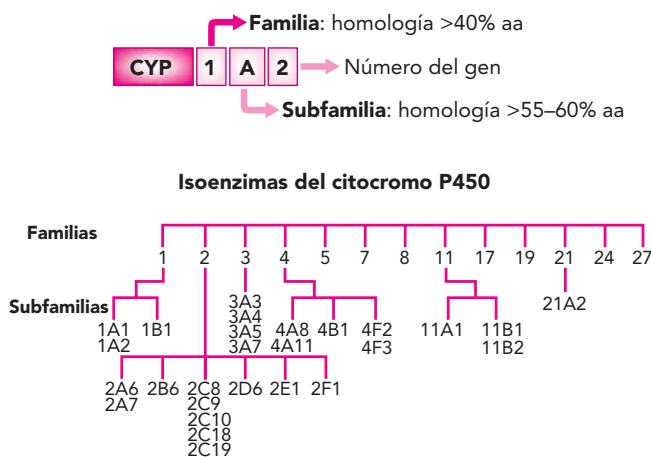


Figura 8-2. En el ser humano existen 13 familias y 27 subfamilias. En concreto, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2F1 y CYP3A4 son responsables del metabolismo de la gran mayoría de los fármacos actualmente en uso clínico.

suelen intervenir dos o más isoformas CYP y otras enzimas fármaco-metabolizantes, con lo cual se generan muchos metabolitos primarios y secundarios (figura 8-3). Las diversas isoenzimas también poseen perfiles de inhibición e inducción características que se describen más adelante.¹

Muchas enzimas encargadas del metabolismo de los fármacos están localizadas en las membranas lipídicas del retículo endoplásmico del hígado y otros tejidos. Cuando tales membranas laminares son aisladas por homogenización y fraccionamiento de la célula, se forman de nuevo en vesículas llamadas microsomas.⁴

Los microsomas retienen la mayor parte de las características morfológicas y funcionales de las membranas intactas y contienen al sistema de enzimas denominado sistema monooxigenasa. La actividad de estas enzimas requiere un agente reductor (NADPH) y oxígeno molecular como agente oxidante; en una reacción típica, una molécula del oxígeno es reducida por una molécula de sustrato, con un átomo de oxígeno apareciendo en el producto biotransformado y el otro en forma de agua.⁴

Dos enzimas desempeñan un papel clave en este proceso de óxido-reducción: la primera es la flavoproteína reductasa que cataliza la reducción monovalente del oxígeno utilizando NADPH como fuente de electrones para formar un anión superóxido y la segunda enzima es el CYP P450 (figura 8-4).

El CYP tiene requerimiento absoluto de NADPH y oxígeno molecular para la catálisis de la monooxigenación. La figura 8-5 muestra cómo los electrones necesarios para activar al oxígeno pasan del NADPH al CYP a través de la acción de la enzima NADPH-citocromo P450 reductasa, la que junto con el CYP, están embebidas en la membrana.⁵

A continuación se mencionan las principales isoformas de los citocromos las cuales tienen relevancia clínica en el metabolismo de fármacos:

Contenido relativo de CYP450 en humanos

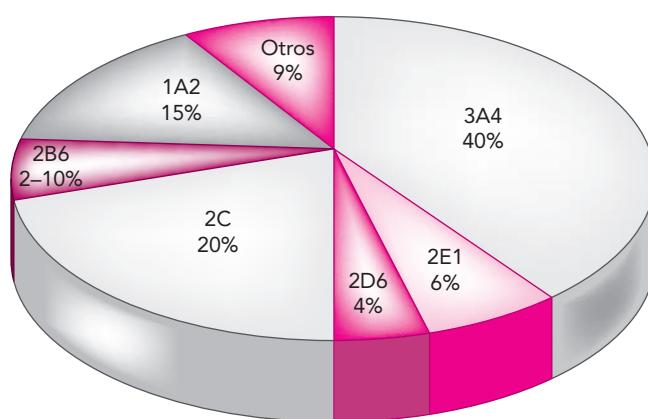


Figura 8-3. Expresión hepática de los CYP450 que contribuyen al metabolismo de medicamentos. El porcentaje indica la proporción de fármacos metabolizados por las isoformas del CYP P450.²

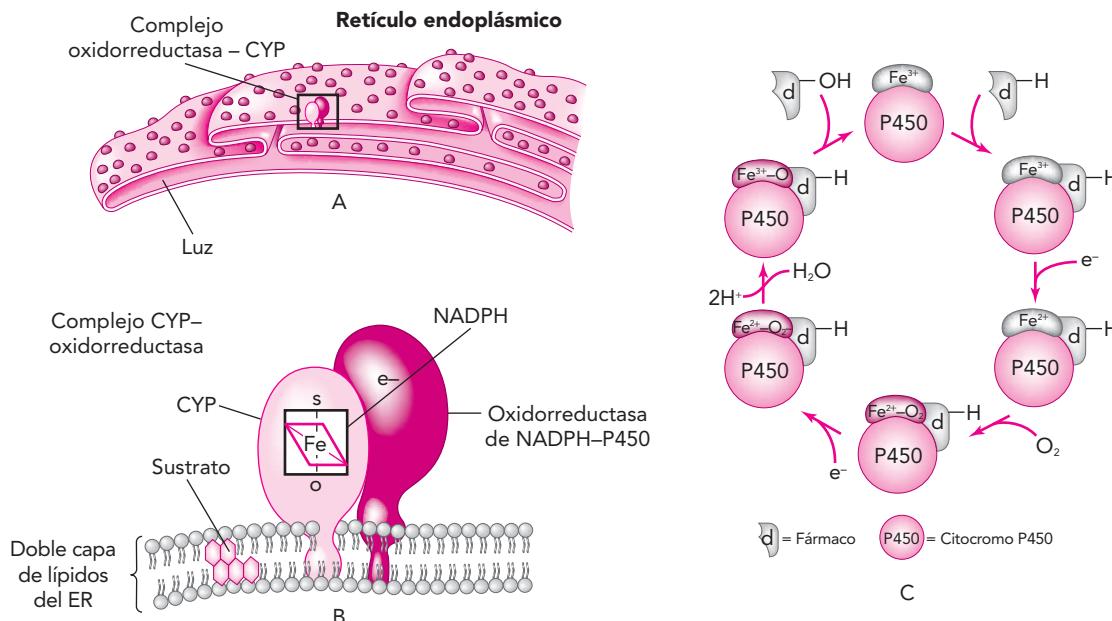


Figura 8-4. A y B) El complejo CYP oxidorreductasa se localiza en la membrana del retículo endoplásmico, en las membranas de los microsomas y en las proteínas de membrana periférica. Presenta función de oxidorreductasa y requiere cofactores como Fe⁺² para realizar su función. Asimismo, existe una fuerte correlación entre su expresión génica tejido-específica y su actividad enzimática y es la responsable del metabolismo de gran cantidad de fármacos y xenobióticos. C) Mecanismo de acción del citocromo P450; este esquema es una simplificación del mecanismo de acción del citocromo P450 (CYP). En él, el Fe³⁺ representa al hierro del grupo hemo del CYP oxidado, RH y ROH a los sustratos y productos, respectivamente, de acuerdo con la siguiente reacción: RH + flavoproteína reducida + O₂ = ROH + flavoproteína oxidada + H₂O.

CYP3A4

El citocromo p450 3A4 (CYP3A4) es el citocromo expresado con mayor predominancia en el hígado humano adulto (30-40% del CYP total del hígado) y en el intestino delgado; es expresado tanto en forma constitutiva así como activado transcripcionalmente por una diversa variedad de estructuras xenoquímicas. Es también el responsable del metabolismo oxidativo de muchos fármacos usados clínicamente, entre los que se incluyen agentes inmunosupresores como la ciclosporina A, antimicóticos como el clotrimazol y antibióticos macrólidos como la eritromicina. Asimismo, actúa en la hidroxilación de algunos esteroides como la testosterona, la progesterona y el cortisol, y varios estudios lo implican en la N-demetilación de la metadona.

El citocromo P450 3A4 es uno de los más abundantes en el hígado humano. Es inducible por una variedad de agentes incluyendo glucocorticoides y fenobarbital. Cataliza la 6-β-hidroxilación de varios esteroides incluyendo testosterona, progesterona y cortisol. Se ha empleado la medición del metabolismo de la eritromicina mediante examen de alieno así como por la presencia de esteroides 6-β-hidroxilados en orina como indicadores para identificar la función del CYP3A4 en pacientes que han recibido trasplante de hígado.

También se ha encontrado que un vaso de jugo de toronja incrementa de forma significativa la disponibilidad oral de una variedad de medicamentos usados comúnmen-

te, incluyendo: felodipino, nifedipino, verapamilo, etinilestradiol y ciclosporina A. El mecanismo de tal efecto se presume esté relacionado con la inhibición del metabolismo más que una mejoría de la absorción, esto debido a que varios de los fármacos afectados son bien absorbidos al tomarse sin el jugo. La mayoría de las drogas afectadas por la ingestión de jugo de toronja se sabe son metabolizadas principalmente por el CYP3A4, el más abundante tanto en el hígado como en los enterocitos del intestino delgado. Lowry y colaboradores notaron varias líneas de evidencia que sugerían que el sitio de mayor inhibición del CYP3A4 por jugo de toronja es en el intestino más que en el hígado.

Primero, se ha demostrado que algunas de las drogas afectadas por el jugo sufren un metabolismo importante por CYP3A4 en el intestino delgado. Además, el jugo de toronja no tiene influencia en el aclaramiento de sustratos del CYP3A4 cuando son administrados por vía intravenosa.

Por último, el efecto primario del jugo de toronja en los medicamentos administrados vía oral es el incremento de la concentración del pico sérico con un ligero cambio en la velocidad de eliminación medido por la vida media.

La hierba de San Juan es un producto herbolario que se emplea como antidepresivo y se cree implicado en interacciones medicamentosas. Markowitz y colaboradores encontraron que en una administración continua de 14 días del preparado indujo la actividad del CYP3A4 significativamente, al medir los cambios en la farmacocinética

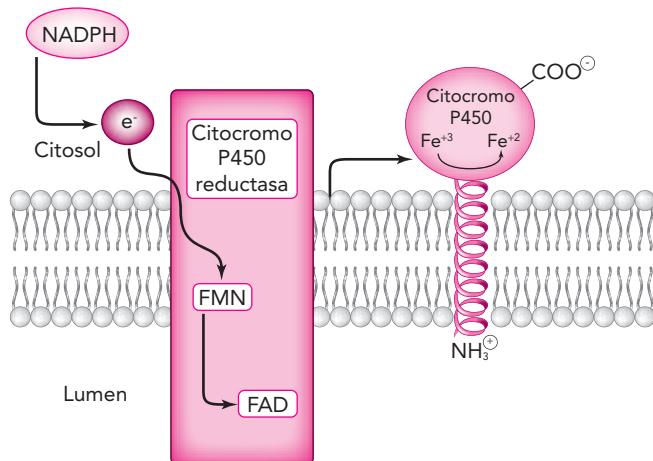


Figura 8-5. Traspaso de electrones desde el NADPH al citocromo P450, catalizado por la enzima de membrana NADPH citocromo P450 reductasa.⁵

del alprazolam. El hallazgo sugiere que la administración a largo plazo de la hierba de San Juan puede resultar en una disminución clínica de la efectividad o en un aumento de los requerimientos de dosis para los sustratos de CYP3A4, los cuales se consideran son aproximadamente un 50% de todos los medicamentos disponibles en el mercado.

CYP2B6

A diferencia del citocromo hepático CYP3A4, el CYP2B6 representa una cantidad menor del total de citocromos hepáticos, tradicionalmente se ha considerado que tiene un papel insignificante en el metabolismo de fármacos utilizados en humanos. Este paradigma se estableció debido a lo siguiente: 1) los primeros estudios realizados para este citocromo demostraron la ausencia de mRNA CYP2B6 o una expresión hepática no significativa de la proteína y 2) no fueron realizadas investigaciones con sustratos selectivos o inhibidores del CYP2C9, de tal manera que no se disponía de información que evaluara su contribución en el metabolismo de fármacos.

Sin embargo, estudios recientes han utilizado métodos de detección inmunoquímicos más sensibles y específicos que han reportado altos niveles de expresión del CYP2B6 en muestras analizadas obtenidas de hígado humano que exhiben una variabilidad interindividual de su expresión de 20 a 250 veces.²

Al mismo tiempo se ha informado que la actividad de CYP2B6 varía entre los microsomas hepáticos en aproximadamente 25 veces cuando se utiliza mefenitoína y 80 veces al utilizar bupropión como sustratos. Tales diferencias interindividuales en la expresión hepática y de las actividades enzimáticas de CYP2B6 pueden resultar de la exposición sistémica y variable, así como de la respuesta terapéutica a la creciente lista de medicamentos y sustancias químicas utilizadas en la actualidad, las cuales ahora se sabe que son metabolizadas por CYP2B6.²

CYP2C9

El CYP2C9 es 1 de los 4 miembros conocidos de la subfamilia humana CYP2C. Otros miembros conocidos de la subfamilia CYP2C incluyen el CYP2C8, CYP2C18 y CYP2C19. Los citocromos P450 2C8, 2C9, 2C18 y 2C19 muestran una homología en la secuencia de aminoácidos >82%.³ En años recientes se han desarrollado una variedad de métodos *in vitro* para la identificación de CYP humanos involucrados en el metabolismo hepático de fármacos (cuadro 8-1).³

El CYP2C9 humano es responsable del metabolismo oxidativo de una amplia gama de medicamentos de importancia clínica tales como warfarina, losartán, fenitoína, sulfametoxazol, tolbutamida, torasemida y numerosos medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.⁶ El losartán es metabolizado a nivel del sistema microsomal hepático principalmente por las enzimas CYP P4502C9. De entre los 7 metabolitos oxidados y glucuronizados del losartán, sólo el ácido 5-carboxílico (E-3174) posee alta potencia y vida media más larga que el losartán, y es por lo tanto responsable de la mayoría de los efectos antihipertensivos.⁷

CYP2D6

El citocromo P450 2D6 (CYP2D6) es una enzima altamente polimórfica que pertenece a la superfamilia de los citocromos P450; esta clase de enzimas es responsable de la mayoría de las reacciones de oxidación a nivel hepático. El CYP2D6 es uno de los CYP más estudiados en relación con polimorfismos genéticos. El CYP2D6 se encuentra en el hígado aproximadamente entre 2-4% pero, como se muestra en el cuadro 8-2, está involucrado en el metabolismo de 25% de los fármacos actuales.

La actividad de CYP2D6 oscila considerablemente entre una población que incluye metabolizadores ultrarrápidos (UM), metabolizadores extensos (EM), metabolizadores intermedios (IM) y metabolizadores pobres (PM). Asimismo, hay una considerable variabilidad en la distribución alélica de CYP2D6 entre grupos étnicos, lo que resulta en diferentes porcentajes de metabolizadores dentro de una misma población. Esta subenzima metaboliza numerosos fármacos (bases lipofílicas), entre ellos antipsicóticos (risperidona), antiarrítmicos (flecainida), antidepresivos tricíclicos (imipramina y amitriptilina), antihipertensivos (β -bloqueadores) y codeína.

Cuadro 8-1. Medicamentos inductores del metabolismo de diferentes sustratos del CYP2C9.

Inductor	Sustratos del CYP2C9
Barbitúricos	Losartán, fenitoína, warfarina
Carbamazepina	Fenitoína
Etanol	Fenitoína, tolbutamida, warfarina
Rifampicina	Losartán, fenitoína, tolbutamida

Cuadro 8-2. Sustratos e inhibidores selectivos de las isoformas de las familias de citocromos.

Isoforma del citocromo P450	Cantidad relativa en hígado (%)	Sustrato(s)	Inhibidor(es) selectivo(s)	Otras características
CYP1A2	10	Fenacetina Etoxiresorufina	Furafillina	Metabolismo inducible
CYP2A6	10	Cumarina	Metoxaleno	Variantes polimórficas
CYP2B6	1	S-Mefenitoína	Orfenadrina	Variantes polimórficas
CYP2C8	<1	Paclitaxel	Quercetina	Variantes polimórficas
CYP2C9	20	Warfarina Diclofenaco Tolbutamida	Sulfafenazol	Variantes polimórficas
CYP2C19	5	S-Mefenitoína Omeprazol	Omeprazol	Variantes polimórficas
CYP2D6	5	Dextrometorfano Debrisoquina Bufuralol	Quinidina	Variantes polimórficas
CYP2E1	10	Clorzoxazona Anilina	Anilina	Metabolismo inducible
CYP3A4	30	Midazolam Testosterona Nifedipino	Ketoconazol	Metabolismo inducible

Reacciones químicas de conjugación Fase I

Se han identificado diversas estearasas y amidas inespecíficas en el retículo endoplasmático e hígado, intestino y otros tejidos del humano. En el retículo endoplasmático de casi todos los tejidos se detecta la hidrolasa de epóxido microsómica, la cual suele considerarse una enzima de desintoxicación porque hidroliza arenóxidos fuertemente reactivos generados de las reacciones de oxidación del citocromo P450, hasta metabolitos inactivos hidrosolubles del tipo del transdihidrodiol.¹ Otras enzimas oxidativas de acción múltiple, como las deshidrogenasas y las monooxigenasas que contienen flavina, pueden catalizar el metabolismo de fármacos específicos, pero en general tienen escasa importancia global. Algunos ejemplos de ellas son:

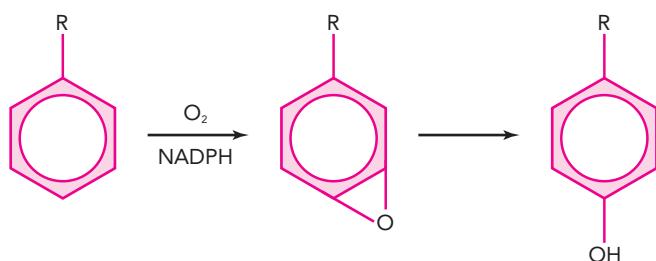
1. Citocromo P450: oxidación de C, O, desalquilación.
2. Monooxigenasas con flavina FMO: oxidación de N, S y P.
3. Hidrolasas mEH, sEH: hidrólisis de ésteres, amidas y epóxidos.

Reacciones mayores involucradas en el metabolismo de fármacos

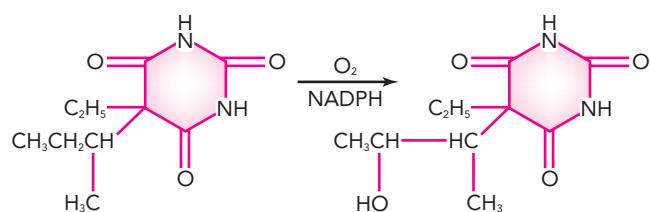
a) Oxidación.

1. Hidroxilación de anillos aromáticos (figura 8-6). Fármacos como fenilhidantoína, fenobarbital, pro-

panolol, fenilbutazona, etinilestradiol, anfetamina y warfarina sufren hidroxilación en sus anillos aromáticos.

**Figura 8-6.** Hidroxilación de anillos aromáticos.

2. Hidroxilación de cadenas laterales (figura 8-7). Algunos ejemplos son tolbutamida, ibuprofeno, pentobarbital, meprobamato, ciclosporina y midazolam.

**Figura 8-7.** Hidroxilación de cadenas laterales.

3. O-desalquilación (figura 8-8). Algunos ejemplos son codeína, indometacina y dextrometorfano.

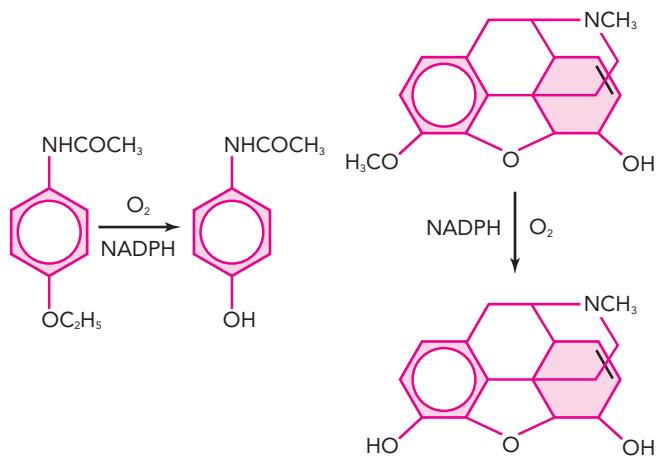


Figura 8-8. O-desalquilación.

4. S-desalquilación (figura 8-9). Algunos ejemplos son 6-metiltiopurina y metitural.

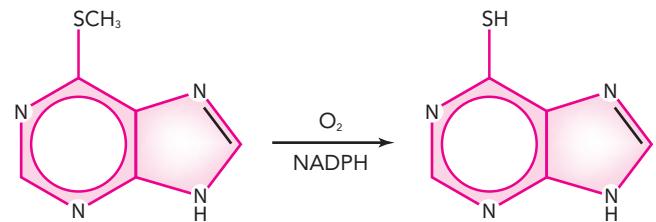


Figura 8-9. S-desalquilación.

5. N-desalquilación (figura 8-10). Algunos ejemplos son imipramina, diazepam, codeína, eritromicina, morfina, tamoxifen, teofilina y cafeína.

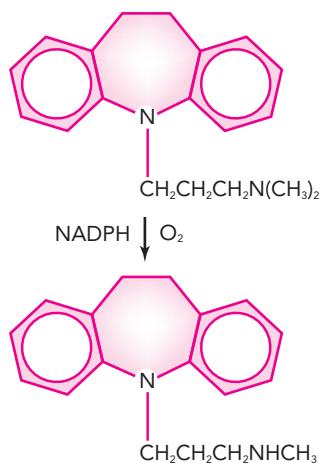


Figura 8-10. N-desalquilación.

6. N-oxidación (figura 8-11). Algunos ejemplos son clorfenamina, dapsona y meperidina.

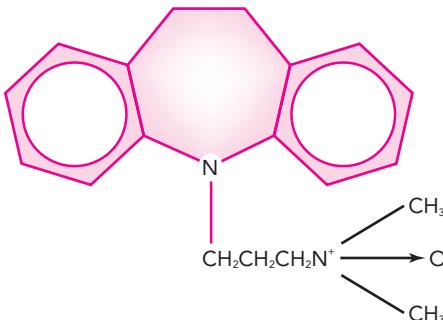


Figura 8-11. N-oxidación.

7. S-oxidación (figura 8-12). Algunos ejemplos son cimetidina, clorpromazina, tioridazina y omeprazol.

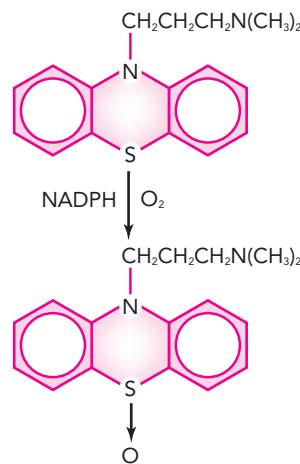


Figura 8-12. S-oxidación.

8. Desulfuración (figura 8-13). Un ejemplo es el tiopental.

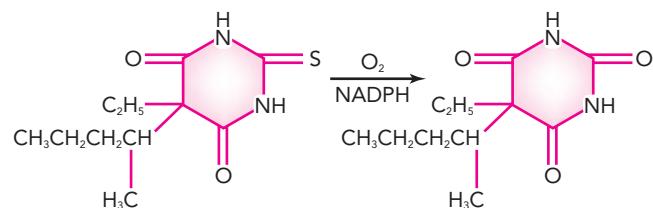


Figura 8-13. Desulfuración.

9. Desaminación (figura 8-14). Algunos ejemplos son diazepam y anfetamina.

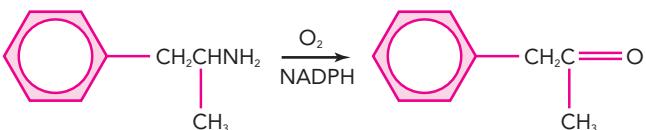
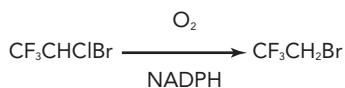


Figura 8-14. Desaminación.

- 10.** Deshalogenación. Un ejemplo es el tetracloruro de carbono.



b) Reducción.

- 1.** Azorreducción (figura 8-15). Algunos ejemplos son tartrazina y prontosil.

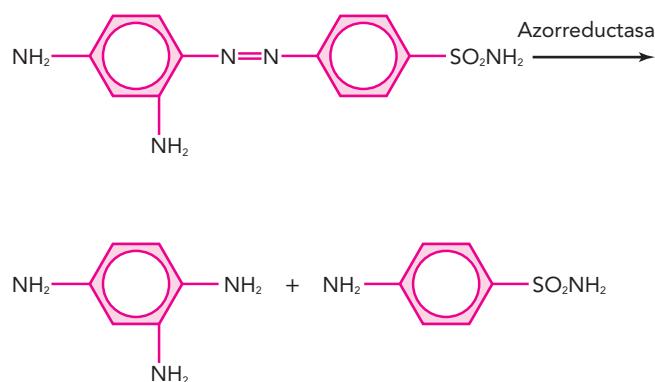


Figura 8-15. Azorreducción.

- 2.** Nitrorreducción (figura 8-16). Algunos ejemplos son clonazepam, cloranfenicol y nitrobenceno.

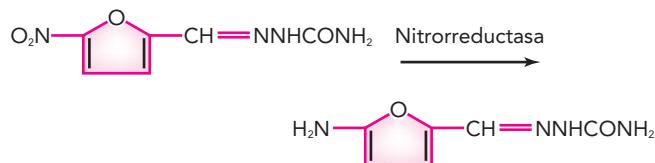


Figura 8-16. Nitrorreducción.

c) Hidrólisis.

- 1.** Ésteres (figura 8-17). Algunos ejemplos son procaína, aspirina, clofibrato, meperidina, enalapril y cocaína.

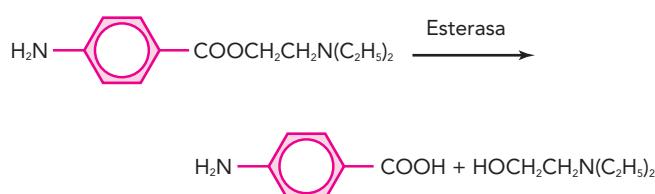


Figura 8-17. Ésteres.

- 2.** Amidas (figura 8-18). Algunos ejemplos son lidocaína, procainamida e indometacina.

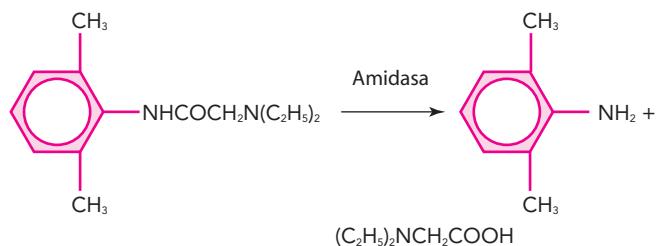


Figura 8-18. Amidas.

Reacciones químicas de conjugación Fase II

En las reacciones de Fase II se producen conversiones de sustancias polares producto de las reacciones de fase I. La presencia de un grupo polar en una molécula puede darle suficiente carácter hidrofílico para su rápida excreción.

Para la mayor parte de las sustancias polares, sin embargo, este carácter no es suficiente y requieren una reacción subsecuente a la de Fase I para aumentar su hidrosolubilidad, estas transformaciones son las que efectúan las reacciones de Fase II.

En las reacciones de conjugación, los productos metabólicos de la transformación de los xenobióticos en la Fase I (compuestos polares) son combinados con compuestos endógenos muy hidrosolubles (agentes conjugantes). Tales reacciones son catalizadas por transferasas o conjugasas.

El resultado es una sustancia con más carácter hidrofílico suficiente para conseguir una rápida excreción. Este sistema es el que utilizan habitualmente los organismos para la eliminación de sustancias lipofílicas, tanto xenobióticos como productos endógenos de degradación, como la bilirrubina, producto de degradación de las protoporfirinas o grupo hemo de la hemoglobina. Las sustancias endógenas con frecuencia están implicadas en dichas reacciones de conjugación son ácido glucurónico, sulfatos, glutatión y otros aminoácidos.

Tipos de transferasas de Fase II

- Glucuronosiltransferasas de UDP, UGT
- Sulfotransferasas, SULT
- S-transferasas de glutatión, GST
- N-acetiltransferasas, NAT
- Metiltransferasas, MT

1. Conjugación con el ácido glucurónico (figura 8-19). Algunos ejemplos son acetaminofén, morfina, oxazepam, lorazepam, sulfatiazol, digitoxina y digoxina.
2. Conjugación con sulfatos activos (figura 8-20). Algunos ejemplos son acetaminofén, esteroides, metildopa y cumarina.

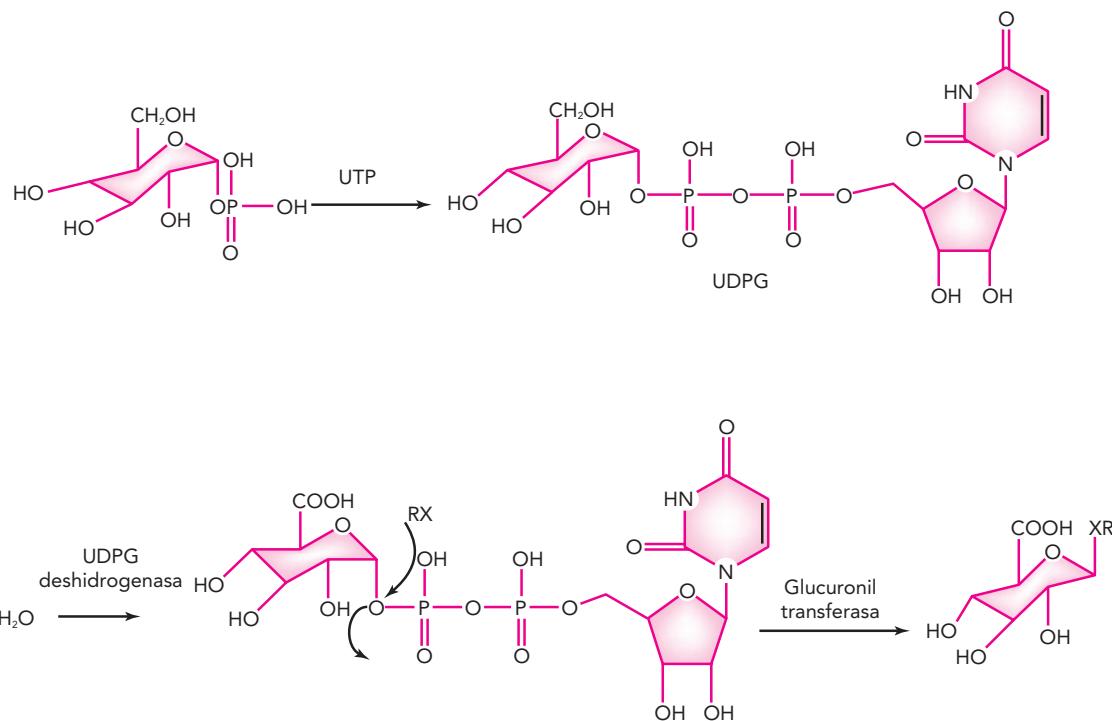


Figura 8-19. Conjugación con el ácido glucurónico.

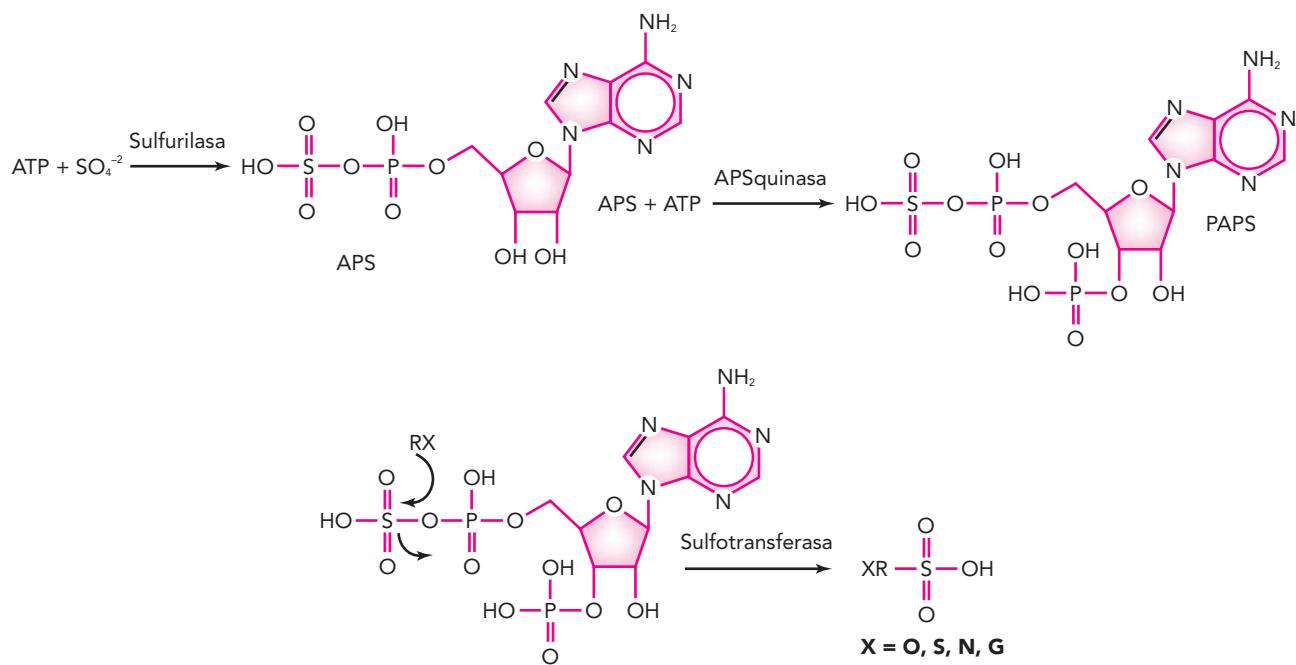


Figura 8-20. Conjugación con sulfatos activos.

3. Acetilación (figura 8-21). Algunos ejemplos son sulfonamidas, isoniazida, dapsona y clonazepam.

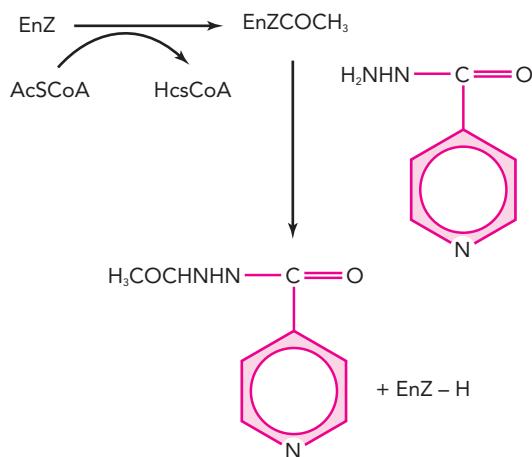


Figura 8-21. Acetilación.

4. Metilación (figura 8-22). Algunos ejemplos son dopamina, epinefrina, histamina y tiouracilo.

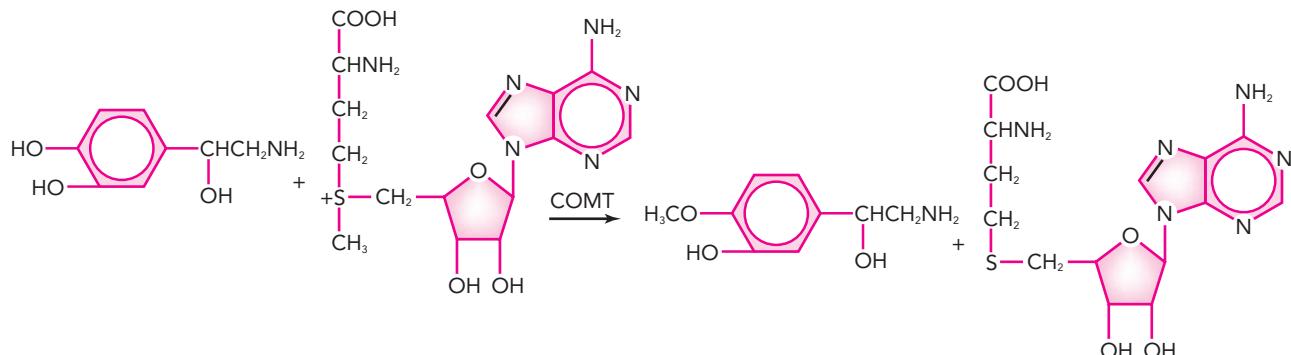


Figura 8-22. Metilación.

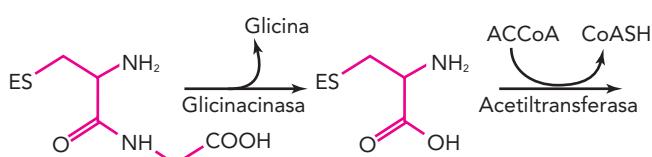
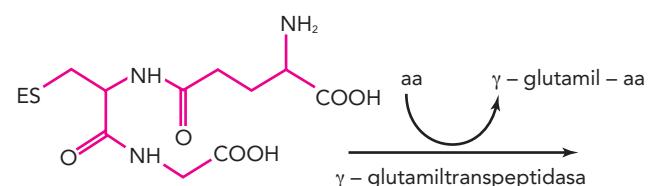
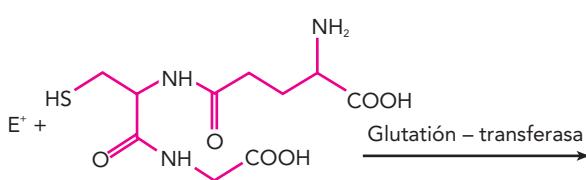


Figura 8-23. Conjugación con el glutatión.

5. Conjugación con el glutatión (figura 8-23). Algunos ejemplos son bromobenceno y ácido etacrínico.

6. Conjugación con la glicina o glutamida (figura 8-24). Algunos ejemplos son ácido salicílico, ácido benzoico, nicotina, ácido cólico, ácido cinámico.

Factores que modifican el metabolismo de los fármacos

Factores químicos

Posición de determinados grupos funcionales, por ejemplo, hidroxibenzaldehído.

Factores genéticos

- Diferencias genéticas dentro de la misma especie.
- Diferencias entre especies. Las enzimas encargadas de estas transformaciones se encuentran virtualmente en todo tipo de organismos: bacterias, levaduras, plantas y en todo el reino animal. Existen, sin embargo, amplias diferencias cualitativas y cuantitativas entre organismos,

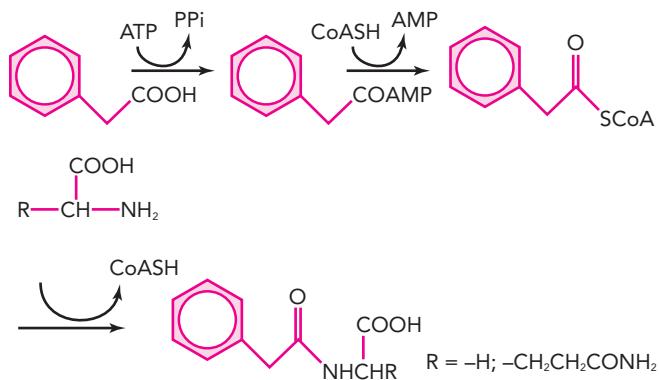


Figura 8-24. Conjugación con la glicina o glutamida.

por ejemplo, el gato carece de glucuroniltransferasa, el cobayo no forma mercapturatos, el perro no acetila y en la rata las anfetaminas sufren parahidroxilación, al contrario que en personas y conejos los cuales generan desaminación oxidativa de las anfetaminas.

Factores fisiológicos

Entre ellos se cuentan las siguientes:

- Edad: a mayor edad hay una reducción de la actividad de los CYP.⁸
- Nutrición: el consumo de los siguientes xenobióticos modifica el metabolismo:
 - ◊ Glutamato/aspartato
 - ◊ Vitaminas
 - ◊ Minerales
 - ◊ Isotiocianatos
 - ◊ Indoles
 - ◊ Capsaicina
 - ◊ Productos carbonados (formación de aminas heterocíclicas)
 - ◊ Terpenos
 - ◊ Etanol
 - ◊ BHT /BHA
 - ◊ Flavonas
- Dieta
- Tabaco
- Sexo
- Gestación
- Hormonas

Al incrementar el consumo de carbohidratos se disminuye el metabolismo, esto debido a que altas concentraciones de glucosa inhiben la síntesis de ácido aminolevulínico sintetasa, una enzima clave en la síntesis del grupo hemo.⁹ Lo mismo ocurre si se ingiere una mayor cantidad de ácidos grasos; si se incrementa el consumo de ácidos grasos se disminuye el metabolismo. Por el contrario, una dieta ele-

vada en proteínas incrementa el metabolismo de antipirina y teofilina en CYP1A2.¹⁰ Sin embargo, una baja ingesta proteica puede ocasionar una disminución en la eliminación de fármacos como fenazona (antiinflamatorio) y teofilina empleado como broncodilatador.⁹

El aditivo BHA (butilhidroxianisol) es soluble en grasas y no en agua. Resulta muy eficaz para las grasas de fritura, ya que no se descompone o evapora, como hace el BHT (butilhidroxitolueno), pasando al producto frito y protegiéndolo. Se utiliza para proteger las grasas utilizadas en repostería, fabricación de bizcochos, sopas deshidratadas, etc. No tiene acción mutagénica, pero es capaz de modular el efecto de ciertos carcinógenos sobre animales de experimentación, potenciando o inhibiendo su acción, en función del carcinógeno de que se trate. Esto puede estar relacionado con su actividad sobre los CYP.⁹

Factores farmacológicos

Se cuentan entre ellos los siguientes:

- Vía de administración
- Unión a proteínas plasmáticas
- pH urinario
- Inhibidores de la biotransformación
- Inductores de la biotransformación

Factores patológicos

Patologías hepáticas. En humanos con patologías hepáticas, como la cirrosis de origen colestásico o hepatocelular, los niveles de las enzimas CYP2E1 y CYP1A2 y las de las subfamilias 3A y 2C en el hígado están disminuidas entre 20-80%. Sin embargo, una disminución significativa en los niveles de CYP en el hígado humano está limitada a casos de falla hepática severa. Por otra parte, el CYP2E1 está aumentado tanto en modelos animales como en pacientes con esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, la que se asocia con frecuencia con la diabetes tipo 2 y obesidad.¹¹

El aumento del CYP2E1 encontrado en la esteatohepatitis no alcohólica es asociado a la característica de esta enzima de generar radicales libres, lo que sustentaría la hipótesis que el aumento de CYP2E1 sería uno de los factores que causaría lipoperoxidación de las membranas hepáticas, una de las posibles causas de la esteatohepatitis.¹²

Obesidad. En obesidad existe un aumento del volumen de distribución de fármacos como benzodiazepinas, difenihidantoína, verapamilo, lidocaína y, en menor medida, amionglucósidos, vancomicina, prednisolona y heparina. Los cambios en el volumen de distribución guardan relación con el Log P (coeficiente de partición liposoluble) del fármaco, aunque es posible que existan otros mecanismos que contribuyan a estos cambios (figura 8-25).⁹



Figura 8-25. Resumen didáctico de gran parte de los factores que modifican la velocidad de biotransformación de los fármacos.

Alteración de la velocidad de biotransformación en ciertas patologías

La actividad y la expresión de las diversas especies de CYP son profundamente alteradas en la enfermedad. Aunque la modulación de las diversas enzimas es especie-selectiva y difiere entre las diversas patologías, en general los niveles de CYP hepáticos están deprimidos, causando un potencial y documentado deterioro del efecto y, en algunos casos, el aumento de la toxicidad de ciertas drogas.¹³

Existe escaso conocimiento del efecto de las enfermedades sobre la actividad del CYP en seres humanos, a pesar de que existen numerosas evidencias que demuestran que el CYP se encuentra alterado en modelos animales de diabetes, hipertensión y obesidad.¹⁴ Este escaso conocimiento se debe, en parte, a que la expresión y actividad del CYP son moduladas por la especie, dieta, edad, estado hormonal y tratamiento con drogas, factores que dificultarían su estudio en humanos. Además del hecho que los estudios en animales no se pueden extrapolar a humanos, existen escasas sondas para estudiar *in vivo* y en forma específica las diferentes isoenzimas CYP.¹⁵

A pesar de que existen numerosas patologías en las que se describe una actividad CYP alterada, debido a lo extenso del tema en este documento sólo se abordan las de mayor interés clínico.

Función cardiovascular e hipertensión. El ácido araquídónico (AA), además de ser sustrato de las ciclooxigenasas y lipooxigenasas, es metabolizado por el CYP generando derivados hidroxilados y una serie de epóxidos denominados ácidos epoxieicosatrienoicos (EET).¹⁶ El AA es primariamente metabolizado en cerebro, pulmón, riñón y vasculatura periférica, principalmente el ácido 20-hidroxi-eicosate-

traenoico (20 HETE) y determinados EET, compuestos que desempeñan un papel crítico en la regulación de la función pulmonar, renal, cardiaca y el tono vascular. Además, existen evidencias que estos metabolitos del AA participan en el control del volumen o composición de los líquidos corporales y, de esta manera, están involucrados en la fisiopatología de la hipertensión arterial.¹⁷

Inflamación e infección. En animales de experimentación se ha demostrado que las enfermedades infecciosas o inflamatorias y aquellos agentes que estimulan células de la línea monocito/macrófago o sus productos (citocinas e interferones) causan profundos cambios en la expresión de los CYP en el hígado.¹⁸ Las citocinas pueden suprimir la expresión del CYP por diferentes mecanismos, por ejemplo, en el hígado de rata la mayoría de los CYP son suprimidos por un estímulo inflamatorio, a excepción de la subfamilia CYP4A, que es inducida.¹⁹ Este hecho es poco probable que ocurra en las personas, porque este efecto parece ser dependiente de los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPAR α), cuyos niveles son bajos en los humanos.²⁰

Hay numerosos estudios de enfermedades inflamatorias o infecciosas que disminuyen el metabolismo de drogas en humanos con importantes consecuencias clínicas.²¹ Se ha reportado que la depuración de teofilina (sustrato específico del CYP1A2) es disminuido por la influenza o las infecciones por adenovirus y que la administración de interferón alfa (INF α) a humanos, causa una disminución la depuración de eritromicina, sustrato del CYP3A4.^{18,22} Por otra parte, el metabolismo de otro sustrato de esta enzima *in vivo*, la quinina, también se ha encontrado disminuida en sujetos con malaria.¹⁸ La supresión de ciertas actividades CYP se ha observado en biopsias hepáticas de pacientes sometidos a tratamientos con INF α o INF β , donde además se encontró una disminución en la actividad microsomal para metabolizar 7-metoxicumarina y 7-etoxicumarina.¹⁹

Diabetes mellitus. En ratas con diabetes tipo 1 inducida químicamente por estreptozotocina (STZ), se ha encontrado un aumento de los niveles de varias enzimas CYP, las formas 1A2, 2A1, 2B1, 2E1 y la subfamilia 2C y 4A y, a su vez, una disminución de las enzimas 2A2, 2A11 y 2A13, trastornos que en su mayoría son revertidos por el tratamiento con insulina.²⁰

En diabetes, la regulación de la expresión hepática del CYP 2E1 y 4A1 ha sido lo más estudiado. Una serie de evidencias sugieren que en los roedores, la inducción del CYP2E1 y las enzimas de la subfamilia 4A es causada por factores como ayuno, diabetes y la ingesta de dietas ricas en grasa o en triacilgliceroles.¹⁴ En el caso del CYP2E1, se postula que la hipercetonemia sería el factor que induciría de forma más eficiente a esta enzima en el hígado y, por otra parte, el aumento en los niveles plasmáticos y tisulares de los ácidos grasos generados en la diabetes, serían los responsables de la inducción de las enzimas CYP4A, vía PPAR- α .²³ Estudios tanto con células animales, como humanas, sugieren que el aumento de glucagón induciría al CYP2E1, por tanto, la razón glucagón/insulina sérica podría ser el mayor regulador del CYP2E1 *in vivo*.²⁴

A pesar del sinnúmero de evidencias que existen sobre la inducción del CYP2E1 en roedores diabéticos, hay poca información del nivel hepático de esta enzima en humanos. En hígado de diabéticos tipo 1 y 2, la depuración de clorzoxazona (sustrato del CYP2E1 *in vivo*) es similar a los valores controles.¹⁴ Similares resultados se han encontrado con la depuración de teofilina y cafeína, sustratos del CYP1A2.²⁵ No hay mayores estudios sobre los efectos de la diabetes sobre las enzimas CYP que tienen importancia clínica, como son los CYP3A4, 2C y 2D6. Estos resultados se deben a los diversos elementos que estarían involucrados en la regulación del CYP, además, en los humanos aparecen una serie de factores adicionales, como la selección de controles, la severidad en diabetes y el que la mayoría de los pacientes están recibiendo algún tipo de tratamiento.

Glosario y abreviaturas

Bioactivación. Reacción de biotransformación en la que un fármaco da origen a metabolitos más reactivos y tóxicos.

Biotransformación. Conjunto de procesos celulares mediante los cuales los xenobióticos son modificados químicamente para facilitar su eliminación. Término equivalente a metabolismo de xenobióticos.

CYP450. Superfamilia de genes que codifican por enzimas denominados genéricamente citocromo P450 o, más simplemente, P450.

Detoxicificación. Cuando el resultado de la biotransformación de un xenobiótico resulta en un metabolito menos tóxico (y menos reactivo).

P450. Familia de enzimas codificada por los genes CYP, denominadas también citocromo P450. Se trata de un conjunto de hemoproteínas asociadas al citocromo P450, con actividad catalítica capaz de modificar químicamente a los xenobióticos.

Xenobiótico. Del término griego ξενος, “extraño”, “extranjero”. Se denomina a aquellos compuestos que son ajenos, extraños, al metabolismo celular. Compuestos que, en definitiva, interactúan con los seres vivos pero no forman parte de su metabolismo. Bajo esta denominación se incluyen productos químicos, fármacos y productos naturales.

Referencias

1. Hardman J., Limbird L. *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. McGraw-Hill, 10a. ed., pp.15-21. 2004.
2. Wang H., Tompkins L.M. New Insights into a Historically Overlooked Cytochrome P450 Isozyme. *Curr Drug Metab* 9:7; 598-610. 2008.
3. Miners J., Birkett D.J. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol*. Vol. 45, 525-538. 1998.
4. Katzung B.G. *Basic & Clinical Pharmacology*. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 9a. ed. pp. 51-63. 2004.
5. Orellana B.M., Guajardo T.V. Actividad del citocromo P450 y su alteración en diversas patologías. *Rev Med Chile* 132:85-94. 2004.
6. Marks B.D., Thompson D.V., Goosens T.A. *et al.* High-Throughout Screening Assays for the Assessment of CYP2C9*1, CYP2C9*2, and CYP2C9*3 Metabolism Using Fluorogenic Vivid® Substrates. *Journal of Biomolecular Screening*. Vol. 9: 5, 439-449. 2004.
7. Yasar U., Tybring G., Hidestrand M. *et al.* Role of CYP2C9 Polymorphism in losartan Oxidation. *Drug Metabolism and Disposition*. Vol. 29:7, 1051-1056. 2001.
8. Kinirons M.T. O'Mahony M.S. Drug Metabolism and Ageing. *Br J Clin Pharmacol*, 57:5 540. 2004.
9. Guengerich P. Influence of nutrients and other dietary materials on cytochrome P450 enzymes. *Am J Clin Nutr*;61(suppl):651S-8S. 1995.
10. Walter-Sack I., Klotz U. Influence of Diet and Nutritional Status on Drug Metabolism. *Clin Pharmacokinet* 31(1). 1996.
11. Niemela O., Parkkila S., Junoven R.O. *et al.* Cytochrome P450 2A6, 2E1, and 3a, and production of protein-aldehyde adducts in the liver of patients with alcoholic and non alcoholic liver diseases. *J Hepatol* 33: 893-901. 2000.
12. Weltman M.D., Farrell G.C., Hall P. *et al.* Hepatic cytochrome P4502E1 is increased in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 27: 128-33. 1998.
13. Cheng P., Morgan E. Hepatic cytochrome p450 regulation in disease states. *Current Drug Metabolism* 2: 165-83. 2001.

- 14.** Lucas D., Farez C., Bardou L.G. *et al.* Cytochrome p450 2E1 in diabetic and obese patients as assessed by chlorzoxazone hydroxylation. *Fundam Clin Pharmacol* 12: 553-8. 1998.
- 15.** Yuan R., Madani S., Wei X. *et al.* Evaluation of cytochrome p450 probe substrates commonly used by the pharmaceutical industry to study in vitro drug interactions. *Drug Metab Dispos* 30: 1311-9. 2002.
- 16.** Capdevila J., Harris R.C., Falck J.R. Microsomal cytochrome P450 and eicosanoid metabolism. *Cell Mol Life Sci* 59: 780-9. 2002.
- 17.** Pomposiello S.I., Carroll M.A., Falck J.R. *et al.* Epoxyeicosatrienoic acid-mediated renal vasodilatation to arachidonic acid is enhanced in SHR. *Hypertension* 37: 887-92. 2001.
- 18.** Mirghani R.A., Hellgren U., Westerberg P.A. *et al.* The roles of cytochrome P450 3A4 and 1A2 in the 3-hydroxylation of quinine in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 66:454-60. 1999.
- 19.** Okuno H., Takasu M., Kano H. *et al.* Depression of drug metabolizing activity in the human liver by interferon beta. *Hepatology* 17: 65-9. 1993.
- 20.** Shimojo N. Cytochrome P450 changes in rats with streptozocin induced diabetes. *Int J Biochem* 26: 1261-8. 1994.
- 21.** Morgan E.T. Regulation of cytochrome P450 by inflammatory mediators: Why and how? *Drug Metab Dispos* 29: 207-12. 2001.
- 22.** Kraemer M.J., Furukawa C.T., Koup J.R. *et al.* Altered theophylline clearance during an influenza B outbreak. *Pediatrics* 69:476-80. 1982.
- 23.** Kroetz D.L., Yook P., Costet P. *et al.* Peroxisome proliferator activated receptor alpha controls the hepatic CYP4A induction adaptive response to starvation and diabetes. *J Biol Chem* 273: 31581-9. 1998.
- 24.** Lieber C.S. Cytochrome P4502E1: its physiological and pathological role. *Physiol Rev* 77: 517-44. 1997.
- 25.** Korrapati M.R., Vestal R.E., Loi C.M. Theophylline metabolism in healthy non smokers and in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 57: 413-8. 1995.
- mation in pregnancy induced hypertension. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 87: 5893-7. 1990.
- Donahue B.S., Skottner-Lundin A., Morgan E.T. Growth hormone dependent and independent regulation of cytochrome P450 isozyme expression in streptozotocin diabetic rats. *Endocrinology* 128: 2065-76. 1991.
- Enriquez A., Leclercq I., Farrell G.C. *et al.* Altered expression of hepatic CYP2E1 and CYP4A in obese, diabetic ob/ob mice, and fa/fa Zucker rats. *Biochem Biophys Res Commun* 255:300-6. 1999.
- Friedman J.M., Halaas J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395: 763-70. 1998.
- Farrell G. Effects of disease on expression and regulation of CYPs. *Mol Aspects Med* 20: 55-70. 1999.
- Imig J.D. Eicosanoid regulation of the renal vasculature. *Am J Physiol Renal Physiol* 279: F965-F981. 2000.
- Sideras K., Ingle J., Ames M. *et al.* Coprescription of Tamoxifen and Medications That Inhibit CYP2D6, Volume 28, Number 16, June 2010.
- Laffer C.L., Laniado-Schwartzman M., Wang M.H. *et al.* Differential regulation of natriuresis by 20-hydroxyeicosatetraenoic acid in human salt sensitive versus salt resistant hypertension. *Circulation* 107: 574-8. 2003.
- Lasker J.M., Chen W.B., Wolf I. *et al.* Formation of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid, a vasoactive and natriuretic eicosanoid, in human kidney. Role of CYP 4F2 and CYP 4A11. *J Biol Chem* 275: 4118-26. 2000.
- Leclercq I.A., Field J., Enríquez A. *et al.* Constitutive and inducible expression of hepatic CYP2E1 in leptin-deficient ob/ob mice. *Biochem Biophys Res Commun* 268: 337-44. 2000.
- Lucas D., Ferrara R., González E. *et al.* Chlorzoxazone, a selective probe for phenotyping CYP2E1 in humans. *Pharmacogenetics* 9: 377-88. 1999.
- Maier K., Henderson L., Narayanan J. *et al.* Fluorescent HPLC assay for 20 HETE and other p450 metabolites of arachidonic acid. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279: H863-H871. 2000.
- Alavijeh M., Chishty M., Qaiser Z. *et al.* *Drug Metabolism and Pharmacokinetics, the Blood-Brain Barrier, and Central Nervous System Drug Discovery*. The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, Inc, Vol. 2, 554-571, October 2005.
- Palmer C.N., Hsu M.H., Griffin K.J. *et al.* Peroxisome proliferator activated receptor alpha expression in human liver. *Mol Pharmacol* 53:14-22. 1998.
- Parmentier J.H., Muthalif M.M., Nishimoto A.T. *et al.* 20-hydroxyeicosatetraenoic acid mediates angiotensin II-induced phospholipase D activation in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 37:623-32. 2001.
- Robertson G., Leclercq I., Farrell G.C. Non alcoholic steatosis and steatohepatitis II. Cytochrome P450 enzymes and oxidative stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281: 1135-9. 2001.
- Roman R. P450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rev* 82: 131-85. 2002.
- www.uv.es/agulloc/prob-metabolismo.doc

Bibliografía

- Barclay T.B., Peters J.M., Sewer M.B. *et al.* Modulation of cytochrome P450 gene expression in endotoxemic mice is tissue specific and peroxisome proliferator activated receptor alpha dependent. *J Pharmacol Exp Ther* 290: 1250-7. 1999.
- Catella F., Lawson J.A., Fitzgerald D.J. *et al.* Endogenous biosynthesis of arachidonic acid epoxides in humans: increased for-

Eliminación de fármacos

Juan Agustín Torres Vázquez • Cynthia Abbizai Lascón Castellanos

Contenido

- Introducción
- Metabolismo o biotransformación
- Excreción
- Eliminación

Introducción

La concentración activa del fármaco en el organismo humano disminuye como consecuencia de dos mecanismos fisiológicos: metabolismo y excreción. El metabolismo o biotransformación ocurre de manera preferente, aunque no exclusiva, en el hígado; intestino, placenta y pulmón también pueden participar en dicho proceso que tiene como objetivo la transformación enzimática de cualquier sustancia exógena en metabolitos hidrosolubles para facilitar su excreción renal. Los fármacos liposolubles, aunque se filtran por el riñón, son reabsorbitos y deben metabolizarse (principalmente en el hígado) a metabolitos más polares. Estos metabolitos, junto con los fármacos hidrosolubles, se excretan principalmente por el riñón y la bilis. La mayoría de los fármacos son eliminados, en mayor o menor proporción, por ambos mecanismos, pero mientras más liposoluble es un fármaco, más tiempo permanecerá en el organismo. Las características de eliminación de un fármaco son importantes en el momento de elegir el más adecuado en función de la duración del efecto y del número de tomas deseadas, así como para valorar los factores que pueden alterarlas.

La eliminación de un fármaco condiciona el tiempo que tarda en alcanzarse y en desaparecer su efecto cuando se administran dosis múltiples y, por tanto, el número de

tomas diarias que deben administrarse para evitar fluctuaciones excesivas de sus concentraciones plasmáticas.

Las diferencias en la eliminación son la causa principal de la variabilidad individual en la respuesta a un fármaco y condicionan la necesidad de ajustar la dosis de mantenimiento cuando hay factores que la alteren.

Se han identificado factores que determinan la eficiencia de un organismo para eliminar fármacos: la cantidad de fármaco que llega al órgano excretor en la unidad de tiempo, lo que depende del flujo sanguíneo y de la concentración del fármaco en sangre; la concentración del fármaco libre, es decir, el que no está unido a proteínas plasmáticas; y la actividad de los sistemas enzimáticos implicados en la biotransformación.

Metabolismo o biotransformación

La mayor parte de los fármacos se metabolizan en el organismo humano a metabolitos, que pueden ser activos o inactivos. La velocidad con que se metaboliza cada fármaco, la variedad de sus metabolitos y su concentración dependen del patrón metabólico genéticamente establecido de cada individuo y de la influencia de numerosos factores fisiológicos, iatrogénicos y patológicos que condicionan notables diferencias de unos individuos a otros. De hecho, las diferencias en el metabolismo de los fármacos es el factor

que más contribuye a que dosis iguales den lugar a niveles plasmáticos distintos en diferentes individuos.

Existen fármacos que no se metabolizan, como es el caso de la penicilina, que se excreta del organismo tal cual entra. Los antiinflamatorios no esteroidales (AINES) se excretan en 98% sin alteración y los salicilatos pueden sufrir algún grado de glucoronidación.

Excreción

Los fármacos se excretan, en orden decreciente de importancia, por vía urinaria, vía biliar-entérica, sudor, saliva, leche y epitelios descamados. La excreción tiene interés en este contexto pues se trata de uno de los mecanismos mediante los que se eliminan del organismo los fármacos y sus metabolitos (excreción renal y biliar) y también por la posibilidad de tratar enfermedades localizadas en dichos órganos de excreción. También permite valorar el riesgo que pudiera representar la excreción por la leche para el lactante y para estudiar la cinética de algunos fármacos mediante las determinaciones salivares de antiepilepticos, antipirina o teofilina.

Excreción renal

Es la vía más importante de excreción de los fármacos, es particularmente relevante cuando se eliminan de forma exclusiva o preferente por esta vía, en forma inalterada o como metabolitos activos. Por el contrario, es poco importante en los fármacos que se eliminan sobre todo por metabolismo, aun cuando una parte sustancial de sus metabolitos inactivos se eliminen por el riñón.

La cantidad final de un fármaco que se excreta por la orina es la resultante de la filtración glomerular y de la secreción tubular, menos la reabsorción tubular, donde diversos elementos que conforman a la nefrona participan para llevar a cabo dicho proceso (figura 9-1).

La filtración glomerular es un proceso unidireccional que depende en forma directa de la fracción libre de la droga. Toda sustancia que llegue al glomérulo será filtrada, siempre y cuando el tamaño molecular no sea demasiado grande, o bien, que la fracción de la sustancia que llegue al glomérulo no pueda ser filtrada debido a su unión a las proteínas, porque de esta forma tiene un tamaño molecular mayor. Se produce en los capilares del glomérulo renal, que poseen abundantes poros intercelulares por donde pasan todas las moléculas, excepto las de gran tamaño y las unidas a las proteínas plasmáticas. Como consecuencia, la filtración aumenta cuando disminuye la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas.

La secreción tubular puede ser activa o pasiva: requiere de sistemas transportadores saturables y depende del flujo plasmático renal. El transporte activo utiliza proteínas transportadoras de sustancias endógenas. Hay un sistema de transporte activo para aniones orgánicos que pueden

Estructura de una nefrona

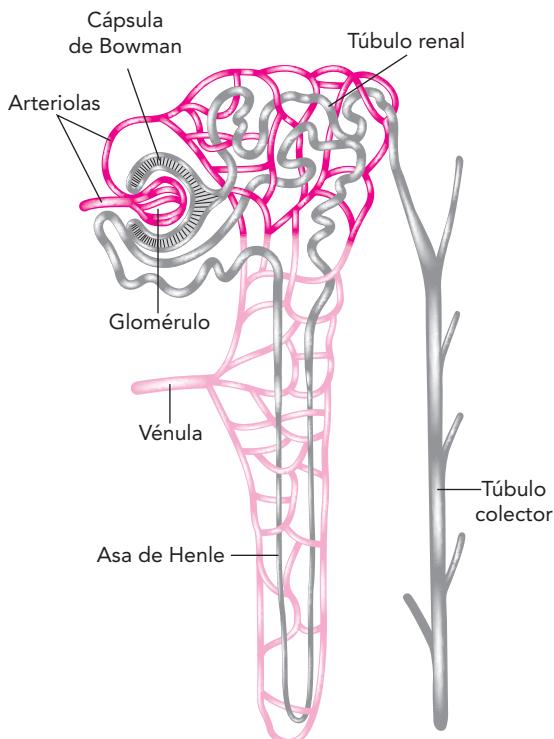


Figura 9-1. Estructura de la nefrona.

competir entre sí y otro para cationes orgánicos que también compiten entre sí. La secreción pasiva se realiza en la parte más proximal del túbulo renal a favor de un gradiente de concentración.

La reabsorción tubular está influída por el pH urinario, ya que las moléculas no ionizadas son liposolubles. Si la sustancia es liposoluble, será reabsorbida en el túbulo proximal prácticamente en 100%; sólo aquellas sustancias ionizadas e hidrosolubles no serán reabsorbidas y, por tanto, serán excretadas. Se produce principalmente por difusión pasiva cuando la reabsorción de agua en el túbulo proximal aumenta la concentración de fármaco en su luz, invirtiendo el gradiente de concentración. La reabsorción pasiva depende de la liposolubilidad del fármaco y, por tanto, del pH de la orina que condiciona el grado de ionización. La alcalinización de la orina aumenta la eliminación de ácidos débiles, como barbitúricos o salicilatos, mientras que la orina ácida favorece la eliminación de bases débiles. La relación entre concentración urinaria (C_u) y plasmática (C_p) puede deducirse de la fórmula de Henderson-Hasselbach a partir del pH plasmático (pH_p) y urinario (pH_u) y del pK_a del fármaco.

Para ácidos:

$$C_u/C_p = \frac{1 + 10^{(pH_u - pK_a)}}{1 + 10^{(pH_p - pK_a)}}$$

Para bases:

$$\frac{C_u}{C_p} = \frac{1 + 10^{(pK_a - pH_u)}}{1 + 10^{(pK_a - pH_p)}}$$

La reabsorción tubular puede llevarse a cabo también por transporte activo, ya que los mecanismos de transporte son bidireccionales. Por ejemplo, en el caso del ácido úrico, su secreción activa es inhibida por los salicilatos a dosis bajas, mientras que su reabsorción activa es inhibida por los salicilatos a dosis altas.

Excreción biliar e intestinal: circulación enterohepática

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

- a) Sustancias con elevado peso molecular (al menos de 325 ± 50). La conjugación hepática, al añadir radicales, eleva el peso molecular y facilita la excreción biliar.
- b) Sustancias con grupos polares, tanto aniones como cationes, que pueden ser del fármaco (principalmente, amonio cuaternario) o de los radicales suministrados por el metabolismo (glucuronatos o sulfatos).
- c) Compuestos no ionizables con una simetría de grupos lipófilos e hidrófilos que favorece la secreción biliar (p. ej., digitoxina, digoxina y algunas hormonas).
- d) Algunos compuestos organometálicos.

La excreción biliar de algunos fármacos, como ampicilina y rifampicina, puede ser útil en infecciones del tracto biliar, en tanto que la de digoxina y oxazepam compensa en parte la disminución de la excreción renal en enfermos renales.

Excreción intestinal

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

Circulación enterohepática. Los fármacos eliminados a la luz intestinal en forma activa a través de la bilis o del epitelio intestinal pueden reabsorberse de manera pasiva en el intestino a favor de un gradiente de concentración.

También los metabolitos pueden contribuir a esta reabsorción de fármaco mediante la acción de la flora intestinal. Por ejemplo, ciertas bacterias poseen glucuronidasas que liberan el fármaco original de su conjugado con ácido glucurónico. Estos procesos dan origen a una circulación enterohepática en que parte del fármaco que pasa a la luz

intestinal es reabsorbido, lo que retrasa la caída de las concentraciones plasmáticas y prolonga la duración del efecto. En caso de intoxicación puede acelerarse la eliminación de los fármacos con circulación enterohepática administrando carbón activado por vía oral, con el fin de atrapar en la luz intestinal el fármaco que pase a ella con la bilis o desde la sangre y eliminarlo con las heces.

Otras vías de excreción

- La eliminación a través de la **piel** es de poca importancia en términos cualitativos; este tipo depende de la mayor o menor solubilidad de los agentes. La eliminación por el sudor de agentes tóxicos como yodo, bromo, ácido benzoico, plomo, arsénico, mercurio y alcohol es conocida desde hace muchos años; esta vía tiene importancia en el caso de dermatosis.
- La excreción a través de **glándulas mamarias** es mínima y no reviste gran interés *per se*, pero su importancia clínica radica en el hecho de que los tóxicos absorbidos por el organismo materno podrán pasar de madre a hijo, la leche puede hacer que los fármacos lleguen al lactante y originen reacciones idiosincráticas y tóxicas. Los fármacos pasan a la leche sobre todo por difusión pasiva, por lo cual el cociente leche/plasma será tanto mayor cuanto mayor sea su liposolubilidad y menor sea su grado de ionización y unión a proteínas plasmáticas.

Este hecho, más el paso de varias sustancias a través de la barrera placentaria, lleva a algunos países a adoptar una legislación rígida que impide el trabajo de mujeres expuestas a agentes químicos.

Los agentes tóxicos pasan a la leche por difusión simple y, dado que el medio es rico en lípidos, facilita la concentración de estos agentes. Dado que el pH de la leche es ligeramente más ácido (6.5) que el de la sangre materna (7.4), el cociente leche/plasma es mayor para los fármacos básicos, similar para los neutros y menor para los ácidos, por lo que tienden a concentrarse en la leche. Así ocurre, por ejemplo, con los insecticidas organoclorados, bifenilos policlorados y bifenilos polibromados, metilmercurio, plomo y tetraclorodibenzo-p-dioxinas.

La concentración en la leche depende también de la unión del fármaco a las proteínas y lípidos de la leche, y algunos fármacos pasan a la leche también mediante transporte activo.

Los compuestos polares que tienen una vida media biológica corta merecen atención, incluso aunque son eliminados por la leche en pequeñas concentraciones, pues la continua exposición de la madre propicia la absorción del agente por el hijo en cantidades peligrosas.

- La **excreción salival** es poco importante desde el punto de vista cuantitativo y, además, la mayor parte del fármaco excretado por la saliva pasa al tubo digestivo,

desde donde puede reabsorberse de nuevo. Los fármacos pasan a la saliva principalmente mediante difusión pasiva, por lo que la concentración salival es similar a la concentración libre del fármaco en el plasma. Este hecho permite valorar de una forma incruenta la velocidad de eliminación de fármacos como la antipirina o la cafeína, que sirven para valorar la función hepática. También permite monitorizar en forma indirecta las concentraciones libres de algunos fármacos, como fenitoína, carbamazepina o teofilina.

No obstante, debe considerarse que algunos fármacos pasan a la saliva por transporte activo, en los que la concentración salival es mayor que la plasmática (p. ej., litio) y otros cuyo paso a la saliva depende críticamente del pH salival (p. ej., fenobarbital). Además, la concentración salival de los fármacos puede variar con el flujo salival, el volumen de saliva obtenido, el momento de obtención de las muestras y el método utilizado para obtener la muestra de saliva.

- **Eliminación pulmonar.** Algunas sustancias químicas tienen la suficiente presión de vapor a la temperatura del cuerpo como para que cantidades significativas de ellas puedan ser eliminadas en el aire exhalado. Ese no es el único factor que influye en el grado de eliminación por esta vía, sino que también está influido por fenómenos de transporte a través de las membranas y por la ventilación pulmonar, ya que las moléculas de los compuestos orgánicos que abandonan los alvéolos respiratorios en el aire exhalado han tenido que pasar desde la sangre venosa al aire, atravesando la membrana alveolo-capilar. Dicho fenómeno de transferencia tiene lugar por el mismo mecanismo que la absorción de tóxicos y está gobernado por las mismas variables.

En general, cabe afirmar que la velocidad de eliminación de los tóxicos gaseosos depende básicamente del coeficiente de solubilidad sangre/aire que posean. Así, cuando el valor de este coeficiente es bajo (cuando la sustancia es poco lipofílica) los tóxicos se eliminan con rapidez, mientras que cuando el coeficiente de solubilidad sangre/aire es alto la eliminación pulmonar es lenta.

La eliminación pulmonar disminuye al aumentar la reactividad de los compuestos, de modo que compuestos muy reactivos tienen porcentajes de eliminación mínimos, mientras que en compuestos que podrían considerarse como inertes, el porcentaje de eliminación del tóxico por esta vía supera el 90%. Lo anterior sucede con hidrocarburos alifáticos, monóxido de carbono y algunos compuestos metálicos volátiles como el níquel tetracarbonilo.

Por otra parte, durante el metabolismo de ciertas sustancias se pueden formar productos sencillos como el dióxido de carbono que es posible sea eliminado por esta vía; sin embargo esto no es frecuente, ya que durante el metabolismo a menudo se forman productos

más polares y que, por tanto, son más fáciles de eliminar vía la orina o la bilis.

- La eliminación por **diálisis peritoneal** y hemodiálisis es importante para ajustar la dosis de algunos fármacos en los enfermos renales sometidos a diálisis, así como para acelerar la eliminación de algunos fármacos en caso de intoxicación.

Eliminación

Cinética de eliminación

La cinética de eliminación cuantifica la velocidad con que los fármacos se eliminan del organismo. La cinética de eliminación se expresa mediante dos constantes farmacocinéticas: la depuración y la constante de eliminación.

Constante de eliminación

La constante de eliminación (K_e) indica la probabilidad de que una molécula de un fármaco se elimine del organismo de una forma global, es decir, incluyendo los distintos mecanismos, como metabolismo, excreción renal o excreción biliar. Por ejemplo, una K_e de 0,02 h⁻¹ indica que aproximadamente 2% de las moléculas de un fármaco se eliminan en una hora, mientras que si la constante de eliminación es de 0,20 h⁻¹ indica que en ese periodo se elimina un 20%. La semivida de eliminación ($t_{1/2e}$) es el tiempo que tarda la concentración plasmática de un fármaco en reducirse a la mitad y es la inversa de la constante de eliminación:

$$t_{1/2e} = 0.693/K_e$$

Los factores que pueden afectar a la $t_{1/2e}$ son los siguientes:

- Edad. Los recién nacidos tienen disminuida la función renal y el metabolismo, por lo que la semivida es mayor.
- Cambios en el pH urinario.
- Insuficiencia renal, pues aumenta la $t_{1/2e}$.
- Interacciones farmacológicas, como competencia por el transporte en la secreción tubular, desplazamiento de unión a proteínas plasmáticas, estimulación o inhibición enzimática
- Por lo general la $t_{1/2e}$ es independiente de la dosis, ya que la eliminación sigue cinéticas de orden 1.

Tipos de cinética de eliminación

La cinética de eliminación puede ser de orden 1 y de orden 0.

- a) **Cinética de eliminación de orden 1** (o de primer orden). La velocidad de eliminación (o disminución de la concentración plasmática por unidad de tiempo) es mayor cuando las concentraciones plasmáticas son altas que cuando son bajas (figura 9-2).

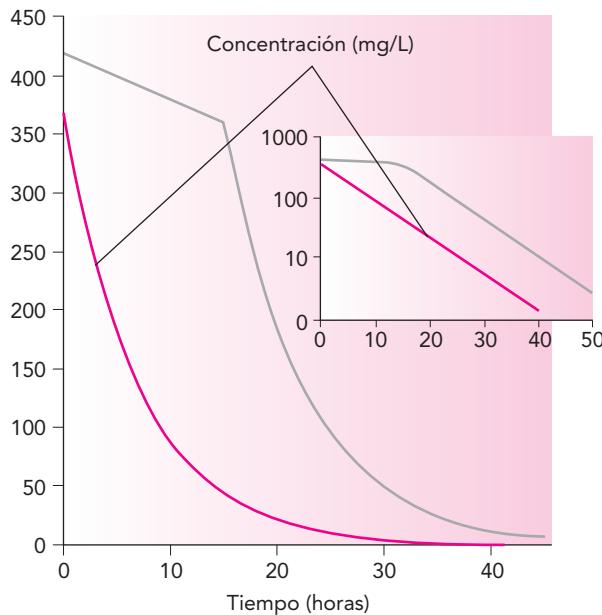


Figura 9-2. Cinética de eliminación de orden 1.

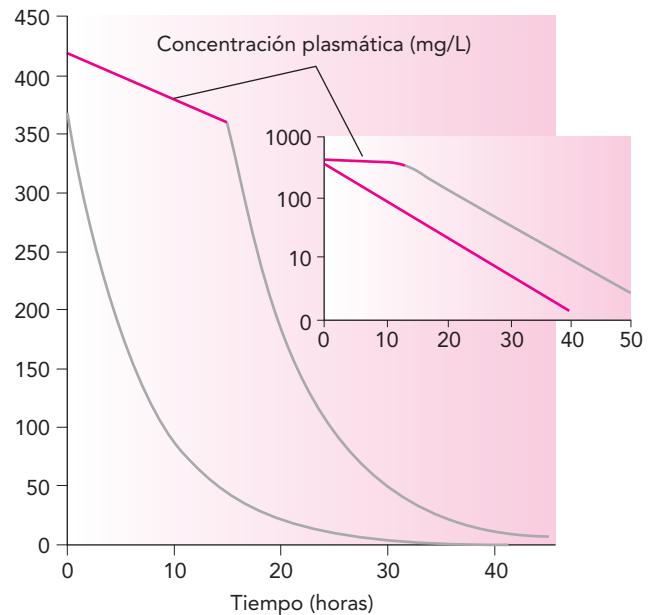


Figura 9-3. Cinética de eliminación de orden 0.

- b)** Dado que las moléculas del fármaco que se encuentran en el organismo están en solución (y, por tanto, disponibles para la eliminación), la mayor parte de los mecanismos de eliminación (como la difusión pasiva, la filtración y el metabolismo, y la secreción activa, cuando no está saturada) son de orden 1.

En esta cinética, el descenso de las concentraciones plasmáticas es exponencial en una representación numérica y rectilínea en una representación semilogarítmica, siendo la constante de eliminación la pendiente de dicha recta:

$$C_p = C_{p0}^0 \cdot e^{-K_e \cdot t}$$

Y la constante de eliminación puede calcularse a partir de dos concentraciones plasmáticas cualesquiera:

$$K_e = \frac{\ln C_{p2} - \ln C_{p1}}{t_2 - t_1}$$

- c) Cinética de eliminación de orden 0.** El número de moléculas que se elimina por unidad de tiempo permanece constante. Esta cinética se observa cuando el mecanismo de eliminación, sea por metabolismo o por excreción renal, es saturable y las concentraciones plasmáticas alcanzan valores que saturan estos mecanismos (figura 9-3). En la cinética de orden 0 el descenso de los niveles plasmáticos es lineal en una representación numérica y se mantiene hasta que la concentración plasmática del fármaco descienda por debajo de la de saturación, en cuyo momento pasará a ser de orden 1.

En este tipo de cinética mixta, denominada de Michaelis-Menten, que se comenta con más detalle en el capítulo siguiente, el descenso de las concentraciones plasmáticas con el tiempo depende de la dosis máxima del proceso (D_{\max}) y de la constante de metabolismo o concentración para la que el proceso se encuentra saturado en el 50% (K_m):

$$-\frac{dC_p}{dt} = \frac{D_{\max} \cdot C_p}{K_m + C_p}$$

Depuración

La depuración (Cl) de un fármaco por un órgano es un parámetro farmacocinético descriptivo y consiste en el análisis de la capacidad de ese órgano para eliminarlo. Se refiere al volumen de plasma que es procesado, por unidad de tiempo, para eliminar un determinado fármaco. La cantidad de fármaco eliminado es proporcional a su concentración sanguínea. Si la depuración es muy alta significa que la capacidad de eliminación del órgano es enorme; si es muy bajo, implica que el órgano no tiene mucha capacidad de eliminar el fármaco, de modo que éste se mantiene por más tiempo en el organismo, tanto en sangre como en tejidos. Si el fármaco llega a los tejidos, esto influirá en la cantidad de fármaco que existe en el volumen procesado por unidad de tiempo: si hay poco fármaco en ese volumen podría alterarse la velocidad con que se excreta, porque aunque tenga una capacidad metabólica muy grande, es factible que el fármaco se quede en el organismo. Se expresa mediante el número de mililitros de plasma que el órgano depura (es decir, de los que elimina totalmente el fármaco) en la unidad de tiempo.

No se puede estimar que a mayor depuración menor duración y a menor depuración mayor duración del fármaco en el organismo, motivo por el que se debe introducir el concepto de volumen de distribución (V_d) para compensar los cambios en la concentración plasmática. La depuración relaciona el volumen de distribución con la duración media del fármaco en el organismo; la concentración plasmática de un fármaco es el reflejo del volumen de distribución que éste posee:

$$\text{Depuración} = \frac{0,693 \times V_d}{t_{1/2}}$$

Sin embargo, si se considera que un órgano es capaz de manejar un volumen fijo de plasma, el porcentaje de fármaco que es eliminado a través del tiempo es siempre constante.

Habitualmente no es posible calcular la depuración de cada uno de los órganos que contribuyen a eliminar el fármaco del organismo, por lo que es más práctico estimar la depuración corporal total (Cl) a partir de la dosis absorbida ($D \cdot f$) y del área bajo la curva (AUC) de concentraciones plasmáticas, aquí se presenta la fórmula:

$$Cl = \frac{D \cdot f}{AUC}$$

La depuración es una constante no compartimental, es decir, independiente del comportamiento monocompartimental, bicompartimental o tricompartimental del fármaco.

Depuración hepática (CIH). Depende del flujo sanguíneo hepático (Q_H), de la fracción libre del fármaco en sangre (F_{ls}) y de la capacidad metabólica del hepatocito o depuración intrínseca (Cl_i).

$$Cl_H = \frac{Q_H \cdot F_{ls} \cdot Cl_i}{Q_H + (F_{ls} \cdot Cl_i)}$$

Depuración renal (Cl_R). Se calcula a partir de la orina recogida durante un periodo mayor de cinco semividas de eliminación del fármaco al dividir la cantidad de fármaco eliminada por la orina (concentración del fármaco en la orina [C_u] por el volumen de orina [V_u]) entre la concentración plasmática media durante ese periodo (C_p) multiplicada por el tiempo durante el cual se ha recogido la orina (t):

A su vez, la concentración plasmática media durante ese periodo se calcula mediante dividir el AUC entre el tiempo de recogida de la orina, por lo que:

$$Cl_R = \frac{C_u \cdot V_u}{C_p \cdot t}$$

Cantidad filtrada más la cantidad segregada, menos la cantidad reabsorbida. La cantidad filtrada depende de la unión a proteínas, pero la secreción tubular activa no.

Al igual que en la depuración hepática, los fármacos con una alta fracción de extracción renal son relativamente insensibles a los cambios en la unión a las proteínas plasmáticas, es decir, tienen eliminación no restrictiva, mientras que los que se eliminan sólo mediante filtración dependen de la mayor o menor unión a las proteínas del plasma, es decir, tienen elimi-

nación restrictiva. En este caso, puede calcularse la depuración renal del fármaco libre con la siguiente fórmula:

$$Cl_R \text{ libre} = \frac{C_u \cdot V_u}{AUC \text{ libre}}$$

Relación entre constante de eliminación

Depuración y volumen de distribución

La velocidad de eliminación de un fármaco depende de la capacidad excretora de los órganos de excreción y de la concentración en el plasma que accede a estos órganos. A su vez, para una misma cantidad de fármaco en el organismo, la concentración plasmática depende del volumen aparente de distribución. Por ello, la constante de eliminación (K_e) puede considerarse la resultante secundaria de dos procesos primarios: la capacidad de eliminación del organismo (expresada por la depuración [Cl]) y la distribución del fármaco, expresada por su volumen aparente de distribución (V_d):

$$K_e = Cl/V_d$$

Así, la constante de eliminación de un fármaco aumenta con la depuración y disminuye con el volumen de distribución, sucediendo lo contrario con la semivida de eliminación.

La depuración no depende de la constante de eliminación y del volumen de distribución, sino que es la constante de eliminación, la que depende de la depuración y del volumen de distribución.

Factores que alteran la eliminación

Existen factores ambientales, iatrogénicos y patológicos que influyen en la eliminación de los fármacos. Los factores que reducen la función renal o hepática, sea por inmadurez, involución, enfermedad o interacciones, reducen la depuración de los fármacos y, por ello, se alcanzan niveles estables más altos que pueden ser tóxicos. Para evitarlo deben utilizarse dosis de mantenimiento menores o intervalos de administración más prolongados. La influencia de estos factores sobre la constante de eliminación depende de que afecten o no en forma simultánea el volumen de distribución: si no lo alteran, la reducción de la depuración se acompaña de una disminución proporcional de la constante de eliminación, en tanto que si alteran el volumen de distribución, los cambios en la semivida de eliminación serán la resultante de los cambios en la depuración y en el volumen de distribución.

Una reducción en la unión a proteínas repercute en la depuración de un fármaco y, por tanto, en sus concentraciones plasmáticas, según sus características de distribución y eliminación:

- a) Consecuencias sobre la depuración y la concentración plasmática total.** No cambian si la fracción de extracción es alta (eliminación no restrictiva). Cuando es baja, aumenta la depuración y disminuye la concentración total del fármaco en plasma (eliminación restrictiva).
- b) Consecuencias sobre la depuración libre, la concentración plasmática libre y los efectos.** Sólo son relevantes cuando el fármaco se une con fuerza a las proteínas plasmáticas (> 80%) y tiene un volumen de distribución pequeño (< 0,15 l/kg), ya que cuando es grande (> 1,5 l/kg), los cambios en la unión a las proteínas plasmáticas influyen poco en su concentración tisular. En los fármacos con baja fracción de extracción se observa un efecto mayor tras dosis únicas, mientras que en los fármacos con una alta fracción de extracción es evidente un efecto mayor tras la administración de dosis múltiples por vía intravenosa. Cuando se administran dosis múltiples de un fármaco con baja fracción de extracción (como fenitoína, tolbutamida o warfarina), la disminución de la unión a las proteínas plasmáticas produce un aumento inicial de la concentración libre (lo que puede originar efectos secundarios transitorios), que vuelve a su valor basal en el nuevo equilibrio, por lo que no es preciso reducir la dosis de mantenimiento.

Sin embargo, cuando el factor que reduce la unión a proteínas de un fármaco con baja fracción de extracción inhibe al mismo tiempo su metabo-

lismo (p. ej., en la interacción del valproato o la fenilbutazona con la fenitoína o la warfarina), se produce un aumento estable de la concentración libre similar a la de los fármacos con eliminación no restrictiva que puede producir toxicidad. Asimismo, una disminución en la unión a las proteínas plasmáticas puede aumentar el volumen de distribución y, por tanto, reducir la constante de eliminación, aunque no haya cambios en la depuración del fármaco.

Bibliografía

- Armijo J.A. *Farmacología humana*. 5a. ed. Ed. Elsevier Masson. Santander, pp. 64-71. 2008.
- Armijo J.A. Principios de farmacocinética clínica. En: Flórez J., Martínez Lage J.M. (eds.) *Neurofarmacología fundamental y clínica*. Pamplona: EUNSA, 63-108. 1983.
- Fernández Sánchez E. *Biofarmacia*. Ed. El Manual Moderno. Segunda edición.
- Jaramillo Juárez F. *Toxicología básica*. Textos universitarios, Ciencias biomédicas. 2006.
- Katzung B.G. *Basic & Clinical Pharmacology*. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 9a. ed. pp. 51-63. 2004.
- Kinirons M.T., O'Mahony M.S. Drug Metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol*. 57:5 540. 2004.
- Maya J. *Farmacocinética: eliminación*. Medwave Jun;7(5):e3450 doi: 10.5867/medwave.2007.05.3450. 2007.
- Mendoza Patiño N. *Farmacología médica*. Ed. Médica Panamericana. 2008.
- Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. et al. *Rang y Dale. Pharmacology*. 6a. ed. Elsevier. 2008.

Farmacocinética clínica

**Abel Hernández Chávez • Guadalupe Díaz Vega
César Ricardo Cortés Álvarez • Ricardo Alonso Llamas Velázquez**

Contenido

- Introducción
- Objetivos de la farmacocinética clínica
- Monitorización de fármacos en la práctica clínica

- Factores fisiopatológicos y clínicos que modifican la farmacocinética

Introducción

La farmacocinética clínica constituye una ciencia de carácter multidisciplinario y de un gran interés sanitario, cuyo principal objetivo en la práctica asistencial es la individualización posológica u optimización de los tratamientos farmacológicos, a fin de alcanzar la máxima eficacia terapéutica con la mínima incidencia de efectos adversos. Los fármacos por lo general se utilizan partiendo de criterios preestablecidos y ayudándose de la estrategia de “acuerdo-error”. Ese enfoque empírico basado en la respuesta clínica o bioquímica en relación con la presencia del fármaco (como puede ser la mejoría de una infección o el control de la glucemia con insulina en un paciente diabético), no es posible de realizar en todos los casos, de modo que en ocasiones es necesario implementar métodos alternativos aplicados a la situación individual de cada paciente.

Uno de tales métodos es la farmacocinética clínica que emergió como una nueva disciplina a finales del decenio de 1960-1969, misma que ofrece una importante proyección clínica para el farmacéutico de hospital con una sólida base científica. Según G. Levy, considerado su fundador, es: “una disciplina de las ciencias de la salud que se ocupa de la aplicación de la farmacocinética al control terapéutico individualizado”.

Así, comprende el conjunto de acciones que abarca el uso de concentraciones plasmáticas de fármaco y/o metabolito, principios farmacocinéticos y farmacodinámicos, así como la situación clínica del paciente, a fin de optimizar la terapia medicamentosa en un paciente individual. Con base en esta descripción, cabe puntualizar que el primer objetivo de la farmacocinética clínica es la individualización de la dosis en el paciente, con el objetivo de obtener el mayor beneficio del tratamiento farmacoterapéutico instaurado. Para algunos pacientes, la individualización persigue, de manera fundamental, minimizar la probabilidad de toxicidad; sin embargo, para la mayoría de los pacientes, de lo que se trata es de incrementar la probabilidad de conseguir los efectos terapéuticos deseados.

Con el objetivo general de mejorar la terapia en pacientes concretos mediante el uso de criterios farmacocinéticos, las funciones de la farmacocinética clínica son diversas. La primera de ellas es el diseño inicial de la posología en pacientes concretos y en función de diversos parámetros como información sobre el perfil cinético del fármaco, objetivo terapéutico perseguido, proceso patológico tratado y variables demográficas, fisiopatológicas y clínicas del paciente.

El conocimiento de la farmacocinética en distintos tipos de pacientes es, pues, un requisito importante y, por ello, en esta función de la farmacocinética clínica adquiere

cada vez mayor importancia la farmacocinética poblacional, que estudia la variabilidad intraindividual e interindividual de los parámetros farmacocinéticos básicos, así como la influencia sobre los mismos de diversas covariables fisiopatológicas o clínicas en poblaciones definidas de pacientes.

La segunda función de la farmacocinética clínica corresponde al control o reajuste de la posología, cuando sea necesario, con el objetivo de individualizar la terapia, es decir, adaptarla a las necesidades de cada paciente. Para lograr esto, una opción es recurrir al control de las concentraciones séricas del fármaco en el propio paciente (monitorización de concentraciones de fármacos) o bien, a otras medidas directas o indirectas de la respuesta, como se muestra en la figura 10-1. La importancia relativa de estas dos posibilidades depende del propio fármaco, de cómo pueden ser cuantificados sus efectos, y de que exista o no una relación evidente entre concentraciones y efectos.

Otras funciones no tan conocidas, aunque no menos importantes, que se encuadran dentro de la farmacocinética clínica son las siguientes:

- Detección diagnóstica, con criterios farmacocinéticos, de respuestas anómalas que pueden obedecer a diferentes causas: incumplimiento, problemas de biodisponibilidad, errores de medicación, interacciones, cinética inusual o efectos farmacogenéticos.
- Consulta y asesoramiento en situaciones especiales, por ejemplo, intoxicaciones medicamentosas o empleo de técnicas de eliminación forzada.
- Análisis retrospectivo de errores terapéuticos o tratamientos inadecuados. Si en la práctica terapéutica se obvia el principio de la individualización posológica en función de las características fisiopatológicas del paciente, es factible provocar intoxicaciones o fracasos terapéuticos innecesarios. El farmacéutico clínico, como profesional sanitario que promueve el uso efectivo y seguro de los medicamentos, consciente de los posibles problemas terapéuticos, ha incorporado la farmacocinética clínica en sus actividades asistenciales como una práctica rutinaria.

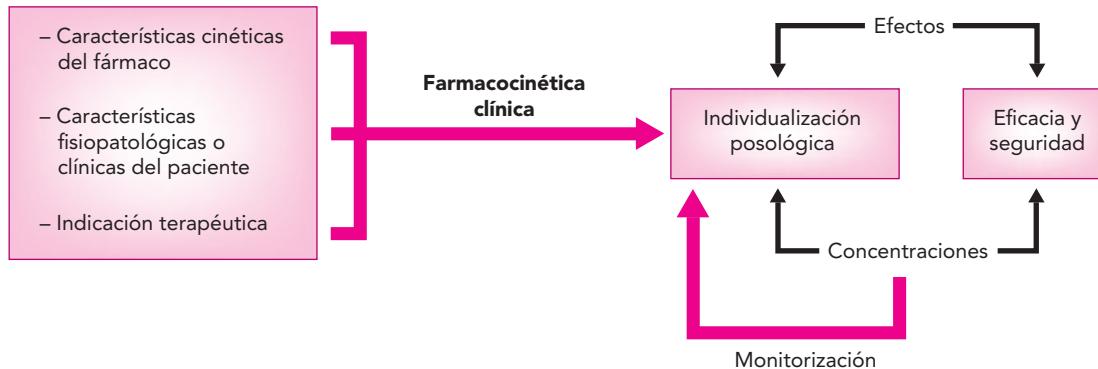


Figura 10-1. Función de la farmacocinética clínica en el diseño y control de la posología.

Objetivos de la farmacocinética clínica

Las metas de la farmacocinética clínica son fundamentalmente dos:

1. Diseño individual de la posología en pacientes.
 - Perfil cinético del fármaco
 - Objetivo terapéutico
 - Proceso patológico
 - Variantes fisiopatológicas, demográficas y clínicas del paciente.
2. Reajuste de la posología para adaptarla a las necesidades del paciente.
 - Control de las concentraciones séricas del fármaco.
 - Medidas directas o indirectas de la respuesta.

A su vez, estos objetivos se dividen en varias preguntas orientadoras:

1. ¿Para qué o por qué se administra un medicamento?
2. ¿Cuál es la dosis necesaria para alcanzar el rango terapéutico?
3. ¿Cada cuándo se debe repetir la administración y en qué dosis?
4. ¿A quién se le está administrando (es decir, deben considerarse las características del paciente como edad, genética, alimentación, medio ambiente, enfermedades, etc.)?

Monitorización de fármacos en la práctica clínica

La idea de que la medida de las concentraciones de los fármacos en los pacientes podía ser utilizada para mejorar o controlar los tratamientos farmacológicos fue propuesta por vez primera en 1950, aplicada al tratamiento de las arritmias cardíacas con quinidina. Se estableció entonces, para algunos fármacos, una correlación más estrecha y evidente entre concentraciones y respuesta, que la existente

entre dosis y respuesta y, por tanto, la posible utilización de dichas concentraciones para optimizar los tratamientos farmacológicos.

La monitorización de concentraciones de fármacos es un sistema de control de la terapéutica que puede definirse como el proceso de utilizar datos de concentraciones de fármacos, junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el fin de optimizar los tratamientos farmacológicos en pacientes concretos.

En la mayor parte de los casos dicha optimización consiste en minimizar la posible toxicidad del tratamiento e incrementar la eficacia del mismo o, en su defecto, intentar conseguirla lo más pronto posible mediante el establecimiento del régimen posológico más adecuado para cada paciente en particular. El objetivo final de la monitorización es, pues, encontrar un balance entre la máxima eficacia y mínima toxicidad de un fármaco mediante el ajuste o individualización de la dosis, guiado u orientado por la determinación analítica de las concentraciones del fármaco en el paciente.

La monitorización de niveles séricos, también conocida como monitorización farmacocinética, constituye la forma habitual de llevar a la rutina clínica los conceptos de la farmacocinética. La monitorización se define, entonces, como una técnica de control terapéutico, basada en la medida de las concentraciones de fármacos en fluidos biológicos, que mediante la aplicación de los principios de la farmacocinética, busca resolver numerosos problemas terapéuticos con base farmacocinética, sin perder de vista que su objetivo fundamental es la individualización de dosis de fármacos con escaso margen de seguridad.

La razón fundamental que conduce a intentar optimizar los tratamientos farmacológicos, mediante su evaluación farmacocinética, obedece a la común dificultad que se encuentra en la práctica clínica al tratar de obtener una medida o evaluación cuantitativa de la respuesta farmacológica o clínica de los tratamientos. Es en este sentido que la individualización posológica (el último objetivo de la monitorización) puede realizarse mediante el control de la respuesta farmacológica a través de la medición de los niveles séricos del fármaco.

La monitorización de niveles séricos, también conocida como monitorización farmacocinética, constituye la forma habitual de llevar a la rutina clínica los conceptos de la farmacocinética. La monitorización se define entonces como una técnica de control terapéutico basada en la medida de las concentraciones de fármacos en fluidos biológicos, que mediante la aplicación de los principios de la farmacocinética intenta resolver numerosos problemas terapéuticos relacionados, con el objetivo fundamental de individualizar las dosis de medicamentos con escaso margen de seguridad (cuadro 10-1).

Hay varias situaciones clínicas que aconsejan la inclusión de los pacientes en un programa de monitorización de fármacos:

Cuadro 10-1. Fármacos habitualmente monitorizados en la práctica clínica.

• **Antibióticos:**

Vancomicina, aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, etcétera.)

• **Psicofármacos:**

Imipramina, nortriptilina, litio, etc.

• **Agentes cardiovasculares:**

Dogoxina, lidocaína, procainamida, quinidina, etcétera.

• **Anticonvulsivantes:**

Fenitoína, carbamazepina, valproato, lamotrigina, etcétera.

• **Antineoplásicos:**

Metotrexato

• **Imunosupresores:**

Ciclosporina, tacrolimus

1. Control y seguimiento clínico en tratamientos crónicos.
2. Sospecha de subdosificación.
3. Sospecha de intoxicación.
4. Sospecha de incumplimiento de la prescripción.
5. Sospecha de interacciones farmacológicas.
6. Sospecha de biodisponibilidad alterada.
7. Situaciones clínicas que modifican los parámetros farmacocinéticos de los fármacos administrados (p. ej., insuficiencia cardiaca, renal, hepática).
8. Sospecha de respuesta terapéutica inadecuada a dosis normalizadas.

La monitorización rutinaria de los niveles séricos produce importantes beneficios entre los que se destacan la mejora de la eficacia y la reducción en la toxicidad de los tratamientos, con una evidente mejora en la calidad de la terapéutica, la reducción de las estancias hospitalarias y el descenso en la frecuencia de reacciones adversas o la reducción de los costos de tratamiento y hospitalización.

Respuesta terapéutica

Una respuesta terapéutica o tóxica a los fármacos varía de un paciente a otro en función de las características del fármaco, de la forma en que se administre, de las características del paciente y de su enfermedad, así como de las interacciones con otros medicamentos que se administren en forma simultánea. Estos factores hacen que la dosis "habitual" o "estándar" sea insuficiente en unos pacientes y tóxica en otros. Sólo será adecuada para todos los pacientes cuando el índice terapéutico del fármaco sea tan grande que permita utilizar dosis altas (eficaces en todos los pacientes) sin efectos tóxicos, como sucede con algunas vitaminas y penicilinas

Margen terapéutico

A fin de que las concentraciones de un fármaco tengan utilidad en la clínica es necesario que la relación existente entre concentraciones y efectos, tanto terapéuticos como

tóxicos, sea conocida. Dicha relación puede presentarse de diferentes formas, aunque por lo general adopta la forma de una curva sigmoidea, de manera que al aumentar las concentraciones lo hacen los efectos observados hasta alcanzar un límite, por encima del cual no se consigue una mayor eficacia aunque se incremente la concentración.

La incidencia de efectos adversos también se incrementa al aumentar las concentraciones y el perfil puede ser distinto para diferentes efectos adversos. En algunos fármacos la relación adopta la forma de campana o U invertida, de modo que al aumentar las concentraciones por encima de un cierto valor la eficacia puede disminuir e incluso desaparecer. Finalmente, es posible que las concentraciones que determinan la eficacia máxima supongan un riesgo mínimo o ausente de toxicidad.

Se denomina margen terapéutico al intervalo de concentraciones de un fármaco dentro del cual existe una alta probabilidad de conseguir la eficacia terapéutica con mínima toxicidad en la mayoría de los pacientes, como refleja el cuadro 10-1. Desde el punto de vista conceptual, el término "margen terapéutico" es un criterio estadístico que representa una combinación de curvas de probabilidad obtenidas a partir de estudios realizados en amplias poblaciones de pacientes, de modo que no define el perfil de la curva concentración-efectos para un paciente concreto, sino para una población determinada. Por ello, alcanzar concentraciones dentro del margen no garantiza que la totalidad de los pacientes logren el efecto deseado o que ninguno manifieste toxicidad, sólo se incrementa la probabilidad de conseguir dichos objetivos, pero siempre existirán algunas personas con respuesta insatisfactoria o síntomas de toxicidad a concentraciones aparentemente adecuadas. Además, la concentración dentro del margen que determina el efecto deseado puede variar de un paciente a otro.

La relación concentración-efectos para un fármaco dado puede ser diferente según la respuesta buscada o tipo de enfermedad y, en consecuencia, un mismo fármaco puede presentar distintos márgenes para diferentes indicaciones. Además, otros factores metodológicos como técnica analítica usada o fluido biológico muestreado, o clínicos como número y características de los pacientes o tipo de terapia recibida, pueden afectar a la magnitud y reproducibilidad del margen terapéutico, como ocurre para ciclosporina. Por ello, es evidente que los márgenes terapéuticos definidos para algunos fármacos no son aplicables ni a todos los pacientes ni en todas las situaciones clínicas. En definitiva, el margen terapéutico no debe ser considerado en términos absolutos, sino como una estimación inicial que sirve de referencia para orientar o controlar el tratamiento de cada paciente en particular.

Es necesario recordar que el margen terapéutico no es más que un intervalo de confianza. De hecho, en los últimos años, el margen terapéutico establecido para algunos fármacos, como aminoglucósidos, vancomicina o digoxina,

ha sido redefinido en función de la indicación clínica y características del paciente. Asimismo, se ha propuesto una nueva metodología en monitorización que, a diferencia del concepto clásico de utilización del margen terapéutico, incorpora la denominada concentración diana, a un tiempo específico ($C_{\text{máx}}$ o C_{min}), necesaria para alcanzar en cada paciente individualizado, según sus características clínicas, la mejor relación entre la eficacia y toxicidad del fármaco. La figura 10-2 muestra una gráfica de porcentaje de la dosis respecto al tiempo.

Justificación de la monitorización

Fármacos con un índice terapéutico pequeño

Cuando las dosis necesarias para lograr la eficacia terapéutica de un fármaco son muy próximas a las que determinan efectos tóxicos serios, la individualización de la dosis en función de la respuesta observada en los pacientes es difícil, ya que el incremento paulatino en la dosis hasta lograr el efecto deseado compromete la seguridad e incluso la eficacia de la terapia.

Así, no parece lógico usar la aparición de efectos adversos como guía de dosificación, sino que dichos efectos deben prevenirse, en especial cuanto mayor sea su gravedad (p. ej., arritmias con procainamida o convulsiones con teofilina). Por otro lado, si existe la necesidad de asegurar la eficacia por la gravedad de la patología (infección grave, arritmias) no parece justificado el uso de dosis bajas para evitar la toxicidad.

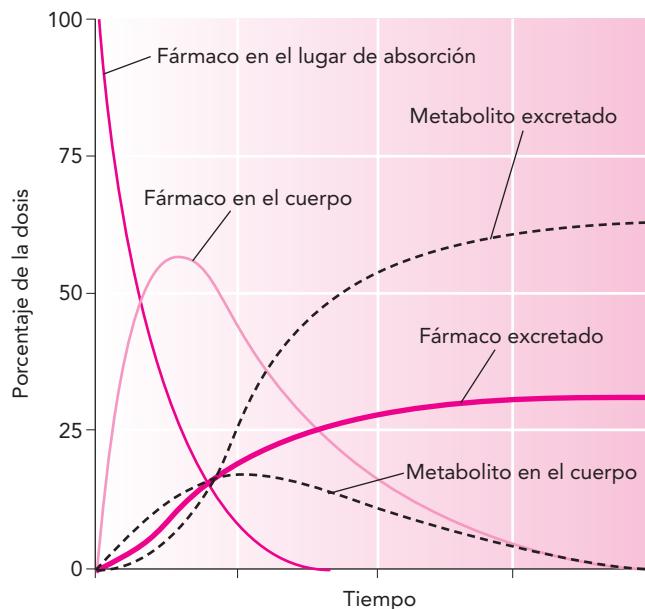


Figura 10-2. Gráfica de porcentaje de la dosis respecto al tiempo.

En todos estos casos, el dato o datos de concentraciones, sobre todo si concuerdan con la sintomatología observada, aumentan la seguridad del clínico en la toma de decisiones tales como aumentar o disminuir la dosis, suspender o retirar la medicación o modificar el tratamiento.

Fármacos con dificultad para valorar clínicamente su eficacia o toxicidad

Para fármacos que se usan con fines profilácticos (p. ej., prevención de crisis asmáticas con teofilina, prevención de convulsiones febres con fenobarbital o profilaxis de los trastornos bipolares con litio), o bien, cuando el objetivo terapéutico es la ausencia de un síntoma (p. ej., desaparición de crisis epilépticas, desaparición de síntomas de rechazo en un trasplante) no existe, en ambas situaciones, una medida adecuada de la eficacia del tratamiento hasta que ha transcurrido un tiempo considerable.

En otros casos, la dificultad reside en que la valoración clínica es compleja o muy lenta (p. ej., insuficiencia cardiaca o depresión), o bien, los efectos tóxicos son muy inespecíficos (p. ej., náuseas y vómitos pueden ser consecuencia de gastritis o intoxicación por teofilina o digoxina) o, por el contrario, muy similares a los síntomas de la propia enfermedad (p. ej., arritmias con digoxina, convulsiones con fenitoína).

Fármacos con acusada variabilidad en su comportamiento cinético

Para estos fármacos las características de absorción, distribución y eliminación son muy diferentes de un individuo a otro y, en consecuencia, las concentraciones alcanzadas tras la administración de una determinada dosis son difíciles de predecir. Tales diferencias interindividuales son debidas a los numerosos factores que influyen en la farmacocinética.

Para este tipo de fármacos, la determinación de las concentraciones en cada individuo y la aplicación de principios farmacocinéticos permite detectar y controlar la mayor parte de esta variabilidad, tanto interindividual como intra-individual.

Fármacos para los que existe una relación concentración-respuesta definida

La determinación de las concentraciones de un fármaco sólo tiene razón de ser si tienen una relación cuantitativa y previsible con los efectos farmacológicos, tanto terapéuticos como tóxicos, ya que sólo entonces los datos referentes a las concentraciones sirven de referencia para individualizar la posología, valorar si determinados síntomas son indicativos o no de toxicidad o ineficacia, y como guía en la optimización del tratamiento.

Cuanto menor sea la relación existente entre dosis administrada y concentraciones alcanzadas y mejor la relación concentración-respuesta, tanto más útil y justificada está la monitorización de fármacos (figura 10-3).

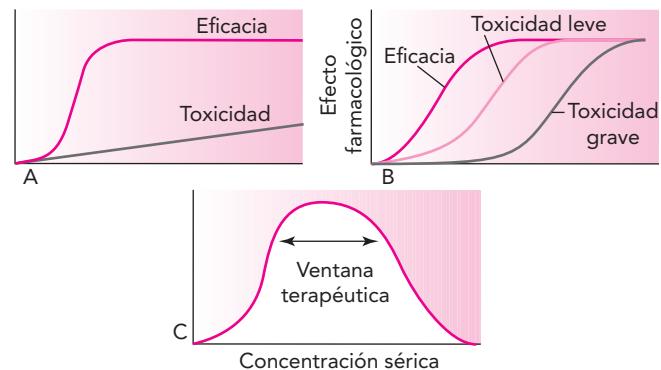


Figura 10-3. Relación nivel-efecto. Las penicilinas que alcanzan su máxima eficacia con escasa toxicidad no requieren monitorización (A). Con digoxina, teofilina, aminoglucósidos o antiépilepticos empieza a observarse toxicidad leve antes de alcanzar la máxima eficacia, pero hay un intervalo óptimo en que se consigue una eficacia con escasa toxicidad (B). Intervalo óptimo (C).

Programación del régimen posológico

El éxito de un tratamiento farmacológico depende en gran medida del régimen posológico utilizado, pero la selección del mismo se ve dificultada por las variaciones o diferencias interindividuales en el perfil, tanto farmacocinético como farmacodinámico, del medicamento. En consecuencia, la respuesta observada tras la administración de una dosis fija de un medicamento a una población de pacientes es, con frecuencia, difícil de prever pues es posible obtener efectos terapéuticos, ineficacia e incluso respuestas tóxicas en un porcentaje variable de pacientes. Los posibles factores que condicionan esta variabilidad en la respuesta, que presenta un doble componente farmacocinético y farmacodinámico, y que justifican la necesidad de individualizar los tratamientos farmacológicos, adaptándolos a las características de cada paciente, se resumen en el cuadro 10-2.

Distintas situaciones fisiopatológicas (p. ej., la edad o la insuficiencia renal) determinan modificaciones farmacocinéticas y en ocasiones farmacodinámicas, tan significativas que justifican desde hace décadas los distintos esquemas posológicos utilizados en este tipo de pacientes. De igual modo, las variaciones genéticas o las interacciones por administración concurrente de varios fármacos explican muchas de las diferencias observadas en la respuesta.

A veces el paciente muestra una respuesta anómala debida a otros factores como la falta de adherencia al tratamiento, determinados hábitos como el tabaco o las drogas, la ingestión de ciertos alimentos o bebidas, e incluso a problemas relacionados con la formulación o vía de administración utilizadas.

La selección del régimen posológico inicial para un paciente concreto puede efectuarse de forma empírica de acuerdo con los datos clínicos, experiencia profesional y criterio

Cuadro 10-2. Posibles causas de variabilidad en la respuesta a los medicamentos.

Dependientes del paciente
– Adherencia al tratamiento
– Edad
– Herencia genética
– Fisiopatología: insuficiencia renal, hepática, cardiaca, embarazo, obesidad...
– Sexo
– Estado nutricional/dieta
– Otros: ritmos circadianos, hábitos de vida (ej., tabaco, alcohol...)
Dependientes del medicamento
– Formulación
– Vía de administración
– Interacciones
– Variaciones farmacocinéticas (ej., metabolismo)
– Variaciones farmacodinámicas (ej., tolerancia)

del médico, o bien, según diferentes métodos o estrategias basadas en la aplicación de criterios farmacocinéticos, como se refleja en el cuadro 10-3.

Los métodos de dosificación *a priori* utilizan características conocidas del fármaco, del paciente y de las patologías que pueden influir en los parámetros farmacocinéticos, son los más habituales para la individualización inicial de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, pediátricos u oncológicos.

La farmacocinética poblacional ha supuesto, en este sentido, un notable avance al permitir identificar y cuantificar las características fisiopatológicas o de tratamiento en una población determinada de pacientes, lo que explica la variabilidad farmacocinética interindividual, aumenta de forma significativa su capacidad de predicción y permite el desarrollo de criterios de dosificación iniciales específicos para diversas poblaciones y fármacos concretos (p, ej., vancomicina en neonatos).

Un segundo grupo de métodos, denominados de control adaptado, se basan en utilizar en el ajuste de la dosis los valores de concentraciones séricas o de parámetros farmacocinéticos obtenidos, en condiciones prefijadas, en

Cuadro 10-3. Diseño farmacocinético de regímenes posológicos.

Métodos	Información utilizada	Procedimiento
A priori	Valores medios de parámetros cinéticos y características comatométricas de los pacientes. (ej., peso, superficie, creatinina...)	– Cálculo de dosis/Intervalo mediante ecuaciones farmacocinéticas – Nomogramas generales
Poblacionales	Relaciones entre parámetros cinéticos y características fisiopatológicas y de tratamiento en una población y fármaco concretos	– Nomogramas específicos – Ecuaciones poblacionales
Individualizados	Parámetros farmacocinéticos estimados individualmente en cada paciente a partir de concentraciones séricas	– Ajuste de los datos a ecuaciones farmacocinéticas con o sin soporte informático
Bayesianos	Parámetros cinéticos poblacionales y concentraciones séricas individuales	– Programas informáticos

el paciente individual. Entre ellos se encuentran los métodos bayesianos cuya particularidad reside en una adecuada combinación de información farmacocinética, individual y poblacional, para el cálculo de la posología correcta.

Factores fisiopatológicos y clínicos que modifican la farmacocinética

Diversos factores fisiopatológicos y clínicos pueden modificar las características cinéticas de la mayor parte de los fármacos, exigiendo en muchas ocasiones modificaciones posológicas adecuadas (figura 10-4). Si en la práctica terapéutica se omite el principio de individualización posológica en función de estas características, es factible provocar intoxicaciones o fracasos terapéuticos innecesarios y evitables.

Factores fisiológicos: edad

Es un factor importante que debe tenerse en cuenta en este contexto, particularmente en la edad pediátrica y la vejez (figura 10-5).

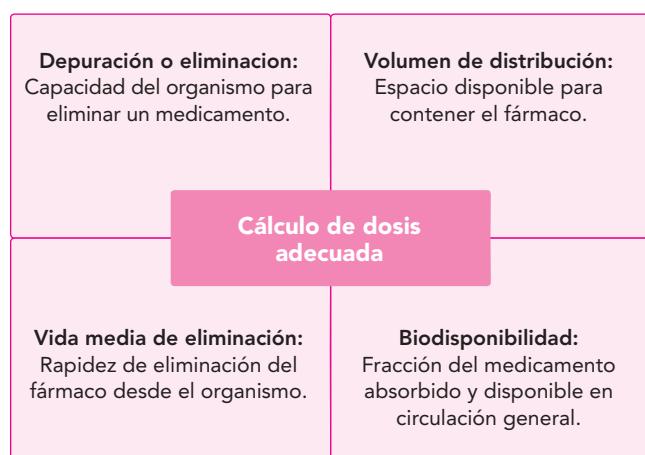


Figura 10-4. Factores que inciden en la dosificación correcta del paciente.

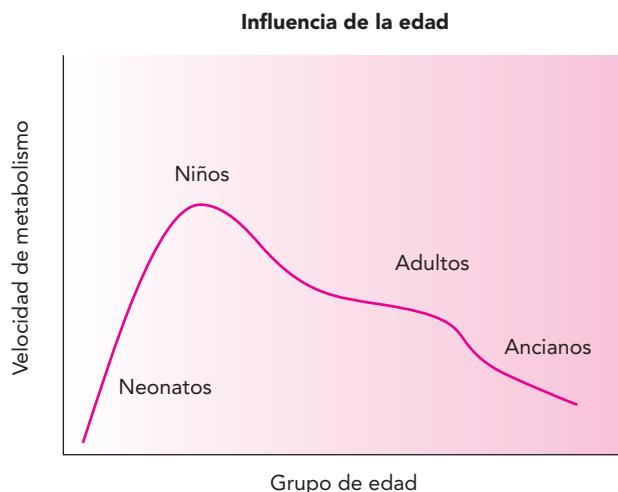


Figura 10-5. Influencia de la edad en la farmacocinética.

Pediatria

La población pediátrica, en especial los recién nacidos y los niños prematuros, constituyen una población compleja en la que se producen cambios fisiológicos rápidos como consecuencia del desarrollo, mismos que implican importantes alteraciones en la farmacocinética y en la posología. Dada la heterogeneidad de la población pediátrica, se le subdivide en los siguientes subgrupos: prematuros (edad gestacional < 36 semanas), recién nacidos a término (edad gestacional > 36 semanas), neonatos (edad posnatal, 0-1 mes), lactantes (1-2 meses), niños (1-12 años) y adolescentes (12-18 años).^{1,2}

Durante el periodo neonatal se producen cambios fisiológicos capaces de afectar la absorción de los fármacos, tanto en magnitud como en velocidad. En este periodo ocurre un incremento del pH gástrico, lo que favorece la absorción de las bases débiles. El vaciamiento gástrico se halla aumentado en los niños recién nacidos y en los neonatos. Los niños tienen, asimismo, reducida la secreción biliar, lo que dificulta la absorción de sustancias liposolubles, como la vitamina E. La absorción percutánea suele estar incrementada por una mayor permeabilidad, unida a un menor espesor de la piel.³

Las alteraciones en los procesos de distribución afectan al conjunto de la población pediátrica, pero de manera particular a los niños recién nacidos y prematuros; tales cambios suelen relacionarse con los cambios en la composición corporal. Los niños recién nacidos presentan un incremento en el agua corporal total y en el agua extracelular, acompañado de una disminución en el agua intracelular. Esto supone un incremento en el volumen aparente de distribución de la mayor parte de los fármacos, en especial los fármacos hidrosolubles y en niños prematuros. Así, por ejemplo, los antibióticos aminoglucósidos presentan coeficientes de distribución en adultos entre 0.2 y 0.3 l/kg, que

se incrementan a valores de 0.3-0.4 l/kg en niños de edades comprendidas entre 1 y 18 años, de 0.4-0.6 l/kg en recién nacidos a término y >0.6 l/kg en niños prematuros de muy baja edad gestacional. Por otra parte, los niños recién nacidos se caracterizan por una reducción del porcentaje de albúmina que, unido a una mayor presencia de sustancias desplazantes (como la bilirrubina o los ácidos grasos libres), justifica una reducción en el porcentaje de unión a proteínas de algunos fármacos, con el consiguiente incremento en el volumen aparente de distribución.⁴

El incremento en la permeabilidad de las membranas en la población pediátrica contribuye también al aumento en el volumen aparente de distribución. En relación con el metabolismo, los niños recién nacidos presentan cualitativamente los mismos sistemas enzimáticos que el adulto pero reducidos, lo que se incrementa con la edad. La capacidad del sistema citocromo P-450, responsable de las reacciones metabólicas oxidativas, se encuentra entre 20 y 70% de los valores de adultos y aumentan con la edad fetal y posnatal. Las reacciones de hidroxilación y conjugación con ácido glucurónico suelen ser las más afectadas en el recién nacido, sin embargo, la demetilación, así como la conjugación con el sulfato y la glicina suelen ser similares al adulto.

La excreción renal se encuentra también disminuida en los niños recién nacidos debido a la inmadurez en la filtración glomerular y en la secreción tubular. La filtración glomerular se encuentra notablemente reducida en neonatos de edad gestacional inferior a 34 semanas y se incrementa de forma proporcional con la edad postconcepcional y meses de edad. La secreción tubular también se encuentra disminuida al nacer, pero aumenta durante el primer año de vida. La maduración final de la función renal se produce alrededor de los tres años de edad.⁵⁻⁷ Fármacos que se eliminan preferentemente a través del riñón, como los antibióticos aminoglucósidos o la digoxina, experimentan una disminución de su depuración renal en niños recién nacidos y en neonatos en relación con los adultos.^{8,9}

Geriatría

La disminución de la natalidad y el incremento en la esperanza de vida han aumentado de manera significativa la población geriátrica, que en los países desarrollados representa ya más del 15% de la población. La población geriátrica se caracteriza por un deterioro fisiológico progresivo que justifica diversas modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, que adquieren un especial interés si se considera la frecuencia de utilización de fármacos en estos pacientes. Variables como la capacidad vital, capacidad respiratoria y flujo renal o filtración glomerular, experimentan un progresivo descenso desde los 30-40 años de edad, el cual se acentúa de forma importante a partir de los 60-65 años, periodo considerado como punto de corte para la población geriátrica.

Este grupo de personas suelen presentar reducción del flujo sanguíneo y de la motilidad gastrointestinal, disminución en la actividad de los sistemas portadores, reducción de la superficie absorbente y retraso en el vaciamiento gástrico. Todos estos factores a menudo contribuyen a una disminución en la absorción gastrointestinal y en la biodisponibilidad de numerosos fármacos, aunque esto no suele tener una gran trascendencia clínica. Por otra parte, los ancianos presentan cambios fisiológicos que afectan a los procesos de distribución tisular de los fármacos.

Como consecuencia de la edad avanzada ocurre una disminución en la masa muscular y ósea, del agua intracelular y de la permeabilidad de las membranas, así como un incremento en el porcentaje de tejido adiposo. En forma paralela, presentan una reducción del gasto cardíaco con hipoperfusión sanguínea de los tejidos. Estos cambios inducen alteraciones en el volumen aparente de distribución, que depende del grado de liposolubilidad del fármaco.¹⁰

En pacientes geriátricos las proteínas totales no se modifican con respecto a los adultos pero sí la proporción de las diferentes proteínas, disminuye la albúmina y se mantienen los niveles de la α_1 -glucoproteína ácida. Todo ello afecta de forma particular a los fármacos con elevada unión a proteínas y bajo volumen aparente de distribución (como salicilatos y warfarina), además de que inciden sobre el volumen aparente de distribución.

Así, fármacos como diazepam o vancomicina incrementan su volumen aparente de distribución, mientras que en otros como paracetamol, antipirina o morfina se observa una reducción en el volumen aparente de distribución. Por otra parte, medicamentos como teofilina o ceftriaxona, no experimentan modificaciones en el volumen aparente de distribución en pacientes geriátricos. Los ancianos tienen también disminuida su función hepática y renal; se reduce el tamaño del hígado y el flujo sanguíneo hepático experimenta un déficit de 40%. La disminución de la capacidad metabólica depende del sistema enzimático afectado, lo que supone un aumento en la variabilidad interindividual de la depuración hepática.

Las reacciones metabólicas presistémicas (de Fase I) se encuentran más afectadas que las reacciones de conjugación (de Fase II). Los individuos de edad avanzada presentan, asimismo, una disminución de la masa renal, del flujo renal y de la filtración glomerular, lo que contribuye a una reducción de la excreción renal y de la secreción tubular. Tal déficit de la funcionalidad renal se refleja en una disminución de la depuración de creatinina, sin embargo, la creatinina sérica apenas se encuentra incrementada porque la reducción en la excreción renal de creatinina se ve compensada por una disminución en su producción debido a la pérdida de masa muscular que presentan los ancianos.¹¹

En pacientes geriátricos también se producen alteraciones farmacocinéticas como consecuencia de patologías concomitantes o de interacciones inducidas por la politerapia,

frecuente en este tipo de pacientes. También se han descrito en el anciano alteraciones farmacodinámicas con cambios de respuesta.¹²

Aunque se han propuesto algunas fórmulas generales que permiten la corrección posológica en función de la edad del paciente, no existen criterios específicos de dosificación en pacientes geriátricos. Cuando se utilizan fármacos con escaso margen terapéutico, la monitorización de los niveles séricos y la individualización farmacocinética y posológica suele ser una buena práctica en este tipo de pacientes.¹³

Peso

La obesidad constituye un serio problema de salud en los países desarrollados, en los que se ha observado una alta prevalencia de esta patología en edades comprendidas entre 30 y 65 años. Los pacientes obesos presentan un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, alteraciones renales, diabetes, depresión, etc. También experimentan importantes alteraciones fisiológicas que producen alteraciones farmacocinéticas, en particular a nivel de distribución, que obligan a realizar reajustes posológicos para muchos fármacos. La obesidad supone incremento en el porcentaje de tejido adiposo y reducción en el porcentaje de tejido magro y agua. En forma paralela, estos individuos presentan un aumento en el tamaño de los órganos, el gasto cardíaco y el volumen total de sangre, la filtración glomerular y la actividad enzimática de los hepatocitos.

La distribución de los fármacos en pacientes obesos está fuertemente condicionada por su mayor o menor liposolubilidad. Tales diferencias en la capacidad de distribución de fármacos cuestionan la utilización del peso total en la predicción del volumen aparente de distribución. En fármacos con elevado volumen aparente de distribución, como la digoxina, apenas se incrementa el volumen de distribución total en obesos y la predicción del volumen se realiza con base en el peso corporal ideal.¹⁴

Fármacos polares como antibióticos aminoglucósidos, cuya distribución está limitada al fluido extracelular, experimentan un moderado incremento en su volumen aparente de distribución, que no es proporcional al aumento en el peso total, como consecuencia del aumento en el fluido extracelular de la grasa que también se produce en los individuos obesos. En estos fármacos se recurre a la utilización de un peso alternativo en la predicción del volumen aparente de distribución denominado "Peso de dosificación". En otros fármacos más apolares, como la vancomicina, el incremento en el volumen aparente de distribución es proporcional al peso corporal total, mientras que en fármacos altamente liposolubles, como el diazepam, verapamilo o lidocaína, el incremento en el volumen aparente de distribución es notablemente superior al aumento de peso.

La unión a proteínas en individuos obesos no se modifica en fármacos que se unen preferentemente a la albúmina, sin embargo, se incrementa en fármacos que se unen

a la α_1 -glucoproteína ácida, debido a la mayor concentración de dicha proteína en individuos obesos. Como se ha comentado, en algunos fármacos polares como antibióticos aminoglucósidos o teofilina se recurre a la utilización del llamado “peso de dosificación” (PD) que toma como base el peso corporal ideal del individuo (PCI) y utiliza un factor de corrección denominado “factor adiposo” (FA).

El peso de dosificación se calcula con base en la siguiente expresión:

$$PD = PCI + (FA/100) * (PCT - PCI)$$

Donde PCT es el peso corporal total del individuo. El factor adiposo es específico para cada fármaco y suele utilizarse un valor estándar (p. ej., de 40% para aminoglucósidos y de 50% para teofilina). La eliminación de fármacos en los obesos es variable.^{15,16}

Como consecuencia de la obesidad, se produce un incremento en el peso del hígado y riñón, así como del flujo sanguíneo hepático y renal. También hay un incremento de la actividad de algunos sistemas enzimáticos, como glucuronación y sulfonación. Todo ello se traduce en un incremento en las depuraciones renal y hepática de diversos fármacos.¹⁷

La depuración renal de aminoglucósidos y cimetidina se incrementa de forma significativa. La depuración metabólica de fármacos que experimentan reacciones de biotransformación de fase I, como antipirina, fenitoína o cafeína, no se modifica en obesos, sin embargo, se incrementa para fármacos como ibuprofeno o prednisolona.

En fármacos como lorazepam, que experimentan reacciones de Fase II como la glucuronación, no incrementa su depuración metabólica en obesos, sin embargo el oxazepam, que también experimenta reacciones de glucuronación, incrementa depuración hepática. En fármacos como el propranolol la depuración de eliminación se reduce en pacientes obesos. La dosificación de fármacos en pacientes obesos se basa fundamentalmente en una adecuada predicción del volumen aparente de distribución, utilizando el peso corporal ideal, total o de dosificación, según la mayor o menor liposolubilidad del fármaco.¹⁸

El cuadro 10-3 muestra cómo algunas diferencias de peso propias del género influyen en los parámetros farmacocinéticos (cuadro 10-4).

Cuadro 10-4. Influencia del género en la farmacocinética.

Diferencias entre géneros que influyen en los parámetros farmacocinéticos

- Relación grasa corporal/masa muscular.
- Velocidad de filtración glomerular.

	Hombres	Mujeres
Depuración de creatinina	85-125 ml/min	75-115 ml/min
Velocidad de filtración glomerular	110-140 ml/min/1.73 m ²	95-125 ml/min/1.73 m ²

Embarazo

Durante el embarazo se producen cambios fisiológicos que modifican la farmacocinética (figura 10-6). Dichos cambios pueden condicionar la dosificación, no sólo en la madre sino también a nivel fetal.^{19,20} La investigación en el embarazo es limitada, debido a la dificultad de realizar estudios en esta población; por otra parte, la farmacocinética puede variar de manera significativa entre el primer y el noveno mes de gestación.²¹⁻²³

Durante el embarazo se produce un incremento en el peso y en el porcentaje de tejido adiposo. También se produce un incremento del volumen plasmático y del agua corporal total. De manera paralela, se produce una reducción en el contenido de albúmina y un incremento en los ácidos grasos libres. Todas estas modificaciones conducen a un incremento en el volumen aparente de distribución, tanto de fármacos hidrosolubles como liposolubles. Por otra parte, se produce un incremento en el gasto cardíaco, el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular que conduce a un aumento en la depuración renal.

Factores genéticos

El polimorfismo en las enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos, regulado genéticamente, constituye uno de los factores que contribuyen a la variabilidad interindividual en la farmacocinética. Se han descrito enzimas polimórficas para diferentes reacciones metabólicas del tipo de la hidroxilación, N-acetilación, etc. Los fenómenos de polimorfismo genético condicionan la existencia de individuos “metabolizadores rápidos” y “metabolizadores lentos”, cuya proporción varía para los distintos grupos étnicos.²⁴ Estas diferencias implican en la práctica diferencias en la capacidad de biotransformación de los individuos, que pueden tener importantes consecuencias terapéuticas cuando la enzima polimórfica afecta a las principales rutas de biotransformación de los fármacos.^{25,26}

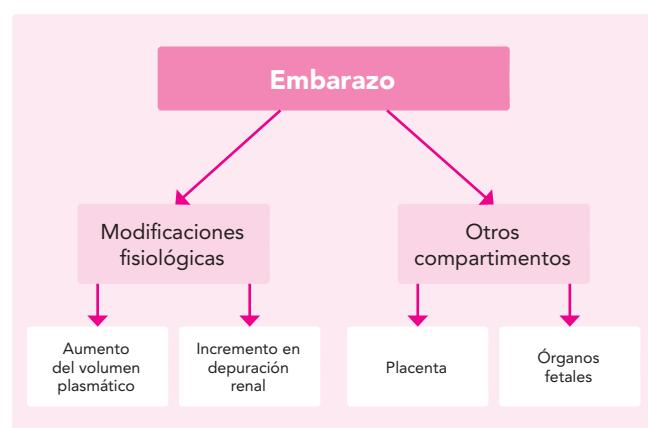


Figura 10-6. Cambios fisiológicos que modifican la farmacocinética durante el embarazo.

El polimorfismo genético tiene importantes implicaciones posológicas, ya que la dosificación de los fármacos que presentan esta problemática debe ajustarse según el tipo de metabolizador (cuadro 10-5).^{27,28} Fármacos como imipramina, nortriptilina, codeína, warfarina, fenitoína o isoniazida, entre otros, presentan polimorfismo genético en su metabolismo, con posibles implicaciones terapéuticas.²⁹

Factores patológicos

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática se produce por causas diversas como hepatitis, intoxicaciones o alcoholismo, una vez que se presenta genera daño celular, respuesta inflamatoria y desorganización de la estructura hepática, padecimientos que pueden afectar a las numerosas funciones del hígado y de forma muy específica su capacidad de biotransformación.

La pérdida de la funcionalidad del hígado se puede evaluar a través del uso de marcadores hepáticos. Así, marcadores de alta extracción hepática (como la galactosa) reflejan cambios en el flujo sanguíneo, en tanto que marcadores de baja extracción hepática (como la antipirina) reflejan cambios en la actividad enzimática de los hepatocitos y marcadores específicos (como el paracetamol) reflejan cambios en los mecanismos de conjugación. La cirrosis produce una reducción en el vaciamiento gástrico y colestasis biliar con disminución en la secreción biliar, lo que afecta de manera negativa la absorción de fármacos liposolubles.

Cuadro 10-5. Implicaciones posológicas del polimorfismo genético.

Procesos implicados

- Biotransformación: Metabolizadores lentos y rápidos. Acetiladores rápidos en diferentes grupos étnicos o grupos de población:

Esquimales 100%	Americanos blancos 48%
Japoneses 88%	Suecos 32%
Filipinos 72%	Egipcios 18%
Suizos 49%	

Parámetros farmacocinéticos alterados

Fármaco	<ul style="list-style-type: none"> Depuración plasmático total Biodisponibilidad (por modificación del efecto de primer paso) Vida media Valor de absorción máxima tras la administración oral Tmáx
Metabolito	<ul style="list-style-type: none"> Velocidad de formación Cantidad total formada Concentración plasmática máxima Tmáx

La insuficiencia hepática puede producir un aumento en la biodisponibilidad oral de algunos fármacos, por disminución del efecto de primer paso debido al déficit en la actividad enzimática o a la reducción del flujo portal.³⁰

La distribución de fármacos suele estar incrementada en pacientes con insuficiencia hepática, sobre todo si se trata de fármacos que se unen apreciablemente a las proteínas plasmáticas, dada la reducción de la albúmina y de la α_1 -glucoproteína ácida que aparece en este tipo de pacientes. Los pacientes que desarrollan ascitis presentan, asimismo, un incremento en el volumen aparente de distribución de numerosos fármacos, por aumento del fluido extracelular.³⁰

La insuficiencia hepática altera el flujo sanguíneo hepático, la actividad enzimática y la unión a proteínas, que son los tres factores que inciden en la depuración hepática de los fármacos, si bien la influencia de cada uno de estos factores en la depuración está condicionada por el grado de extracción hepática del fármaco.

Si se considera que en pacientes con insuficiencia hepática existe una tendencia al incremento en el volumen de distribución y a una reducción en su depuración de eliminación, la vida media de muchos fármacos se ve incrementada.^{25,26} Resulta difícil dosificar con carácter general los fármacos en estos pacientes, debido a la variabilidad interindividual, aunque existen algunas normas de corrección de la posología.³⁰

Insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca constituye un síndrome caracterizado por síntomas de gasto cardíaco reducido y elevada congestión del corazón, como consecuencia, la circulación no es suficiente para liberar oxígeno y nutrientes a una velocidad compatible con los requerimientos de los tejidos. Entre las causas que la provocan merecen destacarse el infarto y cardiopatías diversas, constituyendo un síndrome relativamente frecuente en pacientes geriátricos. La reducción del gasto cardíaco que se produce en estos pacientes implica una disminución en la perfusión sanguínea de diferentes órganos y tejidos, con importantes implicaciones farmacocinéticas.^{28,30}

La insuficiencia cardiaca provoca una disminución del vaciado gástrico, congestión y edema intestinal, que reducen la absorción oral de algunos fármacos. La absorción intramuscular también se encuentra afectada en estos pacientes, por reducción del flujo sanguíneo local. Por otra parte, la hipoperfusión hepática que se produce incrementa la biodisponibilidad de fármacos con alta extracción hepática, por reducción en el efecto de primer paso hepático.

Debido a la vasoconstricción periférica se produce una reducción en el volumen de distribución del compartimento vascular, incrementando el volumen aparente de distribución del compartimento periférico debido a un aumento del fluido intersticial. Así, por ejemplo, el volumen aparente de distribución del compartimento central de lidocaína se reduce de 40 a 50% en pacientes con insuficiencia cardiaca.

La depuración hepático y renal de fármacos disminuye en estos pacientes debido a la hipoperfusión del hígado y del riñón. La reducción en las depuraciones hepática y renal, así como la reducción en la depuración de eliminación, obliga a reducir la dosis de algunos fármacos en este tipo de pacientes. Así, por ejemplo, para alcanzar concentraciones terapéuticas, la velocidad de infusión de lidocaína debe reducirse de manera significativa en quienes padecen de insuficiencia cardiaca congestiva.

Insuficiencia renal

El riñón es un órgano vital, una de sus funciones es regular los fluidos corporales y el balance electrolítico, así como la eliminación de sustancias endógenas y exógenas como los fármacos.

La pérdida de la funcionalidad renal (o insuficiencia renal) obedece a causas diversas, entre las que cabe citar patologías como la hipertensión, pielonefritis o diabetes mellitus, sustancias nefrotóxicas (como algunos fármacos), hipovolemia o ciertas reacciones de hipersensibilidad con base inmunológica.

La insuficiencia renal es una de las patologías que mejor pueden cuantificarse mediante evaluar la tasa de filtración glomerular a través de la depuración de creatinina, lo que constituye una forma habitual de evaluar el grado de funcionamiento renal. El inconveniente de este método es que en muchas enfermedades renales la pérdida de la capacidad de filtración glomerular y de la excreción renal no son proporcionales.

Aunque la depuración de creatinina puede medirse de forma experimental, en la práctica suele estimarse a partir del valor de creatinina sérica y determinadas variables demográficas como edad, peso o superficie corporal y mediante fórmulas diversas —la más difundida es la de Cockcroft y Gault—. En función del valor que adopta la depuración de creatinina se establecen diferentes grados de función renal: normal (>80 ml-min), ligeramente reducida (50-80 ml/min), intermedia (30-50 ml/min), moderada (10-30 ml/min), severa o terminal (< 10 ml/min). La insuficiencia renal produce un incremento en el pH y una disminución en el tiempo de vaciamiento gástrico, lo que afecta a la absorción de electrolitos débiles.

También se ha descrito reducción de los sistemas portadores. Fármacos como el propranolol aumentan su biodisponibilidad en este tipo de pacientes, por disminución en el efecto de primer paso. Los cambios en la distribución de fármacos producidos por la insuficiencia renal se deben a la formación de edemas y a los fenómenos de desplazamiento en la unión a las proteínas plasmáticas. Dichos pacientes experimentan una reducción en la cantidad de albúmina que, unida al incremento en la concentración de sustancias desplazantes (como los ácidos grasos), contribuye a un incremento en la concentración libre de algunos fármacos, con cambios en el volumen aparente de distribución.

En la práctica, el volumen de distribución cambia para muchos fármacos; sin embargo, muchos métodos de corrección de la posología en este tipo de pacientes no consideran estas alteraciones en el volumen de distribución. Los procesos de biotransformación hepática también pueden alterarse en estos pacientes, ya que algunos metabolitos endógenos, como la urea, pueden producir inhibición de diversos sistemas metabólicos. Por otra parte, los metabolitos polares producidos se acumulan durante la insuficiencia renal, lo que en algunos casos puede justificar una potencial toxicidad.

La insuficiencia renal afecta directamente a la funcionalidad de la nefrona, con lo que modifica tanto la filtración glomerular como la secreción tubular. La disminución en la excreción renal de los fármacos es proporcional al descenso en la función renal, expresada como depuración de creatinina. Para muchos fármacos con excreción total o parcial a través del riñón (como antibióticos aminoglucósidos, digoxina, etc.) se han establecido correlaciones, habitualmente lineales, entre su depuración plasmática y la funcionalidad renal expresada mediante la depuración de creatinina. Tales correlaciones permiten predecir el cambio en la eliminación del fármaco con base en la funcionalidad renal del paciente y son muy útiles para programar o corregir la posología de estos pacientes.

Referencias

1. Hoford N.H.G. *Concentration controlled therapy*. International Congress Series 1220:135-144. 2001.
2. Jelliffe R. Goal-oriented, model-based drug regimens: setting individualized goals for each patient. *Ther Drug Monit* 22:325-329. 2000.
3. Morselli P.L., Franco-Morselli R., Bossi L. Clinical pharmacokinetics in newborns and infants. Age related differences and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 5:485-527. 1980.
4. Notarianni L.J. Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonates. *Clin Pharmacokinet* 18:20-36. 1990.
5. Kearns G.L., Reed M.D. Clinical pharmacokinetics in infants and children. A reappraisal. *Clin Pharmacokinet* 17 Suppl 1:29-67. 1989.
6. Morselli P.L. Clinical pharmacology of the perinatal period and early infancy. *Clin Pharmacokinet* 17 Suppl 1:13-28. 1989.
7. Besunder J.B., Reed M.D., Blumer J.L. Principles of drug biodisposition in the neonate. A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface (Part I). *Clin Pharmacokinet* 14:189-216. 1988.
8. Gilman J.T. Therapeutic drug monitoring in the neonate and paediatric age group. Problems and clinical pharmacokinetic implications. *Clin Pharmacokinet* 19:1-10. 1990.

9. Tange S.M., Grey V.L., Senecal P.E. Therapeutic drug monitoring in pediatrics: a need for improvement. *J Clin Pharmacol* 34:200-14. 10. 1994.
10. Kinirons M.T., Crome P. Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly. An update. *Clin Pharmacokinet* 33:302-12. 1997.
11. Grandison M.K., Boudinot F.D. Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. *Clin Pharmacokinet* 38:271-90. 2000.
12. Hammerlein A., Derendorf H., Lowenthal D.T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 35:49-64. 1998.
13. Fowler J.B. Medication monitoring in the elderly. *Clin Lab Sci* 8:34-8. 1995.
14. Morgan D.J., Bray K.M. Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 26:292-307. 1994.
15. Cheymol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. *Clin Pharmacokinet* 25:103-14. 1993.
16. Abernethy D.R., Greenblatt D.J. Pharmacokinetics of drugs in obesity. *Clin Pharmacokinet* 7: 108-24. 1982.
17. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 39:215-31. 2000.
18. Bearden D.T., Rodvold K.A. Dosage adjustments for antibiotics in obese patients: applying clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 38: 415-26. 2000.
19. Ward R.M. Pharmacological treatment of the fetus. Clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 28:343-50. 1995.
20. Pacifici G.M., Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet* 28:235-69. 1995.
21. Loebstein R., Lalkin A., Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 33:328-43. 1997.
22. Knott C., Reynolds F. Therapeutic drug monitoring in pregnancy: rationale and current status. *Clin Pharmacokinet* 19:425-33. 1990.
23. Dawes M., Chowienczyk P.J. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 15:819-26. 2001.
24. Wood A.J., Zhou H.H. Ethnic differences in drug disposition and responsiveness. *Clin Pharmacokinet* 20:350-73. 1991.
25. González F.J., Idle J.R. Pharmacogenetic phenotyping and genotyping. Present status and future potential. *Clin Pharmacokinet* 26:59-70. 1994.
26. Brosen K. Recent developments in hepatic drug oxidation. Implications for clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 18:220-39. 1990.
27. Steimer W., Potter J.M. Pharmacogenetic screening and therapeutic drugs. *Clin Chim Acta* 315: 137-55. 2002.
28. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 250:186-200. 2001.
29. Von Moltke L.L., Greenblatt D.J., Schmider J. *et al.* Metabolism of drugs by cytochrome P450 3A isoforms. Implications for drug interactions in psychopharmacology. *Clin Pharmacokinet* 29 Suppl 1:33-43. 1995.
30. Rodighiero V. Effects of liver disease on pharmacokinetics. An update. *Clin Pharmacokinet* 37:399-431. 1999.

Farmacodinamia

Jorge Andrade Sierra • Celina Mora Hernández

Contenido

- Desarrollo histórico
- Generalidades
- Modelo unión fármaco-receptor
- Relación dosis-respuesta
- Interacciones fármaco-receptor
- Receptores farmacológicos
- Receptores de moléculas reguladoras
- Familias estructurales y funcionales de receptores fisiológicos
- Niveles de acción de los fármacos

Se conoce como farmacodinamia al estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción para efectuarlos, es decir, los efectos del fármaco en el organismo.¹⁻²

Desarrollo histórico

En el avance del conocimiento científico desde que las personas comenzaron a utilizar sustancias exógenas para modificar funciones orgánicas —cabe mencionar el opio como analgésico o el curare para la cacería y herramienta de guerra. En el transcurso del tiempo se han postulado aportaciones entre las que es factible mencionar las siguientes:

- En 1806 cuando Friederich Wilhelm aisló el elemento narcótico del opio.
- En 1841 James Blake declara que los medicamentos son eficaces sólo cuando alcanzan un tejido sensible.
- En 1878 John Langley acuñó el término “sustancia receptora” y en 1909 Paul Ehrlich concibió el concepto de “receptor”, ambos aludiendo al componente al cual se une un fármaco para llevar a cabo su efecto.
- En 1954 Ariëns describió la “actividad intrínseca”.
- En 1956 Stephenson impulsó el concepto de “estímulo respuesta”.

- En 1957 Gadum y Schild hablaron sobre “conformación del antagonismo”.
- En 1966 Furchtgott publicó la importancia de la “curva de concentración”.
- Más recientemente, en el año 2005, Limbird impulsó los “principios de la farmacología de los receptores”.

De esa manera muy somera se delinean las grandes aportaciones científicas en la farmacología, sin dejar de lado a todos los investigadores que han aportado de incontables maneras al conocimiento actual en este campo (figura 11-1).

Generalidades

Las acciones farmacológicas se llevan a cabo mediante las interacciones de los fármacos con sus receptores, entendiendo por “receptor” a aquellas macromoléculas celulares con las que el fármaco se une para iniciar sus efectos y provocar una respuesta. Es fundamental hacer notar que los fármacos no crean efectos ni funciones nuevas, tan sólo modulan las funciones fisiológicas intrínsecas de una célula, tejido u órgano. Asimismo, el órgano en el que se produce la acción cuyo efecto se mide se designa como “efector”.¹⁻²

1806 Wilhelm Aisló el opio	1841 Blake Eficacia	1878 Langley Sustancia receptora	1909 Ehrlich Receptor	1954 Ariëns Actividad intrínseca	1956 Stephenson Estímulo respuesta	1957 Gadum-Schild Conformación del antagonismo	1966 Furchtgott Curva de concentración	2005 Limbird Principios de la farmacología de los receptores
----------------------------------	---------------------------	--	-----------------------------	--	--	--	--	--

Figura 11-1. Línea del tiempo, avances principales en farmacología.

Modelo unión fármaco-receptor

La fracción de receptores en cada estado (libre o unido) depende de la constante de disociación (K_d), una propiedad intrínseca del complejo fármaco-receptor. Es preciso considerar que puede darse un aumento en el efecto de un fármaco por un aumento en la concentración tanto del ligando como del receptor.²



Donde:

L, ligando (fármaco); R, receptor libre; LR, complejo formado por el fármaco y receptor unidos.

Relación dosis-respuesta

La dinámica de un fármaco puede cuantificarse mediante la relación entre la dosis (concentración) del fármaco y la respuesta del organismo (paciente) a ese fármaco.² En donde esta relación dosis-respuesta corresponde de manera estrecha a la unión fármaco-receptor, es decir, la respuesta a un fármaco es proporcional a la concentración de recep-

tores unidos al mismo. Dicha relación puede ser cuantificada a través de las conocidas curvas dosis respuesta graduales (efector de varias dosis de fármaco en un individuo) o cuantales (efecto de varias dosis de un fármaco en una población).²

Interacciones fármaco-receptor

Las propiedades de los fármacos obedecen a los efectos que ejercen sobre el estado estructural de sus receptores (activo o inactivo), que suelen estar en equilibrio reversible (figura 11-2).¹⁻⁵

Receptores farmacológicos

Las proteínas constituyen el grupo más amplio de receptores farmacológicos (entre ellos se encuentran receptores de hormonas, factores de crecimiento, factores de transcripción, neurotransmisores, enzimas metabólicas o reguladores esenciales, de transporte, glucoproteínas secretadoras y estructurales, etc.).¹

Los fármacos son selectivos a **receptores de ligandos reguladores endógenos** que, al unirse a ellos de una manera especializada, identifican y reaccionan con moléculas de señalización con gran selectividad. De acuerdo con su

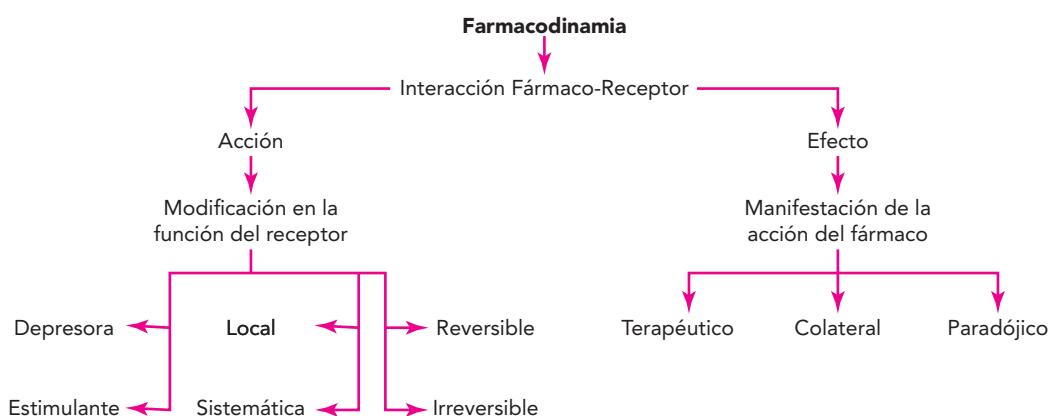


Figura 11-2. Farmacodinamia. Interacción del fármaco con su receptor fisiológico y respuesta de acción y efecto al estímulo.

efecto con el receptor, los fármacos se clasifican en agonistas, antagonistas, agonistas parciales y agonistas inversos.¹⁻⁶

Las interacciones fármaco-receptor suelen ocurrir de manera iónica, por enlaces de hidrógeno, hidrófobas, uniones de van der Waals, enlaces covalentes, entre otras.¹⁻⁶

Ya que los fármacos actúan al alterar las actividades de sus receptores, el sitio y el grado de acción de un medicamento dependen de la localización y capacidad funcional de dichos receptores. La localización selectiva de la acción medicamentosa dentro del cuerpo humano no depende obligatoriamente de la distribución selectiva de los fármacos.

Además, los efectos farmacológicos dependen de su **actividad termodinámica** —que es la reactividad química de una sustancia a una concentración determinada— y tiene relación directa con la **saturación relativa** del medicamento —la relación existente entre la concentración necesaria para producir un efecto y la concentración con la que se satura el medio líquido—. Y por su **afinidad** solidez de la interacción reversible entre un fármaco y su receptor, con base en su constante de disociación. La afinidad de un medicamento y la actividad intrínseca del receptor dependen de la estructura química, y con cualquier modificación en ella puede tener efectos profundos sobre las propiedades farmacocinéticas de los fármacos (figura 11-3).¹⁻³

Receptores de moléculas reguladoras

La función de los receptores fisiológicos consiste en la unión al ligando apropiado y la consecuente propagación de su señal reguladora en la célula blanco (figura 11-4).

Las **proteínas efectoras**, con capacidad enzimática o transportadora, son las responsables de crear, desplazar o degradar un metabolito o ion (segundo mensajero) para lograr el efecto deseado. Los **segundos mensajeros** llevan

la información al lugar blanco y sus acciones intracelulares están limitadas por la **competitencialización**, llamada así a la ubicación selectiva de receptor-transductor-efector-complejos que interrumpen la señal.¹⁻³

Los receptores de moléculas reguladoras fisiológicas pertenecen a familias de las cuales se tiene conocimiento acerca de las estructuras de los dominios de unión con ligandos y de los dominios efectores, así como de la forma en que la unión con agonistas influye en la actividad reguladora.^{1,3}

Los receptores fisiológicos actúan por mecanismos catalíticos, con lo que logran ser amplificadores de señal bioquímica. Es posible que tengan dos configuraciones: activa e inactiva. Cuando estos estados se encuentran en equilibrio y predomina el estado inactivo en ausencia de un fármaco, la emisión basal de señales será reducida. La señalización puede estar mediada por **segundos mensajeros** cuya función es iniciar las señales celulares a través de una vía bioquímica específica.

La magnitud en la que el equilibrio se desvía hacia el sitio activo depende de la afinidad relativa del fármaco por alguna de estas dos configuraciones. De esta manera, es factible clasificar a los fármacos de acuerdo con el efecto fisiológico que producen.¹⁻⁵

Agonista. Fármaco que al unirse a su receptor favorece una mayor afinidad por la configuración activa.

Agonista parcial. Fármaco cuya afinidad es ligeramente mayor por la configuración activa que por la inactiva. El fármaco se une a un receptor en su sitio activo pero sólo se produce una respuesta parcial, aun cuando todos los receptores estén ocupados por el agonista. Como los agonistas parciales y completos se unen al mismo sitio de un receptor, un agonista parcial puede reducir la respuesta que produce un agonista completo (agonista parcial puede actuar como antagonista competitivo).

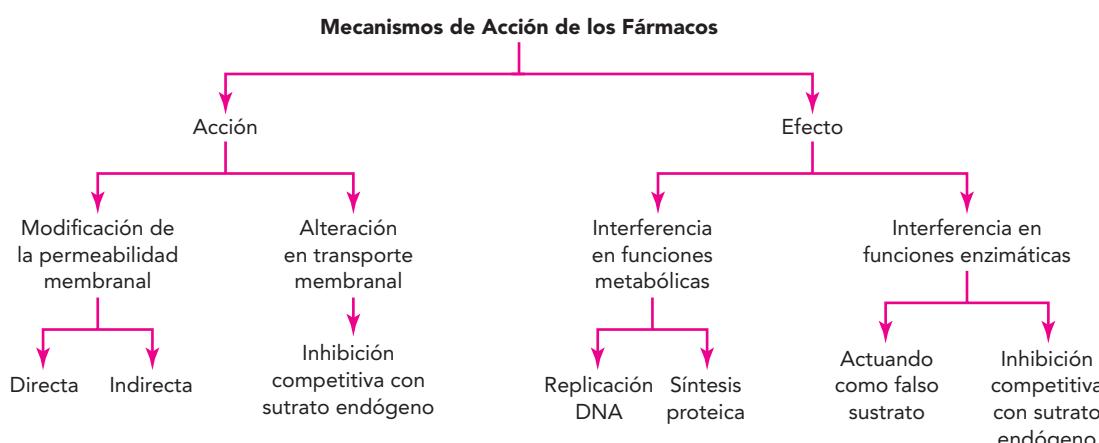


Figura 11-3. Mecanismo de acción de los fármacos. Acción y efecto.

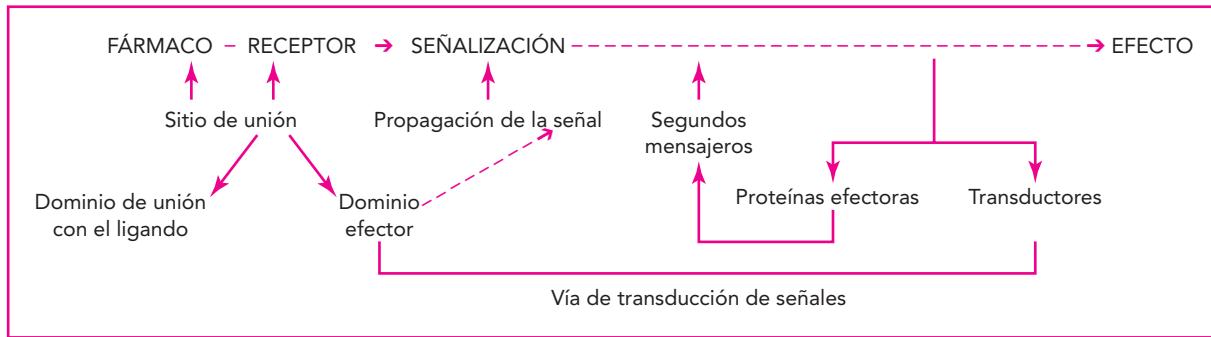


Figura 11-4. La propagación de la señal para llevar a cabo el efecto farmacológico ocurre mediante la unión del fármaco con su receptor fisiológico y la respuesta efectuada mediante la transducción de señales. En el sitio de unión fármaco-receptor existen dos dominios, el de unión con el ligando y el efector. El primero dependiente del medicamento y el segundo de la macromolécula receptora.

Agonista inverso. Fármaco que posee afinidad mayoritaria por la configuración inactiva por receptor, produce un efecto opuesto al del agonista. Este agonista suele suprimir la actividad intrínseca (constitutiva) del receptor libre (sin ocupar).

Antagonista o compuesto inactivo. Misma afinidad por las configuraciones activas e inactivas y, por tanto, no modificará el equilibrio de activación y actuará como **antagonista competitivo** de cualquier compuesto (cuadro 11-1).

Los antagonistas se dividen en los antagonistas de receptores y de no receptores. Un **antagonista de receptores (reversibles e irreversibles)** se une tanto al sitio activo (sitio de unión del agonista) como a un sitio alostérico de un receptor. La unión de un antagonista al sitio activo evita la unión de un agonista al receptor, mientras que la unión de un antagonista a un sitio alostérico altera la constante de disociación de unión del agonista o evita el cambio conformacional necesario para la activación del receptor.² Los **antagonistas de no receptores (químicos y fisiológicos)**; no se unen al mismo receptor que un agonista, pero aún así inhibe la capacidad de un agonista de iniciar su respuesta.^{2,6}

Clasificación de antagonistas

Los antagonistas también son conocidos como competitivos y no competitivos (figura 11-5).² Los **antagonistas competitivos (reversibles)** se unen de forma reversible al sitio activo de un receptor, sin embargo, contrario al agonista, éste no

estabiliza la conformación necesaria para la activación de un receptor, pero sí impide que un agonista se una a su receptor, al tiempo que mantiene al receptor en la conformación inactiva. Los **antagonistas no competitivos (irreversibles)** pueden unirse tanto al sitio activo como a un sitio alostérico de un receptor; este tipo de antagonista que se une al sitio activo puede hacerlo mediante enlaces covalentes o una afinidad muy alta, una unión irreversible.²⁻⁶ La acción de un antagonista alostérico no competitivo consiste en evitar que el receptor se active, incluso cuando el agonista esté unido al sitio activo del receptor. Ese tipo de antagonismo muestra un antagonismo independientemente de la reversibilidad de su unión, ya que dicho antagonista no actúa compitiendo con el agonista por la unión al sitio activo, sino que evita la activación del receptor (cuadro 11-2).

Familias estructurales y funcionales de receptores fisiológicos

El cuadro 11-3 muestra un panorama general de estas familias.

Receptores 7 trasmembrana (ligados a proteínas G)

Es la familia más grande de receptores y es el sitio más común de acción de las drogas terapéuticas (figura 11-6). Son receptores proteicos de superficie celular llamados 7 transmembranales (7TM) (por sus 7 regiones trasmembrana co-

Cuadro 11-1. Regulación de la actividad de un receptor con fármacos selectivos para la configuración.

Fármaco	Configuración activa	Configuración inactiva	Efecto
Agonista	+++	0	Activación del receptor
Agonista parcial	++	+	Menor magnitud en activación del receptor
Agonista inverso	0	+++	Opuesto al agonista (inactivación del receptor)
Antagonista o inactivo	+	+	Antagonista de cualquier compuesto (bloqueo del receptor)

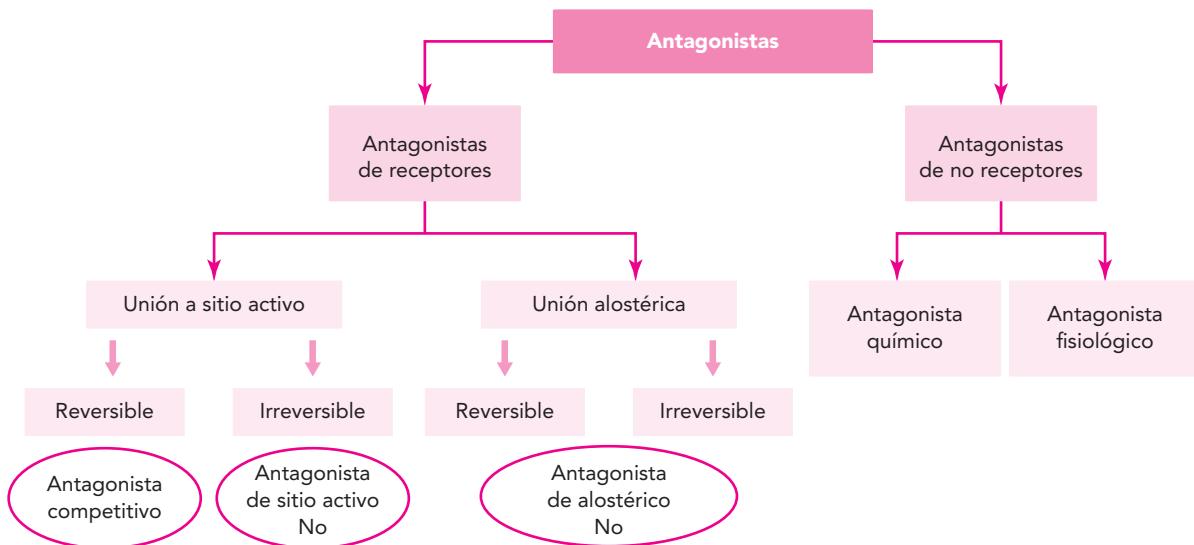


Figura 11-5. Clasificación de los antagonistas.

Cuadro 11-2. Ejemplos de antagonismos.

Fármaco	Enlaces	Unión	Fármaco
Antagonista de no receptores Químico Fisiológico	No covalente	Reversible	Protamina
Antagonista no competitivo	Covalente	Irreversible	Ácido acetilsalicílico
Antagonista competitivo	No covalente	Reversible	Estatinas

nectadas por asas intracelulares), también conocidos como receptores acoplados a proteínas G porque sus señales son activadas por proteínas G heterotriméricas. La importancia del conocimiento del mecanismo de acción de esta superfamilia de receptores no sólo radica en que transmite señales químicas en diferentes tipos celulares sino que cerca de 40% de la señalización de los fármacos es por esta vía. Además, son los receptores más investigados por la industria farmacéutica.^{7,8}

En general se describen tres familias, catalogadas como A B y C, las cuales tienen una similitud en 25% de su secuencia de aminoácidos en la región central trasmembranal. De éstos, la familia A es el grupo más grande e incluye receptores para la luz como la (rhodopsina) y Ad (receptores B) y otros más (subgrupos olfatorios) y +200 no olfatorios que reconocen 80 distintos ligandos.

La familia B contiene sólo 25 miembros (receptores de la familia de hormonas peptídicas GI (secretina, glucagón, PIV y hormona liberadora de hormona de crecimiento, de ACTH y PTH, calcitonina) y receptores beta que se acoplan a la activación del efector Ad a través de Gs.⁷

La familia C también es pequeña y contiene al receptor del glutamato, GABAB y el receptor sensible al calcio, como

también algunos receptores de sabores. Toda esta familia tiene una gran terminación amino extracelular que es crucial para la unión del ligando y su activación.^{7,9}

Dichos receptores ligados a proteína G son transductores de señal que llevan información desde el receptor hasta una o más proteínas efectoras. En la actualidad han sido clonadas 18 subunidades alfa, 6 subunidades beta distintas y 12 subunidades gamma (codificados por genes separados) que difieren entre sí, lo cual sugiere que podrían existir más de 2000 combinaciones de estas tres subunidades. En la membrana plasmática forman un complejo de siete hélices alfa, responden a los agonistas iniciando la fijación de GTP a la subunidad alfa de la proteína G y así activar a la proteína efectora.^{7,9,10}

Las proteínas G se clasifican por sus subunidades alfa y se les identifica por letras que se colocan como subíndices, por ejemplo, G_s (G_sα), G_i (G_iα), G_q (G_qα), y G₁₂. Hay cuatro familias de alfa subunidades: G_s que estimulan A_d, G_i que inhiben la Ad como también activan los canales de potasio internalizados acoplados a proteínas G (GIRK). Las G_q favorecen la activación de la fosfolipasa C y G₁₂ favorecen la activación de Rho (GEF) factores de intercambio de nucleótidos de guanina.^{7,9,10}

Cuadro 11-3. Familias funcionales y estructurales de los receptores fisiológicos.^{1,7,9-13}

FAMILIA	Cinasas	Proteasas	Canales iónicos
RECEPTOR	<ul style="list-style-type: none"> Factor de crecimiento epidérmico Factor de neurocrecimiento Receptor de la hormona de crecimiento Receptor antigénico de subunidades múltiples en los linfocitos T y B Receptor del interferón gamma Receptor a base de fosfatasa de tirosina Receptor del péptido natriurético auricular Péptidos guanilina y uroguanilina 	<ul style="list-style-type: none"> Enzima convertidora de necrosis tumoral alfa (TACE) Enzima convertidora de angiotensina (ACE) Endopeptidasa neutra (sustancia P) Trombina/catepsina G (receptor plaquetario 1-PAR1) 	<ul style="list-style-type: none"> Receptor colinérgico nicotínico Ácido aminobutírico gamma A Receptores del glutamato, aspartato y glicina Receptor de la sulfonilurea
FAMILIA	Receptores ligados a proteína G	Factores de transcripción	Segundos mensajeros citoplasmáticos
RECEPTOR	<ul style="list-style-type: none"> Aminas biogénicas, eicosanoides 	<ul style="list-style-type: none"> Receptores de hormonas esteroideas Hormona tiroidea Vitamina D y retinoides 	<ul style="list-style-type: none"> AMPc GMPc ADP-riboza cíclica Calcio Fosfatos de inositol DAG Óxido nítrico

Enzimas (cinasas y guanilciclasas)

Grupo más grande con actividad enzimática intrínseca, comprende a las cinasas de la superficie celular, carecen de dominios enzimáticos intracelulares, pero como respuesta los agonistas, ejercen sus efectos reguladores mediante la fosforilación de proteínas efectoras en la cara membranal intracelular, de esta manera, modificando las actividades bioquímicas de un efecto o de sus interacciones con otras proteínas (la fosforilación es la modificación proteica cova-

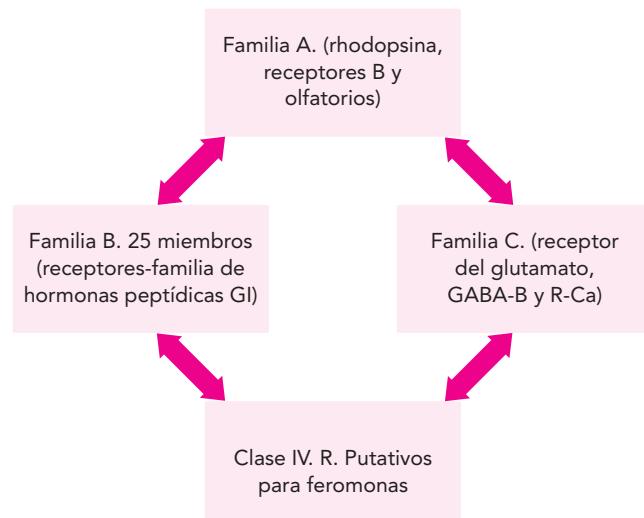
lente reversible más común).¹ El sistema de receptores del factor de crecimiento transformante-β (TGF-β) compuesto por receptores tipos I y II, son un ejemplo típico de receptores del tipo serina/treonina cinasas, involucrados en la transducción de la señal por vía de las smads, y los receptores tipo III, betaglucano y la endoglolina, como receptores no señalizantes y cuya función aún no se conoce.¹¹

Receptores activados por proteasas

Las proteasas unidas a las membranas plasmáticas fragmentan ligandos (receptores) en la superficie celular para iniciar o interrumpir la transmisión de las señales. Los péptidos agonistas son procesados por proteólisis hasta activarse a nivel de sus receptores.¹

Canales iónicos

Localizados en la membrana plasmática, a su unión con el ligando inducen cambios en el potencial de membrana celular o la composición iónica, lo que permite el ingreso o salida celular de iones (Na^+ , K^+ o Ca^{2+}). Son muy selectivos para cada tipo de ion y la cinética de los canales es muy rápida (milisegundos) consiste en la alternancia de estados de activación, inactivación y cierre. Esta cinética también puede ser regulada por la activación de ciertos receptores asociados a proteína G que tienen por efecto propio al canal iónico. No hay mediación de segundos mensajeros por ser un proceso estrictamente de membranas (cuadro 11-4).¹

**Figura 11-6.** Familia de receptores 7TM⁷.

Cuadro 11-4. Canales iónicos.¹⁻²

Potasio				
Dependiente de voltaje	Dependiente de calcio	De rectificación interna	Operado por el ligando	Sensibles a ATP
Se cierra ante la hiperpolarización y la membrana regresa al potencial de reposo	Aumentan la permeabilidad al potasio cuando aumenta la concentración intracelular de calcio, lo que establece una vinculación directa entre el metabolismo de la célula y el potencial de membrana	Es más difícil la salida del ion puesto que está modulada por factores internos regulados por proteínas G	Se activan en respuesta a la unión de sustratos al ligando	Se activan ante el descenso del ATP intracelular. En células musculares, nerviosas y secretoras de insulina
Sodio				
Dependiente de voltaje		Epitelial		
Su apertura produce despolarización de la membrana como mecanismo excitatorio de células neuronales, miocárdicas, musculoesqueléticas, neuroendocrinas		En riñones, colon, pulmones y cerebro. Constan de tres subunidades, a, b y g. La alfa transporta el sodio.		
Calcio				
Dependiente de voltaje		Operado por el ligando	Sensible al estiramiento	
(L, T, N, P, Q y R) Mantiene el potencial de acción, contribuye a la contracción, liberación de neurotransmisores, hormonas y factores de crecimiento, sinaptogénesis, osteogénesis, procesos de diferenciación celular, hipertrofia y remodelado		Receptores para el ATP. Se activan en respuesta a la unión de determinados neurotransmisores u otras moléculas. Importantes en la transmisión sináptica	Responde ante el aumento de tamaño intracelular que moviliza los fosfolípidos membranales provocando su activación	
Cloro				
Dependiente de voltaje		Operado por el ligando	Controlado por cAMP	
Dímero, CIC-1, que contribuye a la excitabilidad celular, transporte transepitelial, regulación del volumen y del pH		Pentaméricos (p. ej., receptores para el GABA o la glicina en el sistema nervioso central)	El receptor CFTR, que se encuentra anormal en la fibrosis quística	

Factores de transcripción

Proteínas fijadoras de DNA que regulan la transcripción de ciertos genes.¹ Forman parte de la familia más grande de factores de la transcripción cuyos miembros son regulados por la fosforilación, por su asociación con otras proteínas celulares o por su enlace a ciertos metabolitos o ligandos reguladores de las células (proteínas de choque térmico).^{1, 12}

Segundos mensajeros citoplasmáticos

Comprenden el monofosfato de adenosina cíclico, monofosfato de guanosina cíclico, bifosfato de adenosina-ribosa cíclica, calcio, fosfatos de inositol, diacilglicerol y óxido nítrico.¹

Regulación de receptores

Los receptores están sujetos a controles homeostáticos y de regulación, como la retroalimentación de su síntesis y degradación, modificación covalente, vínculo con otras proteínas reguladoras y cambio de lugar intracelular. La estimulación ininterrumpida por agonistas suele culminar en un estado

de **desensibilización** o estado resistente, que es la falta temporal de acceso del receptor agonista o es el resultado de un menor número de receptores sintetizados y disponibles en la superficie celular.^{1-2, 14}

Existe una pérdida de respuesta celular ante la acción de un ligando endógeno o de un fármaco, esta respuesta homeostática de protección celular a una estimulación excesiva, crónica o aguda, puede ser debida a procesos patológicos o a consecuencia de una terapia farmacológica. La **taquifilaxia** se produce cuando la desensibilización de receptores ocurre rápido (minutos) y con la misma velocidad con que se instaura, también cesa. Pero si es un proceso de largo desarrollo, el cual puede tomar días en instaurarse, se habla del desarrollo de tolerancia (figura 11-7).^{1-5, 15}

Acciones de fármacos no mediadas por receptores

Algunos medicamentos interactúan de modo específico con moléculas o iones pequeños que existen de manera fisiológica o patológica en el organismo; otros son análogos estructurales de productos biológicos normales con los que pueden competir y modificar su función, dicha propiedad se llama **mecanismo de incorporación espuria**.^{1, 3, 5}

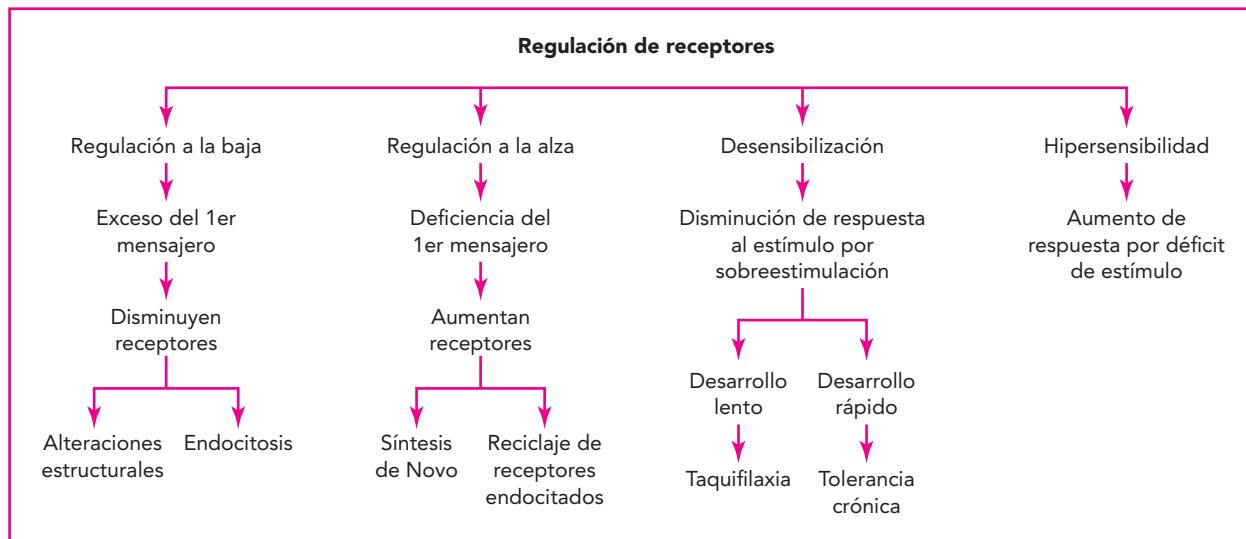


Figura 11-7. Regulación de los receptores.

Fármacos, sus receptores y los efectos resultantes

La interacción fármaco-receptor se caracteriza por el enlace y por la generación de una respuesta. La teoría de la ocupación de los receptores expresa que los efectos farmacológicos surgen a partir de la ocupación de los medicamentos en sus receptores, basado en la ley de acción de masas. Una forma de representar este efecto es mediante la curva de dosis-respuesta, cuyas características básicas definen y cuantifican la actividad de un fármaco y son forma sigmoidea, umbral, pendiente y asintonía máxima. El enlace del fármaco se rige por su **afinidad** determinada por fuerzas químicas; de manera que los fármacos con alta afinidad son aquellos que a una concentración reducida despiertan una respuesta, y los de afinidad baja necesitan mayor concentración para generar la reacción.^{1,3}

La generación de la respuesta es de acuerdo a la **eficacia**, definiéndose como la propiedad intrínseca de cada fármaco que define cuán adecuado es en el agonista. Así, un medicamento con eficacia alta genera una respuesta agonista completa a cierta concentración y uno con eficacia menor en el mismo receptor no proporciona una respuesta completa a cualquier dosis. El término de **eficacia relativa** se utiliza para comparar los efectos generados de un fármaco comparado con otro actuando en el mismo receptor (figura 11-8).^{1,5}

El modelo ideal que describa la unión fármaco-receptor y sus consecuencias, es aquel que prediga el efecto del fármaco a nivel molecular, celular, tisular (órganos) y del organismo (paciente).^{2,15}

Niveles de acción de los fármacos

A continuación se listan los diferentes niveles de acción de los fármacos (figura 11-9).



Figura 11-8. La potencia depende de cuatro factores, dos relacionados con el sistema biológico y dos vinculados con la interacción fármaco-receptor.

Nivel molecular. Se llama biofase al sitio de acción molecular de un fármaco, donde se llevan a cabo las interacciones entre las moléculas de los medicamentos y las moléculas de los sistemas biológicos (receptores, enzimas, mecanismos de transporte y componentes moleculares del sistema genético).

Nivel subcelular. Las acciones evaluadas en organelos o componentes subcelulares en los que se ubican los receptores involucrados a nivel molecular (membrana, citosol, mitocondrias, microtúbulos, vesículas sinápticas, etc.).

Nivel celular. La acción de un fármaco sobre las células que resultan afectadas por el mismo.

Nivel tisular. Donde se ejecutan los efectos farmacológicos en los órganos o tejidos. Debe tenerse en cuenta que mecanismos autorregulatorios a nivel tisular pueden modificar el efecto del fármaco apreciado en los niveles anteriores.

Nivel organísmico o sistémico. El efecto se refleja en el organismo entero, su importancia además radica en que se pueden generar efectos colaterales apreciables a este nivel.



Figura 11-9. Niveles de acción de los fármacos administrados.

Nivel sociológico. Las interacciones entre organismos pueden ser modificadas por la acción de los medicamentos y viceversa; los factores psicosociales podrán modificar estos efectos con fines terapéuticos o no.

Referencias

1. Goodman L.S., Brunton L.L., Chabner B. *et al. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics.* 12a. ed. New York: McGraw-Hill. 2011.
2. Golan D.E., Tashjian A.H. *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy.* 3a. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2012.
3. Waldman S.A., Terzic A. *Pharmacology and therapeutics: principles to practice.* Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier. 2009.
4. Velazquez Lorenzo. *Farmacología Básica y Clínica.* 17 Edición:59-98. 2004.
5. Mendoza-Patiño. *Farmacología Médica.* Edición 1:64-88. 2008.
6. Blade-Font. *Apuntes sobre mecanismos de acción de fármacos.* Instituto Politécnico Nacional. 1999.
7. Pierce K.L., Premont R.T., Lefkowitz R.J. Seven-transmembrane receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3:639-50. 2002.
8. Foord S.M., Bonner T.I., Neubig R.R. *et al. International Union of Pharmacology. XLVI. G protein-coupled receptor list.* *Pharmacol Rev* 57:279-88. 2005.
9. Maggio R., Novi F., Scarselli M. *et al. The impact of G-protein-coupled receptor hetero-oligomerization on function and pharmacology.* *FEBS J* 272:2939-46. 2005.
10. Sankararamakrishnan R. Recognition of GPCRs by peptide ligands and membrane compartments theory: structural studies of endogenous peptide hormones in membrane environment. *Biosci Rep* 26:131-58. 2006.
11. Shi Y., Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 113:685-700. 2003.
12. Mangelsdorf D.J., Thummel C., Beato M. *et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade.* *Cell* 83:835-9. 1995.
13. Chuang L.Y., Guh J.Y., Liu S.F. *et al. Regulation of type II transforming-growth-factor-beta receptors by protein kinase C iota.* *Biochem J* 375:385-93. 2003.
14. Ferguson S.S. Evolving concepts in G protein-coupled receptor endocytosis: the role in receptor desensitization and signaling. *Pharmacol Rev* 53:1-24. 2001.
15. Neal M.J. *Medical pharmacology at a glance.* 7a. ed. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell. 2012.

Farmacometría

Ernesto Germán Cardona Muñoz • Alejandra G. Miranda Díaz
 Sylvia Elena Totsuka Sutto • Fernando Grover Páez • Manuel González Ortiz

Contenido

- Introducción
- Decálogo para la prescripción de fármacos
- Curva dosis-efecto
- Interacciones farmacológicas
- Antagonismo

Introducción

La farmacometría es la rama de la farmacología que establece cuánto y cada cuándo es necesario administrar un fármaco para obtener el efecto deseado, además de que permite evaluar y comparar la seguridad y efectividad de los fármacos.

La cuantificación del efecto farmacológico es diferente en las etapas experimentales o básicas del desarrollo de un medicamento al procedimiento utilizado en las fases clínicas.

En las fases experimentales se cuantifica el efecto farmacológico realizando las llamadas curvas “dosis-respuesta” o “dosis-efecto”, mientras que en la fase clínica se utilizan ensayos clínicos que comparan al fármaco en estudio con otra sustancia o procedimiento vigente para el tratamiento de un problema de salud específico, deben ser realizados de manera preferente con asignación aleatoria de los pacientes y con la técnica de doble ciego.

A fin de obtener un efecto farmacológico útil se requiere mantener la concentración del fármaco en un nivel tal que garantice, por una parte, la respuesta de la unidad biológica y, por la otra, que no produzca efectos tóxicos, como se muestra en la figura 12-1.

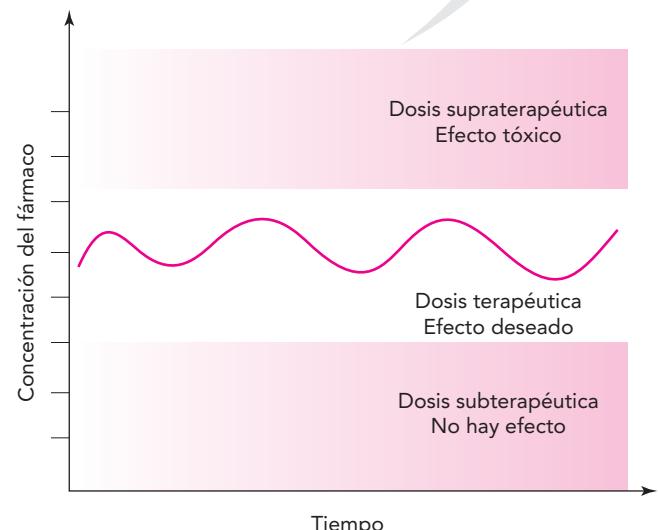


Figura 12-1. Variaciones en la respuesta biológica observada, como función de la cantidad de fármaco administrado.

Es importante considerar que con una dosis determinada de un fármaco es posible obtener concentraciones subterapéuticas (que no producen efecto), concentraciones terapéuticas (que producen el efecto deseado) o dosis supraterapéuticas (que pueden producir efectos tóxicos).

La farmacometría y la farmacocinética son los pilares básicos de la posología, ya que para establecer cuánto medicamento y cada cuándo debe recibir un paciente en particular, se requiere de forma obligada considerar la actividad del fármaco y los procesos que regulan su absorción, distribución, metabolismo y eliminación. Sólo así es posible fijar el intervalo de administración de la dosis requerida, para lo cual es imprescindible considerar el factor de variación individual en la respuesta, condicionada por características fenotípicas o funcionales específicas de cada individuo.

Decálogo para la prescripción de fármacos

1. Ningún fármaco crea funciones, sólo modifica las existentes.
2. El efecto resulta de la interacción de las moléculas del fármaco con las moléculas de la unidad biológica.
3. La ley de acción de masas rige las interacciones entre fármacos y receptores.
4. Los fármacos pueden actuar vía receptores específicos, o bien, produciendo caos membranal, es decir, acciones inespecíficas.
5. Cuando un fármaco actúa en un receptor específico, debe existir atracción selectiva entre las moléculas del fármaco y del receptor (afinidad).
6. Existen fármacos que tienen la capacidad de producir un efecto al interactuar con su receptor específico (agonistas).
7. Existen fármacos que actúan sobre su receptor específico sin producir efecto (antagonistas).
8. El efecto es el cambio funcional producido por la acción del fármaco y depende de la concentración del fármaco en el sitio de acción, es decir, del número de receptores que ocupe el fármaco.
9. El efecto farmacológico tiene un curso temporal que está determinado por la cinética del fármaco, (su absorción, distribución, biotransformación, almacenamiento y eliminación) y las características funcionales de la unidad biológica.
10. Cada individuo es único y siempre debe prescribirse un fármaco a un paciente en particular y no a una enfermedad.

Curva dosis-efecto

Las respuestas biológicas pueden ser: 1) cuantitativas o graduales (fenómenos continuos, van de mínimo a máximo). 2) cualitativas o cuantales (se rigen por la "ley del todo o nada", son o no son).

La apariencia de una curva gradual es idéntica a una cuantal, para clasificarlas se debe conocer el fenómeno evaluado y la forma como se realizó dicha curva dosis-efecto.

Curvas graduales y cuantales

a) Curvas dosis-efecto graduales.

- Se realizan en un solo individuo o preparación biológica, incrementando de forma progresiva la dosis, hasta que se obtiene la respuesta máxima.
- Se realiza al administrar dosis crecientes del fármaco en forma acumulativa en un solo individuo.
- El efecto es proporcional a la dosis administrada o acumulada.
- Se utilizan para estudiar variables cuyos valores varían de un mínimo a un máximo (p. ej., presión arterial, frecuencia cardiaca, temperatura, glucemia, etcétera).

b) Curvas dosis-respuesta cuantales.

- Se utilizan para graficar variables cualitativas, o sea que se rigen por la ley del todo o nada (p. ej., anestesia, muerte, fatiga, fiebre, etcétera).
- Se realiza en un conjunto de individuos o poblaciones semejantes a las cuales se administra una dosis a cada grupo de estudio.
- El fenómeno se analiza como presente o ausente, expresando por lo general la respuesta como el porcentaje de la población que respondió a la dosis estudiada del fármaco.

Ejemplo de curva dosis-respuesta gradual

A continuación se cita como ejemplo el efecto de la adrenalina sobre la frecuencia cardiaca en corazón aislado de cobayo (cuadro 12-1):

Cuadro 12-1. Tabla de datos con resultados de los efectos de la adrenalina sobre la frecuencia cardiaca del cobayo.

Dosis (M)	Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)	Cambio en frecuencia cardiaca (latidos/minuto)	Porcentaje del cambio máximo de la frecuencia cardiaca
Basal	70		
1×10^{-11}	75	5	5
1×10^{-10}	84	14	15
1×10^{-9}	110	40	44
1×10^{-8}	136	66	73
1×10^{-7}	151	81	90
1×10^{-6}	160	90	100
1×10^{-5}	160	90	100

- Se cuantifica la frecuencia cardiaca basal en latidos/minuto.
- Se administra una solución de adrenalina a dosis crecientes de 1×10^{-11} a 1×10^{-5} M. Se registra la frecuen-

cia cardiaca obtenida durante varios minutos con cada dosis administrada.

- Se elabora una tabla de resultados.
- Es factible expresar los resultados obtenidos de diferentes formas, utilizando los valores reales de la frecuencia cardiaca, el incremento de la frecuencia cardiaca con respecto a la basal, o al comparar el efecto obtenido con cada dosis con la respuesta máxima. Dicho efecto se expresa como un porcentaje del efecto máximo, lo cual permite expresar los resultados de 0 a 100 por ciento.

Se utiliza un papel milimétrico para graficar los resultados, se obtiene una curva exponencial, que no es fácil de analizar; pero si se grafica el logaritmo de la dosis contra la respuesta obtenida, o si se utiliza un papel semilogarítmico (tiene el eje de las abscisas con rayado logarítmico y el eje de las ordenadas con rayado milimétrico), permite obtener una gráfica sigmoidal, igual que si se hubiera graficado el logaritmo de la dosis *versus* el efecto. Las curvas sigmoidales proporcionan un tramo recto en los valores entre 20 y 80% del efecto, facilitando su análisis, mientras que los extremos de la curva continúan siendo curvos, lo que significa que la respuesta farmacológica, al igual que en la mayoría de las respuestas biológicas, son más reproducibles y homogéneas

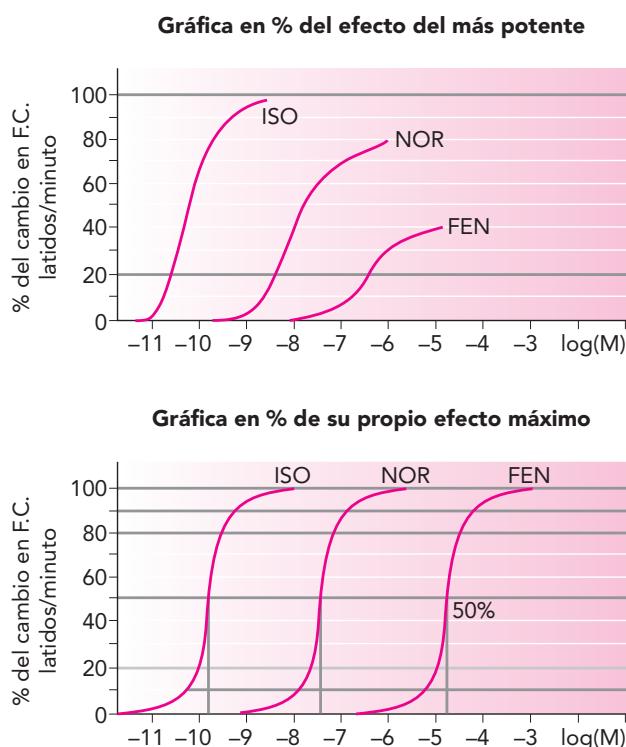


Figura 12-2. Efecto de tres agonistas adrenérgicos sobre la frecuencia cardiaca, expresados en (A) tanto por ciento del efecto mayor y (B) en tanto por ciento del efecto máximo de cada fármaco, respectivamente.

en el centro y que el error predictivo se encuentra en los extremos poblacionales.

Cuando se compara el efecto de varios fármacos sobre una misma variable, es útil graficar los resultados en forma porcentual del efecto máximo producido por el fármaco más potente, ya que esta forma de mostrar resultados permite comparar con facilidad la potencia de cada uno de los fármacos, mientras que si se grafica el efecto de cada uno de los fármacos sobre el 100% de su propio efecto máximo, quizás se obtenga la falsa impresión de que todos los fármacos son igual de potentes y que sólo requieren de mayor dosis para producir la misma magnitud de efecto. Sin embargo, este último tipo de gráficas es muy útil para determinar la afinidad de los fármacos por su receptor, ya que permite obtener con facilidad el valor de la dosis efectiva 50 (DE_{50}), es decir, la dosis con la cual se obtiene la mitad de la respuesta máxima y cuyo valor numérico es igual al valor numérico de la constante de afinidad del fármaco por su receptor.

En las gráficas de la figura 12-2 se comparan las dos formas de presentar los mismos resultados, con cada uno de los tres agonistas adrenérgicos utilizados (cuadro 12-2).

Las curvas dosis-efecto permiten ver con facilidad la magnitud del efecto y la potencia relativa de un fármaco con respecto a otros que afectan el mismo fenómeno estudiado, con lo que se establecen los siguientes valores:

- **Potencia.** Capacidad de un fármaco de producir el mayor efecto con la dosis más baja. Es la curva dosis-efecto que se ubica más a la izquierda.

Cuadro 12-2. Efecto de tres agonistas adrenérgicos sobre la frecuencia cardiaca del cobayo, expresados en porcentaje del cambio respecto al agonista más potente.

	Isoproterenol	Noradrenalina	Fenilefrina
Dosis (M)	% del cambio máximo de frecuencia cardiaca	% del cambio máximo de frecuencia cardiaca	% del cambio máximo de la frecuencia cardiaca
1×10^{-11}	5	0	0
1×10^{-10}	25	5	0
1×10^{-9}	78	9	0
1×10^{-8}	96	46	4
1×10^{-7}	100	57	6
1×10^{-6}		70	27
1×10^{-5}			39
1×10^{-4}			40
1×10^{-3}			40

- **Eficacia.** Se obtiene al graficar el efecto adquirido con los diversos agonistas con respecto al efecto del más potente de los fármacos utilizados.

También es posible graficar curvas dosis-efecto de toxicidad y de mortalidad para establecer la seguridad con la que un fármaco puede administrarse sin producir efectos tóxicos o muerte, como se muestra en el cuadro 12-3 y la figura 12-3.

De las gráficas elaboradas para efecto terapéutico, tóxico y muerte, es posible obtener los siguientes valores:

- Dosis efectiva 50 (DE_{50}). Dosis requerida para producir 50% del efecto máximo en la curva gradual o dosis necesaria para obtener la respuesta deseada en la mitad de la población probada en una curva cuantal.
- Dosis letal 50 (DL_{50}). Dosis requerida para matar a la mitad de la población a la cual se administró dicha dosis. Es importante enfatizar que la mortalidad, siempre se grafica en una curva cuantal, ya que la muerte es un fenómeno que se rige por la ley del todo o nada.

Cuadro 12-3. Datos porcentuales de los efectos terapéuticos, tóxico y letal de diversas dosis de un fármaco.

Dosis (M)	% efecto terapéutico	% efecto tóxico	% mortalidad
1×10^{-11}	5	0	0
1×10^{-10}	25	0	0
1×10^{-9}	78	5	13
1×10^{-8}	96	25	32
1×10^{-7}	100	78	58
1×10^{-6}		96	89
1×10^{-5}		100	97
1×10^{-4}			100
1×10^{-3}			100

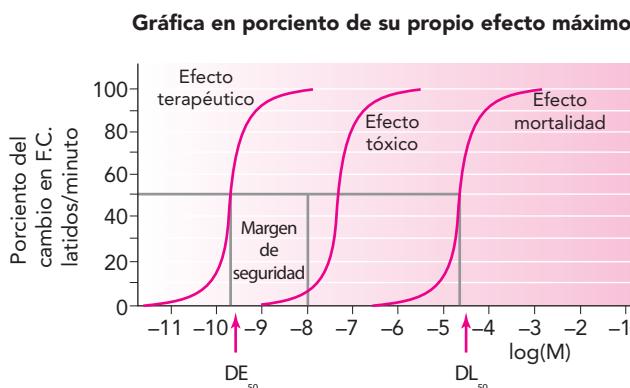


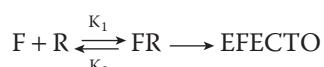
Figura 12-3. Gráfica de los efectos terapéuticos, tóxicos y letales de diversas dosis de un fármaco.

• Índice terapéutico (IT). Cociente que resulta de dividir la DL_{50}/DE_{50} . Es un valor adimensional (que no tiene unidades) que representa el número de veces que debe incrementarse la DE_{50} para matar a la mitad de la población estudiada y es considerado como el índice inicial de seguridad.

- Margen de seguridad (MS). Diferencia obtenida al restar la DE_{50} de la dosis con la que inician los efectos tóxicos. Se expresa en las mismas unidades utilizadas para la dosis del fármaco (es un valor más fino de seguridad).
- Es obvio que entre mayor sea el valor del índice terapéutico y/o del margen de seguridad, dicho fármaco ofrece mayor seguridad y menos riesgo de toxicidad y/o muerte.

Todos los conceptos vertidos en el presente capítulo son aplicables a aquellos fármacos cuya acción farmacológica es estructuralmente específica, es decir, que actúan mediante un receptor específico.

La Ley de acción de masas que rige las interacciones fármaco-receptor se interpreta de la siguiente manera: al interactuar un fármaco (F) con su receptor (R), se produce un complejo (FR) de cuya cantidad depende el efecto observado; existe una constante de asociación y otra de disociación (K_1 y K_2), de forma tal que cuando la cantidad de F y R libres es alta, se favorece la formación del complejo FR, en tanto que, cuando el número de complejos FR es alto se favorece su disociación.



Cuando la reacción se encuentra en equilibrio, el valor de las constantes de asociación y disociación son iguales, con lo que constituyen la KA

$$1 = \frac{K_2}{K_1} = KA \quad KA = \frac{(F) \times (R)}{(FR)}$$

El concepto de DE_{50} se utiliza con mayor frecuencia, ya que es la condición en la cual la mitad de los receptores totales se encuentran libres y la otra mitad formando el complejo (FR) y, bajo esta condición, el valor de la concentración del fármaco que produce el 50% del efecto máximo es numéricamente igual a la KA, como se muestra en la siguiente ecuación, resultante de despejar KA de la ley de la ecuación de la Ley de acción de masas.

$$\frac{KA}{(F)} = \frac{(R)}{(FR)}$$

La teoría de acción farmacológica más aceptada para este tipo de fármacos es la Teoría de la ocupación, la cual postula que el efecto farmacológico es directamente proporcional al número de receptores ocupados por el fármaco multiplicado por el valor de α , que representa la actividad intrínseca o capacidad para producir el efecto del fármaco.

La actividad intrínseca se expresa como un valor de α , mismo que puede ubicarse en tres rangos de valor:

- | | |
|------------------|--|
| $\alpha = 1$ | agonista puro |
| $0 < \alpha < 1$ | agonista parcial (antagonista parcial) |
| $\alpha = 0$ | antagonista puro |

El valor de $\alpha = 1$ se le otorga al agonista más potente conocido, de modo que la potencia de los demás agonistas es expresada como una fracción de 1 (del más potente).

$$\text{Efecto} = \alpha (\text{FR})$$

Para comprender esta ecuación es preciso considerar que los receptores totales (R_T), pueden estar en su forma libre (R_L) o formando un complejo fármaco-receptor (FR) donde los $R_T = R_L + FR$, de modo que si el fármaco ocupa el 30% de los receptores totales y el valor de $\alpha = 1$ representa el efecto máximo.

Interacciones farmacológicas

Las curvas dosis-efecto también permiten evaluar el tipo de interacciones farmacológicas entre dos o más fármacos sobre la misma variable biológica. Las interacciones farmacológicas se clasifican de la siguiente forma:

1. Indiferencia farmacológica
2. Sinergismos
 - De adición
 - De potenciación
3. Antagonismos
 - Competitivo: reversible o irreversible
 - No competitivo
 - Funcional
 - Fisiológico
 - Químico (no relacionado con interacción fármaco-receptor)

Indiferencia farmacológica

Se presenta cuando al administrar un fármaco B en presencia de un fármaco A, no se modifica la respuesta farmacológica obtenida con el primer fármaco solo. Al realizar una curva dosis-efecto (DE) se identifica porque no se modifica la curva DE obtenida con el fármaco A solo.

Sinergismos

Tipo de interacción farmacológica donde al administrar un fármaco B en presencia de un fármaco A, la respuesta farmacológica es mayor que la obtenida con el fármaco A solo. Se caracteriza por el desplazamiento paralelo de las curvas DE hacia la izquierda y, según la magnitud de dicho desplazamiento, se clasifica como sinergismo de adición (si se suman los efectos) o sinergismo de potenciación (si se multiplican los efectos individuales) (figura 12-4).

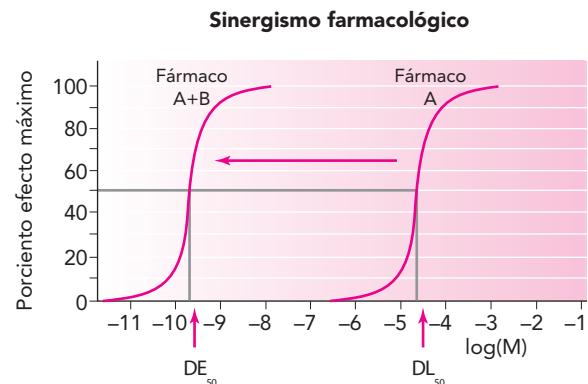


Figura 12-4. Gráfica de la relación de sinergismo. Observe que el efecto producido por el fármaco A requiere una menor DE₅₀ cuando también está presente el fármaco B.

Antagonismo

Se considera antagonismo cuando la respuesta farmacológica obtenida por el fármaco A en presencia de un fármaco B es menor que la obtenida con el fármaco A solo.

Desde el punto de vista conceptual existen varios tipos de antagonismo, según su mecanismo molecular o funcional.

Antagonismo competitivo

Es cualquier tipo de antagonismo en el cual las moléculas del fármaco A y las moléculas del fármaco B compiten por un mismo receptor, dependiendo del tipo de interacción puede ser reversible o irreversible.

Antagonismo competitivo reversible

Cuando las moléculas del fármaco A y las moléculas del fármaco B interactúan con la misma molécula receptora de la unidad biológica, mediante enlaces o interacciones químicas débiles o fugaces, como puentes de hidrógeno, puentes de van der Waals, interacciones hidrofóbicas, entre otras (figura 12-5).

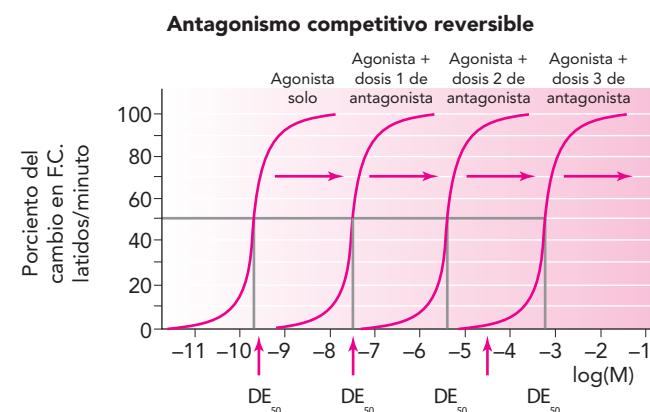


Figura 12-5. Antagonismo competitivo reversible. Observe que la DE₅₀ del agonista requiere ser incrementada en presencia de dosis del antagonista.

Desde el punto de vista teórico, este tipo de antagonismo es factible de ser remontado o superado, es decir, incluso en presencia del antagonista, el agonista podrá generar el mismo efecto máximo que obtenía estando solo, siempre y cuando la dosis del agonista sea incrementada lo suficiente para hacer insignificante la cantidad de moléculas del antagonista, de modo que sea mínima la probabilidad de que interactúe con el receptor de la unidad biológica.

Al graficar las curvas DE se identifica por un desplazamiento paralelo e infinito a la derecha de las curvas DE del agonista, conforme se aumenta la dosis del antagonista. Destaca que siempre es posible obtener el mismo efecto máximo que se obtenía en ausencia del antagonista.

Antagonismo competitivo irreversible

La interacción molecular entre el antagonista y el receptor se produce mediante enlaces químicos fuertes, como los enlaces covalentes. Esta condición origina la “irreversibilidad del fenómeno” porque el enlace tiene una vida media muy prolongada. Como el antagonista se une en forma irreversible al receptor, no se permite la libre interacción de las moléculas del agonista con las moléculas del receptor y por más que incremente la dosis del agonista, no se puede recuperar el mismo efecto máximo, tal como ejemplifica la figura 12-6.

Antagonismo no competitivo

Se define como todo aquel tipo de antagonismo en el cual las moléculas del antagonista o fármaco B actúa en un lugar diferente al sitio receptor del agonista o fármaco A. Un ejemplo de este tipo de antagonismo puede ser el producido entre un agonista adrenérgico que actúa sobre la adenilclasa (receptor α) plaquetario, incrementando la producción de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), ingreso de Ca^{++} a la plaqueta que condiciona la agregación plaquetaria y, por otro lado, la administración de un quelante de Ca^{++} , que bloquea el efecto del cAMP y, por ende, del ago-

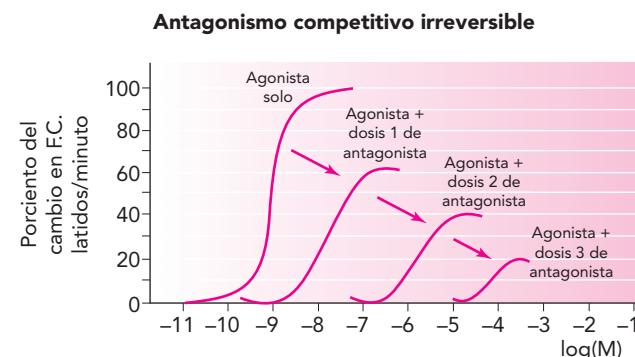


Figura 12-6. Gráfica del antagonismo competitivo irreversible.

nista adrenérgico sobre este catión divalente, con lo que se evita la agregación plaquetaria.

En este tipo de antagonismo las curvas DE obtenidas son iguales a las mostradas en el caso del antagonismo competitivo irreversible, ya que por más que se estimule el receptor adrenérgico y éste a su vez estimule al 100% el efecto sobre los niveles de Ca^{++} , no puede contrarrestar el efecto del agente quelante y, por ende, es incapaz de revertir el efecto del antagonista.

Antagonismo funcional

Se define como el producido entre dos agonistas (sustancias con actividad intrínseca) que actúan sobre sistemas receptores distintos en un mismo órgano, efectuando la misma función pero en sentido opuesto. Un ejemplo clásico de esto es el producido por la adrenalina y la acetilcolina en el corazón, ya que la adrenalina estimula al receptor β -adrenérgico, con lo que aumenta la frecuencia cardiaca, mientras que la acetilcolina estimula al receptor colinérgico muscarínico y la disminuye. El efecto farmacológico resultante de dicha interacción es la suma algebraica de sus efectos individuales (figura 12-7).

En las curvas DE, este tipo de antagonismo se observa como un desplazamiento paralelo y progresivo de las curvas DE hacia la derecha, conforme se aumenta la dosis del antagonista, en forma muy similar a lo descrito para el antagonismo competitivo reversible; sólo que en este caso, el desplazamiento no es infinito y llega a un punto asintótico del cual no puede pasar, ya que los sistemas receptores tanto del considerado agonista como el considerado antagonista son saturables, es decir, tienen un número finito de receptores.

Antagonismo fisiológico

Este tipo de antagonismo no es aceptado por muchos autores, pero es importante considerarlo como un concepto, ya que se produce entre dos sustancias que actúan sobre tejido

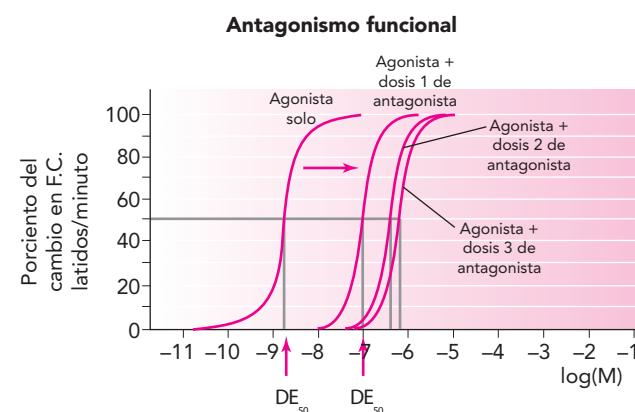


Figura 12-7. Gráfica del antagonismo funcional.

dos distintos, de órganos diferentes, de aparatos y sistemas distintos que influyen sobre una misma función compleja, pero en sentido opuesto.

Un ejemplo de este tipo de antagonismo es el que se produce con la noradrenalina, un agonista adrenérgico que actúa sobre el músculo liso vascular del aparato circulatorio, lo que produce vasoconstricción y aumento de la presión arterial, al interactuar con un diurético que actúa sobre el tejido epitelial del aparato urinario, con lo que aumenta la excreción de sodio y agua, al tiempo que reduce la presión arterial.

El efecto resultante de esta interacción es la suma algebraica del efecto individual de los fármacos. Ese tipo de antagonismo no se puede graficar, dada la complejidad de las interacciones y de todos los factores y mecanismos compensadores que intervienen en este tipo de funciones complejas, que sólo se producen en animales integros.

Los receptores por lo general son proteínas o tienen contenidos proteicos importantes y, como todas las proteínas, tienen un ciclo biológico de reemplazo genéticamente determinado, mismo que puede ser modificado por la exposición de dichos receptores a los fármacos. Pueden producir lo siguiente:

- **Desensibilización de receptores.** Fenómeno conocido también como *down regulation* y se presenta como un mecanismo de protección, cuando un receptor es estimulado por tiempo prolongado con un agonista a dosis altas. También recibe el nombre de tolerancia aguda o taquifiliaxia.
- **Hipersensibilidad de receptores.** Fenómeno también conocido como *up regulation*, el cual se produce como respuesta compensadora del organismo para intentar preservar una función que ha sido inhibida en

forma prolongada, a menudo por el uso de antagonistas. En estos casos, los receptores se hacen más sensibles a la acción del agonista y la supresión del antagonista en forma súbita genera una respuesta exagerada. Un ejemplo clásico es la respuesta hipertensiva que se observa al suspender en forma brusca los bloqueadores beta-adrenérgicos en los pacientes hipertensos que los tomaban por largo tiempo y a dosis altas.

Bibliografía

- Adler M.W. et al. Anticonvulsant action of acute morphine administration in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 198, 655-660. 1976.
- Ariens E.J. et al. Una introducción a la farmacología molecular. Parte I las bases de la acción de los fármacos. *Afinidad*. Volumen 33. 1976.
- Bowman W.C. *Farmacología bases bioquímicas y patológicas, aplicaciones clínicas*. México; Interamericana. 1984.
- Levine R. *Farmacología, acciones y reacciones medicamentosas*. Barcelona: Salvat. 1982.
- Flores J., Armijo J.A., Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 5a. ed. Editorial Elsevier Masson. 2008.
- Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. et al. *Farmacología*. Editorial Elsevier. 2012.
- Servín D. *Aprendiendo Farmacología con base en problemas*. 2a. ed. 1994.
- Tallarida R.J. et al. *The dose response relation in pharmacology*. New York: Springer-Verlag. 1979.
- Tallarida R.J. et al. Characteristics of photorelaxation in vascular smooth muscle: Evidence supporting the hypothesis of drug-receptor equilibrium disturbance. IEEE. *Trans Biomed Engineering* 6(22),493-501. 1975.
- Wepierre J. *Manual de farmacología general y molecular*. Barcelona; Masson. 1988.

Placebo

Abel Hernández Chávez • Edson Rebollosa Zúñiga
Sergio A. Franco Chávez • Karina Griselda Pérez Rubio

Contenido

- Introducción
- Antecedentes
- Marco conceptual
- Definiciones y conceptos
- Placebognosia
- Placebocinética
- Placebodinamia
- Placebometría
- Placebosología
- Placeboterapia
- Mecanismos del efecto placebo
- El placebo en la investigación clínica
- Ética en el uso del placebo
- Adherencia terapéutica
- Efectos clínicos de la homeopatía: ¿es efecto placebo?
- El placebo en la asistencia clínica
- Conclusiones

Introducción

El tema del placebo es uno de los más fascinantes y, al mismo tiempo, más discutidos entre la comunidad científica. Con todo el conocimiento que la ciencia actual posee, el placebo todavía es un misterio y todos los artículos escritos al respecto son bastante incompletos.

Ya desde sus inicios, la práctica de la medicina ha llevado el uso, por parte de los médicos, de intervenciones destinadas a complacer a los enfermos. Es habitual que el médico, conocedor de las limitaciones de la terapia existente en ese momento, utilice medicamentos o maniobras cuya finalidad es que el paciente no se sienta desasistido ante determinados síntomas o enfermedades.

Pero el placebo no existe sólo como sustancia, por ejemplo, una "cirugía espiritual", hasta que no se pruebe que en verdad ha ocurrido, puede ser un placebo. La persona "operada" siente el corte, percibe la sutura y "se cura" del mal que le afligía, sin experimentar una cirugía convencional. Una terapia a veces también cumple las funciones de

placebo, en el que se atribuye a las técnicas de esa terapia un cierto tipo de cura y eso realmente ocurre. Las llamadas terapias alternativas, como las florales, los cristales, la radiestesia y muchas veces la propia psicoterapia, son consideradas aún por una gran parte de la comunidad científica como un placebo, por lo que existen diversas opiniones respecto del tema, tanto a favor como en contra, cada una con una serie de argumentos éticos y metodológicos, ya sea en la práctica e investigación clínica.

Si el médico le dice a un paciente que lo que le prescribe es una pastilla de talco, la respuesta placebo, misma que depende en gran medida de las expectativas del paciente, se perderá. Si el médico dice al paciente que el placebo que le prescribe es una droga farmacológicamente activa, se crea una situación carente de ética por la falsedad de la información y que además, a la larga, será poco eficaz.

Se considera que una parte de la terapia alternativa está basada en el efecto placebo. Si un placebo tiene mucha efectividad, impugna el valor de los medicamentos que más se utilizan en la práctica médica diaria.

En la práctica clínica, cuando los pacientes están expectantes y condicionados a recibir un tratamiento efectivo, el efecto placebo, la historia natural de la enfermedad y la efectividad del tratamiento empleado, actúan en forma conjunta en la mejoría clínica del paciente, de modo que es difícil determinar en qué medida contribuye cada uno de los puntos mencionados a la mejoría del enfermo.

Es así como desde hace más de 50 años el placebo ocupa un lugar relevante en la investigación clínica de nuevos medicamentos y puede aceptarse que durante toda la historia de la medicina una gran cantidad de elementos o estrategias terapéuticas tienen valor placebo.

Los fármacos deben demostrar que son eficaces para el tratamiento de los trastornos patológicos. En general, esto requiere que, dentro del marco de un ensayo clínico, el fármaco sea superior al placebo en la indicación que se está tratando.

No debiera sorprender que los enfermos sometidos a un protocolo de investigación mejoren en un alto porcentaje por el solo hecho de ser incluidos; el participante promedio de un estudio de ocho semanas estará siendo entrevistado, por varias horas por un grupo de expertos y evaluadores altamente entrenados. En contraste, el paciente promedio ve al médico sólo algunos minutos pero, sin duda, uno de los factores es el tiempo que se otorga a los pacientes y el contacto que se establece con ellos. En esta situación es preciso tomar en cuenta que el *ethos* de la medicina ha cambiado y es particular para cada tiempo y espacio cultural, lo cual ha hecho que con la masificación de la atención médica y los cambios en la prestación de servicios de salud, el profesional de la medicina ha perdido el lugar que antes tenía de guía, consejero, amigo y médico de su paciente. De modo que en cierta forma se puede señalar que el trabajo actual, científico y técnico de gran calidad se ha separado del factor humano tan imprescindible en la relación médico-paciente para proporcionar información, comprensión y cariño al enfermo.

El placebo se utiliza con mucha frecuencia como grupo control de la evolución del trastorno y se considera que los resultados obtenidos tras su administración muestran la eficacia mínima que debe superar cualquier fármaco activo. El placebo es utilizado en ensayos clínicos, con el objetivo de aplicar el ciego a las intervenciones asignadas, así como crear un grupo control, a fin de determinar la verdadera magnitud de la intervención en estudio, controlando el efecto placebo.

Tanto médicos como otros profesionales de la salud y no profesionales (quienes han cuidado el cuerpo y la mente humana) siempre han creído en sus pócimas y panaceas (“cúralo todo”); también han recurrido de forma ocasional y consciente a los remedios poco efectivos, lo que hoy se conoce como placebo. En la práctica clínica, el médico receta un placebo con la esperanza de que producirá un efecto terapéutico, sin que realmente el paciente esté informado de

ese hecho. En investigación, por otra parte, se utiliza el placebo con el objetivo de testimoniar al grupo control. Dado que ambos escenarios difieren, es preciso considerarlos de manera independiente.¹

Antecedentes

La palabra placebo (del latín, “yo por favor”) se usó por primera vez en el siglo XIV debido a un error de traducción del salmo 116, “*Placebo Domino in regione vivorum*”, en donde lleva la connotación de desprecio o sustitución. En la misma época, en los *Cuentos de Canterbury*, Chaucer emplea la palabra “placebo” para nombrar a sus cortesanos aduladores o serviles. La introducción de los grupos o controles con placebo comenzó en el siglo XVI cuando se administraban procedimientos falsos para separar los efectos reales de los producidos por la imaginación durante los exorcismos.²

El uso de la palabra “placebo” en un contexto médico para describir los tratamientos inocuos para el paciente comenzó hacia fines del siglo XVIII. Las primeras conexiones desagradables con la reputación del placebo y sus efectos persistieron hasta hace poco. El interés general sobre los efectos del placebo sólo comenzó con la adopción generalizada de la asignación al azar en los estudios controlados (ECA, estudios controlados aleatorizados), después de la Segunda Guerra Mundial, cuando se notó que algunas veces las personas del grupo control que recibían placebo mejoraron en forma espectacular.³

Henry Knowles Beecher (1904-1976), uno de los primeros investigadores de placebo, señaló que los soldados gravemente heridos en la zona de combate de la Segunda Guerra Mundial pedían con mucha menos frecuencia analgésicos para aliviar su sufrimiento que los pacientes con lesiones similares en los hospitales civiles (25% vs. 80%).⁴ Este hallazgo interesante es la razón por la cual Beecher se interesó en explorar el poder de los placebos. En su trabajo *El placebo poderoso*, escrito en 1955, afirmó que los placebos “tienen un alto grado de eficacia terapéutica en el tratamiento de las respuestas subjetivas y también puede tener efectos tóxicos”. En su famoso proto-meta-análisis, Beecher afirmó que un 35% de los pacientes respondió de forma positiva a los tratamientos placebo. Aunque sus conclusiones sobre el tamaño del efecto global y la importancia de los efectos placebo en los ensayos clínicos estaban sesgadas debido a errores metodológicos en sus análisis, su trabajo ha alentado a numerosos médicos y científicos para estudiar lo que se ha llegado a conocer como “efecto placebo” utilizando métodos rigurosos, en especial durante los últimos 10 años.^{3,4}

Un paso importante en la investigación con placebo se logró mediante el descubrimiento de la participación de los opioides endógenos en la analgesia placebo. En 1978, Levine y colaboradores mostraron que la respuesta al placebo en pacientes con dolor posoperatorio puede ser bloqueado por la naloxona, antagonista de los opiáceos.⁴

Es importante señalar que la información acerca de los efectos del tratamiento previstos puede afectar el dolor tanto de forma positiva como de una manera negativa. Existe numerosos estudios que muestran que la función de los órganos regulados por el sistema nervioso autónomo (SNA) es susceptible de ambas intervenciones placebo y nocebo.⁴

En resumen, los conocimientos actuales sobre los mecanismos de placebo permiten arrojar alguna luz sobre los mecanismos psicobiológicos que subyacen al fenómeno placebo (y nocebo), lo que hace posible definir de manera tentativa una teoría de las bases biológicas de la capacidad del cuerpo humano para curarse a sí mismo.⁴

Marco conceptual

Durante más de medio siglo, el estudio controlado con placebo (ECA) aleatorizado ha sido considerado como el estándar de oro para probar la eficacia de nuevas intervenciones clínicas y tratamientos. Los ECA incluyen un grupo de tratamiento activo y un grupo de tratamiento con placebo, en el que ni médicos ni pacientes saben cuál de los dos tratamientos es en realidad administrado a cada paciente ("doble ciego").⁴

La asociación del efecto placebo con los ECA ha causado confusión, porque la respuesta en el grupo placebo no es necesariamente una respuesta psicosocial genuina al tratamiento simulado. De hecho, la respuesta al placebo en los ECA puede ser el reflejo de la evolución natural de la enfermedad, las fluctuaciones de los síntomas, el sesgo de respuesta con respecto a la información de los pacientes sobre sus síntomas subjetivos o de otros tratamientos simultáneos.³

La evidencia acumulada indica que el efecto placebo es un evento psicobiológico genuino atribuible al contexto terapéutico general. Este evento psicosocial puede consistir en factores de laboratorio y factores clínicos, así como la interacción entre paciente, médico y entorno terapéutico. Este último representa a muchos factores asociados con un contexto terapéutico (como la naturaleza del tratamiento específico y la forma en que se administra) y la relación médico-paciente, término que abarca a varios factores que intervienen la interacción terapéutica.³

La intervención con placebo ha sido diseñada para simular un contexto terapéutico, de modo que el efecto de la intervención (efecto placebo) es atribuible al modo en que ese efecto de contexto afecta el cerebro del paciente, su cuerpo y su conducta.³

Definiciones y conceptos

Placebo. La definición de placebo (figura 13-1) puede ampliarse a otros ámbitos de la terapéutica si se expresa como sustancia inerte, con procedimiento o acción de atención al paciente que produce cambios bioquímicos en el sistema nervioso central (SNC) y efectos fisiológicos en diversos órganos, aparatos o tejidos.

Efecto placebo. La administración de un placebo (figura 13-2) puede ser seguida del llamado efecto placebo, el cual se define como "el efecto psicológico, fisiológico o psicofisiológico" de cualquier intervención terapéutica, que es independiente del efecto específico.⁵

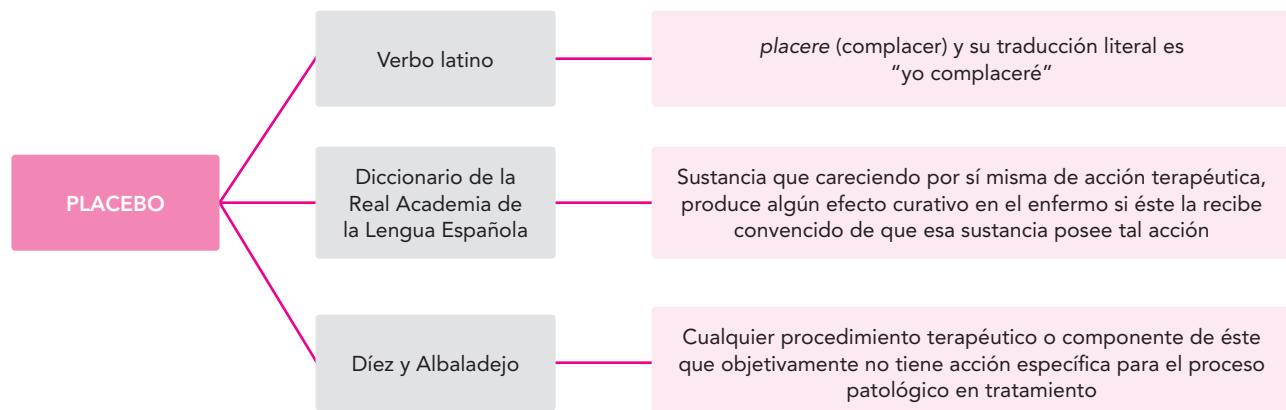


Figura 13-1. Definiciones de placebo.

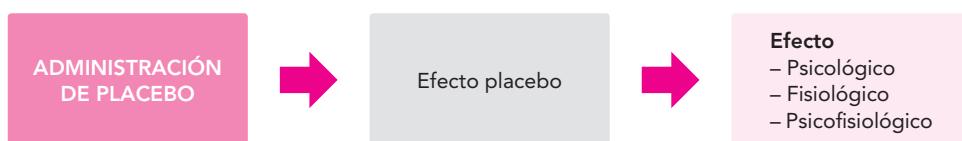


Figura 13-2. El efecto placebo.

En general, cuando se habla de efecto placebo se hace en referencia a la mejoría de síntomas de las enfermedades como consecuencia de su administración. El placebo, además de producir efectos beneficiosos, también puede provocar efectos indeseables o reacciones adversas; el denominado efecto nocebo.

Antiplacebo. Es el recurso terapéutico que se emplea para mitigar las reacciones indeseables que son producidas en muchas ocasiones de manera directa por un placebo o sus sucedáneos. En muchas ocasiones no es fácilmente reconocible el momento en que debe emplearse en función de la causa que desencadenó el efecto nocebo.

La figura 13-3 muestra los diferentes tipos de placebo y respuesta (figura 13-4). En este contexto, los pacientes responden de diferente manera a la administración de un placebo (figura 13-4).

Placeognosia

La palabra placeognoscia significa “el conocimiento del placebo”. Dado que el placebo se presenta en diversas formas, es factible agruparlo inicialmente en percepciones y sustancias. Entre las percepciones se encuentran las acciones o maniobras que influyen en el aspecto psicosocial del individuo. Así, el grado de alivio obtenido con el tratamiento está relacionado con varios factores como la interacción médico-paciente, el alivio “cultural” a través de tratamientos tradicionales, el medio ambiente, la expectativa del paciente a la respuesta del tratamiento y la experiencia previa.⁶

Por otra parte, se ha demostrado en ensayos clínicos realizados para evaluar el efecto del uso del placebo, que las

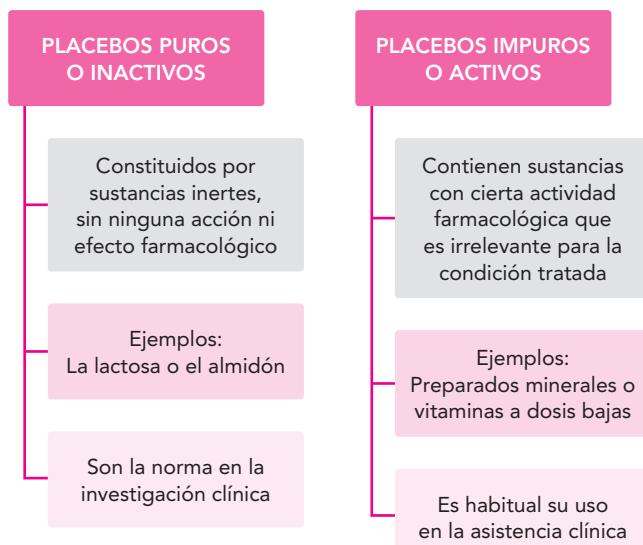


Figura 13-3. Tipos de placebo.

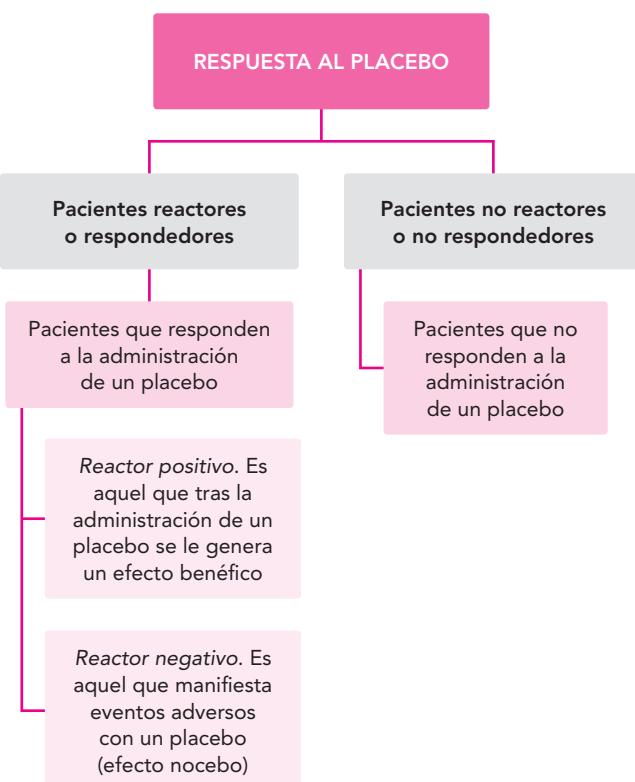


Figura 13-4. Respuestas al placebo.

propiedades organolépticas de las sustancias utilizadas en los estudios influyen de forma directa sobre la magnitud del efecto. Así, las pastillas que tienen colores relacionados con lo cálido (rojo, anaranjado y amarillo) estimulan a los pacientes y son útiles en estados de depresión o inapetencia; a su vez, los colores que se relacionan con el frío (como el azul y el gris) son utilizados para proporcionar tranquilidad, alivio y sedación. Su forma, sabor, tamaño y textura también han mostrado modificación en la magnitud del efecto (figura 13-5).⁶

Características del placebo

En el campo de la medicina de otros tiempos y actuales el uso de placebos tiene una manifestación prácticamente infinita, en la actualidad se acepta que el placebo en la medicina asistencial y en la investigación está representado principalmente por sustancias consideradas como “inertes”, como el almidón. Las características organolépticas se homologan con las de los principios activos utilizados en los tratamientos, con la finalidad de que ni el paciente ni el investigador puedan distinguir el grupo al que pertenecen, para evitar así la presencia de sesgos en el estudio. Además, se iguala la posibilidad de presentar “el efecto placebo” en ambos grupos, ya que los sentidos perciben las mismas señales de color, tamaño, forma, sabor, textura, etcétera.

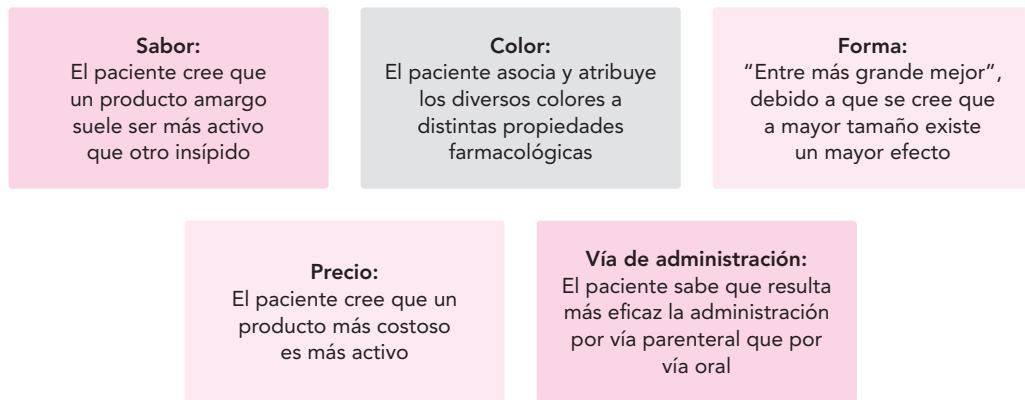


Figura 13-5. Características del placebo.

Placebocinética

En sentido literal no existe la farmacocinética de los placebos, pues no pueden ser absorbidos, distribuidos, metabolizados ni excretados y tampoco buscan los sitios específicos de un tejido,⁶ sin embargo, hay algunos conceptos importantes que abren la posibilidad a la existencia de efectos farmacodinámicos de los placebos.²

Por una parte, la respuesta a un placebo muestra características cuantificables que son susceptibles de ser medidas de manera similar al uso de un fármaco y semeja mucho los efectos de una sustancia a nivel sanguíneo, por ejemplo, el pico, la intensidad y la caída de la respuesta de un efecto placebo.

El efecto placebo produce efectos secundarios debidos a la liberación de sustancias endógenas que son liberadas como si se administrara una droga exógena.

Un aspecto importante es la farmacocinética de la circulación enterohepática que implica la secreción de hormonas, metabolitos y otras sustancias que producen cambios en la absorción de diferentes drogas. Es posible que la administración del placebo produzca cambios en el pH que origine modificaciones en las sustancias endógenas y, por tanto, la producción de efectos sistémicos.

Placebodinamia

Es el estudio de la acción de los placebos sobre procesos fisiológicos y bioquímicos que se realizan en órganos, células o estructuras subcelulares, que producen efectos en el organismo.⁶

Una hipótesis del mecanismo de acción del efecto placebo es el posible papel de la secreción de péptidos opioides endógenos (endorfinas) en los distintos componentes de la respuesta al placebo.⁷

Se ha observado mediante la tomografía por emisión de positrones (PET) que impulsos neuronales ocasionan la segregación de una variedad de sustancias químicas llamadas neurotransmisores en dicha región cerebral. Los neuro-

transmisores son las sustancias de mayor importancia, ya que son las responsables de la capacidad humana de curación durante el efecto placebo.⁷

Entre la amplia variedad de neurotransmisores, cabe hacer énfasis en dos de ellos con un papel muy importante en el fenómeno estudiado: en primer lugar se debe considerar a las dopaminas, que regulan diversas funciones, entre ellas la comunicación neuroendocrina y el ofrecer la sensación de motivación y placer.⁷

El otro neurotransmisor importante en este contexto son las endorfinas, mismas que poseen efectos analgésicos poderosos y euforizante bioquímico. Estas sustancias también son segregadas por el individuo durante un tratamiento con un placebo y se unen a receptores asociados con la recompensa y el placer.⁷

Las endorfinas se unen a receptores que también son receptores a dopaminas, mas no se conoce su mecanismo de acción, es decir, cómo entran las endorfinas en lugar de dopaminas, por lo que no se sabe de qué manera ejercen una mayor acción en el organismo, cómo suprimen o se adelantan en comparación con las dopaminas y así conducir al efecto placebo.⁷ Si se determinaran dichos mecanismos de acción se sabría de qué manera están organizados los impulsos que liberan a los neurotransmisores y cómo ejercen sus sitios de unión con los receptores, para así desarrollar terapias con las ventajas que presenta el uso de placebos (cuadro 13-1).⁷

Mecanismos cerebrales

El alivio del dolor es una de las aplicaciones clínicas más comunes del efecto placebo. La analgesia placebo es la situación en que una sustancia conocida por ser no analgésico produce una respuesta analgésica en un sujeto a quien se le ha dicho que es un analgésico. La analgesia por placebo de alguna manera está mediada por la liberación de opioides endógenos que, a su vez, son responsables de la disminución de la percepción del dolor.⁸ En efecto, cuando existe un estímulo doloroso se liberan sustancias que permiten

Cuadro 13-1. Aspectos farmacodinámicos de los cambios inducidos por placebos.

Factor	Ejemplo
Cambios metabólicos que alteran sitios alostéricos	Cambios en la concentración de hemoglobina debido a cambios en el pH y en la concentración de 2,3 difosglicerato
Cambios hormonales que pueden alterar la sensibilidad a otros receptores	Los cambios en la concentración de esteroides pueden tener un impacto en la respuesta inmune
La interacción con un receptor puede desencadenar a otros receptores	La respuesta del receptor de células T depende de la coestimulación del receptor CD28
El cambio en las estructuras transmembranales puede alterar las señales	El cambio en el receptor asociado a proteínas G
Cambios de las señales intracelulares	Cambios en las concentraciones de proteínas que sirven como mensajeros pueden modificar la relación del homodímero/heterodímero de Bcl-2, Bcl-x y otros factores que intervienen en la muerte celular

enviar la señal al SNC para responder y proteger al organismo, retirando o buscando la forma de evitar que persista el estímulo.⁸

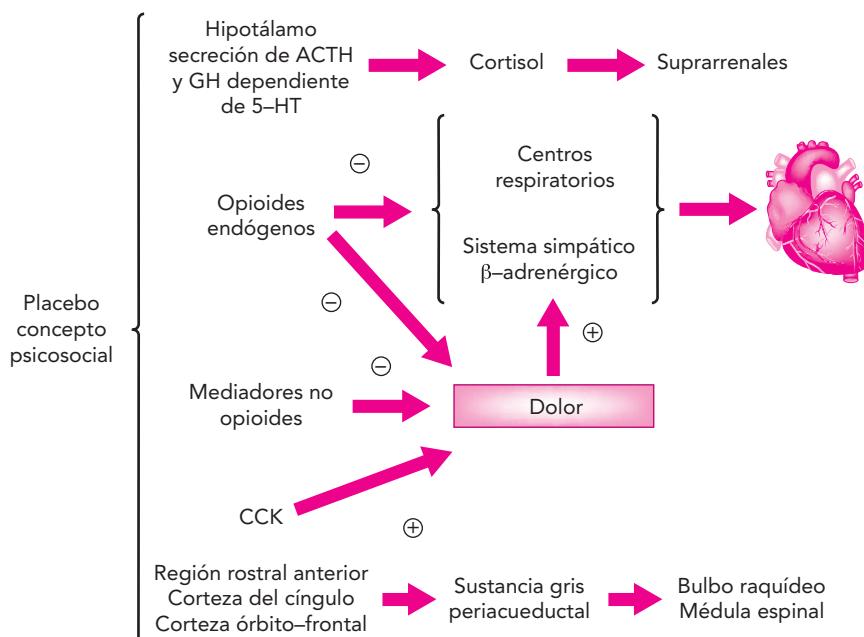
Así, el estímulo viaja a través de las raíces dorsales de la médula espinal hasta el SNC. Después pasa a las áreas del sistema algógeno, localizado en la sustancia gris periacueductal y áreas periventriculares del mesencéfalo, las cuales mandan señales al núcleo magno del rafé y de ahí las sustancias viajan por las columnas dorsolaterales al complejo inhibitorio del dolor, situado en las astas posteriores de la médula. Las sustancias que se producen e intervienen son las endorfinas y la serotonina.⁶

Existen efectos que pueden ocurrir después de la administración de un placebo con sugestión verbal de analgesia donde intervienen sustancias y estructuras que participan en la producción placentera cuando se administra un place-

bo. En la figura 13-6 se muestra la activación del sistema inhibitorio del dolor. La colecistocinina (CCK) contrarresta el efecto de los opioides endógenos e incrementa el dolor, el placebo también puede estimular la secreción de hormonas dependientes de serotonina (5-HT), mimetizando el efecto de fármacos analgésicos (p. ej., sumatriptán).⁶

En este contexto, es interesante saber que la activación del sistema opioide es mayor en presencia del placebo sólo con tratamiento, de tal manera que la expectativa de mejora del dolor produce una analgesia placebo. Los factores cognitivos, como la expectativa o esperanza del alivio del dolor, son mediados por la activación de la vía opioide en el SNC.

El mecanismo no opioide ocurre por un proceso de condicionamiento clásico, en el cual existe una asociación repetida entre analgésicos activos, alivio del dolor y terapias que

**Figura 13-6.** Efecto analgésico de los placebos.

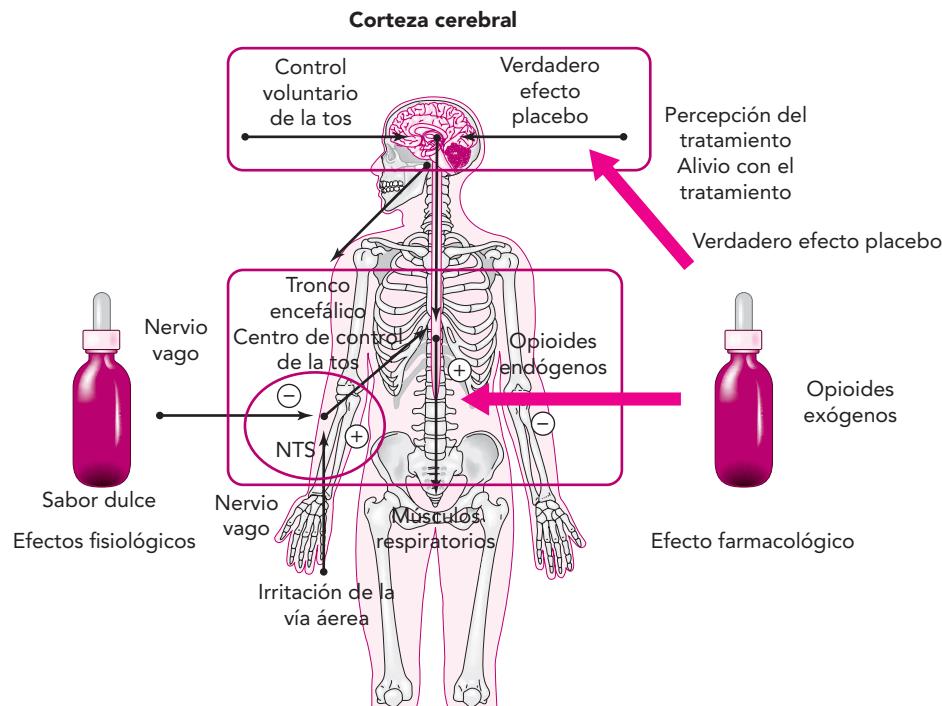


Figura 13-7. Modelo del control de la tos. Efecto farmacológico por opioides, efectos fisiológicos por el sabor dulce y efecto placebo verdadero. Adaptado de Eccles R, 2006.

producen una respuesta condicionada de analgesia-placebo. La respuesta del efecto placebo también se ha observado en procesos de la tos como antitusivo, el cual puede estar relacionado con tres puntos clave: 1) el efecto farmacológico mediado por la administración de opioides exógenos. 2) El efecto fisiológico dado por la placebognoscia (olor, sabor, color, viscosidad, etc.) estimula la producción de saliva y la secreción de moco en las vías aéreas, así, en el caso de tos no productiva, puede ayudar a lubricar la faringe y la laringe con reducción de la tos, mientras que en casos de tos productiva puede incrementar la depuración de las vías aéreas por un efecto expectorante; el efecto fisiológico es dado sobre todo por los sabores dulces, de ahí que la formulación de medicamentos antitusivos se hace con jarabes dulces. 3) El verdadero efecto placebo puede estar dado por la generación de opioides endógenos en las áreas del control de la tos y del gusto (figura 13-7).

Los efectos derivados de la administración de placebos sobre procesos de inmunomodulación ocurren en la vía neural eferente principal, a través de la cual la memoria y/o esperanza podría afectar las funciones inmunes periféricas, es decir, en el eje neocortical simpático-inmune, incluyendo al sistema límbico, hipotálamo, eje hipotálamo-hipófisis-adrenal-inmune y la vía encefálica-vago-colinérgica, como se muestra en la figura 13-8.

En una situación de estrés, con la confianza de un placebo, la respuesta de relajación aumenta y predomina ante la respuesta del estrés; la concentración de óxido nítrico

(vasodilatador) se incrementa en la respuesta de relajación. Por tanto, existe evidencia de que el efecto placebo no sólo tiene una respuesta sobre el dolor, sino que también se ha implicado en procesos inflamatorios, gastrointestinales, depresión, ansiedad e hipertensión (figura 13-9).⁶

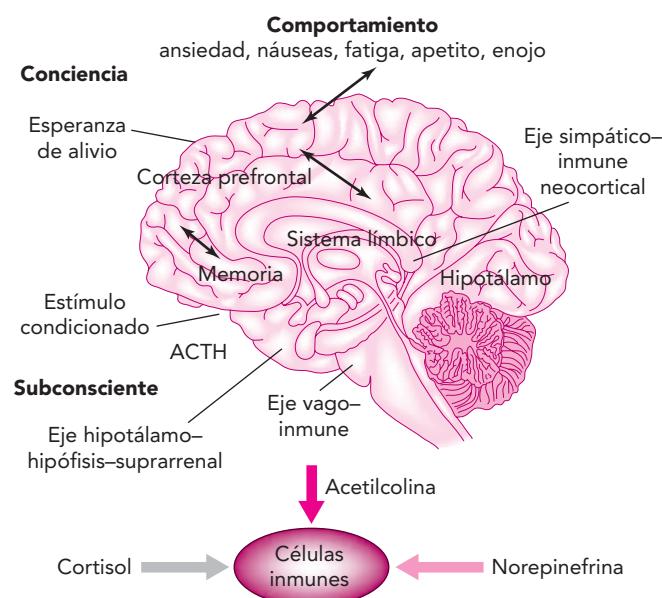


Figura 13-8. Circuitos neuronales y sustancias que participan en la inmunomodulación.

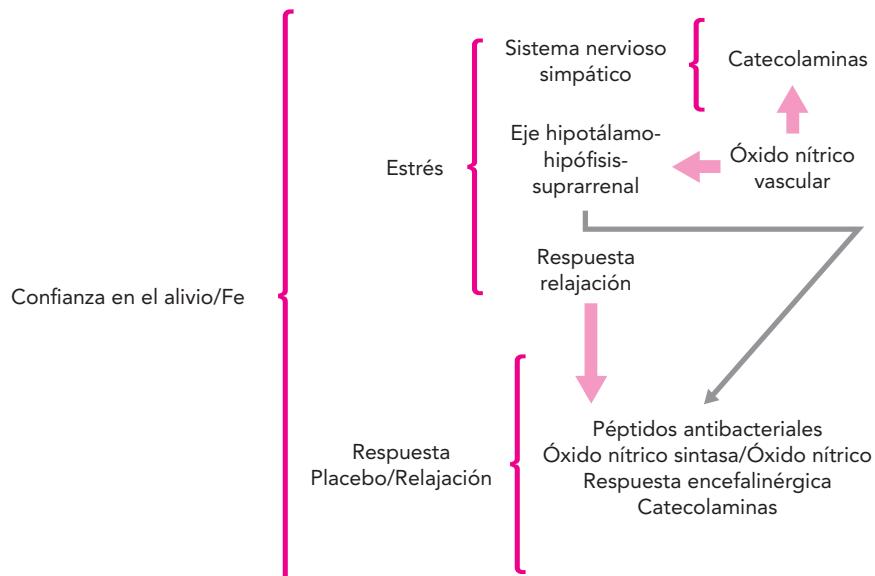


Figura 13-9. Mecanismos psicológicos.

Placebometría

En primer lugar, la respuesta a placebo a menudo muestra características cuantificables que pueden ser usadas para calcular las propiedades farmacológicas de drogas activas, las cuales corresponden al tiempo e intensidad del efecto y declinación del mismo ($t_{\text{máx}}$ y $C_{\text{máx}}$), vida media ($t_{1/2}$) y área bajo la curva (AUC) que por lo general asumen o representan, sobre todo, la exposición a la sustancia (figura 13-10).⁶

En segundo lugar, las percepciones generadas pueden resultar en la liberación o producción de materiales endógenos activos que pueden llevar un verdadero destino cinético-metabólico, análogo a la administración de un xenobiótico activo.⁶

Tercero, un aspecto importante de la farmacocinética es la circulación enterohepática, la cual vincula a la mucosa o secreción biliar de fármacos circulantes, hormonas o metabolitos con reabsorción en sus formas sin cambios o alteradas. El resultado de diferentes patrones de algunas sustancias o sus niveles plasmáticos puede ser modificado por influencias en la motilidad gastrointestinal y cambios en el pH inducidos por la percepción asociada con el uso de placebo.⁹

De esta forma es factible sugerir un patrón aún no analizado de características farmacológicas que estas sustancias utilizadas como placebos promueven dentro del ser humano.

no y que en innumerables ocasiones pueden desarrollar efectos eficaces o deletéreos a quienes se les administra.

Placebosología

El mecanismo por el cual una sustancia inerte produce un efecto beneficioso o indeseable es aún una incógnita por resolver.¹ La administración de medicamentos se acompaña de la aparición de efectos beneficiosos e indeseables que no siempre son debidos al mecanismo farmacológico.¹⁰ En general, cuando se habla del efecto placebo se hace en referencia a la mejoría de los síntomas de las enfermedades como consecuencia de su administración.

El placebo, además de producir efectos beneficiosos, también puede provocar efectos indeseables o reacciones adversas, es el denominado efecto nocebo. El efecto nocebo (del latín *nocebo*, primera persona del singular del futuro imperfecto del indicativo de *nocebo*, traducido como “te haré daño” o “te perjudicaré”) es un componente no específico de la respuesta al tratamiento pero, a diferencia del efecto placebo, es de características adversas o perjudiciales (figura 13-11). De modo que actúa en contra del propio paciente, sumando sus características indeseadas a las del resto de las adversidades que pueda generar la intervención terapéutica. Igual que en el caso del efecto placebo, el SNC se encarga

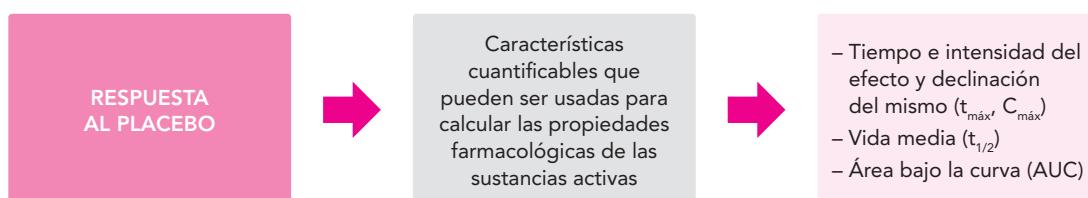


Figura 13-10. Características cuantificables de la respuesta al placebo.

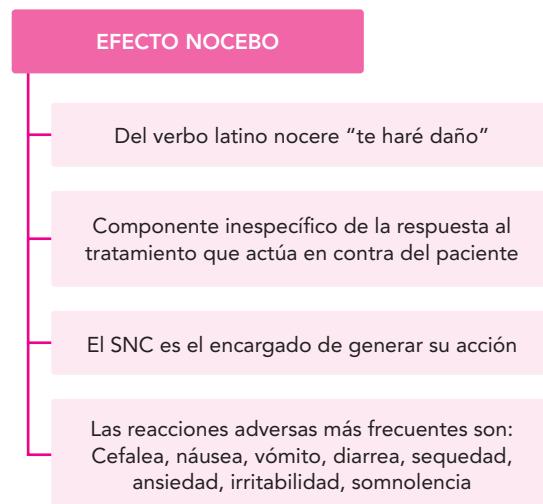


Figura 13-11. Efecto nocebo.

de generar su acción, aunque sus mecanismos son menos conocidos aún.¹ El concepto de nocebo se aborda aquí como un concepto universal pues, también desde un punto de vista teórico, forma parte de cualquier respuesta terapéutica y, en principio, todo paciente puede verse afectado.

Cuando se estudian los efectos inespecíficos de una intervención en un ensayo comparativo debe tenerse en cuenta que existen diferentes elementos que influyen sobre el resultado, además de los efectos placebo/nocebo, como los que se refieren a la historia natural de la enfermedad. Sin embargo, no debe descartarse la posibilidad de que otros tipos de efectos inespecíficos desconocidos se encuentren asociados con el procedimiento terapéutico.¹

En relación con las reacciones adversas, debe tenerse en cuenta que en el efecto nocebo se contemplan, entre otros factores, el curso de las enfermedades y su agravamiento espontáneo, la aparición coincidente de nuevas enfermedades o síntomas y los efectos producidos por intervenciones terapéuticas desconocidas. En la mayoría de casos las reacciones adversas que aparecen durante el uso del placebo son leves. Las más frecuentes son cefalea, náuseas y vómitos, diarrea, sequedad de boca, ansiedad, irritabilidad, somnolencia, anorexia, malestar abdominal o dolor epigástrico, cansancio, mareos o palpitaciones. No debe olvidarse el hecho de que, aunque es algo poco frecuente, las reacciones pueden ser consecuencia de la existencia de excipientes constitutivos de la formulación farmacéutica del placebo.¹⁰

Placeboterapia

En la literatura médica no existen hasta la fecha estudios en los que se haya comprobado la eficacia del placebo sólo en la profilaxis de alguna enfermedad, sin embargo, su uso se ha sobreexpandido en la realización de ensayos clínicos en los cuales se utiliza con la finalidad de atribuir el cambio o mejoría a la terapia que se pretende estudiar, sin tomar en

cuenta la posibilidad de que se obtengan resultados opuestos a los esperados. De modo que si ocurre esto último muchos investigadores se limitan a reportar que no se obtuvieron los resultados esperados, sin analizar el mecanismo mediante el cual el placebo puede tener un efecto similar o incluso mejor al tratamiento bajo estudio. Sin embargo, factores como el curso natural de la enfermedad, desviaciones de la media, instrumentos y vías de medición e intervenciones paralelas, podrían tener un papel importante en el desenlace del grupo tratado con placebo.

Tasche y colaboradores encontraron que el uso de placebo *versus* cromoglicato de sodio en la terapia inhalatoria con Aerochamber tres veces al día en niños menores de cuatro años tuvo mejores resultados en la profilaxis del asma.¹¹ Por su parte, de Craen y colaboradores realizaron una revisión de 79 estudios en los cuales se había usado placebo 2 o 4 veces al día para el tratamiento de úlceras duodenales y concluyeron que la dosis del placebo puede ser un factor determinante en la recuperación, pues se demostró que aquellos pacientes que fueron sometidos al régimen de cuatro veces por día tuvieron mejores tasas de recuperación que quienes tomaban placebo dos veces al día.¹²

A pesar de los resultados obtenidos en estos estudios, el mecanismo fisiológico mediante el cual se pudiera explicar la mejoría de la sintomatología por el uso de placebo no está descrito, sin embargo, en pacientes que participan en protocolos de estudio al estar bajo un tratamiento que pudiera mejorar su sintomatología, aunado a la estrecha vigilancia médica por parte del investigador, pudiera producir el “efecto placebo” y atribuir de forma errónea propiedades a uno o a otro tratamiento *per se*.

Mecanismos del efecto placebo

Mecanismos psicológicos

Hay cuatro mecanismos psicológicos asociados con la respuesta placebo (figura 13-12): expectativa, condicionamiento, relación terapéutica y fortalecimiento.^{1,13}

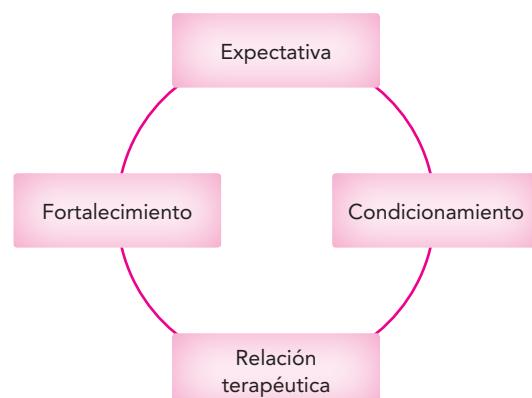


Figura 13-12. Estrés y respuesta placebo-relajación.

Si sólo se posee una percepción estrecha del concepto placebo, sólo se hace referencia a la expectativa y al condicionamiento, a los que suele ser dirigida la investigación del placebo. En su juicio más amplio, el “placebo” cubre los cuatro procesos, lo cual es más útil en la práctica clínica porque cubre cualquier forma en la que la relación médico-paciente tiene un efecto terapéutico y la percepción de los pacientes de la intervención terapéutica tiene un efecto reductor de los síntomas.

Expectativa

Los pacientes que reciben placebo tienen expectativas sobre las respuestas futuras. Muchos experimentos han utilizado simples señales verbales como moduladores de expectativas.³

- Cultura (p. ej., información transmitida por familiares o amigos).
- Información proveniente de los médicos (p. ej., “pronto se va a sentir mejor”).
- Positivismo (p. ej., la administración o aplicación de grageas, inhaladores o tratamientos médicos que el paciente considera efectivos).

Algunos pacientes esperan resultados negativos, lo que ya se refirió como el efecto nocebo; esta percepción negativa de un tratamiento particular parece menos benéfica comparada con aquellos en que se tiene una expectativa positiva. Los médicos pueden crear expectativas en los pacientes, sobre todo si antes no se encuentran arraigadas, con la idea de producir una impresión de confianza en el tratamiento provisto.

En situaciones donde los médicos abrigan dudas sobre qué problemas pueden sobrevenir, en ocasiones dicen algo como “yo no sé qué está mal con usted” o “no hay nada que pueda hacer para ayudarle”; mientras más se exprese en este sentido menos probable es que logre crear una expectativa de mejoría.

El médico debe mostrarse como un experto para entonces cimentar la confianza del paciente en el tratamiento prescrito, una impresión logra cosas por la explicación cuidadosa, no por el uso de la terminología médica. Las personas que describen las ventajas o desventajas de un curso particular de acción son percibidas como más confiables que quienes se limitan a explicar sólo un lado del argumento. Al mismo tiempo, a los pacientes les gusta sentir que su médico está también realmente preocupado por ellos, pues eso garantiza el tratamiento óptimo. El término “optimismo preocupado” suma un enfoque que parece maximizar la respuesta del placebo a través de la esperanza.

Condicionamiento

Las asociaciones repetidas entre un estímulo neutro y un fármaco activo (estímulo no condicionado) pueden hacer que el estímulo neutro obtenga por sí mismo la capacidad para generar una respuesta característica al estímulo no condicionado. Los mecanismos del condicionamiento clásico

han sido demostrados tanto en animales como en humanos, aunque ha sido difícil excluir todos los componentes cognitivos en las personas (como la expectativa). A pesar de esto, el condicionamiento de los mecanismos en los seres humanos está justificado por el hecho de que el efecto placebo tiene una magnitud mayor después del condicionamiento impuesto por el protocolo utilizado. En consecuencia, el condicionamiento y la expectativa sin duda están involucrados en la producción de un efecto placebo en la práctica clínica. La interpretación más razonable hallada en publicaciones recientes es que el condicionamiento sigue a la expectativa y depende del éxito de la primera entrevista. Esta idea apunta a que la primera entrevista es crucial para el desarrollo de respuestas futuras más potentes al placebo: cuanto mayor es la expectativa más intenso es el efecto placebo y, potencialmente, más grande será el condicionamiento asociado con el consumo de fármacos en el futuro. Además del condicionamiento clásico, en el efecto placebo median otros procesos como el aprendizaje, las experiencias pasadas y la observación social.³

Relación terapéutica

Hay una evidencia considerable de que la relación interpersonal con los pacientes es un factor importante que permite predecir la salud. Una revisión concluye que el soporte social (en particular el componente emocional) afecta el rango de parámetros fisiológicos en los sistemas cardiovasculares, endocrinos e inmunes. Esto es importante porque el apoyo o soporte social actúa como la memoria intermedia contra la tensión, pero también parece tener efectos fisiológicos directos relacionados con la reducción a largo plazo del estado de la enfermedad (p. ej., la reactividad cardiovascular reducida y cortisol mejora la función inmune).

La calidad de la relación médico-paciente afecta los resultados de la salud. Profesionales que asumen una manera de dirigirse a sus pacientes cálida y amigable, que proveen apoyo emotivo y cognitivo, obtienen mejores resultados que quienes se conducen de manera más formal. En particular, centrarse en los pacientes parece ser un aspecto importante de la satisfacción y el resultado. Una entrevista bien dirigida con un paciente a menudo deja al paciente con una sensación de mejoría, aun cuando no se le dé prescripción alguna.

Fortalecimiento

En este contexto, el término médico “fortalecimiento” está relacionado con la teoría “desprotección”, la cual muestra que cuando animales o humanos están ubicados en condiciones de falta de control (p. ej., cuando las acciones no afectan los resultados) ocurren varios cambios negativos, tanto fisiológicos (p. ej., depresión, déficit motivacional y cognitivo) como asociados con el estrés a largo plazo. (p. ej., elevación del cortisol y supresión inmune).

Cada vez hay más certeza de que para lograr un desarrollo sustentable y duradero que permita tener una mejor

calidad de vida es necesario encarar de manera integral los problemas naturales de la vida. Es incuestionable que la salud es un requisito primordial para lograr el bienestar. No puede haber desarrollo económico pleno ni disfrute de la libertad en su significado más amplio, si se carece de salud. Para obtener y mantener la salud es indispensable que confluyan diversas circunstancias, entre ellas la disposición oportuna de medicamentos eficaces y seguros. Son productos que por sí mismos no constituyen un bien estático, sino que cambian y mejoran de acuerdo con los avances tecnológicos, las nuevas investigaciones, las modificaciones en la demanda derivada de la transición demográfica y epidemiológica, y las nuevas acciones para atender los requerimientos de salud de la población.

Mecanismos neurobiológicos

La mayoría de las investigaciones sobre la neurobiología de la capacidad de respuesta al placebo se han ocupado de la analgesia placebo, por consiguiente, la neurobiología del efecto placebo por lo general se considera en términos de mecanismos opioides y no opioides. Muchos efectos placebo están mediados por mecanismos no opioides, como la liberación de diferentes neurotransmisores y neuromoduladores (cuadro 13-2).³

Varios estudios han demostrado que el efecto placebo puede producirse en regiones específicas del cuerpo; dicha especificidad regional es revertida por la naloxona (antagonista opiáceo), lo que indica que las respuestas analgésicas placebo implican la liberación de opioides endógenos altamente específicos, en lugar de una liberación más generalizada de opioides. Asimismo, el efecto analgésico placebo puede ser inhibido por el péptido colecistoquinina.³

Factores del efecto placebo

Para que exista el efecto placebo es preciso tener en cuenta los siguientes criterios:²

- El placebo debe ser administrado
- Es indispensable que haya un efecto provocado por el placebo
- El efecto secundario placebo tiene que ser relevante para la enfermedad o el síntoma y ha de constituir un resultado terapéutico

En la acción placebo es necesario considerar los mecanismos de la acción y los factores que intervienen para que se produzca un efecto observable. Entre los factores que influyen se cuentan los relativos al medicamento, al personal médico y otros profesionales sanitarios, al paciente y a su enfermedad.⁵

Factores relativos al medicamento

La industria farmacéutica gasta mucho dinero y energía en investigar los aspectos relativos al objeto placebo, en especial los colores más adecuados de sus especialidades. Otros aspectos importantes en la acción placebo son la posología, el costo del medicamento, la novedad, el tamaño, el sabor, el nombre comercial y la existencia de efectos indeseables. También debe tomarse en cuenta que el efecto del placebo es tanto más eficaz cuanto más acción posea el medicamento activo. En este sentido, los medicamentos nuevos, costosos y aplicados por vía parenteral tienen un efecto placebo superior a los antiguos, baratos y administrados por vía oral.⁵

Factores relativos al médico y personal sanitario

Básicamente debe considerarse el papel del médico como prescriptor, su prestigio, personalidad y capacidad para comunicar, tranquilizar o compartir el problema. Otros aspectos implicados son la atención prestada al paciente, el tiempo de consulta, la confianza del médico en la eficacia del medicamento que prescribe, su actitud positiva frente a

Cuadro 13-2. Mecanismos del efecto placebo en las enfermedades y sistemas fisiológicos.

Dolor	Activación de opioides endógenos y dopamina (placebo); activación de la colecistocinina y desactivación de dopamina (nocebo)
Enfermedad de Parkinson	Activación de la dopamina en el estriado y cambios en la actividad neuronal en el tálamo y ganglio basal
Depresión	Cambios en la actividad eléctrica y metabólica en diferentes regiones cerebrales
Ansiedad	Cambios en la actividad del cíngulo anterior y corteza orbitofrontal; variantes genéticas en los transportadores de serotonina y la hidroxilasa 2 triptófano
Adicción	Cambios en la actividad metabólica de diferentes regiones cerebrales
Sistema cardiovascular	Reducción de la actividad beta adrenérgica
Sistema respiratorio	Condicionamiento de los receptores opioides en el centro respiratorio
Sistema inmune	Condicionamiento de algunos mediadores inmunes (IL-2, linfocitos, interferón gamma)
Sistema endocrino	Condicionamiento de algunas hormonas (cortisol, hormona de crecimiento)
Enfermedad de Alzheimer	Control ejecutivo prefrontal y conectividad funcional de las áreas prefrontales

la enfermedad, las circunstancias o el cuadro que rodea la intervención del médico y el ritual de la prescripción.⁵

Factores relativos al paciente

La personalidad, el grado de estrés y ansiedad, la confianza en su médico y las expectativas o creencias del paciente tienen influencia en la respuesta al tratamiento. De acuerdo con la respuesta a la administración de placebo, hay tres tipos de comportamientos posibles:⁵

- Placebo-sensibilidad. La acción del placebo induce modificaciones favorables.
- Placebo-resistencia. La acción del placebo no induce modificaciones.
- Efecto nocebo o placebo negatividad. La acción del placebo induce modificaciones desfavorables.

Factores relativos a la enfermedad

El tipo de enfermedad, sus síntomas, intensidad, gravedad y curso natural son otros componentes importantes del efecto placebo.⁵

El placebo en la investigación clínica

El placebo es el estándar de oro contra el cual se comparan los tratamientos de los ensayos clínicos. El objetivo es discriminar acciones farmacológicas de las drogas de otros factores psicológicos o físicos que puedan modificar los resultados observados.¹⁴

En 1979 se publicó el Informe Belmont, que establece cuatro principios (más tarde ampliados) que básicamente establecen lo siguiente:¹⁴

- 1) Respeto a las personas.** Se divide en dos prerequisitos morales distintos: el que reconoce la autonomía y el que requiere la protección de aquellos cuya autonomía está de algún modo disminuida.
- 2) Beneficencia.** Se entiende en sentido más radical, como una obligación. Han sido formuladas dos reglas generales como expresiones complementarias de los actos de beneficencia entendidos en este sentido: no causar ningún daño, y maximizar los beneficios posibles y disminuir los posibles daños.
- 3) No maleficencia.** Principio que podría incluirse en el anterior.
- 4) Justicia.** En el sentido de “equidad en la distribución” o “lo que es merecido”.

Como lo explica Pérgola, estos principios deben regir el ensayo clínico. Hoy en día se reconoce el fuerte lazo que liga a la investigación científica con la ética, así que si un ensayo no está científicamente bien desarrollado de inmediato deja de ser ético.¹⁴

En investigación clínica los placebos se utilizan en forma deliberada para discriminar los efectos farmacológicos de la droga en estudio de aquellos que no lo son, así es posible separar de modo objetivo los efectos de la droga estudiada de aquellos que pueden ser de la enfermedad, de su propia evolución o de otros factores en juego.

En la declaración de Helsinki (2000) se establece en qué ocasiones es permisible utilizar el placebo en investigación clínica:

“Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados”.^{6,14}

En 2001 se agregó a este punto una nota aclaratoria estableciendo que:

“Los ensayos con placebo son aceptables éticamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada y si se cumplen las siguientes condiciones: cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéutico, cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menos importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo”.^{6,14}

A nivel mundial se ha aceptado que las únicas justificaciones para el uso de placebos en investigación clínica son circunstancias como las siguientes (cuadro 13-3).¹⁴

- Frente a la ausencia de un tratamiento efectivo.
- Cuando el tratamiento con placebos es corto.
- Cuando no agrega riesgos no relacionados a su patología de base.
- Cuando el consentimiento informado firmado por el paciente ha sido claro al respecto.

En un ensayo clínico, el placebo se administra a los individuos de un grupo control, simulando la administración de un fármaco, con el objetivo de comparar sus efectos con los que produce el medicamento verdadero en los individuos del grupo experimental. En este contexto, es importante entender que la sustancia inactiva puede desencadenar el efecto placebo o el efecto nocebo, de forma similar a como actuaría cualquier tratamiento en un contexto real.⁶

Cuando se estudian los efectos inespecíficos de una intervención en un ensayo comparativo es preciso tener en cuenta que existen diferentes elementos que pueden influir en el resultado —además de los efectos placebo y nocebo—,

Cuadro 13-3. Argumentos a favor y en contra del uso del placebo en la investigación clínica.

Argumentos a favor	Argumentos en contra
Metodológicos	Metodológicos
Permite demostrar de forma inequívoca la eficacia del fármaco que se compara en los ensayos de superioridad	El placebo es un tipo de control neutro y para la mayoría de las enfermedades es posible utilizar controles positivos (fármacos de conocida eficacia)
Permite mejorar la interpretación de los resultados al simplificar las comparaciones	El uso del placebo facilita que el resultado sea positivo (se encuentran diferencias estadísticamente significativas) y transmite la sensación ilusoria de que el fármaco es muy eficaz
Permite demostrar la sensibilidad del estudio al diferenciar entre tratamientos eficaces, menos eficaces y no eficaces	Facilita la realización de estudios con pocos pacientes
Contribuye a interpretar de forma adecuada los efectos indeseables atribuibles a un fármaco	Es difícil obtener un enmascaramiento real si se utiliza placebo, pues los efectos adversos pueden descubrir el tratamiento activo
Se necesitan menos pacientes y, por ello, es más eficiente	Aumentan la complejidad del estudio
Facilitan la aleatorización y el enmascaramiento de los tratamientos	En algunos estudios, la exclusión de pacientes sensibles a placebo dificulta la extrapolación de estos datos a la población general
El placebo es necesario en algunos estudios para demostrar la eficacia y obtener la autorización del medicamento o de la indicación	La extrapolación de los resultados es más limitada, ya que nunca se utiliza en la práctica habitual
Ayuda a controlar los aspectos psicológicos derivados de la inclusión del paciente, en un ensayo clínico o de investigación	
Éticos	Éticos
En la mayoría de los pacientes no causa gran perjuicio si se establece un tratamiento de rescate o una cláusula de retirada al agravarse la enfermedad o el síntoma	El uso de placebo en enfermedades en las que se conoce la existencia de un fármaco eficaz es una forma de denegar el tratamiento. Va en contra de la declaración de Helsinki. El placebo puede ser dañino y empeorar la enfermedad (abandono o retraso del tratamiento habitual)
Existe un consentimiento expreso del paciente que acepta su participación, de modo que está al tanto de que puede recibir placebo	El consentimiento en estudios con placebo puede ser poco explícito o confuso y, por ello, engañoso. Los pacientes pueden aceptar su participación, sin entender con claridad lo que implica el uso de placebo y sus posibles consecuencias
	El empleo de placebo implica un cambio sustancial en la relación médico-paciente, ya que ésta se basa en curar o aliviar

como los que se refieren a la historia natural de la enfermedad. Sin embargo, no debe descartarse la posibilidad de que otros tipos de efectos inespecíficos desconocidos se encuentren asociados al procedimiento terapéutico (cuadro 13-4).⁶

Podemos concluir que la respuesta al placebo es beneficiosa pero el beneficio es inconstante en la práctica clínica. Asimismo, los placebos reducen síntomas reportados y generan cambios fisiológicos, pero son particularmente efectivos con problemas inespecíficos de la salud. Por lo tanto, la

Cuadro 13-4. Efectos benéficos y adversos en el ensayo clínico.

Beneficio	Adversidad
Efecto farmacodinámico	Efectos adversos específicos del fármaco: Colaterales, secundarios, idiosincrasia, hipersensibilidad, tolerancia y dependencia
Efecto placebo	Efecto nocebo
Efecto Hawthorne	
Historia natural de la enfermedad: Características del paciente, agente o entidad agresora, regresión a la media, ambiente	Historia natural de la enfermedad: Características del paciente, agente o entidad agresora, regresión a la media, ambiente
Otros efectos no específicos beneficiosos no bien estudiados o no identificados todavía	Otros efectos no específicos adversos no bien estudiados o no identificados todavía

magnitud de la respuesta al placebo varía entre los pacientes y resulta difícil predecirla.⁶

Ética en el uso de placebo

El tema en cuanto a si es ético o no el uso del placebo es controvertido y ampliamente señalado tanto en el uso en la práctica clínica como en la investigación. Desde hace más de medio siglo que se realizan investigaciones sobre el efecto de la administración de placebo. Y de que se produjeron los primeros roces entre las corrientes que apoyan su uso y de quienes las descalifican.

En relación con su uso en la investigación, los diseños de estudios clínicos controlados con placebo cuentan con el mayor grado de confiabilidad, sólo detrás de los meta-análisis, teniendo como regla de oro el azar y cegamiento del tratamiento al paciente y al investigador, utilizando para esto grupos control, a los cuales se les administra placebo con la finalidad de comparar el medicamento "novedoso" o bajo investigación contra la administración de un placebo el cual, se considera, no tendrá acción sobre la patología o condición de interés. Esto es bien aceptado cuando no hay algún tratamiento preestablecido para la condición o patología que se está analizando, pero si ya están establecidos las guías de tratamiento o medicamentos adecuados para su tratamiento, se cuestiona el uso de un grupo placebo, ya que se considera más adecuado comparar el tratamiento novedoso con el ya preestablecido y no el novedoso contra placebo.

En la Declaración de Helsinki se especifica que el uso de placebo en los ensayos clínicos controlados es adecuado cuando no existe una terapia ya probada y se piense que es necesario por razones científicas y metodológicas para determinar la eficacia y seguridad de un método de diagnóstico, terapéutico o profiláctico, o cuando se están probando estos métodos en una condición menor en donde el recibir placebo no implique un aumento de riesgo en el paciente o cause daño serio o irreversible.¹⁵⁻¹⁷

En la práctica clínica el uso del placebo está subestimado del número de veces en que se utiliza en realidad o se presenta un efecto placebo, debido a que en ocasiones el efecto se presenta sin que el médico se dé cuenta, por ejemplo, cuando para el tratamiento de una enfermedad viral se indica el uso de un medicamento antimicrobiano. Otro ejemplo claro es el uso de dosis por debajo del umbral terapéutico, pero el paciente presenta mejoría por la coincidencia de la atención más la involución por la historia natural de la enfermedad. La medicina holística usa el efecto placebo para favorecer la respuesta al tratamiento farmacológico, con lo que establece amplios canales de comunicación entre el médico y el paciente a través de un ambiente favorable para esta relación.

En 2007, Cahana y Romagnoli realizaron una revisión en la que concluyeron que el uso del placebo en la investigación es ético, siempre y cuando el paciente esté informado

de la posibilidad de recibirla y exista un equilibrio clínico entre los grupos, ya que siempre se le debe ofrecer el mejor tratamiento al paciente, aun cuando no se halle del todo probado. Pero en la práctica clínica, aun cuando el paciente sea informado, es considerado como moralmente inaceptable.¹⁸

Como ocurre en muchos otros temas en que los aspectos éticos se ven fuertemente involucrados, cabe concluir que aún falta tiempo para fijar una postura en cuanto al uso del placebo, ya que corrientes a favor y en contra, así como diversos factores culturales dificultan el establecer una posición moral definitiva.

Adherencia terapéutica

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el cumplimiento o adherencia terapéutica como la magnitud con que el paciente sigue las instrucciones médicas, pero quizás la ya clásica definición de Haynes y Sackett sea más completa al definirlo.

El grado en que el comportamiento de una persona —tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida— se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria.¹⁹

En la adherencia terapéutica están implicados varios puntos, el primordial de estos será la relación "médico-paciente", la manera en que el médico puede influir en el cambio de hábitos del paciente para seguir un tratamiento que involucra factores como dieta, ejercicio, el persuadirlo para no consumir bebidas alcohólicas, al igual que cigarrillos y el consumo mismo de los medicamentos, por lo que se observa que las dificultades en la adherencia terapéutica no se refieren sólo al consumo de medicamentos, aunque esto ocupa un lugar muy importante.

La relación médico-paciente requiere un proceso continuo y dinámico, en el que los profesionales de la salud deben instruir al paciente y a su familia para lograr una adecuada adherencia al tratamiento, sin perder de vista la premisa de todos los prestadores de servicios de salud: "primero no dañar". Por desgracia, en los últimos años la práctica médica en grandes hospitales y la alta tecnología han deshumanizado la interacción, el contacto humano permanece como un factor esencial en esta relación.

La falta de apego al tratamiento conlleva varios riesgos, entre los cuales cabe mencionar retrasos en la curación, recaídas y aparición de complicaciones, la valoración errónea de la efectividad real del tratamiento con un aumento o disminución innecesario del número de dosis, el cambio de tratamiento con la introducción de otros medicamentos más potentes y tóxicos con el riesgo de la aparición de efectos secundarios agudos o la dependencia a largo plazo del uso del medicamento.

El desarrollo de actitudes humanistas en el médico puede facilitar el desarrollo y apego al tratamiento en los pacientes, a su vez, los cambios en los pacientes pueden reforzar los cambios en las actitudes de los médicos. La comunicación puede ser considerada el mecanismo de dicha interacción, si se implementa de forma adecuada, implica una mejora de la calidad de los servicios de salud.

Efectos clínicos de la homeopatía: ¿es efecto placebo?

La homeopatía es un controvertido sistema de terapia alternativa que emplea remedios carentes de ingredientes químicamente activos. La teoría de la homeopatía fue desarrollada por el médico sajón Samuel Hahnemann (1755-1843) y se publicó en 1796. Tiene una amplia y creciente popularidad en las áreas en las que se practica, pero sus fundamentos empíricos y teóricos no son aceptados por ninguna organización científica o médica importante.

Su base teórica sostiene que los mismos síntomas que provoca una sustancia tóxica en una persona sana pueden ser curados por un remedio preparado con la misma sustancia tóxica, siguiendo el principio enunciado como *similia similibus curantur* ("lo similar se cura con lo similar").

El concepto homeopático de enfermedad difiere del de la medicina científica, se cree que la raíz del mal es espiritual en vez de física, y que el malestar se manifiesta primero con síntomas emocionales (como ansiedad y aversiones) que, si no se tratan a tiempo, evolucionan a síntomas mentales, conductuales y, por último, físicos.

El repertorio homeopático es un listado de remedios y síntomas recopilado de esta forma y utilizado para determinar el remedio más apropiado para cada caso. La preparación de los remedios homeopáticos, conocida como dinamización o potenciación, consiste en una serie de diluciones seguidas de agitaciones, 10 fuertes sacudidas contra un cuerpo elástico tras cada proceso de dilución. Cuanto más diluidos estén sus remedios, más potentes son, pues las diluciones más altas presentan mayores efectos en el plano mental o emocional.

Los críticos afirman que las sustancias homeopáticas están tan diluidas que difícilmente contienen la sustancia diluida, esto es, no hay moléculas de la sustancia "activa" en las diluciones más "potentes". Por otro lado, los defensores de la homeopatía dicen que el mecanismo es irrelevante, porque funciona.

La homeopatía ha sido rechazada y clasificada como pseudociencia por la mayoría de los científicos, epistemólogos y filósofos de la ciencia, ya que consideran que sus efectos se deben sólo al efecto placebo, no obstante, hay un amplio mercado de tratamientos homeopáticos en gran parte de Europa ya que su legislación, a diferencia del resto de fármacos, la aprobación no depende de que hayan demostrado su eficacia en ensayos clínicos.

Los defensores de la medicina científica afirman que los pacientes que confían por completo en las técnicas homeopáticas y rechazan la medicina convencional se arriesgan a abandonar los tratamientos de enfermedades fácilmente tratables hasta que se convierten en intratables.

Los defensores y los oponentes de la homeopatía discrepan sobre si los ensayos científicos con el uso de placebos y métodos homeopáticos han sido satisfactorios. Algunos ensayos clínicos han producido resultados que avalan a la homeopatía, pero los críticos sostienen que fueron fraudulentos. En 1997, la revista médica británica *The Lancet* publicó un metaanálisis de 89 ensayos clínicos, el cual dio una conclusión ambigua que sirvió para alimentar tanto a los defensores como a los detractores de la homeopatía. Pero un nuevo metaanálisis (27-8-2005) en la misma revista, esta vez de 110 trabajos primarios, contiene la inequívoca conclusión de que los efectos clínicos de la homeopatía son efectos placebo.²⁰

Respecto a este metaanálisis, el Dr. Peter Fisher del Hospital Homeopático de Londres (Royal London Homoeopathic Hospital, University College), indicó en carta a la misma revista *The Lancet* sus dudas sobre la selección de ensayos de este trabajo, del que sospecha el propósito intencionado de desacreditar a la homeopatía. Según Fisher los motivos de dicha selección no se explican en el artículo y su relevancia en la clínica homeopática actual no está clara. Los autores respondieron a estas objeciones, alegando condiciones bien explicadas para la clasificación de los 110 trabajos, incluidos los 8 del grupo especial. El trabajo se realizó dentro de un programa de evaluación por el gobierno suizo sobre la eficacia de las terapias complementarias, que incluyó un amplio estudio observacional de 10 000 pacientes, 3 000 de los cuales fueron tratados con homeopatía. Los efectos del tratamiento homeopático fueron evaluados de manera positiva respecto a su seguridad (que por lo general no es cuestionada) y economía, en comparación con los de los tratamientos convencionales. En cuanto a la eficacia curativa, el metaanálisis de la evaluación suiza produjo resultados positivos para la fitoterapia, no concluyentes para la medicina tradicional china y dentro de los límites del efecto placebo para la homeopatía.²⁰

Las principales críticas a la homeopatía van encaminadas a la falta de evidencia de su eficacia terapéutica, falta de consistencia lógica, a que las sucesivas diluciones no dejan más que agua y aunque las afirmaciones de la homeopatía no han sido probadas científicamente, mucha gente acepta que el efecto de la homeopatía se debe al pensamiento mágico.

El escéptico James Randi ha ofrecido un premio de un millón de dólares a cualquiera que pueda demostrar la existencia de algo sobrenatural o paranormal. El premio también está disponible para cualquiera que pueda, por cualesquier medios de su elección, demostrar la diferencia entre el agua normal y cualquier remedio homeopático de su

elección. Recientemente, el programa científico de la BBC Horizon financió una prueba de homeopatía en un intento de ganar el premio, se probaron dos soluciones (agua “pura” y un tratamiento homeopático) para establecer si producían algún efecto biológico. Ningún efecto no achacable al azar fue producido por la solución homeopática, de modo que la homeopatía perdió el desafío.²¹

El placebo en la asistencia clínica

En la práctica clínica habitual no es posible la prescripción de un placebo puro o inactivo, ya que no existe en el mercado farmacéutico una especialidad que sólo contenga sustancias inertes, el único que se reconoce como tal es el utilizado en los contraceptivos orales (21 comprimidos con la combinación gestágenos/estrógenos y 7 comprimidos placebo).¹ No obstante, sí se utiliza con frecuencia el placebo impuro o activo para tratar molestias menores (ansiedad, nerviosismo, insomnio) en hospitales o de forma automedicada; también en la consulta externa existen varias situaciones en que se utiliza, ya sea de manera consciente o inconsciente por el médico, siendo particularmente frecuente el uso de preparados vitamínicos para tratar molestias vagas (p. ej., cansancio, falta de concentración) que con frecuencia son autolimitadas y sólo reflejan la existencia de problemas sociolaborales o personales. A veces el uso de placebos activos tiene como finalidad tratar “cuadros intratables”. El médico los utiliza sobre todo para dar esperanzas al enfermo, tranquilizarlo o complacer a la familia.

¿Es útil introducir el placebo dentro del cuadro básico de los servicios de salud? Al igual que en su utilización tanto en investigación como en la asistencia clínica ha existido controversia, aún es un punto de debate determinar cuán útil sería introducir el placebo como parte del cuadro básico de los servicios de salud.

Algunos profesionales de la salud que están en contra, argumentan que el bienestar que promueve el principio constitucional es un valor en sí mismo, por tanto, si las políticas de salud en México pretenden tener una población más saludable y próspera, es imprescindible dar acceso a todos los mexicanos a la prevención, atención, terapéutica y rehabilitación y no a “engaño”. Hay claros factores demográficos y epidemiológicos que condicionan altos requerimientos de medicamentos: aumento en el número de habitantes, sobrevida prolongada, envejecimiento de la población, alto número de enfermos, individuos con varias enfermedades concomitantes, cronicidad de las enfermedades. Además, utilizar un placebo podría ocasionar importantes consecuencias, tales como las siguientes:^{1,22,23}

- Mala selección del tratamiento, ya sea por el uso de sustancias inadecuadas, el uso de dosis o intervalos inadecuados o de fármacos en indicaciones no autorizadas o no probadas científicamente, en ambos casos, además de que no se beneficia el paciente, también se le expone

a sus reacciones adversas. Algo similar ocurre cuando existe un error por una mala definición diagnóstica.

- En el caso de los médicos, si el uso inadecuado de fármacos se acompaña de la mejoría del paciente, puede hacer creer al médico que el diagnóstico o tratamiento eran correctos, lo que se denomina “ilusión terapéutica”, y con ello se sientan las bases para repetir los errores posteriormente.
- Si el paciente descubre que ha sido engañado sin duda se verá gravemente afectada la relación entre médico-paciente.
- Crea un hábito de consumo de fármacos (un fármaco para cada cosa).
- Fomenta la adquisición de hábitos incorrectos (relegar la importancia de los cambios de los estilos de vida).
- Puede provocar reacciones adversas (nocebo).
- Puede representar un riesgo para su enfermedad (retrasar su diagnóstico, retrasar el inicio del tratamiento eficaz, provocar complicaciones y facilitar la evolución).

En cuanto al resultado, si el paciente no mejora, quizás le haga creer que está más grave y aumente su preocupación, pero si mejora con placebo o con un fármaco inadecuado, es probable que llegue a la conclusión de que el diagnóstico y tratamiento son correctos, y crear la antes citada “ilusión terapéutica o diagnóstica”.

Una consecuencia social de este uso inadecuado de placebos activos de forma inadvertida es el incremento del gasto sanitario en medicamentos y, en el caso de los antibióticos, la aparición de resistencias microbianas.

Por otro lado, los profesionales de la salud que se encuentran a favor argumentan que de inicio sería una alternativa interesante, siempre y cuando no se introdujera con ese “nombre”. Consideran que cumple los objetivos de las políticas de salud, a saber, generar una medicina eficaz (que sirve para mejorar o curar un padecimiento o enfermedad), segura (que el beneficio terapéutico sobrepasa los efectos adversos) y de calidad (cuando los atributos físicos químicos son homogéneos en la producción).

La utilización del placebo permitiría pensar que esta sustancia sí cumple con tales expectativas en algunos de los casos, sin embargo, existe poca información al respecto, por lo que sería importante someterlo a demostración, ya que hablar de placebo a menudo hace que se involucren síntomas fisiológicos, como depresión o dolor, con una tendencia a tratar las respuestas placebo como “no reales” o sólo de tipo fisiológico. Sin embargo, la contraparte de estas respuestas placebo puede crear una gran variedad de cambios fisiológicos, como la reducción del dolor mediado en parte por endorfinas, liberación endógena de dopamina en la enfermedad de Parkinson y cambio del tono muscular bronquial en los pacientes asmáticos. Dichas respuestas son tan legítimas como las de cualquier otra reacción terapéutica.

Cuando se han evaluado las respuestas farmacológicas y de otros tratamientos, las respuestas placebo son un inconveniente que puede ser controlado con ensayos clínicos aleatorizados. No obstante, en la práctica clínica las respuestas placebo tienen un impacto sobre el resultado del paciente. Es cada vez más reconocido que manejar de manera apropiada el efecto placebo es beneficioso para los clínicos y sus pacientes.

¿Cuán grande es la respuesta placebo?

Una dirección de valorar el impacto de las respuestas placebo es comparar los resultados en el brazo placebo de un ensayo clínico controlado con el brazo de tratamiento. En el cuadro 13-5 se reproducen los resultados de un meta análisis de varias tasas de mejoría entre el placebo y el brazo activo de varios ensayos clínicos. Los autores concluyeron que las respuestas placebo varían de manera considerable entre las distintas enfermedades y un número clínico significativo de pacientes mejoró sin tratamiento activo. Las respuestas placebo pueden ser de largo plazo, al menos 12 semanas de duración, contrario a lo que se cree.

Una dificultad en evaluar el impacto a largo plazo de la respuesta placebo es que en algunas enfermedades crónicas remite de forma espontánea. El efecto real del impacto del placebo requiere la comparación con la historia natural de la enfermedad más que con los cambios respecto a la evaluación basal; bajo esta comparación, la magnitud de la respuesta placebo es reducida. En una revisión que compara al placebo con la historia natural en ensayos clínicos controlados de analgesia en los cuales se incluyó un brazo que sugería la historia natural, se denotó un pequeño efecto, sin embargo, cuando los placebos son comparados con la historia natural en estudios placebo en los cuales los pacientes piensan que recibieron el agente activo, el efecto es mucho mayor. Esta diferencia es importante porque muestra que el contexto tiene un mayor efecto sobre la respuesta placebo, esto es, que el efecto placebo en la práctica clínica real es más grande que en los ensayos clínicos controlados.

Parece ser que el efecto placebo suele ser mayor cuando hay un componente psicológico, como la depresión. El

efecto placebo es notoriamente inconstante y no, como muchas veces se cree, asociado a neurosis. Un buen ejemplo de la impredecible respuesta placebo es la que se encuentra sobre los efectos de sugestión en el asma. Algunas veces el placebo inhalado es aproximadamente 2/3 partes tan efectivo para incrementar la circulación de expiración máxima como el agente activo (salbutamol), aunque en otros pacientes no surte efecto. Sin embargo, una respuesta placebo puede ocurrir sobre una y no sobre otra ocasión en el mismo paciente, lo cual no es fácil de predecir.

En la práctica clínica, cuando el paciente está esperando recibir un agente activo, la respuesta placebo, la historia natural de la enfermedad y la eficacia clínica de los tratamientos también forman una mezcla complicada. Cuando el paciente reporta mejoría tras recibir un agente activo, el resultado puede ser consecuencia de una combinación de placebo, agente activo y remisión espontánea, lo que hace difícil determinar la contribución relativa de cada factor. La tendencia física a evaluar la efectividad de un tratamiento es sobre las bases de la experiencia y es natural inclinarse a atribuirlo sólo al tratamiento activo; sin embargo, aunque un tratamiento puede ser efectivo, es factible que a dicha efectividad contribuya el efecto placebo. El efecto potenciador o adjunto del placebo es de particular importancia en la práctica clínica, porque la efectividad de un tratamiento activo puede ser incrementado si los factores contextuales contribuyen a una fuerte respuesta placebo.

Al entender la importancia (que en muchas ocasiones se ha negado) de las respuestas placebo y de todos los aspectos íntimamente ligados, sin duda se encontraría su utilidad en el sector salud, siempre y cuando los médicos cuenten con la preparación suficiente y comprendan la fuerza de esta herramienta para coadyuvar a atender las necesidades primarias de salud y, con base en todo ello, le den un uso adecuado.

Conclusiones

A manera de conclusión, pueden destacarse los siguientes puntos:

- La respuesta placebo es benéfica, pero el beneficio es inconstante en la práctica clínica.
- Los placebos reducen los síntomas reportados y crean cambios fisiológicos, pero son particularmente efectivos con las quejas de salud no específicas.
- El tamaño de la respuesta placebo varía entre los pacientes y resulta difícil predecirla con anticipación.
- La respuesta placebo puede incrementarse con una buena destreza de comunicación, en especial si el médico ofrece un “optimismo preocupado” al paciente.

La figura 13-13 muestra las áreas de estudio relacionadas con el placebo.

Cuadro 13-5. Tasa de mejoría.²⁴

Desorden	Verum	Placebo
Desorden afectivo	65	46
Desorden de pánico	49	23
Desorden de personalidad	65	35
Demencia	32	10
Artritis reumatoide	45	23
Dolor	68	21
Cáncer	37	33

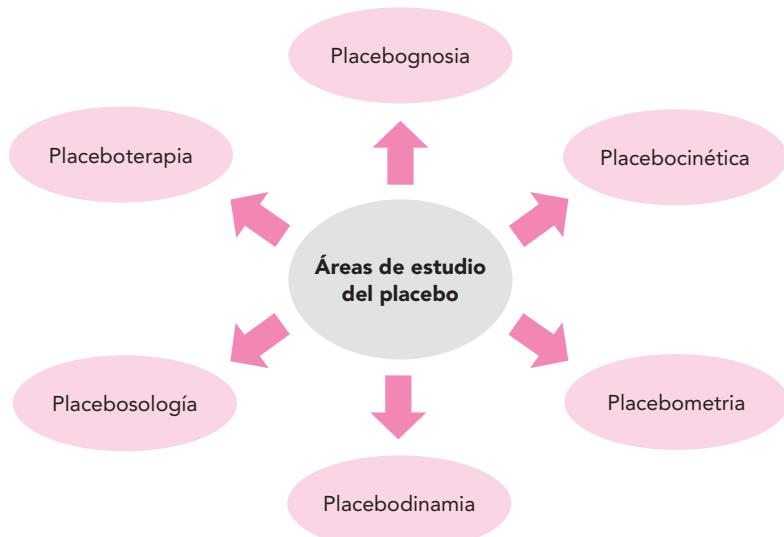


Figura 13-13. Áreas de estudio relacionadas con el placebo.

Referencias

- Bañoz Diez F.A. *Principios de Farmacología Clínica - Bases Científicas Sobre la Utilización de Medicamentos*. Barcelona: MASSON, 2002.
- Velásquez A., Téllez J.F. El efecto placebo. *Rev Eviden Invest Clin* 4(1): 21-35. 2011.
- Efecto placebo: Novedades biológicas, clínicas y éticas. *Lancet* 375: 686-695. 2010.
- Meissner K., Kohls N., Colloca L. Introduction to placebo effects in medicine: mechanisms and clinical implications. *Phil Trans R. Soc B* 366: 1783-1789. 2011.
- Factores que condicionan la respuesta: El placebo. Universidad de Cádiz.
- Hernández-Chávez A., González-López R.C., Ramos-Zavala M.G. El placebo. En: Jaramillo-Juárez F., Cardona-Muñoz E.G., Rincón-Sánchez A.R. *Farmacología General*. 2a. ed. Guadalajara, Jalisco: Textos universitarios; p. 227-245. 2008.
- Corona S.U. *Mecanismos neurobioquímicos del efecto placebo*. Universidad de Guanajuato.
- Eugenio A., Strigaro G., Monaco F. Brain mechanisms underlying the placebo effect in neurological disorders. *Functional Neurology* 22(2): 89-94. 2007.
- Weiner M., Weiner G.J. The kinetics and dynamics of responses to placebo. *Clinical pharmacology and therapeutics* 60(3): 247-54. 1996.
- Ferreres J. B.J., Farre M. El efecto nocebo: la otra cara del placebo. *Med Clin (Barc)* 122(13): 511-6. 2004.
- Tasche M.J., van der Wouden J.C., Uijen J.H. et al. Randomised placebo-controlled trial of inhaled sodium cromoglycate in 1-4-year-old children with moderate asthma. *Lancet* 350(9084):1060-4. 1997.
- De Craen A.J., Moerman D.E., Heisterkamp S.H. et al. Placebo effect in the treatment of duodenal ulcer. *British Journal of Clinical Pharmacology* 48(6): 853-60. 1999.
- Benedetti F. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J. Neurosci* 23: 4315-23. 2003.
- Tempone S.P. El placebo en la práctica y en la investigación clínica. Madrid. *An Med Interna* 24(5): 249-252. 2007.
- Dean M.E. Placebo and placebo effects in medicine. *J R Soc Med* 93(1): 53. 2000.
- Miller F.G., Rosenstein D.L. The nature and power of the placebo effect. *J. Clin Epidemiol* 59(4): 331-5. 2006.
- Spiegel D. Placebos in practice. *BMJ* 329(7472): 927-8. 2004.
- Cahana A., Romagnoli S. Not all placebos are the same: a debate on the ethics of placebo use in clinical trials versus clinical practice. *J. Anesth* 21(1): 102-5. 2007.
- WHO. *Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción*. Ginebra: World Health Organization. 2004.
- Shang A., Huwiler-Muntener K., Nartey L. et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials on homeopathy and allopathy. *Lancet* 366: 726-32. 2005.
- Trascipción del programa de la BBC Horizon sobre la homeopatía y el desafío de Randi
- Kienle G.S., Kiene H. The powerful placebo effect: fact or fiction? *Journal of Clinical Epidemiology* 50(12): 1311-8. 1997.
- Kaptchuk T.J. Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *Lancet* 351(9117): 1722-5. 1998.
- Walach H., Maidhof C. ¿Es el efecto placebo dependiente del tiempo? Un metaanálisis. En: Kirsh I (ed.) *Cómo las esperanzas forman experiencia*. Washington, D.C. Asociación Americana de Libros de Psicología, 321-32. 1999.

Prescripción

**Abel Hernández Chávez • Manuel Alejandro Medina Salazar
Miguel Ángel García González**

Contenido

- Introducción
- Problemas contemporáneos de la prescripción
- Perspectivas del uso de medicamentos
- Reglas de la prescripción

- Perspectivas de la prescripción
- La receta
- Otras formas de prescripción

Introducción

El término “prescripción” se define como la “acción de administrar medicamentos, realizar procedimientos médicos o actos quirúrgicos de acuerdo con normas, reglas o estrategias, criterios y lineamientos que hagan coherente la solución de los problemas del paciente con los conocimientos médicos”.

Es un evento que se presenta cuando hay una decisión que confronta a una confianza frente a una conciencia. El paciente entrega su confianza a un profesional científicamente preparado y técnicamente capacitado impregnado de los valores éticos que lo obligan a cumplir el principio hipocrático *“primum no nocere”*. Es la conciencia del médico el factor más importante en este desiderátum que conlleva el propósito de servir de la mejor manera al paciente, ya sea mediante aliviar, mejorar o controlar sus problemas de salud. Se precisa entonces reflexionar al respecto, ya que no basta con tener sólo la buena intención de servir, también se requiere “saber y conocer” la biología de las enfermedades y también la farmacología de los medicamentos en todas sus vertientes. Un buen equipo de salud sabe lo que hace, pues si no es así carece del derecho de administrar un medicamento. Cuando hay falta de conocimiento la buena intención no es suficiente y cabe afirmar entonces que “escribir ≠ prescribir”, de modo que lo mejor sería entonces

“proscribir” y con ello evitar el riesgo de engañar o dañar a quien le ha dado la confianza.

Como se ha mencionado, en la acción de prescribir concurren el médico y el paciente, ambos con un papel crucial de responsabilidad compartida, por lo que es preciso poner el mejor esfuerzo y acatar con toda la seriedad lo que a cada uno le corresponde. Surge en este momento el proceso denominado “adherencia terapéutica” que es, en sentido estricto, un acto educativo continuo que propicia evaluar de manera permanente la acción/efecto de los medicamentos prescritos.

De lo anterior se desprende el señalamiento de que la prescripción, en cuanto que es la síntesis y conclusión de un análisis completo e integral, no consiste sólo en escribir recetas o indicaciones en un expediente clínico, sino que es un verdadero privilegio impregnado de una gran responsabilidad profesional. Atrás ha quedado todo un proceso intelectual para “saber qué tiene el paciente” (diagnóstico), “¿qué se le puede ofrecer?” (tratamiento), “¿cuánto debe durar?” (pronóstico) y en qué momento se habrá de suspender la administración del medicamento prescrito. Se requiere además de seleccionar el mejor medicamento, considerar la vía y la forma más adecuada para que el paciente reciba la menor cantidad de medicamento posible, obtenga los mejores resultados posibles y se eviten tanto como sea posible, los efectos colaterales y las reacciones adversas o tóxicas.

La prescripción de medicamentos no es la etapa final de un proceso de atención a la salud, aún queda por delante evaluar y hacer el seguimiento de los resultados obtenidos con la administración, sobre todo porque el uso correcto de medicamentos se encuentra expuesto a la influencia de numerosos factores, como la publicidad, la comercialización, la falsificación, la abundancia y oferta de muchos fármacos que repercuten tanto en el médico como en el paciente, sobre todo si este último lo toma de manera deliberada.

Es cierto que la prescripción no es sólo un privilegio, sino también una gran responsabilidad. No es simplemente el acto de escribir recetas, las que son un testimonio de lo que el profesional ha decidido en función de la problemática del paciente.

Otro punto importante en la prescripción es que en ocasiones es necesario no prescribir nada al paciente. No toda visita al médico debe acabar necesariamente en una prescripción de medicamentos. Este concepto a menudo es olvidado por el profesional y por el propio paciente. Al médico actual en muchas ocasiones le resulta difícil dejar que el paciente salga de la consulta sin recibir la prescripción de un fármaco, aunque no lo necesite, por lo que es necesario tener mucho cuidado con esta práctica para no dejarse manipular, seducir e influenciar para prescribir cuando esto es innecesario. Se requiere una adecuada educación en materia de salud dirigida a los pacientes para eliminar falsas creencias de que los medicamentos de calidad deben ser buenos, costosos y, que entre más medicamentos prescriba un profesional, mejor es su desempeño. Además, por supuesto, de la idea de que entre estos medicamentos debe ir uno inyectable, aunque no se requiera. Si el clínico deja de lado sus principios sólo para satisfacer necesidades imaginarias, estará cometiendo un grave error.

En el escenario de la salud, la prescripción de medicamentos se contempla como un acto científico, ético y legal. Bajo estas condiciones conlleva la posibilidad de emplear un producto biológico, químico o natural que, de acuerdo con los conocimientos que el médico tiene sobre sus efectos, los utiliza para modificar funciones bioquímicas y cambios fisiológicos del organismo de una persona con la finalidad de alcanzar un resultado terapéutico. Este acto implica de forma simultánea someter a un paciente a un riesgo que no tenía con anterioridad y que puede llegar a ser lesivo, invalidante y hasta mortal.

En el orden científico significa el resultado de un proceso cognoscitivo donde el profesional, a partir del conocimiento adquirido, escucha el relato de los síntomas del paciente y con la pericia aprendida se encuentra en la posibilidad de tomar una decisión sustentada.

En el campo de la ética, el médico somete al enfermo a un riesgo adicional al que ya tiene. Debe compartir las expectativas con su paciente; comprobar que conoce los riesgos que corre con el objetivo de alcanzar un fin terapéutico y que esta relación riesgo-beneficio es aceptable para ambos.

Desde el punto de vista legal, el médico se responsabiliza con los resultados de esa intervención llamada prescripción médica. La sociedad con sus leyes lo faculta para someter a una persona a riesgo con el propósito de que ésta se beneficie, pero esa facultad social exige una responsabilidad legal que ordene y regule la conducta de los prescriptores. Las sociedades organizan el medio, mecanismos y formas, en que dicha prescripción se realiza y ambas se influyen en una relación dialéctica.

Ciencia y humanismo se conjugan de manera intrínseca en la prescripción; el médico como responsable directo y prescriptor está obligado desde el punto de vista científico a conocer las sustancias que va a recibir el paciente. No es admisible ignorar lo que el médico debe saber, ya que éticamente es reprochable y se acerca, si esto sucede, a la frontera de los preceptos legales que rodean de manera permanente las acciones de la mala práctica médica.

Problemas contemporáneos de la prescripción

En la realidad socioeconómica actual el tema de la prescripción farmacológica se encuentra en la encrucijada de múltiples factores: sistemas de salud heterogéneos, atención a la salud deficiente y limitada, formación de los equipos de salud incompetentes y profesionales no suficientemente informados, aunado a lo anterior se encuentra también la disposición liberal y comercial de medicamentos. Muchos otros elementos concurren a los escenarios diversos donde se lleva a cabo la prescripción. Considerando la logística en que se realiza es factible enumerar problemas específicos que repercuten en la buena o deficiente prescripción y que se refieren a: existencia de más de una molécula farmacológica en las presentaciones de las empresas farmacéuticas, administración de uno o varios fármacos a un mismo paciente, ya sea de manera simultánea o periódica, dosis única o infusión continua, problemas de fármaco-economía, la auto-medicación y la adherencia terapéutica.

Como ya se mencionó, la prescripción obliga a tener en cuenta siempre un elevado grado de responsabilidad, puesto que al administrar una sustancia química ajena al organismo es imprescindible que el clínico tenga un conocimiento profundo sobre la misma y, por ende, conocer de manera puntual su farmacocinética y su farmacodinamia, para con ello establecer de manera razonada cuál es el mejor medicamento para cada problema específico, a fin de individualizar la decisión. Esto significa que cada prescripción tiene características específicas y no se deben hacer generalizaciones; si se decide mantener una infusión continua porque el problema del paciente así lo amerita, es indispensable llevar a cabo una estrecha vigilancia, como ocurre también cuando el enfermo tiene problemas crónicos que requieren de la administración de fármacos por largos períodos. En este aspecto, la adherencia terapéutica concierne al equipo

de salud —en particular médicos y enfermeras— para informar y educar de manera efectiva al paciente o familiar encargado del mismo, sin perder de vista factores como el grado de escolaridad, las condiciones de salud-enfermedad y el estilo de vida del paciente. Es indispensable hacer énfasis sobre la necesidad de la administración, la periodicidad y la duración, de lo cual se desprende el pronóstico, mismo que siempre está vinculado al tiempo en que se debe administrar el medicamento.

La automedicación es un fenómeno constante como consecuencia de múltiples necesidades y problemas sobre todo de tipo económico, ya que sectores grandes de la población, al no disponer de servicios de salud o poder adquisitivo que le permita acudir al médico privado, procura y obtiene medicamentos que no están supeditados a la dispensación por un profesional de la salud.

Perspectivas del uso de medicamentos

Todo profesional de la salud que tenga relación con procesos asistenciales y académicos en el campo de la salud, tiene la obligación moral de generar una corriente científica con la mayor difusión posible respecto al “uso racional de medicamentos”, la que se traduzca de forma invariable en que los pacientes reciban el fármaco más adecuado para su(s) problema(s) clínico(s), con dosis individualizadas por un periodo determinado y al menor costo posible.

En términos generales se considera que de 10 a 20% de los presupuestos del sistema de salud de países desarrollados se gasta en medicamentos y del 20 a 40% en países en desarrollo. Es difícil precisar lo que significa para las personas que no cuentan con un sistema de salud y su protección la llevan a cabo con sus propios recursos, asociado esto con su condición económica.

Como no es fácil la solución de este problema, es necesario que los gobiernos generen políticas públicas al respecto, procurando disponer de medicamentos de calidad en las instituciones de salud y bajo control sanitario, previa certificación y vigilancia, eficaces e inocuos, accesibles y que estén al alcance de las grandes mayorías, sobre todo de la población más necesitada.

Enormes cifras de dinero se han cuantificado tanto en países en desarrollo como desarrollados para evaluar y señalar el costo de los problemas producidos por el mal uso de los medicamentos. El tema no es sencillo, ya que la administración implica la interacción de una sustancia química con una entidad fisiológicamente compleja como es el ser humano y su resultado, por tanto, es impredecible.

Velázquez. *Farmacología* lista de manera puntual las metas que deben alcanzarse mediante el uso racional de medicamentos:

- Calidad de vida del paciente
- Calidad de la terapéutica que se otorgue

- Con el menos costo posible
- Con oportunidad
- Optimización de recursos
- Utilización eficiente

El mejor sistema de salud no es el que atiende más enfermos, sino el que logra una mayor población sana, de manera que el nivel de prevención siempre será primordial para mantener el capital humano de un país. El médico tiene el trabajo cotidiano de atender enfermos con diversos problemas que podrían ser evitados, a continuación se mencionan algunos.

Utilización de fármacos sin utilidad terapéutica demostrada

Es factible que se prescriban fármacos sin utilidad por las siguientes razones:

- Prescripción excesiva de fármacos con eficacia demostrada para ciertas patologías, pero que son sobreutilizados por ampliación de indicaciones y por emplearse en procesos triviales o autolimitados.
- Prescripción insuficiente de medicamentos con utilidad terapéutica rara vez demostrada.
- Abandono de fármacos útiles, eficaces con abundante experiencia de uso y de bajo costo.
- Utilización de fármacos útiles pero para indicaciones donde no se ha demostrado su eficacia.

Es impostergable generar políticas públicas congruentes con las necesidades y problemas de salud reales, que hagan coincidir en propósitos y objetivos a los sistemas encargados de la salud y a la industria farmacéutica, al margen de intereses personales, de grupo o de partidos políticos. El Estado mexicano debe cumplir con los preceptos constitucionales en los hechos y no sólo en los discursos. La salud es un derecho irrenunciable y esto conlleva la participación de una industria farmacéutica nacional.

Hacia una prescripción razonada

En el proceso de llevar a cabo una prescripción se requiere considerar diversos aspectos concernientes al momento de la decisión en que están presentes el médico, el paciente y la potencial disposición del mejor medicamento. Se debe considerar:

- Determinar si el paciente necesita un tratamiento farmacológico (haciendo el diagnóstico correcto y valorar los riesgos/beneficios).
- Prohibir la automedicación.
- Usar fármacos conocidos, evitando novedades mediante la selección según su eficacia y seguridad.
- Emplear el menor número de sustancias posibles (será mejor siempre sólo un principio activo y evitar interacciones).

- Procurar dosis mínimas pero eficaces y no prolongar innecesariamente los tratamientos, evitando además, dentro de lo posible, tratamientos sintomáticos.
- Asegurar que el paciente o la persona responsable reciben la información suficiente y completa de cómo, cuándo y durante cuánto tiempo debe tomar el medicamento. Tales indicaciones deben darse por escrito.
- Revisar periódicamente al enfermo y verificar la eficacia del tratamiento, su continuidad o modificaciones.

Reglas de la prescripción

Es pertinente reflexionar de una manera objetiva la implicación científica, moral y legal, que se asocia a una decisión en la que va de por medio el exponer a un ser humano a una sustancia con acciones-efectos frecuentemente impredecibles. Los autores de este capítulo han elaborado a lo largo de su práctica médica, enseñanza e investigación de la farmacología, las siguientes reglas que se exponen a manera de silogismos.

1. Definición del cuadro clínico y momento de su evolución —agudo, subagudo, crónico.
2. Caracterización y jerarquización de las manifestaciones clínicas y paraclínicas.
3. Selección del medicamento: etiológico, sindromático, sintomático, placebo, no administración.
4. Cantidad del medicamento: edad, sexo, talla, índice metabólico, superficie corporal, raza, estado nutricional, gravedad del paciente, momento del día o de la noche, etcétera.
5. Limitaciones biológicas-homeostáticas (reacciones indeseables, esperadas, no deseadas y no esperadas pero deseadas).
6. Relación entre administración y efectividad.
7. Correlación entre curación, mejoría, control y suspensión de la administración o modificación del tiempo.

Los lineamientos anteriores pueden ser empleados por grupos de trabajo a nivel institucional con el propósito de valorar la calidad de la prescripción, que es una de las vertientes que inciden de manera directa en la calidad de la atención. Así que se requiere adecuar el modelo con distinta ponderación a cada una de las reglas, según se trate del primer nivel, segundo nivel o tercer nivel de atención médica, como se ilustra a continuación:

	1er. nivel	2o. nivel	3er. nivel
1	30	20	10
2	20	20	20
3	10	20	20
4	10	10	20
5	10	10	10
6	10	10	10
7	10	10	10
	100	100	100

Cada equipo de trabajo y según el servicio, puede hacer su propio acuerdo de ponderación en el orden que se ejemplifica para alcanzar la calificación de 100, lo que permite hacer el seguimiento de la calidad y tipo de prescripción según la calificación que se obtenga con la calificación siguiente:

Científica	100
Pseudocientífica	90
Razonada	80
Racional	70
Empírica	60
Intuitiva	50
Mágica	< 50

Científica. Es aquella que es objetiva, evaluable, reproducible y que permite las exigencias y rigores del método experimental.

Pseudocientífica. No cumple uno o varios de los requisitos total o parcialmente establecidos para la prescripción científica.

Razonada. Es la que resulta del uso de las mejores alternativas farmacológicas disponibles, respondiendo de manera cercana a las necesidades del paciente.

Racional. Decisión supeditada a la disponibilidad de los medicamentos, en función de las condiciones sociales, económicas y administrativas.

Empírica. Se fundamenta en la experiencia personal acumulada, pero no en los conocimientos requeridos, está supeditada al caso anterior, que tuvo buen resultado. Forma parte de la rutina del quehacer médico y es una forma estereotipada de atender enfermos.

Intuitiva. No cuenta con bases cognoscitivas, carece de fundamentos, desconoce el medicamento, pero ha oído que es bueno para tal cosa, se da cuando la gente cree o tiene la coronada de que le va a ir bien.

Mágica. Es aquella fuera de toda lógica, ligada a la superstición, no tiene nada que ver con terapias alternativas y se le identifica con la brujería o la hechicería.

Con los elementos anteriores y una vez que se conoce el problema nosológico del paciente y el medicamento en todas sus áreas, el médico está en la mejor posición para seleccionar el tratamiento individualizando y especificar el objetivo terapéutico. Es pertinente elaborar un inventario de medicamentos para seleccionar de entre ellos el más adecuado, siempre considerando alternativas farmacológicas que puedan incidir en la solución de los problemas.

Perspectivas de la prescripción

El médico y el farmacólogo interesados en alcanzar el mismo objetivo en beneficio del paciente deben coincidir en tener de manera permanente **información de medicamentos**:

rigurosa, actualizada, confiable, independiente, accesible y completa. De esa manera la **selección basada en criterios** tendrá eficacia, calidad, seguridad, experiencia, buen costo y necesidad. Esa es la base para elaborar un catálogo de medicamentos que contenga los que sean necesarios de acuerdo con el perfil epidemiológico de la comunidad receptora de los servicios de salud, siendo además la base para que en sucesivas revisiones puedan eliminarse o agregarse los que se requieran como imprescindibles de acuerdo con la fármaco-vigilancia.

La receta

Una receta es una orden para una medicación, emitida por un médico, un dentista u otro profesional médico autorizado. Las recetas indican una medicación específica y la dosis para un paciente dado, en un momento determinado. Por lo común, el paciente se refiere a la medicación prescrita como "la receta". En ella se le señala al farmacéutico el medicamento que debe expedir y, si es una fórmula magistral, los principios activos que debe contener, así como las proporciones de los mismos.

La receta también debe contener las instrucciones que debe seguir el enfermo en cuanto a la administración del fármaco, es decir, dosis, vía de administración, tiempo que debe durar el tratamiento, etcétera. Para fines de estudio, las partes que componen una receta se identifican en la figura 14-1 y se describen a continuación. En la actualidad, las recetas son mucho más sencillas que hace años ya que la industria farmacéutica prepara los fármacos para su venta, de forma que el farmacéutico, por lo general, sólo debe expedir el preparado que el médico prescribe.

Información del paciente

Para los fines de su identificación, es necesario que, en la receta figuren el nombre completo y la dirección del paciente. Los nombres y las direcciones ilegibles deben ser aclarados en el momento en que se acepta la receta. La escritura incorrecta del nombre de un paciente en la etiqueta de la prescripción no sólo podría generar preocupación en la mente del paciente sobre si la medicación es correcta, sino que también podría obstaculizar la relación profesional entre el farmacéutico y el paciente.

Para ciertas sustancias controladas, la ley federal de Estados Unidos exige que se incluyan en la receta el nombre completo y la dirección de quien prescribe y del paciente. También se exige el número de registro del médico en la DEA. Las sustancias controladas son drogas que, por su potencial de adicción, están controladas bajo normas especiales por el gobierno federal. La dirección del paciente es útil tanto para identificarlo como para entregarle la medicación en su domicilio.

Algunos recetarios utilizados por médicos especialistas, en particular pediatras, disponen de un espacio para

1	Nombre completo Calle y número a Colonia y código postal Municipio y estado Teléfonos			c Fecha: _____
Nombre: _____ Domicilio: _____ Calle _____ No. _____ Colonia _____ Municipio _____				
Edad ____ Peso ____ Talla ____ mts. Presión arterial ____ / ____ mmHg Temperatura ____ . ____ °C Alergias conocidas _____				
Rx	2	a		
b (Nombre y potencia del medicamento)				
c (Cantidad)				
d (Indicación para su administración)				
e _____ Firma y cédula				

1. Encabezado

- a. Información del profesional que prescribe.
- b. Información sobre el paciente.
- c. Fecha.

2. Cuerpo

- a. Superinscripción (símbolo Rx).
- b. Inscripción (medicación prescrita).
- c. Subinscripción o suscripción
(instrucciones de expendio para el farmacéutico).
- d. Instrucción o indicación (instrucciones para el paciente).
- e. Firma y matrícula del que prescribe.

Figura 14-1. Ejemplo de una receta médica.

incluir la edad, el peso y la superficie corporal del paciente. El médico incluye esta información en la receta cuando la dosis del fármaco es una función importante de la edad o peso del paciente. Esta información ayuda al farmacéutico a interpretar la receta, controlar la dosis prescrita al niño y es particularmente útil cuando el niño tiene el mismo nombre que uno de los padres.

Fecha

Las recetas deben ser fechadas en el momento en que se escriben y también cuando son recibidas y expedidas en la farmacia. La fecha es importante para establecer el regis-

tro de la medicación del paciente. Un lapso inusual entre la fecha en que se expidió la receta y aquella en que se llevó a la farmacia puede suscitar interrogantes por parte del farmacéutico para determinar si aún es posible satisfacer la intención del médico y la necesidad del paciente. La fecha de prescripción también es importante para el farmacéutico que expende recetas para las sustancias controladas. Las Enmiendas sobre el Control del Abuso de Drogas especifican que no se puede despachar ni renovar ninguna orden de prescripción para sustancias controladas más de seis meses después de la fecha de prescripción.

Superinscripción

La superinscripción consiste en el símbolo Rp o R/, que es una abreviatura del verbo latino *récipe*, que significa “tómese” o “despáchese”. Algunos historiadores creen que este símbolo se originó en el símbolo de Júpiter (♃) utilizado por los antiguos para solicitar ayuda en la curación. Según se cree, el símbolo representa una oración a este dios, debido a sus orígenes latinos, que mezclaba la ciencia con lo místico: *“Recipe in nominis Jupiter”*. La distorsión gradual a través de los años ha conducido al símbolo que se utiliza en la actualidad. Hoy, el símbolo representa tanto la prescripción como la farmacia.

Inscripción

Es el cuerpo o parte principal de la receta, que contiene los nombres y las cantidades de los ingredientes prescritos. En la actualidad, la mayoría de las recetas se extienden para medicaciones ya preparadas o prefabricadas en formas farmacéuticas por los fabricantes industriales. El medicamento puede prescribirse con su nombre genérico o con su nombre comercial, o se pueden usar las dos si se desea ser muy claro.

Cuando existen varias marcas comerciales de un mismo genérico, quien prescribe debe determinar el tipo de marca comercial, con base en sus conocimientos científicos, la gravedad de la enfermedad y la situación económica del paciente. No se justifica prescribir una cierta marca comercial con la única razón de que tiene la mejor y más eficaz campaña publicitaria. Deben considerarse las variaciones de los precios que existen en las diferentes marcas, diferencias que no siempre implican que una marca sea mejor que otra. Es importante tener en cuenta que la mayoría de los medicamentos disponibles en México provienen del extranjero y que en sus precios de venta se incluye el costo de impuestos, transporte, publicidad e incluso la mano de obra del país de origen del medicamento, entre otros aspectos. Al otro extremo está la marca barata. Cuando se prescribe una de estas marcas es preciso asegurarse que ésta fue producida de acuerdo con las normas internacionales aceptadas, usando las materias primas adecuadas y bajo rigurosos controles de calidad, de tal manera que marca

barata no signifique marca mala. Cuando se prescriben los medicamentos sólo de acuerdo con su marca, a menudo se presenta el problema de que quien lo prescribe olvida el nombre genérico de los medicamentos, lo cual es un error muy grave.

Los farmacéuticos deben despachar el producto por su nombre comercial cuando así lo indica la receta, a menos que el médico que prescribe o la ley permitan la sustitución por un producto equivalente. La mayoría de los estados tienen leyes de sustitución por genéricos que exigen el uso de un producto genéticamente equivalente para ciertos pacientes. En algunos casos, el paciente también debe consentir la sustitución de la droga.

Las órdenes de prescripción que requieren que el farmacéutico mezcle ingredientes se denominan prescripciones compuestas. Tales prescripciones contienen los nombres y las cantidades de cada ingrediente solicitado. Los ingredientes se escriben, por lo general, utilizando los nombres no patentados de los materiales aunque, en ocasiones, es factible emplear los nombres patentados. Las cantidades de los ingredientes por utilizar se pueden indicar en el sistema métrico o el sistema apotecario de pesos y medidas; sin embargo, el uso del sistema apotecario está disminuyendo.

Cuando se usa el sistema métrico decimal, a menudo se reemplaza el decimal por una línea vertical que puede estar impresa en el recetario o ser trazada por el que prescribe. Con frecuencia no se especifican los símbolos g o ml, ya que se entiende que los sólidos se preparan por peso y los líquidos, por volumen.

Subinscripción

Esta parte de la receta contiene las instrucciones para que el farmacéutico prepare la prescripción. Al disminuir la frecuencia de las recetas compuestas, las instrucciones también son menos frecuentes. En la mayoría de las recetas la suscripción sirve simplemente para designar la forma farmacéutica (comprimidos, cápsulas, etc.) y el número de unidades de dosificación que se deben entregar. La cantidad del medicamento debe anotarse en letras y después en números. A continuación se presentan algunos ejemplos de instrucciones de prescripción para el farmacéutico:

- M ft caps dtd no xxiv (mezclar y hacer cápsulas, preparar 24 de estas dosis).
- Ft supp No xii (hacer 12 supositorios).
- M ft ung (mezclar y hacer una pomada).
- Disp tabs No c (preparar 100 comprimidos).

Instrucción o firma

El profesional que efectúa la prescripción indica las instrucciones para el uso de la medicación en la parte de la receta denominada “firma”. La palabra por lo general, se abbrevia “Signa”, “Sig” o simplemente “S” y significa “marcar”.

Es parte de la instrucción es donde muchas veces, dependiendo del caso, se escriben otras indicaciones como "tomar por el tiempo indicado", "desechar el sobrante", "no repetir", etc., que tiene como fin asegurar una adecuada prescripción.

Las instrucciones que figuran en la firma a menudo se escriben utilizando formas abreviadas de términos en español o latín o una combinación de cada uno (cuadro 14-1). Considera algunos ejemplos de ello:

Cuadro 14-1. Abreviaturas frecuentes en las prescripciones.

Abreviatura	Significado	Abreviatura	Significado
AAS	aspirina	KCl	cloruro de potasio
ac	antes de las comidas	kg	kilogramo
ad lib	a voluntad, sin restricción	L	litro
AIT	ataque isquémico transitorio	LES	lupus eritematoso sistémico
AM	por la mañana	m o min	mínimo
amp	ampolla de medicación	m	mezcla
aq	agua	m^2	metro cuadrado
AR	artritis reumatoidea	mcg, μ g	microgramo
ARJ	artritis reumatoidea juvenil	mEq	miliequivalente
ASC	superficie corporal	mg	miligramo
C	cada	mg/kg	miligramo/kilogramo
c	con	mg/ m^2	miligramo/metro cuadrado
c/12 h	cada 12 horas	mL	mililitro
c/24 h	cada día	mOsmol	miliosmol
c/6 h	4 veces por día, cada 6 horas	MTX	metrotexate
c/8 h	cada 8 horas	noct	por la noche
Ca	calcio	non rep/NR	no repetir
caps	cápsula	NTG	nitroglicerina
cc	centímetro cúbico [mililitro]	O ₂	oxígeno
ch	cada hora	OA	osteoartritis
comp.	comprimido	od	ojo derecho
csp	cantidad suficiente para (preparar)	oi	ojo izquierdo
CU	colitis ulcerosa	P	pulso
dc	después de comer	PEFR	índice de flujo espiratorio máximo
DES	dietilestilbestrol	PO	posoperatorio
dil	diluir	po. VO	por boca
disp	dispensar	pr	por vía rectal
div	dividir	pt	por la tarde
DM	diabetes mellitus	RGE	reflujo gastroesofágico
DO	doctor en osteopatía	s	sin
dpm	día por medio	SC	inyección subcutánea
Dx	diagnóstico	sem	semana
EC	enfermedad coronaria	SF	solución fisiológica
elix	elixir	SL	sublingual
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica	sn, prn	según necesidad
EtOH	etanol	sol	solución
EV	extrasístole ventricular	sup	suppositorio
FC	frecuencia cardíaca	Susp	suspensión
Ft	hacer, dejar hacer	susp.	suspender medicación
g. gm	gramo	T	temperatura
GI	gastrointestinal	TA	tensión arterial
gr	grano	TBC	tuberculosis
gtt	una gota	TED	enfermedad tromboembólica
GU	genitourinario	TEP	tromboembolia pulmonar
HCTZ	hidroclorotiazida	TMP-SMX	trimetoprim-sulfametoxasol
HPB	hipertrofia prostática benigna	TOX	trastorno obsesivo compulsivo
HTA	hipertensión arterial	3 v/sem	tres veces por semana
ICC	insuficiencia cardíaca congestiva	TRH	terapia de reemplazo hormonal
ID	inyección intradérmica	Tx	tratamiento
IM	inyección intramuscular	U	unidad
inj	una inyección	UI	unidades internacionales
IV	inyección intravenosa	ung	pomada

- Tabs ii q4h (ingerir dos comprimidos cada cuatro horas).
- Caps i 4xd pc & hs (ingerir una cápsula cuatro veces por día después de las comidas y al acostarse).
- Instill gtt ii od (instilar dos gotas en el ojo derecho).

En las recetas cada vez se usan menos abreviaturas; cuando se usan, deben escribirse muy bien para no causar confusión. La tendencia es escribir la receta con la mayor claridad posible para evitar errores. Hay algunas abreviaturas que se deben usar con mucho cuidado, por ejemplo, P.R.N. (cuando sea necesario). Lo mejor, para evitar problemas, es anotar con claridad cuántas tabletas, si fuera el caso, deben tomarse al día como máximo y su frecuencia de administración. Suponga que se hace esta indicación cuando se prescribe un analgésico, como el dolor puede variar mucho en intensidad de una persona a otra y además tiene un fuerte componente subjetivo, la ingesta de tabletas puede llegar a ser tan grande o tan frecuente que el paciente se intoxique.

Es aconsejable que el farmacéutico refuerce las instrucciones al expedir la medicación, ya que el paciente puede sentirse inseguro o confundido sobre el método correcto de uso. Algunos médicos y farmacéuticos entregan a sus pacientes instrucciones por escrito para explicar el uso correcto de la medicación prescrita, las cuales a menudo incluyen el mejor momento para ingerir la medicación, la importancia de cumplir el esquema de dosificación, qué hacer en caso de olvidarse de una toma, el uso permitido de la medicación con respecto a los alimentos, las bebidas, y de otros medicamentos que el paciente podría estar recibiendo, así como información sobre la sustancia propiamente dicha.

El médico debe escribir claramente, para que tanto farmacéutico como paciente, entiendan las instrucciones que la receta lleva. Finalmente, el médico, odontólogo o el profesional que prescribe, debe firmar la receta.

Otras formas de prescripción

Órdenes de medicación hospitalaria

En los hospitales por lo general no se emplean recetarios. Las órdenes de medicamentos para los pacientes interna-

dos en hospitales y otras instituciones son extendidas por el médico en formularios denominados Hoja para órdenes médicas. El tipo de formulario utilizado varía entre las instituciones y aun dentro de una misma institución, según la unidad que presta la asistencia. El médico puede ordenar el tratamiento de las siguientes formas:

Órdenes verbales. Se emplean sólo en situaciones de urgencia y deben ser confirmadas por escrito en cuanto sea posible.

Órdenes telefónicas. Se emplean en circunstancias parecidas a la anterior. También deben ser confirmadas por escrito y, en la historia del paciente, cuando se anote la medicación administrada se debe añadir que fue orden telefónica del médico que la haya dado. También deben ser confirmadas por escrito.

Órdenes escritas. Son las más frecuentes, las escribe y firma el médico.

Como estas prescripciones se extienden en un ámbito controlado, muchos de los requisitos y restricciones que se aplican en las recetas para pacientes ambulatorios no se aplican en el marco hospitalario.

Bibliografía

- Diario Oficial de la Federación 1984. Ley General de Salud. Última reforma DOF 28-05-2012.
 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud.
 García González M.A. *La guía de la buena prescripción*. 2008.
 González Argüello R. *Bases para la prescripción de medicamentos*. Ed. Universidad de Costa Rica. 17-33. 2003.
 Goodman L.S., Brunton L.L., Chabner B., et al. *Goodman & Gillman's pharmacological basis of therapeutics*. 12a. ed. New York: McGraw-Hill. 2011.
 Hernández Chávez A. *Prescripción razonada de medicamentos*. Edición del Instituto Mexicano del Seguro Social. 1998.
 Lorenzo P., Moreno A., Leza J.C. et al. Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica*. 17a. ed. Panamericana. 2004.
 Remington G., A. *Farmacia*. Ed. Panamericana. 20a. ed. pp. 2020-2053. 2003.

Interacciones farmacológicas

Adolfo Daniel Rodríguez Carrizales • Norma Alejandra Rodríguez Jiménez
Abel Hernández Chávez

Contenido

- Introducción
- Marco teórico
- Factores que intervienen en el desarrollo de las interacciones farmacológicas
- Clasificación de las interacciones farmacológicas

- Prevención de interacciones farmacológicas
- Interacción entre fármacos y nutrientes
- Interacción entre alcohol y medicamentos
- Conclusiones

Introducción

El uso de sustancias farmacológicas en el quehacer diario del médico implica riesgos que podrían derivar en resultados tórpidos o deletéreos en el bienestar físico, mental y social de los pacientes inherentes a su condición clínica, no obstante, las diversas estrategias farmacológicas al amparo de polifarmacia y politerapia brindan resultados satisfactorios en las diferentes afecciones del paciente. La complejidad de la estrategia terapéutica radica en el diseño y uso de aquella que logre el mantenimiento de los resultados terapéuticos satisfactorios y que minimice, a corto, mediano y largo plazo, la presencia o desarrollo de signos y síntomas adversos para el paciente. Cuando éstos se presentan no sólo es necesario modificar la estrategia, también es fundamental establecer cuál fue el mecanismo bioquímico implicado que favoreció este desenlace. Motivo por el cual se estudiará a continuación al producto de las asociaciones entre las diferentes sustancias activas prescritas.

Marco teórico

El tratamiento óptimo de las enfermedades, en la mayoría de ocasiones, no se logra con el uso de un solo medicamento, las guías internacionales de práctica clínica reco-

miendan implementar estrategias terapéuticas que contemplan la combinación de dos o más medicamentos con la finalidad de disminuir las reacciones adversas, el tiempo de exposición a los fármacos y sus excipientes, así como favorecer un sinergismo dinámico o cinético en virtud de aumentar la eficiencia y eficacia terapéutica. Al producto de las asociaciones o relaciones que se establecen entre las diferentes sustancias activas y sus excipientes, al ubicarse en algún compartimento biológico del paciente, se le denomina interacción farmacológica. Las interacciones farmacológicas se presentan predominantemente en pacientes adultos mayores, a quienes les son prescritos varios medicamentos para cada una de sus afecciones inherentes al envejecimiento; por tanto, la interacción farmacológica es un evento que aparece cuando la acción de un medicamento administrado con fines de diagnóstico, prevención, curación, rehabilitación o tratamiento, es modificada por otro fármaco.^{1,2} En este sentido es muy importante considerar la polifarmacia (ingesta de un número elevado de fármacos de forma simultánea o secuencial) y la politerapia (prescripción de un número elevado de tratamientos farmacológicos para las diferentes patologías que presenta el paciente). Datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) señalan que de 65 a 90% de

los adultos mayores consumen más de tres medicamentos en forma simultánea, en tanto que 25% de los adultos de 65 y más años de edad presentan reacciones adversas a medicamentos, sin considerar que dichas manifestaciones en realidad son expresión de interacciones farmacológicas.³

La magnitud de las interacciones farmacológicas se manifiesta de manera cuantitativa por aumento o disminución del efecto del fármaco administrado inicialmente o de forma cualitativa, con la aparición de un síntoma inesperado, en virtud de la exposición al fármaco o fármacos administrados en un segundo momento de forma concomitante o secuencial. Es así que se vislumbran dos entidades farmacológicas: **fármaco precipitante** es aquel que genera cambio en el efecto de otro, denominado **fármaco objeto**. Los cambios que sufre el fármaco objeto denotan un incremento o una disminución de su dinamia, si existe aumento tanto las reacciones adversas como la toxicidad serán sustancialmente exacerbadas, mientras que la disminución repercute en insuficiencia del efecto terapéutico.

Es imprescindible indicar que la importancia de una interacción farmacológica es directamente proporcional a la frecuencia de la misma y la gravedad del efecto que ésta produce en el paciente. Así que resulta lógico considerar que a mayor cantidad de sustancias activas y de excipientes, mayor será la probabilidad de interacciones tanto positivas (benéficas) como negativas (perjudiciales).⁴

Cuadro 15-1. Factores que intervienen en el desarrollo de las interacciones farmacológicas.

Dependientes del fármaco	Dependientes del paciente
Características físico-químicas	Automedicación
Dosis	Edad avanzada
Alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas	Enfermedades crónicas de curso inestable
Uso de inductores o inhibidores enzimáticos	Enfermedades cuyo control depende esencialmente de un tratamiento farmacológico
Fármacos de estrecho rango terapéutico	Fármacos utilizados en situaciones clínicas de alto riesgo
Características farmacocinéticas	Insuficiencia renal y hepática
Características farmacodinámicas	Aparición de enfermedades intercurrentes que requieren la aplicación de un nuevo tratamiento sobre otro ya instaurado

Cuadro 15-2. Clasificación de las interacciones farmacológicas. Se muestran las principales características de las interacciones farmacológicas atendiendo al mecanismo que las origina.

Tipo de interacción farmacológica	Características
Farmacodinámicas	Producidas a nivel de la biofase (receptores), alterando la biodisponibilidad y respuesta del segundo fármaco
Farmacocinéticas	Se producen en los procesos de liberación, absorción, biotransformación y eliminación, ocasionando variaciones de la biodisponibilidad
Incompatibilidades farmacéuticas	Tienen lugar en ambientes experimentales, por lo general fuera del organismo, cuando se prepara y administran los fármacos por reacciones físico-químicas

Factores que intervienen en el desarrollo de las interacciones farmacológicas

Cuando un paciente ingiere dos medicamentos, de manera concomitante o secuencial existe la posibilidad de que ocurra una interacción, si ingiere más aumenta la probabilidad de este hecho. El cuadro 15-1 muestra los factores asociados al binomio paciente-fármaco relacionados con la génesis de las interacciones.

Clasificación de las interacciones farmacológicas

La clasificación que mayor difusión presenta entre los farmacólogos y químicos farmacobiólogos considera a las que afectan el perfil cinético y dinámico del fármaco objeto y las que se establecen a través de reacciones físico-químicas fuera de los compartimentos biológicos. El cuadro 15-2 presenta las principales características del tipo de interacción en función del mecanismo que las origina.⁵

Interacciones farmacodinámicas

Son resultado de interferencias en los mecanismos de acción de los fármacos involucrados; por lo general dicha interacción es determinada por las alteraciones en el perfil dinámico del fármaco objeto, no obstante, es posible que

se lleguen a afectar los perfiles dinámicos de los fármacos desencadenantes. Esta clase de interacciones pueden pasar inadvertidas y el clínico traducirlas como reacciones adversas inesperadas.⁶

La potencia de las interacciones puede ser considerada por la competencia de los fármacos en el ambiente de la biofase, es decir, en el nivel de los receptores y por una amplia variedad de mecanismos que involucran cambios en los enlaces químicos, bloqueo o competencia de receptores.⁷

Las interacciones farmacodinámicas pueden ser clasificadas conforme el sitio donde ocurren:

- a) A nivel de un solo receptor
- b) En receptores diferentes
- c) En sitios de acción inespecíficos

Ejemplos de interacciones que ocurren a nivel de un solo receptor

En la mayoría de los fármacos se ha determinado el sitio o diana específica de acción: receptores ubicados en la membrana celular, citoplasma o en la membrana nuclear. Cierta clase de fármacos tienen la misma afinidad por los mismos receptores específicos, ambos son agonistas o antagonistas en un determinado momento de la estrategia terapéutica y es inevitable esta interacción cuando son administrados.

Las interacciones farmacodinámicas se manifiestan por una modificación en la respuesta del órgano efector, además de los receptores es factible que ocurran en los procesos moleculares o vías bioquímicas estimuladas, tras la interacción del fármaco con el receptor, o por la activación o bloqueo de sistemas fisiológicos, sobre los que actúan los fármacos que participan en la interacción. La repercusión de estas interacciones se traduce en interferencias en el mecanismo de acción de sistemas de transmisión, canales iónicos, regulación hormonal o regulación de la homeostasis. Considere algunos ejemplos:

- a) **Sistemas de transmisión.** En las sinapsis noradrenérgicas, dopaminérgicas, serotoninérgicas, colinérgicas o gabaérgicas. Un ejemplo es la administración de beta bloqueadores para evitar el estímulo producido por la sobrecarga de catecolaminas, inducido por la hipoglucemia generada por la ingesta de antidiabéticos orales o insulina. En la sinapsis dopaminérgica se manifiesta la interacción de vitamina B₆ (piridoxina) con L-dopa al incrementar la piridoxina la decarboxilación de la L-dopa y, por tanto, reducir la biodisponibilidad de este fármaco en el sistema nervioso central (SNC). En lo referente a los receptores serotoninérgicos está la interacción de las anfetaminas que estimulan la liberación de la serotonina, mientras que el dextrometorfano, pethidine y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, bloquean su transporte hacia la terminación nerviosa. En los receptores colinérgicos

las interacciones más comunes son las desencadenadas con los bloqueadores de receptores muscarínicos (atropina, carbamazepina, clorpromacina, imipramina, ipratropio) que dan lugar a efectos de sumación. Los fármacos que actúan facilitando la transmisión gabaérgica (como benzodiacepinas, barbitúricos, anestésicos generales, gabapentina, progabide y vigabatrina) interaccionan entre ellos potenciando su acción depresora sobre el SNC con riesgo importante de depresión del centro respiratorio. El flumazenil actúa como antagonista en los receptores de benzodiacepinas. Las quinolonas, β-lactámicos, flumazenil, picrotoxina bloquean la transmisión gabaérgica y pueden provocar estimulación excesiva del SNC.

- b) **Canales iónicos.** Canales de sodio. Los antiarrítmicos de clase I bloquean los canales del sodio y la administración concomitante de dos antiarrítmicos con distintas propiedades, uno de clase Ia y otro de clase Ib pueden dar lugar a una interacción benéfica. Así, por ejemplo, mexiletina (clase Ib) y quinidina (clase Ia) utilizadas en asociación son más eficaces que cada una de ellas administrada por separado, además se pueden utilizar en la asociación dosis más bajas y evitar así la aparición de reacciones adversas. La utilización conjunta de β-bloqueadores (clase II) con antagonistas del calcio como verapamil o diltiazem (clase IV) produce una potenciación de la depresión de la conducción aurículo-ventricular debido a un efecto directo (el bloqueo de los canales del calcio en el sistema nodal) e indirecto por el bloqueo de la actividad simpática producido por los β-bloqueadores. Los canales de potasio son muy sensibles a los cambios de concentración de este ion en plasma y por ello la hipocalémia que producen distintos tipos de diuréticos puede tener un efecto sinérgico con los antiarrítmicos de clase Ia y precipitar la aparición de una arritmia ventricular letal. El mismo efecto sinérgico y con las mismas consecuencias puede ser provocado por la asociación de antiarrítmicos de la clase I y de la clase III o de cualquiera de ellos con fármacos que prolonguen la repolarización. El sinergismo de este tipo puede darse entre dos fármacos que prolonguen el intervalo QT.

- c) **Regulación hormonal.** El efecto metabólico de los corticoides reduciendo el consumo de glucosa en tejidos periféricos produce una tendencia a la hiperglucemia que antagoniza el efecto de la insulina o de los hipoglucemiantes orales. Los mineralocorticoides, con su efecto ahorrador de sodio, agravan la hipocalémia inducida por los diuréticos de asa o las tiazidas.

- d) **Regulación de la homeostasis.** El flujo renal puede estar reducido por fármacos que inducen la pérdida de sodio, como los diuréticos; en estas circunstan-

cias los fármacos que reducen la síntesis de prostaglandinas, que tienen un papel importante en la regulación de la perfusión renal, pueden precipitar la aparición de una insuficiencia renal. Tal es el caso de los antiinflamatorios no esteroideos, excepto el sulindaco que no reduce la síntesis de prostaciclina a nivel renal. Las tiazidas y los diuréticos de asa aumentan la excreción renal de potasio, dando lugar a hipocalemia; la disminución de potasio sistémico potencia la sensibilidad de la fibra miocárdica a los digitálicos y aumenta el riesgo de arritmias graves, sobre todo durante el tratamiento con antiarrítmicos. La administración de suplementos de potasio o de diuréticos ahorreadores de potasio, junto con los fármacos que actúan sobre el eje renina-angiotensina, como los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de receptores de angiotensina II, tienen el riesgo de producir hiperpotasemia por interacción de mecanismos de acción.

Ejemplos de interacciones en sitios de acción inespecíficos

Se trata sobre todo de aquellos que involucran el uso de inductores y mantenimiento de los planos anestésico-quirúrgicos. El sinergismo ocurre cuando la combinación en la acción de dos fármacos es mayor que la esperada por los efectos pobemente adicionados, como con la coinducción usada con tiopentano y midazolam. La interacción más notable ocurre tras la administración concomitante de dos anestésicos, si la interacción ocurre durante el metabolismo del primer orden o Fase 1, la interacción puede ser minimizada a través de la dosificación escalonada o secuencial, lo que da un intervalo de tiempo al administrarlos.⁸

Interacciones farmacocinéticas

Involucran cambios en uno o varios de los procesos de liberación, absorción, distribución, biotransformación o eliminación.

Absorción

Las combinaciones de absorción más frecuentes son las que se producen en el aparato digestivo, la cantidad de fármaco que atraviesa la pared intestinal depende de diversos factores físico-químicos del medicamento (figura 15-1).

- a) **Quelación.** Sustancias como el carbón activado, resinas de intercambio iónico, calcio y otros cationes bivalentes, dificultan la absorción de otros fármacos, mediante la formación de complejos no absorbibles en la luz intestinal.
- b) **Modificaciones en el pH gastrointestinal.** Una sustancia ácida es más soluble en medio básico, por lo que se disolverá más rápidamente, pero incluso también estará más ionizada, por lo que su absorción se verá afectada conforme transcurra por las diferentes regiones del tracto gastrointestinal donde el pH varía.
- c) **Modificaciones en la movilidad gastrointestinal.** La absorción de la mayoría de los fármacos administrados por vía oral se realiza en el duodeno e íleon proximal, de modo que los fármacos que aceleran el vaciamiento gástrico o lo retrasan, aumentan o disminuyen la absorción, haciendo de esta manera que la velocidad de absorción se modifique y, por tanto, altere la biodisponibilidad de los fármacos. Por el contrario, una disminución en la motilidad intestinal aumenta la biodisponibilidad, pero puede reducir la absorción en aquellos fármacos que son biotransformados a nivel intestinal.

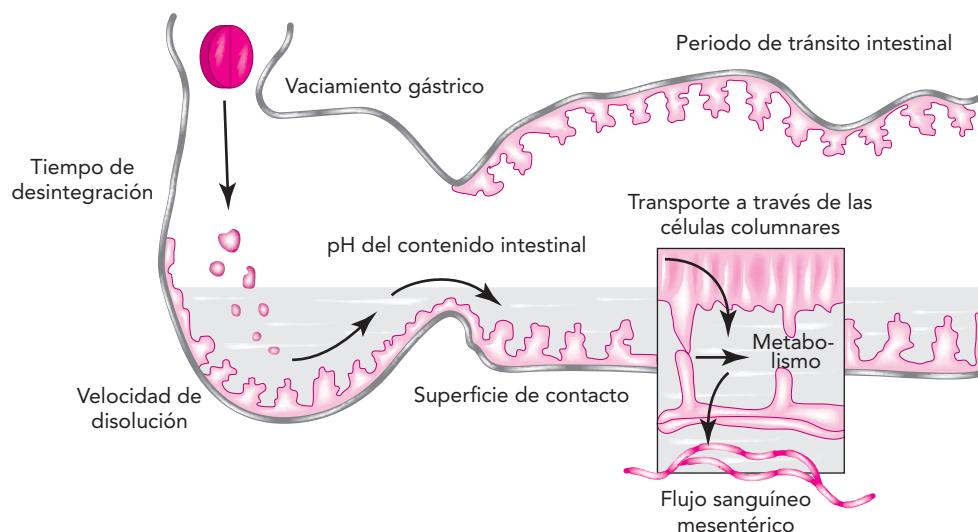


Figura 15-1. Interacciones de la absorción digestiva.⁹

- d) Alteración de la flora bacteriana.** El abuso de antibióticos de amplio espectro puede llegar a alterar la flora intestinal e incrementar la biodisponibilidad de aquellos fármacos que en parte son biotransformados por bacterias saprofítas o que son activados por sus productos.
- e) Cambios en el metabolismo intestinal.** La glucoproteína P presente en la membrana apical de las células intestinales posee la capacidad de expulsar algunas de las moléculas ya absorbidas del fármaco, que pasan de nuevo a la luz intestinal, actuando como barrera frente a la absorción de los fármacos sustrato. La especificidad por los sustratos de la isoforma 3A4 del citocromo P (CYP3A4) y la glucoproteína P sugieren que funcionan en un sistema de sinergismo responsable del fenómeno de biotransformación de fase 1. El tiempo de permanencia en el intestino también puede ser un factor relevante que determina el grado de absorción de un fármaco. Las personas que por lo general tienen una movilidad gastrointestinal acelerada y reciben un medicamento por vía oral, tienen un menor tiempo de absorción, lo que origina una baja concentración en el organismo. Por el contrario, la administración de medicamentos como los antidiarreicos, que reducen el tránsito en el intestino, puede favorecer el aumento de la absorción y un incremento de la concentración de un medicamento.

Distribución

Una vez que los fármacos son absorbidos y alcanzan la circulación sanguínea, una proporción de ellos se une a las proteínas plasmáticas (albúmina, globulina, alfafetoproteína, etc.). La proporción de fármaco que no se encuentra unido a las proteínas o se encuentra en su forma libre es el que puede alcanzar el sitio de acción. En ocasiones existe competencia

entre los fármacos por establecer esta unión con las proteínas, lo que al final quizás afecte la fracción libre del fármaco y modifique su efecto, ya que al no conjugarse será biotransformado con rapidez.

Desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas. Los fármacos poseen una elevada afinidad por las proteínas plasmáticas, pueden desplazar de forma competitiva de su unión a otros fármacos que poseen una menor afinidad, aumentando así su fracción libre y farmacológicamente activa. Sin embargo, este incremento es transitario, ya que al aumentar la fracción libre, el fármaco es biotransformado y eliminado con mayor rapidez, con lo que se produce un nuevo equilibrio. Para que una interacción por desplazamiento sea clínicamente relevante ha de alterarse también la eliminación, se consideran como muy importantes aquellas interacciones que impliquen a fármacos cuya fracción de unión a proteínas plasmáticas supere el 90% y que tengan un volumen de distribución pequeño (figura 15-2).

Limitación de la entrada del fármaco en su biofase por transporte activo. A nivel de los tejidos o células en los cuales los fármacos ejercen su acción; la presencia de proteínas transportadoras de fármacos en las membranas celulares, como la glucoproteína P o transportadores MDR1 puede dificultar o facilitar la entrada de ciertos fármacos, sustrato de estos transportadores, cuando se administran de manera conjunta con inductores o inhibidores de los mismos.

Metabolismo

Actualmente se considera que la modificación en la biotransformación de los fármacos es uno de los principales factores que determina la aparición de interacciones medicamentosas teniendo repercusiones clínicas importantes. En este tipo de interacciones se producen cambios en los

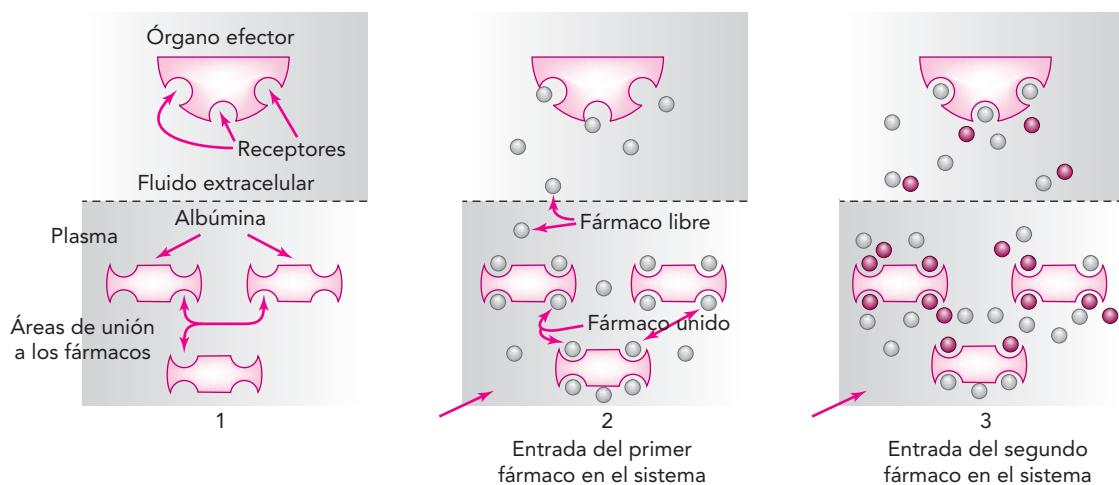


Figura 15-2. Desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas.⁹

sistemas enzimáticos encargados de la biotransformación de agentes.

El sistema de enzimas más estudiado es el del citocromo p450 (CYP450), esta superfamilia de enzimas que se encuentran localizadas principalmente en el hepatocito, han sido identificadas en diversos órganos y, de manera importante, en los enterocitos.

Una vez que el fármaco alcanza el intestino es susceptible de ser biotransformado por enzimas CYP450 presentes ahí. Esto es crucial cuando se administran fármacos o sustancias que inhiben o alteran la actividad de las enzimas presentes en el intestino. Cuando se administran medicamentos que sufren una transformación parcial a nivel intestinal, la cantidad que se absorbe es mayor y puede alcanzar niveles tóxicos en el organismo. Si se favorece la actividad enzimática a nivel intestinal por la presencia de un agente inductor, se acelera el metabolismo de los fármacos que son sustratos de la enzima involucrada y la disminución de sus concentraciones a nivel sistémico. Los inhibidores de las enzimas CYP450 favorecen el aumento de las concentraciones y las reacciones adversas o manifestaciones tóxicas de los fármacos que son biotransformados por la enzima involucrada, en tanto que los inductores CYP450 reducen las concentraciones del otro medicamento, con lo que se compromete su eficacia por no alcanzar las concentraciones necesarias para su efecto terapéutico.¹⁰

Los dos tipos más frecuentes de interacción metabólica son consecuencia de inducción o inhibición enzimática. La interacción por inducción se produce cuando uno de los fármacos incrementa la actividad de una enzima que es la responsable de transformar a otro y por lo general se debe a un aumento de la síntesis de la enzima. Como resultado de esta acción aumenta la velocidad del metabolismo y la

eliminación del fármaco cuya transformación ha sido inducida, lo que da como consecuencia la reducción de sus concentraciones plasmáticas y el tiempo de permanencia en el organismo.¹¹

En un estudio realizado por Bjornsson en 2003 se analizó la interacción en la genética de diferentes grupos étnicos donde se les administraron varios fármacos y se realizaron estudios *in vitro* e *in vivo*, con lo que se determinaron cinco isoformas importantes: CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 con la interacción de varios fármacos, con especial atención a la Fase I y la Fase II de los transportadores metabólicos de los medicamentos. Destacaron los efectos que se obtuvieron en el 13% de los caucásicos con una frecuencia de 8% mayor en el alelo CYP2C9 en comparación con los asiáticos, que mostraron sólo el 2% en CYP2C9, con lo que se demostró que la variabilidad genética ejerce una gran influencia en el perfil cinético de los fármacos.¹²

El hígado es un importante sitio para la metabolización de medicamentos. A esto se suma la oxidación, la disminución e hidrólisis de fármacos y el flujo sanguíneo a los hepatocitos. Si un medicamento tiene elevada claridad intrínseca, misma que excede el flujo hepático, ese flujo determinará la cantidad de fármaco metabolizado por los hepatocitos.³

Eliminación

Las interacciones de eliminación se presentan principalmente a nivel renal, donde se presenta mayor perfusión sanguínea y es una vía eficiente de excreción de sustancias presentes en la circulación (figura 15-3). A través de un proceso de filtración glomerular se eliminan los fármacos y sus metabolitos que no se encuentran conjugados a proteínas.

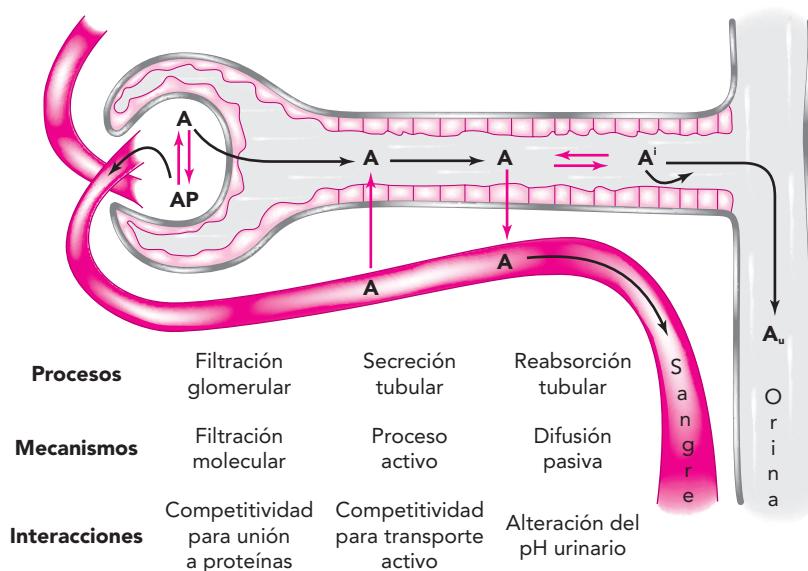


Figura 15-3. Mecanismo de excreción urinaria de fármacos.⁹

Las interacciones que modifican la excreción biliar ocurren de manera fundamental por la inhibición o inducción de diferentes transportadores de membrana del hepatocito.

Los fármacos que disminuyen la perfusión sanguínea renal retrasan la eliminación de otros fármacos al comprometer o alterar la liberación de prostaglandinas, el mecanismo a través del cual los antiinflamatorios no esteroideos causan toxicidad renal. También hay fármacos capaces de bloquear la eliminación de otros, como es el caso de los diuréticos que inhiben la reabsorción de sodio y así, favorecen la retención de litio y el riesgo de aparición de toxicidad.

Competición por la secreción tubular activa. El sistema tubular puede secretar activamente y reabsorber pasivamente distintas sustancias. Existen dos sistemas de transporte activo, uno de fármacos ácidos y otro de fármacos básicos; la administración conjunta de fármacos del mismo grupo hace que su eliminación se torne más lenta.

Cambios en el pH urinario. Al igual que ocurre con la absorción intestinal de fármacos, el pH urinario altera el grado de ionización de fármacos ácidos o bases débiles, y en consecuencia su reabsorción tubular pasiva. Los fármacos que alcalinizan la orina producen un aumento de la eliminación de fármacos ácidos al estar éstos más ionizados, lo que dificulta su reabsorción. En cambio, los fármacos que acidifican la orina incrementan la eliminación de fármacos básicos.

Cambios en el flujo sanguíneo renal. El flujo sanguíneo renal está controlado por la producción de prostaglandinas vasodilatadoras renales. La inhibición de la síntesis de estas prostaglandinas disminuye la filtración glomerular y la excreción renal y, por consiguiente, aumentan las concentraciones séricas.

Incompatibilidades farmacéuticas

Se trata de incompatibilidades físico-químicas y son las únicas en las que el paciente no tiene una participación directa en su producción, ya que dependen de los componentes de la medicación que se le administra. Las interacciones más comunes son las que se producen cuando se administran fármacos disueltos en soluciones de gran volumen por vía intravenosa. Las interacciones pueden producirse entre un fármaco y la solución o entre dos o más fármacos que se incluyan en la misma solución. Las interacciones de este tipo pueden ser físicas cuando se produce una incompatibilidad de solubilidad o de tipo químico cuando uno de los fármacos provoca un cambio de pH que pueda afectar al otro.

Es conveniente que antes de realizar una mezcla se verifique el perfil dinámico y cinético de los fármacos que serán combinados en la solución cristaloide. También es pertinente, en obviedad de la seguridad del paciente, que ante cualquier cambio en las características de la solución que se va a administrar o que ya se está administrando (color,

presencia de precipitados o turbidez) se suspenda de inmediato la administración. Cabe señalar que existen fármacos fotosensibles, los cuales habrá que proteger de la luz durante su infusión en el compartimento vascular.

Se conoce poco acerca de las interacciones de algunos fármacos con materiales plásticos. Es un hecho que la eliminación de rifampicina que se hace a través de las lágrimas puede alterar la transparencia de las lentes de contacto más flexibles.

Prevención de interacciones farmacológicas

Considerese las siguientes recomendaciones para prevenir las interacciones farmacológicas con efectos negativos o perjudiciales para el paciente, en especial ante fármacos con índice terapéutico estrecho.

- Realizar un listado de la politerapia del paciente.
- Considerar el grupo etario, atendiendo que en los grupos ubicados en los extremos de la vida los individuos presentan alteraciones en la actividad enzimática correspondiente a la barrera metabólica, ya sea por efecto del envejecimiento, o bien, a causa de la inmadurez.
- Restringir la administración de varios medicamentos a lo estrictamente necesario y durante el tiempo mínimo que garantice la eficacia de la terapia. En el caso de los antibióticos logrando el mantenimiento de las concentraciones mínimas inhibitorias o en el resto de fármacos las concentraciones mínimas eficaces.
- Establecer indicadores objetivos para determinar la eficacia del tratamiento.
- Iniciar las estrategias de tratamiento con la posología mínima y supervisar la respuesta, siendo más estrecha en los pacientes que ingieren polifarmacia.
- Basar las decisiones de politerapia en evidencia bibliográfica científica, considerando las interacciones reportadas.
- Ante el uso de nuevas sustancias farmacológicas, ya sea por reciente incorporación al mercado farmacéutico o por ser la primera vez que será ingerido por el paciente, realizar evaluaciones clínicas en períodos más cortos, considerando signología y sintomatología que permita estimar o determinar cambios cinéticos o dinámicos en el fármaco objeto.

Interacción entre fármacos y nutrimentos

Las interacciones entre medicamentos y alimentos no se detectan con tanta frecuencia como las interacciones entre medicamentos, a pesar de que a menudo los alimentos se asocian a la toma de la medicación. Las situaciones con mayor riesgo de desarrollarlas son aquellas que involucran fármacos con estrecho margen terapéutico, fármacos en los

que pequeños cambios de dosis producen cambios importantes en el efecto y fármacos de utilización crónica.¹³

Los alimentos pueden modificar las características de absorción de ciertos fármacos. Los mecanismos que explican este efecto incluyen interacciones físico-químicas con el alimento en la luz intestinal y alteración en la cinética de primer paso hepático. Tales efectos pueden reducir la eficacia del fármaco o aumentar su absorción, de modo que puede haber un incremento en la respuesta o un efecto secundario.¹⁴

Existen cuatro tipos de interacciones entre fármacos y nutrientos:

- 1. Inactivaciones *ex vivo*.** Interacción entre el fármaco y elementos nutricionales de la fórmula a través de reacciones físicas y bioquímicas, más común por vía intravenosa (hidrólisis, oxidación, precipitación).
- 2. Interacciones que afectan la absorción.** Son causadas por un incremento o disminución en la biodisponibilidad oral. Los agentes precipitantes pueden modificar la función enzimática o el transporte (biotransformación).
- 3. Interacciones que afectan de manera fisiológica y sistémica.** Ocurren después de que el nutriente ha sido absorbido desde el tracto gastrointestinal y entra a la circulación sistémica (cambios en la distribución tisular, transporte sistémico).
- 4. Interacciones en la depuración de los fármacos o nutrientes, que resulta en antagonismo o modulación de eliminación renal o enterohepática.**

Interacciones farmacocinéticas

El alimento puede modificar la farmacocinética del fármaco y alterar sus concentraciones en el organismo, con lo que afecta la actividad terapéutica, que puede disminuir o aumentar. La acción puede ejercerse en distintos niveles. Como ya se mencionó, la liberación de un medicamento puede modificarse por distintas condiciones fisiológicas (como el pH, la motilidad y las secreciones gastrointestinales), las cuales pueden resultar afectadas por los alimentos. La presencia de alimentos en el tubo digestivo puede retrasar el vaciado gástrico, incrementar la motilidad gastrointestinal, estimular las secreciones gastrointestinales y modificar la depuración presistémica de los fármacos en el hígado. Por consiguiente, todas estas alteraciones determinan modificaciones en la velocidad de absorción y un cambio en la cantidad total del fármaco absorbido. A pesar de ser muy frecuentes, estas interacciones tienen, en conjunto, escasa importancia clínica.¹³

Absorción

La ingesta de alimentos estimula la secreción gástrica e intestinal que, por lo general, facilitan la absorción. Alimentos con un alto contenido de grasa estimulan la liberación de sales

biliares, mismas que incrementan la recaptación de fármacos liposolubles o de sustancias que requieren sales biliares para su absorción. Además, las grasas estimulan la liberación de colecistoquinina, que disminuye la motilidad intestinal e incrementa el contacto del fármaco con la superficie de absorción.¹⁵ Alimentos y bebidas en general pueden disminuir el vaciamiento gástrico o cambiar el pH, causando una reducción en la absorción de algunos fármacos. Los jugos de fruta han mostrado inhibir el metabolismo y el eflujo apical/proceso de captación. Al inhibirse el metabolismo y el eflujo apical se incrementa la inhibición de la captación, por lo que el fármaco disminuirá de manera sistémica.¹⁶

La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal puede afectar a la absorción de fármacos, debido a que puede modificar tanto los factores físico-químicos como los fisiológicos que condicionan dicha absorción. Los alimentos pueden actuar a diferentes niveles:

- Retraso del vaciado gástrico
- Aumento de la motilidad intestinal
- Estimulación de las secreciones gastrointestinales

Algunos fármacos deben ser administrados sin la presencia de alimento con el objetivo de permitir una óptima absorción. Por otro lado, algunos fármacos deben ser administrados con alimentos con el objetivo de incrementar su absorción (cuadro 15-3).¹⁵

Distribución

Cuando el fármaco se distribuye por el organismo los mecanismos de interacción pueden ser de dos tipos: desplazamiento del fármaco por un nutriente en su unión a las proteínas plasmáticas o déficit de proteínas plasmáticas por una alimentación inadecuada. En ambos casos se produce un aumento del fármaco libre y, por tanto, del efecto del fármaco. Después el medicamento es metabolizado, lo que determina otra posible interacción, que es la que con mayor frecuencia tiene repercusión clínica.¹³

Una vez que el fármaco se encuentra en la circulación general, debe llegar a sus lugares de acción, metabolización y excreción. Los mecanismos de interacción pueden ser de dos tipos:

- a) Desplazamiento del fármaco por un nutriente en su unión a proteínas plasmáticas.
- b) Déficit de proteínas plasmáticas por una alimentación inadecuada.

Si existe hipalbuminemia (< 3g/dl) hay un menor número de sitios de unión para fármacos con alta afinidad a las proteínas, como fenitoína (90% unión) y warfarina (99% unión).

Metabolismo

La metabolización se lleva a cabo mediante reacciones de oxidación y reducción y por conjugación con moléculas endógenas. Los medicamentos administrados por vía oral

Cuadro 15-3. Fármacos que deben ser administrados con la presencia de alimentos y fármacos que deben ser administrados sin alimentos para su adecuada absorción.^{1,9,10}

Disminución de la absorción	Retraso de la absorción	Aumento de la absorción	
Ampicilina Atenolol Carbonato Cálcico Captopril Cefalexina Cloxacilina Digital Disopiramida Ácido fólico Furosemida Hierro Isoniacida Isosorbida Lansoprazol	Levodopa Lisinopril Fenitoína Metotrexato Omeprazol Penicilina G Penicilina V Propantelina Quinidina Sotalol Sulfametoxazol Sulfato de zinc Tetraciclina Trimetoprim	Paracetamol Ácido acetilsalicílico Cimetidina Doxiciclina Fosamax Hidroclorotiazida Indometacina Ketoprofeno Fenobarbital Pentoxifilina Suprofeno Tocainida	Suspirona Carbamacepina Clorotiazida Diacepam Dicumarol Labetalol Litio Lovastatina Fenitoína Metroprolol Metoxaleno Nifedipino Nitrofurantoína Espirinolactona Propranolol Sulfadiacina Trazodona
Evitar tomar con alimentos, 1 hora antes o 2 horas después del alimento	Deben tomarse al menos, 1 hora antes o 2 horas después de los tiempos de comida	Debe tomarse a la misma hora, todos los días, en relación con los tiempos de comida	

tienen más probabilidad de sufrir este tipo de interacciones. La interacción entre los fármacos y los alimentos se explica porque estos últimos aportan los sustratos necesarios para las reacciones de conjugación, provocan inducción o inhibición de los sistemas enzimáticos y dan lugar a cambios en el flujo esplénico-hepático. El jugo de toronja (*citrus x paradisi*) constituye uno de los ejemplos más significativos de las interacciones alimento-medicamento.¹³

El efecto se debe, al parecer, a la supresión de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P-450 en la pared del intestino delgado, lo que produce una disminución del metabolismo de primer paso y, por consiguiente, un aumento de su biodisponibilidad y de sus concentraciones plasmáticas. Una característica digna de mención es que la administración a largo plazo del jugo de toronja no disminuye la magnitud de la interacción ni propicia tolerancia, como ocurre con otros inhibidores enzimáticos que generan inducción compensatoria.

El primer dato clínico de este tipo de interacción se describió con los antagonistas de los canales del calcio. Su efecto sobre la ciclosporina se ha estudiado en profundidad debido a su estrecho margen terapéutico y algunas benzodiacepinas (midazolam y tiazolam) incrementan de manera significativa su biodisponibilidad y pueden provocar síntomas de sobredosisificación (somnolencia). El jugo de toronja incrementa en un 400% la exposición al fármaco mediante la inhibición de CYP3A (metabolismo del primer paso). Una mayor exposición ocasiona dolor muscular con algunos inhibidores de la HMG (hidroxi-metil-glutaril Co-A reductasa) e hipotensión severa con algunos calcio antagonistas.

El arándano (*Vaccinium macrocarpon*) es considerado como un alimento saludable por sus efectos benéficos sobre la salud. Han sido identificados más de 150 compuestos que tienen efectos cardioprotectores y anticancerígenos, además de que es adyuvante en el tratamiento de infecciones del tracto urinario. Algunos estudios muestran que el consumo de jugo de arándano inhibe la actividad del CYP3A.¹⁷

Depuración

Por último, los alimentos pueden alterar de forma significativa la depuración renal tanto de los medicamentos como de sus metabolitos. Algunos alimentos, como la carne, los quesos o los pasteles, son capaces de acidificar la orina, mientras que la leche, las verduras y las legumbres son alcalinizantes. Es importante señalar que es el residuo mineral y no el alimento *per se* el responsable del cambio del pH. Así, por ejemplo, el zumo de naranja es ácido y, sin embargo, se comporta como un alcalinizante de la orina. La gran mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles, y por ello los cambios en el pH del medio tienen una gran influencia en la proporción del fármaco ionizado y no ionizado. Así, por ejemplo, para fármacos ácidos débiles, un incremento del pH de la orina supone un aumento de la forma ionizada y, por tanto, un aumento de su depuración.¹³

Otro tipo de interacción a este nivel consiste en un efecto competitivo en la reabsorción tubular. En concreto, son importantes las interacciones que se pueden producir entre la sal (NaCl) y las sales de litio. El litio compite con el sodio en la reabsorción tubular. La alimentación alta en

sodio incrementa la excreción de litio, en tanto que una alimentación baja en sodio disminuye la eliminación de litio e incrementa su concentración sérica.

Interacciones farmacodinámicas

Aunque con poca frecuencia, los alimentos pueden potenciar o disminuir el efecto terapéutico de algunos medicamentos. Ciertos alimentos son capaces de ejercer un efecto terapéutico similar al de determinados fármacos; por ejemplo, el arroz es astringente y la ciruela laxante. En otros casos los alimentos pueden provocar efectos no deseados; así, los alimentos con alto contenido en vitamina K antagonizan el efecto de la warfarina, y la vitamina D aumenta el riesgo de toxicidad de la digoxina. Algunos alimentos potencian la acción de ciertos fármacos, por ejemplo, la ingestión de cantidades elevadas de cebolla (60-70 g) puede potenciar el efecto de los anticoagulantes debido a su actividad fibrinolítica, también algunos nitratos y nitritos que se añaden a los productos cárnicos como conservantes pueden ejercer un efecto agonista de fármacos hipotensores.¹³

Interacción entre alcohol y medicamentos

Suele ser conocido por los pacientes el potencial de efectos adversos que puede tener el consumo de alcohol durante un tratamiento farmacológico y es una pregunta habitual para el médico si el paciente tiene permitido tomar alcohol mientras le es administrado un determinado fármaco.

Es un hecho comprobado que a medida que aumentan los niveles sanguíneos de alcohol disminuye la capacidad para realizar tareas manuales y concentrarse, a pesar de que tras ingerir pequeñas cantidades se registre una relajación y desinhibición del individuo con una mayor capacidad para relacionarse. No obstante, si se mantiene la ingesta de alcohol se produce una pérdida progresiva del control, disminución de la conciencia e incluso muerte por depresión respiratoria. Todos estos efectos no son más que la muestra de la progresiva y profunda depresión del SNC que provoca el consumo de alcohol.¹⁸

Un 20% del alcohol ingerido se absorbe a nivel del estómago y el resto en el intestino; en presencia de alimentos existe un retraso en la absorción gástrica, por lo que los efectos del consumo de alcohol son más pronunciados si se consume con el estómago vacío. Es muy hidrosoluble y difunde con rapidez. El metabolismo es fundamentalmente hepático, aunque en riñón y músculo esquelético llega a metabolizarse hasta un 20%. Por acción de la alcohol deshidrogenasa se transforma en acetaldehído y éste por la acetaldehído deshidrogenasa pasa a ácido acético. Por acción de las oxidases hepáticas también se produce el paso de alcohol a acetaldehído.¹⁹

El consumo de alcohol etílico puede modificar de forma importante el efecto de los fármacos. El metabolismo de los fármacos se altera de forma distinta cuando el consumo

es agudo o crónico. En pacientes que consumen alcohol de manera crónica ocurre una inducción de las enzimas hepáticas que da lugar a un aumento de la tasa de biotransformación y una disminución de la actividad de algunos fármacos como warfarina, acetaminofén, antidiabéticos orales y rifampicina. Por este motivo los alcohólicos presentan tolerancia a estos medicamentos y necesitan dosis más altas de dichos fármacos para conseguir el efecto terapéutico deseado, excepto si llegan a una situación de cirrosis hepática en la que está disminuida la función hepática y, en consecuencia, la biotransformación.

En contraste, el consumo agudo de alcohol de forma ocasional produce la inhibición de las enzimas hepáticas involucradas en la biotransformación, así como un aumento de las concentraciones de algunos fármacos como benzodiacepinas, fenobarbital, fenitoína, clorpromacina y cicloserpina, con la posibilidad de que se prolongue su actividad farmacológica y que ocurra una mayor incidencia de efectos adversos. Por otra parte, la ingesta aguda de alcohol con fármacos depresores del SNC (ansiolíticos, hipnóticos, opioides, antihistamínicos, entre otros) produce una mayor alteración psicomotora porque además de la inhibición del metabolismo se potencia el efecto depresor del SNC de dichas sustancias. El alcohol también puede aumentar el riesgo de lesiones de la mucosa gástrica, además de prolongar el tiempo de hemorragias cuando se ingiere de manera conjunta con antiinflamatorios no esteroideos.^{18,19}

Al administrarse alcohol y ciertos medicamentos en forma conjunta se inhibe el metabolismo del alcohol, lo cual provoca que la concentración del alcohol etílico en sangre aumente de manera desproporcionada y genera una serie de manifestaciones clínicas desagradables en el paciente, como náuseas, vómitos, sudoración y enrojecimiento de la cara a los pocos minutos de la ingestión alcohólica; este fenómeno se conoce como efecto antabus. Entre dichos medicamentos están el disulfiram, algunas cefalosporinas (cefamandol, cefoperazona, cefotetán), clorpropamida, ketoconazol y metronidazol. Cabe destacar que esta reacción puede producirse cuando ciertos medicamentos se administran en conjunto con el alcohol o con fármacos que en su forma de presentación contengan alcohol, como los elixires, incluso 72 horas después de haber finalizado el tratamiento. Cuando el alcohol se ingiere antes que el fármaco no ocurre el efecto antabuse. El cuadro 15-4 muestra algunos medicamentos que presentan interacciones con el consumo de alcohol.²⁰⁻²²

Alteraciones en los parámetros farmacocinéticos

Absorción

El alcohol se absorbe en el estómago (70%) pasando a circulación portal y el resto en el duodeno, el factor limitante es el vaciamiento gástrico, uno de los múltiples factores que des-

Cuadro 15-4. Medicamentos que presentan interacciones con el consumo de alcohol.

Interacción	Consecuencia	Efectos y/o mecanismos
Alcohol y ácido acetilsalicílico	Mayor riesgo de lesiones de la mucosa gástrica	La aspirina y el alcohol pueden dañar el revestimiento de la mucosa gástrica. La aspirina provoca una marcada prolongación en tiempos de sangrado, lo cual puede ser aumentado por el alcohol
Alcohol-acetaminofén	Riesgo de hepatotoxicidad	El consumo excesivo de alcohol parece afectar el citocromo (CYP3A, CYP2E1), el cual permite la producción de cantidades elevadas de metabolitos altamente hepatotóxicos
Alcohol-analgésicos opioides	Riesgo de depresión respiratoria del sistema nervioso central (SNC)	Tanto los opiáceos como el alcohol son depresores del SNC, su combinación puede potenciar su efecto depresor del centro de modulación respiratorio
Alcohol-antihistamínicos	Alteración significativa de la función motora	Ocurre cuando se produce una interacción que parece ser debido a la combinación de efectos depresores del SNC, tanto el alcohol y el antihistamínico
Alcohol-barbitúricos	Potencia efecto depresor del SNC y depresión respiratoria	El uso a largo plazo de alcohol puede causar la inducción de los sistemas enzimáticos hepáticos, posiblemente resultando en un aumento del metabolismo y la reducción de los niveles plasmáticos
Alcohol-benzodiacepinas	Potencia efecto depresor del SNC	Una interacción farmacocinética puede ocurrir con la ingesta aguda de alcohol, lo que aumenta la absorción y los niveles séricos de algunas benzodiacepinas y puede haber inhibición directa competitiva del metabolismo
Alcohol-biguaninas antidiabéticas	Possible riesgo de hipoglucemia. La metformina puede causar aumento de los niveles de ácido láctico	El metabolismo hepático del alcohol genera niveles elevados de NADH y, por tanto, reduce los niveles de los compuestos necesarios para la gluconeogénesis
Alcohol-cefalosporina	Efecto antabus	Acumulación de acetaldehído
Alcohol-fenitoína	Aumentan los niveles séricos de fenitoína, con riesgo de toxicidad	La exposición repetida de grandes cantidades de alcohol induce las enzimas hepáticas de modo que la tasa de metabolismo y la depuración de la fenitoína se incrementan. A la inversa, la ingesta aguda de alcohol puede disminuir el metabolismo hepático.
Alcohol-fenobarbital	Aumentan los niveles séricos de fenobarbital, con riesgo de toxicidad	
Alcohol-ketoconazol	Efecto antabus y riesgo de hepatotoxicidad	Acumulación de acetaldehído
Alcohol-calcio antagonistas	Puede aumentar la biodisponibilidad de felodipino y nifedipino. Una mayor incidencia de hipotensión postural	El alcohol parece inhibir el metabolismo del nifedipino y aumentar la biodisponibilidad de felodipino
Alcohol-metronidazol	Efecto antabus	
Alcohol-warfarina	Disminución de la actividad farmacológica de la warfarina	

empeñan un papel importante en el vaciamiento gástrico. Algunos nutrientes, así como fármacos, pueden influir en el retraso de la absorción de alcohol, dando como resultado un incremento en el consumo de este último; por otro lado, un incremento en el vaciamiento gástrico incrementa la absorción de alcohol. El consumo de alcohol, tanto de manera crónica como aguda, ha mostrado tener alteraciones en los nutrientes, así como en la biodisponibilidad de éstos y de algunos fármacos.¹⁸

Metabolismo

Ya que el alcohol es absorbido principalmente en el estómago y pasa a circulación portal, esto representa el primer paso

del metabolismo (figura 15-4). La velocidad de absorción depende de la ingesta de alimentos, macronutrientes ingeridos y el vaciamiento gástrico.

Existen tres vías para el metabolismo de alcohol:

1. Vía alcohol deshidrogenasa
2. CYP450
3. Catalasas

Alcohol deshidrogenasa. Existen tres isoformas de esta enzima en el estómago. Un aumento en el metabolismo del alcohol en estómago resulta en un incremento en el metabolismo de alcohol de primer paso. Una inhibición de la ADH hepática da como resultado un incremento en el alcohol.

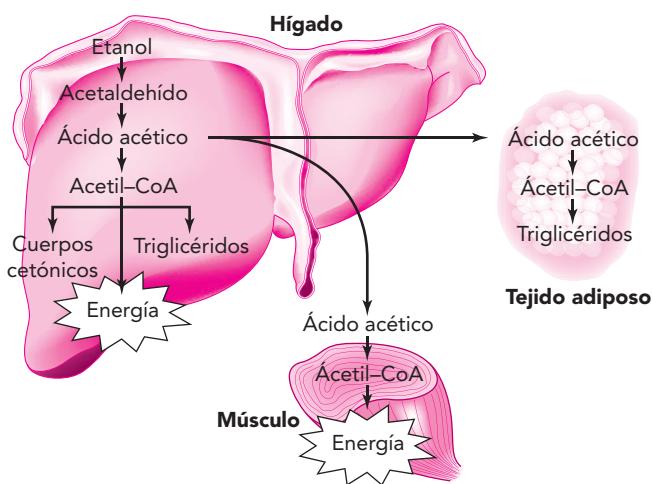


Figura 15-4. Esquema general del metabolismo del alcohol.

Biotransformación. Quizá la mayor interacción entre alcohol, nutrientes y fármacos se lleva a cabo en las reacciones de biotransformación Fase I y Fase II. Existen variaciones interindividuales en los procesos de biotransformación, hay estudios que han encontrado diferencias entre acetiladores lentos y acetiladores rápidos. En los primeros a menudo la depuración del fármaco es lento, por lo que se necesita una menor dosis, por otro lado, en los acetiladores rápidos la depuración es más rápida, por lo que se necesita una menor dosis para obtener el efecto terapéutico deseado.¹⁹

Conclusiones

Las interacciones no sólo involucran sustancias activas, también hay interacciones que se producen entre los excipientes contenidos en una forma farmacéutica. Las farmacopeas son exhaustivas en este sentido y este tipo de interacciones ya se tienen en cuenta cuando se fabrica la forma farmacéutica o fórmula magistral correspondiente, pero es conveniente que este factor se considere ante toda estrategia terapéutica.

Algunas veces pueden producirse interacciones entre los diversos principios activos que contienen una sola formulación, no es lo común puesto que el laboratorio fabricante ha realizado las pruebas pertinentes para demostrar la compatibilidad química y física.

La investigación profunda y aprendizaje de los perfiles cinéticos y dinámicos de las sustancias activas que se emplean en cada una de las estrategias o pautas terapéuticas, permitirá identificar correctamente si el signo o síntoma que presenta el paciente se debe a un fenómeno de interacción farmacológica o se trata de una reacción adversa al medicamento.

Las interacciones farmacológicas son consecuencia, sobre todo, del uso de politerapias, ya sea por el tratamiento de enfermedades que así lo requieren o en algunos casos son atribuidas a errores de medicación, por lo que en tal circunstancia los acontecimientos adversos que presenta el paciente son evitables.

Referencias

1. Molina J., Cruz S. Aspectos básicos de las interacciones medicamentosas: una revisión para el clínico. *Revista Psiquis México* 9(4):96-102. 2010.
2. Oscanoa T. Interacción medicamentosa en Geriatría. *Anales de la Facultad de Medicina Nacional Mayor de San Marcos* 65(2):119-126. 2004.
3. Jyrkka J., Vartiainen I., Hartikainen S. *et al.* Increasing use of medicines in elderly persons: a five-year follow-up of the Kuopio 75+ Study. *European Journal of Clinical Pharmacology* 62(2):151-158. 2006.
4. Aronson J. Editors' view. Drug interactions information, education, and the British National Formulary. *Br J. Clin Pharmacol* 57:371-372. 2004.
5. Linares A., Millán L., Jiménez J. *et al.* Interacciones. *Acta farmacéutica bonaerense*. 21(2):139-148. 2002.
6. Zhang L., Reynolds K., Zhao P. *et al.* Drug interactions evaluation: an integrated part of risk assessment of therapeutics. *Toxicol Appl Pharmacol* 243(2):134-145. 2010.
7. European Medicines Agency Science Medicines Health. Committee for Human Medicinal products (CHMP) 5-38. 2010.
8. Corrie K., Hardman J. Pharmacology anaesthesia and intensive care. *Medicina* 12(4):156-159. 2011.
9. Cuéllar Rodríguez S. *Manual de interacciones farmacológicas*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 3a. ed.
10. Yang J., Jamei M., Yeo K. *et al.* Prediction of intestinal first pass drug metabolism. *Curr Drug Metab* 8(7):676-684. 2007.
11. Lubomirov R., Guerra P. *Interacciones Medicamentosas en Farmacología*. Manual Normon. 8a. ed. Madrid: 31:415-482. 2006.
12. Björnsson T., Callaghan J., Einolf H. *et al.* The Conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: A pharmaceutical research and manufacturers of America (PhRMA). *DMD* 31(7):815-832. 2003.
13. Leza J.C., Moro M.A., Portoles A. *Velázquez. Farmacología Básica y Clínica*. Ed. Médica Panamericana. Madrid; 18 ed. 2008.
14. Alpers D., Stenson W., Bier D. *Nutricion*. Marban. Madrid; 4a. ed. 2003.
15. Genser D. Food and drug interaction: consequences for the nutrition/health status. *Ann Nutr Metab* 52 Suppl 1:29-32. 2008.
16. Won C.S., Oberlies N.H., Paine M.F. Influence of dietary substances on intestinal drug metabolism and transport. *Curr Drug Metab* 11(9):778-92. 2010.
17. Pérez-López F.R., Haya J., Chedraui P. Vaccinium macrocarpon: an interesting option for women with recurrent urinary tract infections and other health benefits. *J Obstet Gynaecol Res* 35(4):630-9. 2009.
18. Weathermon R., Crabb D. Alcohol and Medication Interactions. *Alcohol Research & Health* 23:40-51. 1999.
19. Sandeep B., Subramanya, Veedamali S. *et al.* Chronic alcohol consumption and intestinal thiamin absorption: effects on physiological and molecular parameters of the uptake process. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 299:G23-G31. 2010.
20. Möykynen T., Korpi E.R. Acute Effects of Ethanol on Glutamate Receptors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 111(1):14-19. 2012.
21. Lieber C.S. Alcohol and the liver: 1994 update. *Gastroenterology* 106:1085-1105. 1994.
22. Kodavali L., Townsend R.R. Alcohol and its relationship to blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 8:338-344. 2006.

Farmacovigilancia

César Ricardo Cortez Álvarez • Abel Hernández Chávez

Contenido

- Introducción
- Conceptos
- Clasificación de las reacciones adversas
- Algoritmos
- Marco legal en México

Introducción

En la actualidad la farmacovigilancia continúa siendo un desafío si se consideran los diversos factores que inciden en la falta de un desarrollo adecuado de los sistemas de farmacovigilancia y en el uso no racional de los medicamentos. Tal es el caso de la globalización de los medicamentos, así como los sistemas de seguridad y normatividad incipiente en muchos países, además de una publicidad agresiva dirigida al consumidor, el uso de medicamentos caducados y falsificados (un problema vigente en México), la polifarmacia, la automedicación y la carencia de una verdadera dispensación atendida por profesionales y profesionistas de la farmacia, así como una prescripción que en muchas ocasiones no se apega al uso racional del medicamento. Sólo al visualizar la dimensión de la problemática es posible comprender el reto que entraña. En el mundo más de 50% de los medicamentos se recetan, dispensan y venden de forma inadecuada, el 50% de los pacientes toman los medicamentos de manera incorrecta o incompleta y el recetado no es acorde a las directrices clínicas.¹

Los ejes rectores de la política farmacéutica actual en México consideran, además de la innovación, disponibilidad y acceso, así como uso racional de medicamentos, la calidad, eficacia y seguridad de los fármacos como temas de gran importancia para todos.

La obtención de la calidad de un medicamento se encuentra dentro del marco regulatorio del país y permite, una vez cumplida la normatividad, obtener medicamentos efficaces y seguros.

La eficacia se entiende como la capacidad que tiene un fármaco de conseguir un efecto benéfico en condiciones ideales de uso; sin embargo, el término sólo se refiere a condiciones ideales, por lo que el uso en una población determinará su grado de efectividad, que se define como el grado en el que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio puestos en práctica logran lo que se pretende conseguir para una población determinada. La eficiencia se refiere a los efectos o resultados finales alcanzados en relación con el esfuerzo empleado, en términos monetarios, de recursos y de tiempo. De la eficacia a la efectividad existen diferencias, tal es el caso del número de voluntarios y pacientes estudiados, que en la eficacia va de 1 000 a 10 000 y en la efectividad de más de 100 000. En el caso de la eficacia, la población excluye a niños, mujeres y pacientes con contraindicación, mientras que en la efectividad es un grupo heterogéneo. En el caso de la eficacia, a diferencia de la efectividad, tanto la dosis como las condiciones de uso son fijas y se evitan otros tratamientos.

Con respecto a la seguridad de los medicamentos, se busca que su utilización no produzca efectos tóxicos o adversos desproporcionados en relación con su beneficio; sin

embargo, no existen medicamentos que estén libres completamente de efectos dañinos e inesperados, por lo que es necesario continuar vigilando al medicamento durante su uso. Si bien durante el desarrollo de un medicamento en las diversas etapas de investigación se detectan diversos efectos, no es hasta que deja de ser investigado en el terreno de lo ideal para utilizarse en todo tipo de pacientes con diversas patologías, de manera conjunta con consumo de otros medicamentos, suplementos alimenticios y alimentos, es ahí donde puede surgir la posibilidad de que se produzcan efectos no conocidos y de una gravedad tal que pueden comprometer la vida de un paciente, con lo que se pone a prueba la efectividad y seguridad del fármaco.

En pocos años México se convertirá en un país de adultos mayores y con diversas enfermedades crónicas que tienen como consecuencia que los individuos requieran de múltiples medicamentos por plazos prolongados, lo que aunado al incremento de la esperanza de vida de los mexicanos ha generado una alta y creciente necesidad de medicamentos.²

Aquí se justifica aún más la aplicación de la farmacovigilancia y toma fuerza e importancia para detectar valorar y prevenir los efectos adversos de los fármacos. De acuerdo con la definición establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2002, la farmacovigilancia es la ciencia que intenta recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas, conocer su frecuencia y prevenir los daños en los pacientes.

Los factores implicados para que se realice farmacovigilancia en cada país se encuentran relacionados con la genética, dieta, indicaciones, dosis, producción, calidad y composición de excipientes y uso de alternativas terapéuticas. Las razones que se argumentan para efectuar farmacovigilancia en México son diversas: la alimentación es rica en chile (capsaicina) por lo que puede alterar la absorción de medicamentos. Hay una influencia de los hábitos culturales en los tratamientos. Existe también una relación entre el nivel educativo y el apego al tratamiento. Los efectos colaterales de algunos medicamentos son más frecuentes e intensos en mexicanos que en caucásicos. Existe una actividad reducida del citocromo CYP3A4 en la población mestiza y puede haber distinta farmacocinética de algunos medicamentos en diferentes poblaciones. Se presenta una disminución de la depuración plasmática de ciertos medicamentos en los mexicanos. Se ha demostrado un aumento de la biodisponibilidad de determinados medicamentos en la población mexicana; además hay un hecho que deberá ser una premisa a seguir: las poblaciones de los estudios internacionales en ocasiones no representan al mexicano.

Faltan profesionales que actúen como responsables de efectuar la farmacovigilancia en la mayoría de los centros hospitalarios e instituciones de salud. Hay una debilidad

significativa en este rubro en los centros estatales de farmacovigilancia en algunas entidades federativas. Existen limitados programas de farmacovigilancia en diversas industrias farmacéuticas y, por último, hay una retroalimentación insuficiente de las autoridades de salud al área médica.²

Historia

Desde la antigüedad la humanidad se ha enfrentado a enfermedades y ha intentado prevenir, mitigar o curar sus efectos con diversos conjuros y remedios que incluían desde rituales mágicos, al uso de hierbas, plantas, animales y diversas sustancias que provocaban tanto efectos benéficos como tóxicos en quienes los consumían; la experiencia fue primero basada en la prueba y error, con una transmisión de los conocimientos de manera verbal de una generación a otra. Desde la época de Hipócrates (año 500 a.C.) existe una frase que aún prevalece: *primus non nocere* ("ante todo no perjudicar").

En 1848 se realizó la primera investigación debido a sospechas de efectos indeseados después del fallecimiento de un paciente debido al empleo de cloroformo como anestésico, ese fue el primer esfuerzo por sistematizar la recolección de casos en que se presentaban reacciones adversas. En 1922 se describió la aparición de casos de ictericia debidos al tratamiento de sífilis con arsénico. En 1937 se describieron los primeros casos graves por el uso del dietilenglicol en un elixir de sulfanilamida, lo que provocó la muerte de varios pacientes, tal uso inadecuado del dietilenglicol se ha repetido en diversas ocasiones en los últimos años. Para 1946, la OMS declaró como su objetivo desarrollar, establecer y promover normas internacionales respecto a alimentos, biológicos, farmacéuticos y similares. En su artículo 21 adoptó regulaciones concernientes a estándares respecto a la seguridad, pureza y potencia de los productos biológicos, farmacéuticos y similares. En 1954 se describió la muerte de 100 personas en Francia por la ingestión de un producto que contenía estaño, indicado en el tratamiento de la furunculosis.

Después de la Segunda Guerra Mundial sobrevino una explosión farmacológica que permitió un avance importante en el tratamiento de enfermedades hasta entonces de difícil curación o control, sin embargo, el progreso estuvo acompañado de desastres muy graves como el que ocasionó la talidomida utilizada en mujeres embarazadas para el tratamiento del insomnio y su relación con los miles de casos de focomelia en el decenio de 1960-1969, lo que representa un parteaguas entre el antes y después en términos de investigación, aprobación y seguridad de nuevos fármacos, pues permitió a organizaciones como la OMS tener y sugerir a los países, sistemas de control y detección de reacciones adversas provocadas por medicamentos. En 1963 la OMS adoptó una resolución a favor de una rápida difusión de la información de los efectos adversos que se observen con el uso de medicamentos. En 1964 inició en Inglaterra el

sistema de notificación conocido como “ficha amarilla de farmacovigilancia” vigente hasta este día. Ahí se establece que ninguna droga farmacológicamente activa se encuentra exenta de generar riesgos y no todos los riesgos pueden ser conocidos antes de su comercialización. En 1968 la OMS estableció como proyecto un programa con los países que tenían un sistema incipiente de farmacovigilancia, siendo la primera sede Estados Unidos, misma que para 1978 cambió a Uppsala, Suecia, donde funciona actualmente el Centro Colaborativo de Monitoreo. Para 1969 la OMS redefinió a la Farmacovigilancia, dicho concepto ha cambiado y ahora incluye, además de las reacciones adversas por medicamentos, las provocadas por hierbas, medicamentos tradicionales, productos hemoderivados y biológicos, vacunas y dispositivos médicos (tecnovigilancia).

Cabe mencionar que los estudios en animales de experimentación se hicieron más estrictos realizando pruebas en cada órgano, aparato o sistema del organismo de diversas especies, ahora también se realizan análisis de toxicología aguda y crónica, así como estudios especiales como los de mutagénesis, teratogénesis y carcinogénesis, todos estos ensayos clínicos controlados constituyen la farmacología preclínica, necesarios junto con los ensayos en humanos para demostrar eficacia y seguridad de los fármacos. En la investigación farmacológica se invierten cientos de millones de dólares en investigación para su desarrollo, participa un equipo multidisciplinario y en tiempo se invierten casi 10 años en los diversos estudios anteriormente explicados. También participan miles de voluntarios y pacientes.

Sin embargo, existen limitaciones en los ensayos clínicos, ya que para efectos adversos raros existe un número limitado de pacientes, con criterios de exclusión rigurosos, por lo que sólo se detectan efectos secundarios comunes, no se conoce la seguridad a largo plazo, existe una limitada capacidad de predicción en modelos experimentales y son desconocidas o incompletas las reacciones adversas e interacciones del uso en grupos especiales o con otras patologías y con otros fármacos adicionales.

En las últimas cuatro décadas se han retirado por motivos de seguridad 121 productos farmacéuticos a nivel mundial, la mitad en los primeros cinco años de comercialización y un tercio en los dos primeros años.³

Objetivos de la farmacovigilancia

La farmacovigilancia tiene como objetivo general contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos, al supervisar y evaluar de forma permanente sus riesgos, se ocupa de la detección, la evaluación y la prevención de los riesgos asociados con los medicamentos una vez comercializados. Sus principales objetivos son:

1. Detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento.

2. Detección de aumentos en la frecuencia de reacciones adversas conocidas.
3. Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
4. Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos.

Los objetivos finales de la farmacovigilancia son:

1. El uso racional y seguro de los medicamentos.
2. La evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados.¹¹

Conceptos

Uso racional de medicamentos

Los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un periodo adecuado y al menor costo posible para ellos y para la comunidad.

Eficacia

Se define como el grado en el que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio originan un resultado beneficioso en condiciones ideales, la eficacia se basa en resultados de un ensayo clínico controlado.

Farmacovigilancia

La NOM-220-SSA define a la farmacovigilancia basada en la definición de la OMS como “la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información, nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes”. A diferencia de la farmacovigilancia intensiva, que es la vigilancia sistemática de la aparición de reacciones adversas de un principio activo durante toda la etapa de prescripción, incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados.⁴

Evento adverso

También es preciso diferenciar los términos “evento adverso” y “reacción adversa”, el primero es cualquier efecto médico desafortunado en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento. Tal definición es importante, pues a un evento no se implica la causalidad del incidente al medicamento empleado, sólo se

refiere a un evento que coincide en el tiempo y forma con el tratamiento farmacológico, pero sin una relación causal bien definida.⁵

Reacción adversa

En contraste con lo anterior, las reacciones adversas de los medicamentos son definidas como: “Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función” (OMS, 1972). Por lo que a una reacción adversa a medicamentos (RAM) es posible imputarle la causalidad de la reacción a un fármaco, por lo que si existen indicios se considera como sospecha de reacción adversa, la cual se define como cualquier manifestación clínica no deseada que dé indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos.

Anafilaxia

Se define como la instauración de forma brusca de una reacción grave mediada por la interacción antígeno-inmuno-globulina IgE.

Señal en farmacovigilancia

De acuerdo con la OMS, es un “aviso sobre la existencia de información que sugiere una posible relación causal entre un evento indeseable y la utilización de un medicamento. La información puede ser completamente nueva, o complementaria a información preliminar parcial. Usualmente se necesita más de una sola notificación para detectar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información suministrada en la notificación”.

Clasificación de las reacciones adversas

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) constituyen un importante problema de salud pública, suponen la cuarta causa de muerte en el mundo occidental, además son la causa del 2 a 6% de los ingresos hospitalarios. Durante el ingreso se producen RAM en 9% de las personas de mayor edad; estas situaciones suponen importantes demandas asistenciales por parte de los pacientes que reciben medicamentos, además generan alerta y desconfianza en la sociedad y su gestión presupone todo un reto a instituciones, equipo de salud y autoridades.⁸

Clasificación por mecanismo de acción

Las RAM presentan diversas clasificaciones,⁵ sin embargo, la más aceptada y empleada es la de Thompson y Rawling (cuadro 16-1) que categorizan a las RAM de acuerdo con el mecanismo de acción en seis tipos.

Cuadro 16-1. Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos de acuerdo con el mecanismo de acción.

Tipo de RAM	Definición y características
A	Aumentada; dosis-dependiente
B	Bizarra; dosis-independiente
C	Crónica; dosis y tiempo-dependiente
D	Retrasada; tiempo-independiente
E	Fin del uso; por suspensión o abstinencia
F	Falla; por falta inesperada de la farmacoterapia

Factores de riesgo para desarrollar reacciones adversas

Grupo etario, extremos de edad. Sexo siendo más frecuente en el femenino la aparición de RAM, múltiples medicamentos, enfermedades concomitantes, insuficiencia renal y hepática, otras patologías, historia de alergias, factores genéticos y dosis altas.

Características de las RAM tipo A o previsibles

Etiopatogenia conocida, por lo general predecible, de frecuencia alta, suele ser leve, a menudo dependiente de la dosis, de mortalidad baja y el tratamiento puede consistir sólo en ajuste de dosis.

Las RAM tipo A se encuentran relacionadas a los efectos farmacológicos aumentados del fármaco y el efecto puede ser el mismo por lo que se empleó el medicamento, quizás ocurra una exacerbación del efecto farmacológico en individuos susceptibles u otro efecto distinto al buscado, a saber, los efectos colaterales o secundarios (no deseados y consecuencia de la acción farmacológica). También es factible que ocurra una RAM dependiente de un efecto tóxico, quizás por sobredosificación relativa que se produce en dosis correctas pero en individuos susceptibles, por deterioro de alguna función orgánica o por interacciones que se clasifican como reacciones tipo A.

Características de las RAM Tipo B

Las RAM tipo B son de mecanismo desconocido, no se pueden predecir, tienen una baja incidencia, en su mayoría graves, por lo general no dependientes de la dosis. Con respecto a las reacciones tipo B, pueden ser por idiosincrasia del paciente y de carácter inmunológico.

Las reacciones idiosincrásicas son inusuales y ocurren en un escaso número de pacientes predispuestos o intollerantes. Uno de los mecanismos ya comprendidos es el enzimático, existe una alteración metabólica por deficiencia o interferencia en la actividad, de modo que las anomalías enzimáticas pueden ser de carácter congénito o adquirido,

en este último las alteraciones de una enzima se deben al efecto del medicamento (tal es el caso de los fenómenos de inhibición o activación enzimática, del cual las hepatitis por isoniazida son un ejemplo). En las de carácter congénito existe una deficiencia previamente no detectada de la enzima que se hace evidente por la administración del medicamento.⁵

RAM de carácter inmunológico

Su mecanismo involucra una sensibilización previa y son determinadas por interacciones antígeno anticuerpo, provocando la liberación de diversos mediadores. Las reacciones tipo I o anafilácticas se encuentran mediadas por la inmunoglobulina IgE y el mecanismo involucra los siguientes pasos:

1. Debe existir una predisposición familiar (atopia).
2. Existe una fijación de IgE fabricada a mastocitos y basófilos tras la exposición.
3. En la reexposición se producen cambios de permeabilidad en la membrana del mastocito con liberación de mediadores químicos (histamina, prostaglandinas, leucotrienos), hay un aumento del flujo de calcio y metilación de fosfolípidos y fosforilación de proteínas de membrana.
4. Los factores quimiotácticos y la histamina atraen al foco de activación numerosos eosinófilos, monocitos, neutrófilos que son capaces de ampliar la respuesta inflamatoria.
5. Aparecen diversas manifestaciones clínicas que van desde la urticaria hasta el choque anafiláctico.

Características de las RAM por reacción tipo I

Por vía tópica o parenteral hay mayor probabilidad de sensibilización, inmunogenicidad débil en fármacos con peso molecular < a 5 000 daltons, la casuística es la siguiente:

- Salicilatos: 1 caso por cada 34 000 tomas.
- Anestésicos locales: 1 caso por cada 10 000 administraciones.
- Penicilina: 0.7 a 4 por ciento.
- Contrastes yodados: 9 accidentes mortales por cada 100 000 exploraciones radiológicas.

Finalmente, existe una mayor probabilidad de reacción alérgica en época moderna.

Manifestaciones clínicas de la anafilaxia

- Respiratorias: edema laríngeo, disnea.
- Cardiovasculares. Hipotensión arterial, debilidad, vértigo.
- Cutáneas. Prurito, urticaria o angioedema.

- Gastrointestinales: calambres abdominales, náuseas, vómitos, diarrea, rectorragias.
- Genitourinarias: tenesmo vesical, contracciones uterinas, metrorragia.
- Neurológicas. Ansiedad e incluso convulsiones.

RAM tipo II

Existen también dentro de las RAM tipo B, las RAM tipo II o denominadas por hipersensibilidad citolítica o citotóxica, las cuales se desencadenan al dirigirse los anticuerpos específicos circulantes contra antígenos presentes en las membranas celulares que, a su vez, pueden ser constituyentes de éstas o haberse formado durante una infección vírica o una neoplasia. También es posible que los antígenos exógenos depositados sobre las membranas sean los fármacos o metabolitos.

RAM tipo III

En las RAM tipo III o por formación de inmunocomplejos, el antígeno y el anticuerpo circulante (IgG o IgM) forman un complejo por precipitación en la sangre capaz de activar el sistema del complemento a nivel hístico, con lo que se liberan anafilotoxinas, responsables de la permeabilidad aumentada a nivel capilar, facilitando el paso de los inmunocomplejos por pared vascular, los neutrófilos fagocitan los inmunocomplejos liberando enzimas proteolíticas responsables del daño en tejidos.⁶

Clasificación de las sospechas de reacciones adversas por calidad de la información y valoración de la causalidad

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM 220 SSA1-2002,⁴ la clasificación de las sospechas de reacciones adversas mediante la valoración de la causalidad y calidad de la información es bajo las categorías probabilísticas siguientes:

Cierta. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.

Probable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medica-

mentos. Al suspender la administración del medicamento sospechoso se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario administrar de nuevo el medicamento.

Possible. Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros fármacos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso, o bien, ésta no es clara.

Dudosa. Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien, debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.

Condisional/inclasificable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado de manera adecuada, debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.

No evaluable/inclasificable. Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

La calidad de la información del reporte es importante para establecer la causalidad, la misma norma define dicha calidad de la información como la exhaustividad e integridad de los datos contenidos en la notificación de sospecha de reacción adversa y se evalúa de acuerdo a cuatro categorías:

- **Grado 0**, cuando se desconoce la fecha en que se presentó la sospecha de reacción adversa o las fechas del tratamiento.
- **Grado 1**, cuando se especifican las fechas de inicio de la sospecha de reacción adversa y del tratamiento.
- **Grado 2**, cuando además de los datos del grado 1, se reporta el medicamento involucrado, su indicación, posología y el desenlace.
- **Grado 3**, cuando además de los datos anteriores contiene aquellos relacionados con la reaparición de la manifestación clínica consecuente a la readministración del medicamento (readministración positiva).

Clasificación por gravedad de la reacción

En la misma norma, los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medica-

mentos se clasifican también de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en:

- **Leves.** Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.
- **Moderadas.** Interfiere con las actividades habituales (llegan a provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.
- **Graves.** Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento y que además:
 - Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
 - Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
 - Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
 - Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- **Letal.** Contribuye de manera directa o indirecta a la muerte del paciente.

Salvo en raras excepciones, las enfermedades que producen los medicamentos son indistinguibles de las enfermedades de cualquier otra etiología. Para establecer la imputabilidad o probabilidad de que el medicamento haya producido el acontecimiento se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:⁸

1. **Evolución temporal.** El medicamento se administra antes de la aparición del acontecimiento adverso y existe un tiempo de exposición coherente con el mecanismo fisiopatológico de la reacción adversa. Aunque es preciso recordar que existen efectos adversos que requieren cierto tiempo para su producción.
2. **Efecto de la reexposición al medicamento.** Si se produce el mismo efecto adverso tras la reexposición, se incrementa de forma considerable la probabilidad de que haya sido causa de la reacción, por cuestiones éticas la reexposición en la mayoría de los casos no es posible.
3. **Causas alternativas.** Otras patologías u otros medicamentos.
4. Conocimiento de que el medicamento pueda causar la reacción.

Algoritmos

En farmacovigilancia se utilizan algoritmos de decisión para la evaluación de sospechas de reacciones adversas. Se definen como “un procedimiento paso a paso para resolver un problema o lograr algún fin específico”, un algoritmo médico es “cualquier cómputo, fórmula o estudio, descrito paso

por paso, que se practique en el área de la salud". Los algoritmos constituyen una guía para acceder en forma rápida a determinados objetivos. Consisten en una secuencia lógica de preguntas y una escala de calificación que permite al final establecer la causalidad por categorías. Algunos de los algoritmos más empleados son la tabla de decisión de Karch y Lasagna; el de Kramer, con 56 preguntas dicotómicas de "sí/no"; el de Naranjo de 10 preguntas; el de María V./ Victorino R., y el de Stricker B.H., que se utilizan para establecer causalidad en casos de toxicidad hepática; así como el algoritmo para la evaluación de teratogenicidad diseñado por de Loupi E., y Ponchon A.C., entre otros, como el de la FDA.⁹

Algunas de las características de los algoritmos es que son subjetivos, imprecisos y basados en el juicio clínico. El algoritmo de Naranjo es el que utiliza la Norma Oficial Mexicana NOM-220 SSA1 2002, presenta sencillez y toma poco tiempo para resolverlo, sin embargo, presenta una potencia limitada para discriminar entre las categorías adyacentes (tales como posible y probable). Así que la calidad de la información de un reporte de sospecha de reacciones adversas es esencial para una aplicación correcta del algoritmo.

El algoritmo de Naranjo y colaboradores (cuadro 16-2), que data de 1981, es uno de los más frecuentemente utilizados para la evaluación de RAM. Utiliza 10 preguntas que pueden responderse con "sí", "no" y "se desconoce/no aplica", respuestas según las cuales se anota un número que al sumarse da un resultado que corresponde con el grado de causalidad.

¿Cuál es el mejor algoritmo?, ¿cómo evitar o controlar variables de confusión en los procesos de evaluación de

causalidad? Son preguntas difíciles de responder dado que siempre existirán variables de confusión, como la presencia de otros medicamentos en el momento del evento adverso, las patologías de base, el desconocimiento del evento y la duda del prescriptor sobre una eventual relación de causalidad. Es importante evaluar la causalidad de cada reporte o evento, así como generar señales, pues el reporte de "eventos adversos" o "sospechas de reacciones adversas", desde diferentes prescriptores, en diferentes ámbitos y regiones, acerca mucho más a una sospecha de peso y a establecer una relación de causalidad.¹⁰

Notificación voluntaria

En la farmacovigilancia poscomercialización se emplean diversos métodos para la detección de RAM, uno de los más empleados a nivel mundial es el de la notificación voluntaria, que es una metodología rápida para la generación de hipótesis de relaciones causales entre la administración de un fármaco y la aparición de un efecto adverso. Las características de la notificación voluntaria tienen como punto fuerte el estar en vigor para todos los fármacos durante su vigencia, es un método accesible para detección de efectos adversos raros y un medio rápido para generar hipótesis; su punto débil es que existe un desconocimiento y una abstención en respuestas y participación de todos los involucrados ya que pueden reportar pacientes, miembros del equipo de salud, instituciones de salud e industria farmacéutica, para esta última es una obligación el reporte, mientras que para el equipo de salud, de acuerdo con la norma es sólo un deber.

Según la misma norma, en general la notificación de la reacción adversa tiene el siguiente proceso: *

Cuadro 16-2. Algoritmo de Naranjo y colaboradores. Posible:1-4; Probable:5-8; Cierta:9 o más.

	Sí	No	No se sabe	
1. ¿Hay informes previos concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿La reacción mejoró cuando se suspendió el medicamento o se administró un antagonista?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el medicamento?	+2	-1	0	
5. ¿Hay causas alternativas que pudieron por sí solas, haber causado la reacción?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la reacción cuando se administró un placebo?	-1	+1	0	
7. ¿El medicamento se detectó en la sangre (u otro fluido) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿La reacción fue más severa cuando se aumentó la dosis o menos severa cuando se disminuyó?	+1	0	0	
9. ¿El paciente ha tenido una reacción similar con el mismo medicamento u otros similares?	+1	0	0	
10. ¿El evento adverso fue confirmado por medio de una evidencia objetiva?	+1	0	0	
Total				

1. Aparición de una sospecha de RAM.
2. Comunicación e integración de la información al Centro Nacional de Farmacovigilancia o empresa farmacéutica.
3. Evaluación de la sospecha de reacción adversa por parte del personal capacitado del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV).
4. Toma de decisiones sobre posibles medidas regulatorias.

Los otros métodos utilizados en la farmacovigilancia poscomercialización incluyen la monitorización de los acontecimientos ligados a la prescripción o PEM, o estudios de cohorte para monitorizar la seguridad de los fármacos en el primer periodo poscomercialización, también se utilizan métodos de diagnóstico de ingreso hospitalario y otros estudios observacionales y estudios clínicos aleatorizados.⁷

Marco legal en México

México inició el Programa de Notificación Voluntaria de Sospecha de Reacciones de Adversas a Medicamentos en 1989, con la notificación voluntaria de los laboratorios productores y la implementación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia por la Secretaría de Salud (SSA) a través de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud. De la misma manera, se establecieron los aspectos relacionados con la implementación de Centros Institucionales y Estatales. A partir de 2001, el Centro Nacional de Farmacovigilancia forma parte de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la cual recibe informes de detección de sospecha de RAM, vacunas y dispositivos médicos. La notificación es ahora obligatoria en todo el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, titulares del registro sanitario y comercialización de medicamentos y productos herbáceos, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios de medicamentos. El propósito del Centro Nacional de Farmacovigilancia es coordinar e integrar las actividades que llevan a cabo los centros estatales e institucionales y la industria químico-farmacéutica. Este centro le informa a COFEPRIS para la toma de decisiones, a los profesionales de la salud y, por último, al Centro Internacional de Reacciones Adversas en Uppsala, Suecia.¹²

La Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia, fue publicada para su aplicación en el *Diario Oficial de la Federación* el 15 de noviembre de 2004.⁴ La norma marca que la farmacovigilancia se llevará a cabo mediante la notificación de sospecha de RAM, por estudio de farmacovigilancia intensiva y análisis de reportes de seguridad. Las instituciones de salud deben implementar su propia organización para operar el programa de farmacovigilancia. Los profesionales de la salud tienen el deber de comunicar a la Secretaría de Salud, a través de los Centros de Farmacovigilancia, ti-

tulares del registro o comercializadores, las sospechas de reacciones adversas que se presentan con el uso de los medicamentos. Los titulares de registro sanitario de medicamentos están obligados a declarar a la Secretaría de Salud a través del CNFV, los eventos adversos y las sospechas de reacciones adversas de los que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causados por los medicamentos que fabrican o comercializan en el territorio nacional.

Asimismo, en el caso de que se considere necesario realizar estudios que permitan conocer la incidencia de una determinada reacción adversa, es factible emplear los métodos de vigilancia intensiva (centrada en el paciente o en el medicamento, tanto prospectivos como retrospectivos) y si es necesario establecer de manera concluyente una asociación causal fármaco-reacción adversa, por lo cual es preciso emplear los estudios epidemiológicos (cohortes, casos y controles). Cualquier unidad de farmacovigilancia podrá detectar esta necesidad y lo informará de manera oportuna al CNFV. Todas las actividades de farmacovigilancia deben ser notificadas al CNFV. Los profesionales de la salud deben notificar las sospechas de RAM tanto esperadas como inesperadas. La notificación de las sospechas de las reacciones adversas se llevará a cabo durante la atención médica, en los estudios clínicos, en los estudios de farmacovigilancia intensiva y en las campañas de vacunación.

Es importante señalar que, de acuerdo con la norma, los usuarios de los medicamentos podrán notificar directamente las sospechas de las reacciones adversas a cualquier unidad de farmacovigilancia, ya sea a través de un profesional de la salud o por cualquier medio de comunicación.

Los hospitales y clínicas deben contar con un comité o unidad de farmacovigilancia que realice las siguientes actividades, fomentar la notificación, registrar y recopilar las sospechas de reacciones adversas que se presenten, enviar las notificaciones a cualquiera de las unidades de farmacovigilancia y participar en los estudios de farmacovigilancia intensiva.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. *Perspectivas políticas sobre medicamentos de la O.M.S. Promoción del uso racional de medicamentos componentes centrales*. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4874s/s4874s.pdf>.
2. Enríquez Rubio E. et al. *Hacia una política farmacéutica integral para México*. Secretaría de Salud. 2005.
3. Fung M. et al. *Drug Information Journal* 35:293-317. 2001.
4. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002. Instalación y operación de la Farmacovigilancia.
5. Castro-Pastrana L.I., Gómez-Oliván L.M. (eds.) *Farmacovigilancia en México: de la teoría a la práctica*. Toluca, México: Universidad Autónoma del Estado de México. 2010.
6. Vivas Rojo E., Pelta Fernández R. *Reacciones adversas medicamentosas*. Díaz de Santos. 1992.

7. Glaxo. *Farmacovigilancia Una responsabilidad compartida.* Editorial Wellcome Churchill Livingstone.
8. Lorenzo Fernández P. et al. *Velázquez. Manual de farmacología básica y clínica.* Editorial Médica Panamericana.
9. Laporte J.R., Tognoni G. *Principios de Epidemiología del Medicamento.* Capítulo 5. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. Masson-Salvat. 2a. edición.
10. Martínez Arriaga A., Gómez-Oliván L. Uso de algoritmos en farmacovigilancia. *Infármate.* Año 2, número 9, septiembre-octubre. 2006.
11. O.M.S. *Vigilancia de la seguridad de los medicamentos.* Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de farmacovigilancia. Publicado por The Uppsala Monitoring Centre (the UMC), WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. 2001.
12. Gil García P., Amell Menco A., Manrique Hernández R. La farmacovigilancia: aspectos generales y metodológicos. <http://bdigital.ces.edu.co:8080/dspace/bitstream/123456789/323/2>
13. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Red PARF Documento Técnico No. 5. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica Washington, DC. Diciembre del 2010. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>

Farmacoeconomía

Fabiola Patricia Medina Barajas • Abel Hernández Chávez • Miguel Ángel García González

Contenido

- Economía de la salud
- Resultados
- Análisis de sensibilidad
- Modelos farmacoeconómicos
- Descripción del costo/resultado
- Estudios de utilización de medicamentos

Economía de la salud

La economía de la salud es un área que se encarga de analizar los aspectos económicos de los sistemas de salud, utiliza los métodos y teorías económicas así como las ciencias de la salud.

Este campo de la ciencia surge como respuesta a la necesidad de contar con una herramienta metodológica que ayude a asegurar la atención de la mayor cantidad de pacientes, al menor costo posible; ofreciendo un servicio oportuno y de alta calidad.

El gasto exagerado que se realiza en medicamentos e insumos para la salud es una preocupación constante para los sistemas de salud. Por lo que se han aplicado múltiples medidas para moderar estos incrementos (figura 17-1). Sin embargo; pareciera que los recursos sanitarios son siempre insuficientes para alcanzar a cubrir las necesidades de los usuarios.

Los recursos económicos, personales y materiales de cualquier ámbito —público o privado— son limitados, dichas limitantes resaltan la importancia de hacer siempre una selección eficiente de los recursos, en este caso, los recursos terapéuticos que se aplicarán a determinados problemas de salud.

En la actualidad, los razonamientos económicos se han incorporado de forma gradual al campo de la salud, debido a que sus premisas son aplicables a lo que ocurre en los sistemas sanitarios.

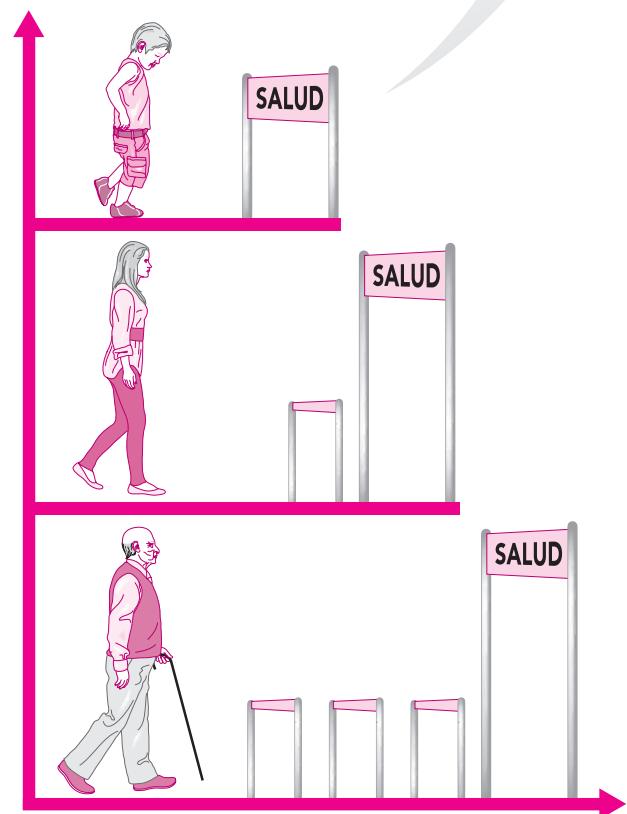


Figura 17-1. Necesidades y recursos para la salud.

Los recursos son escasos y es trascendental decidir la mejor forma de invertirlos. Cuando los recursos —cualesquiera que sean— se utilizan de una forma determinada, también se deja de lado la oportunidad de utilizarlos en otra situación (p. ej., si se decide utilizar un analgésico A, ya no es posible emplear la opción B).

La economía intenta asegurar que los beneficios que se obtienen al seleccionar una opción sean mayores que los que se habrían logrado con otras opciones. Se emplea el criterio de eficiencia como la base teórica de las evaluaciones económicas.

Existen dos características para definir una evaluación económica, la primera es la medida de los costos y la segunda las consecuencias de las actividades. En adelante es importante que el lector tenga en mente estos dos aspectos, pues constituyen las variables de estudio de cualquier análisis.

Definición de farmacoeconomía

La farmacoeconomía es una ciencia derivada de la farmacología, que utiliza métodos de la farmacología, la epidemiología y la economía. Su objetivo es describir y analizar los costos y consecuencias (resultados) de la farmacoterapia para los individuos, el sistema de salud y la sociedad (figura 17-2). Se basa en identificar, medir y comparar los costos de los tratamientos disponibles y evaluar las consecuencias de diferentes alternativas terapéuticas.

En países desarrollados, la evaluación farmacoeconómica del medicamento se exige como requisito previo a establecer el precio del producto. Incluso en México, el Consejo de Salubridad General está empezando a exigir a los laboratorios

farmacéuticos por lo menos un estudio farmacoeconómico cuando desean incluir un nuevo medicamento en el cuadro básico nacional.

Siempre que se considere necesario, sin importar el momento del medicamento, debe realizarse un análisis farmacoeconómico antes y después de la introducción del medicamento en el mercado, en el cuadro básico nacional, o bien en cualquier institución de salud. La única condicionante es que se deseé comparar dos alternativas terapéuticas para el tratamiento de un problema.

Previo a la descripción de los modelos de análisis farmacoeconómicos, es importante tener en cuenta algunas definiciones útiles para realizar el análisis propiamente.

Eficiencia

Uno de los conceptos en los que se basa la farmacoeconomía es la eficiencia. Se considera “eficiencia” a la relación entre recursos utilizados y beneficios obtenidos en términos de salud. Aunque es factible que se le perciba como un término relativo, en realidad su objetivo es muy concreto: dar el mejor uso a los recursos disponibles. En este contexto existen tres tipos de eficiencia: técnica, productiva y distributiva.

La **eficiencia técnica** se refiere a la relación física entre los recursos utilizados y los resultados en salud. Es un concepto relacionado con el costo-efectividad, que es el punto en que se usa la cantidad mínima de insumo (costo) para obtener un resultado dado.

El término **eficiencia productiva** alude a maximizar los resultados en salud a partir de unos recursos dados o la minimización del costo para un resultado dado.

La **eficiencia distributiva** determina los programas en competencia y juzga la extensión en que reúnen los objetivos. Define una asignación de recursos tal que ningún

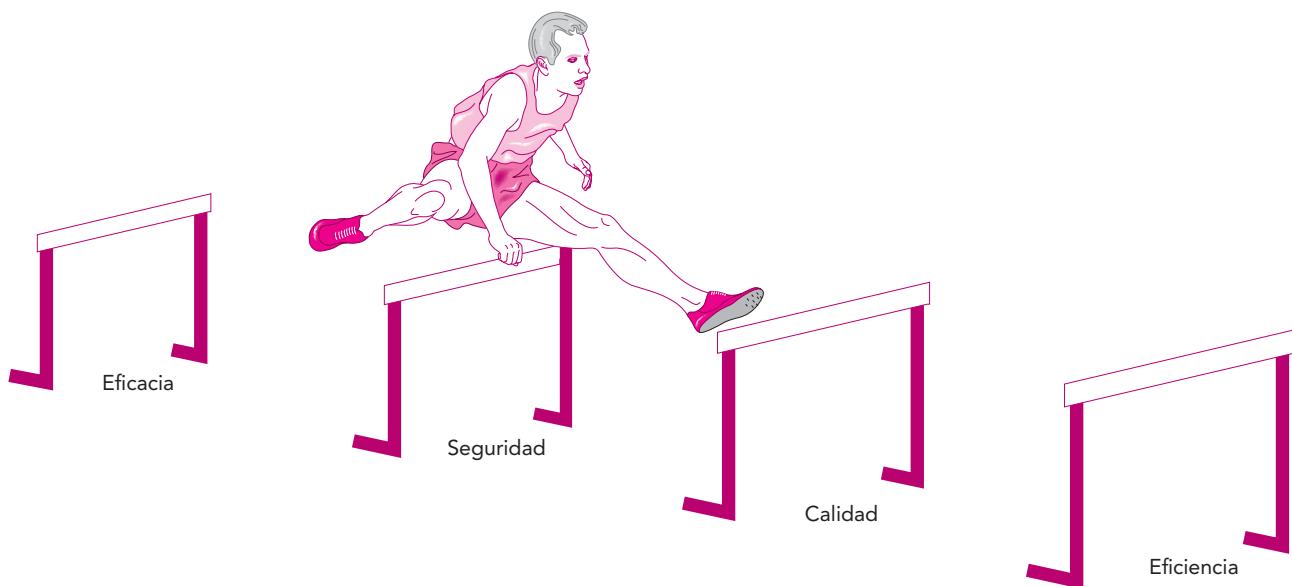


Figura 17-2. Farmacoterapia.

cambio en las prioridades de gasto mejorarían el bienestar de una persona sin reducir el de otra. Tal perspectiva social está relacionada con la economía del bienestar y con el costo de oportunidad.

Costos

En las evaluaciones económicas los recursos deben ser valorados como costos, los cuales pueden gastarse o ahorrarse y se agrupan en dos rubros:

- Recursos tangibles (medibles)
- Recursos intangibles (no medibles; salud, dolor)

Ahora bien, el costo se define como el consumo de un recurso que de otra forma podría haber sido usado para otro propósito. Los costos deben ser valorados en unidades monetarias y se estiman al multiplicar las cantidades de recursos utilizados por el costo unitario de estos recursos a precios constantes. Es factible clasificar los costos en: directos, indirectos y externos (figura 17-3).

Los costos **directos** son los que están asociados causalmente con el proceso, como consultas (tiempo de personal valorado monetariamente o salarios), suministros médicos, hospitalizaciones, pruebas diagnósticas, medicamentos, uso de bienes de equipos, servicios de hostelería, gastos generales, viajes de los pacientes y familiares, así como gastos resultantes de las actividades asistenciales de la familia.

Los costos **indirectos** son los asociados con el impacto sobre otros sectores, como pérdidas productivas por tiempos de desplazamiento, de espera, de tratamiento o de rehabilitación y salarios perdidos debido a ausencia del trabajo.

Los costos **externos** son los que experimentan personas no involucradas directamente en un programa. En la mayor parte de los casos sus efectos son demasiado pequeños y no merecen su inclusión en los análisis.

Asimismo, hay tres etapas en el cálculo de los costos: identificación, medida y valoración.

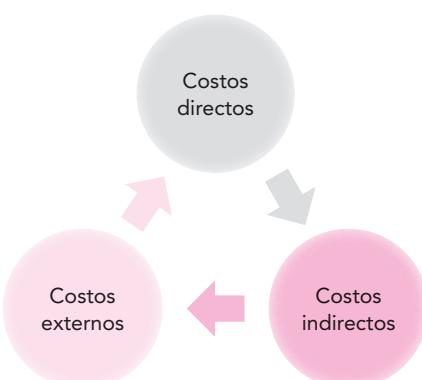


Figura 17-3. Costos.

- La identificación consiste en hacer una lista de los recursos que probablemente serán empleados en una intervención. Es importante hacerlo tan explícitamente como sea posible, de forma que se puedan tomar decisiones sobre la estructura del estudio. Esta decisión depende de la perspectiva del estudio.
- La medida se refiere a la identificación del cambio de recursos incluidos en el estudio; es factible exemplificar esto con las cantidades de entradas o salidas de trabajo (días de cama, tiempo en quirófano, prescripciones), pero también incluye el tiempo de los pacientes o cuidadores.
- La etapa de valoración de recursos empleados es una ponderación del costo de acuerdo a la variable de medida; por ejemplo, si existen los precios y pueden ser supuestos para reflejar costos, entonces estos últimos pueden ser multiplicados por las unidades relevantes de uso de servicios (como días de hospitalización por costo diario) para producir costos totales.

Por último, el **costo oportunidad** es un concepto importante (figura 17-4), se trata de una manera de evaluar la inversión realizada cuando se elige una opción, en este caso terapéutica. Siempre debe considerarse que existe la posibilidad de elegir otra opción, la cual se pierde al haber seleccionado la primera. Elegir una alternativa elimina las otras posibilidades.

Así, dada la escasez de recursos en relación con las necesidades de la población, cuando se emplea un recurso en una determinada actividad, esa acción impide que dicho recurso sea empleado en otra actividad alternativa diferente y se pierden los beneficios asociados al uso alternativo de recursos.

Resultados

Los resultados son las modificaciones en el estado de salud a causa de la acción sanitaria. Las medidas de resultados pueden expresarse en 1) efectos o resultados clínicos;

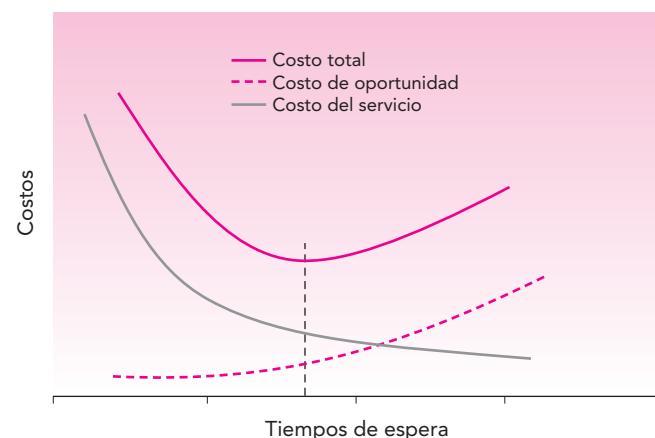


Figura 17-4. Relación tiempo de espera versus costo.

2) utilidades o resultados humanísticos y 3) unidades monetarias o beneficios (disposición a pagar) (figura 17-5).

Los resultados medidos como resultados clínicos o efectos se refieren a aquellos que están circunscritos dentro de una estructura clínica centrada en el proceso de la enfermedad. Son el resultado fisiológico final de la atención sanitaria recibida. Desde un enfoque clínico se puede hablar de eficacia y efectividad.

La eficacia es la habilidad de una actividad sanitaria de lograr sus objetivos bajo condiciones ideales o controladas de actuación, como puede ser un ensayo clínico.

Eficacia = resultados (condiciones ideales)/objetivos

La efectividad es la habilidad de una actividad sanitaria de lograr sus objetivos bajo condiciones habituales de actuación, como puede ser la práctica habitual.

Efectividad = resultados (condiciones habituales)/objetivos

La calidad de vida puede o no estar relacionada con la salud y se determina como un resultado de utilidades.

En este trabajo se refiere a la Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS [o HRQOL según sus siglas en inglés]).

La CVRS es un parámetro multidimensional que se define como la duración de la vida modificada por deficiencias, estado funcional, percepción de salud y oportunidad social debidos a una enfermedad, accidente, tratamiento o política determinada. Los cuatro principales dominios de la CVRS incluyen las siguientes categorías:

- 1) Estado funcional.
- 2) Percepciones de salud.
- 3) Oportunidades sociales.
- 4) Deficiencias.
- 5) Duración de la vida.

Por último, existen aquellos resultados que son medidos en términos económicos, para lo cual es necesario transformar los resultados que se valoran en términos monetarios y se expresan en unidades monetarias. Este último tiene una gran complejidad, debido a que resulta complicado transformar un resultado clínico a un valor monetario. Las aplicaciones todavía son limitadas ya que es difícil valorar monetariamente las mejoras en salud.

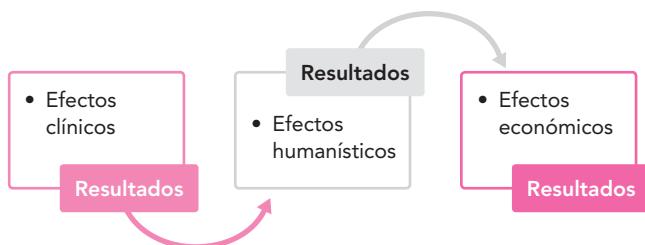


Figura 17-5. Resultados.

Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad consiste en evaluar los cambios que experimentarían los resultados ante la variación dentro de los rangos observados de aquellas variables que se presentan con cierto grado de incertidumbre. El término “análisis de sensibilidad” engloba varias técnicas y distingue tres enfoques:

1. Análisis de sensibilidad de una vía, en donde se examina de manera sistemática el impacto de cada una de las variables del estudio de forma independiente, dejando las otras variables constantes en su mejor estimación o valor de base.
2. Análisis del escenario extremo, tiene como objetivo simular los comportamientos más radicales (valores más optimistas y más pesimistas) que pueden tener lugar, con el fin de generar un escenario con la mejor y la peor de las posibilidades.
3. Análisis de sensibilidad probabilístico, que está basado en simulaciones de Monte Carlo, examina los efectos sobre los resultados de una evaluación cuando a las variables subyacentes se les permite variar a lo largo de un rango plausible de acuerdo con distribuciones predefinidas.

Modelos farmacoeconómicos

Hay varias perspectivas posibles en un análisis farmacoeconómico (cuadro 17-1). Los costos y los beneficios pueden ser vistos de forma diferente según quienes sean los interesados en el análisis: la sociedad, el paciente (los consumidores), el pagador (seguridad social, servicios de salud, hacienda), el proveedor (servicio de salud, compañías de seguro) o la industria farmacéutica.

Descripción del costo/resultado

Uno de los análisis más simples es el de costo de la enfermedad. Es un tipo de estudio común en la investigación

Cuadro 17-1. Tipos de evaluaciones.

Aspectos estudiados			
Opciones terapéuticas	Costo	Resultado	Estudio
Una opción	Descripción de costo	Descripción de resultado	Descripción de costo y resultado
Dos o más opciones	Análisis de costos		Minimización de costos
		Evaluación de efectividad	Análisis costo-efectividad
		Evaluación de utilidad	Análisis costo-utilidad
		Evaluación de beneficio	Análisis costo-beneficio

biomédica y su objetivo es identificar y medir todos los costos de una enfermedad particular, incluyendo los costos directos, indirectos e intangibles.

Los resultados suelen ser expresados en unidades monetarias, como una estimación del total de la enfermedad para la sociedad. Se cree que es una ayuda útil para la toma de decisiones, y organizaciones como el Banco Mundial y la OMS la utilizan a menudo. Hay dos métodos para determinar el costo de la enfermedad: prevalencia e incidencia.

El método de prevalencia es más habitual y estima el costo total incurrido de una enfermedad en un determinado año (figura 17-6).

El método de incidencia se basa en calcular los costos de casos diagnosticados en un año particular y proporciona una línea de base frente a la que pueden ser evaluadas nuevas intervenciones.

En ambos casos la descripción de resultados sólo considera el resultado de una intervención sanitaria. Es de interés para medir eficacias, efectividades o calidad de vida, tanto de forma aislada como comparándolas con otros lugares o tiempos.

La descripción del costo y los resultados evalúa en forma simultánea los costos de la realización de una intervención sanitaria considerada como estrategia única y de los resultados. Puede tener interés para medir los costos unitarios de determinada intervención y compararlos con los obtenidos en distintas instituciones, lugares y momentos.

Las descripciones no permiten calcular eficiencias ni son útiles para seleccionar, priorizar o elegir estrategias alternativas. En la búsqueda de la eficiencia en la atención sanitaria, es mejor comparar costos y resultados de distintas alternativas, para lo cual se emplean distintos tipos de análisis en evaluación económica:

- Minimización de costos.
- Análisis costo-efectividad.
- Análisis costo-utilidad.
- Análisis costo-beneficio.

Minimización de costos

En este análisis se calculan los costos incurridos por las diferentes alternativas de tratamiento para un mismo problema, siempre y cuando existan evidencias de que los resultados son iguales en pacientes homogéneos. En México, por ejemplo, se asume que todos los medicamentos genéricos tienen la misma efectividad, es por eso que se realizan las compras por licitación en los centros de salud pública pues ello implica que, de acuerdo con la ley de adquisiciones, el hospital debe comprar el medicamento de menor costo, ya que “todos los medicamentos genéricos tienen la misma efectividad”.

De manera similar, es posible realizar un análisis de minimización de costos cuando se quiere evaluar un tratamiento vía intravenosa *versus* vía oral.

Análisis costo-efectividad

Los análisis costo-efectividad miden beneficios clínicos en unidades naturales, permiten evaluar la eficiencia relativa de intervenciones que dan lugar a mayores beneficios a un costo menor. Es el más utilizado debido a que es el más objetivo de los tres modelos que evalúan costos y resultados de dos o más estrategias terapéuticas. El modelo costo-efectividad considera generar un coeficiente de costo incremental, de unidades naturales clínicas entre el costo.

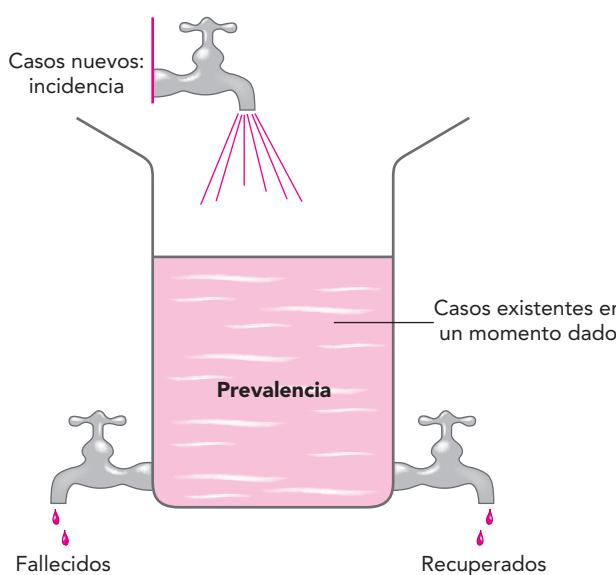


Figura 17-6. Método de prevalencia.

Costo del tratamiento: costos y gastos del tratamiento

Efectividad del tratamiento: beneficios clínicos

$$\text{Costo efectividad} = \frac{\text{Costo A} - \text{Costo B}}{\text{Efectividad A} - \text{Efectividad B}}$$

Así, por ejemplo, al evaluar dos fármacos hipoglucemiantes es preciso valorar la eficacia de cada uno de los medicamentos midiendo la concentración plasmática de glucosa. La medida del resultado (efectividad) son los mg/dl de glucosa producidos con cada una de las alternativas terapéuticas. Es necesario considerar la probabilidad de que ocurra dicha efectividad. También tienen que evaluarse los efectos adversos que cada estrategia terapéutica ocasiona y la probabilidad de que ocurran. Por último, todas esas posibilidades son planteadas y plasmadas en un árbol de decisión.

El análisis de decisión indica que el medicamento con una mejor relación costo/efectividad es el fármaco A (figura 17-7).

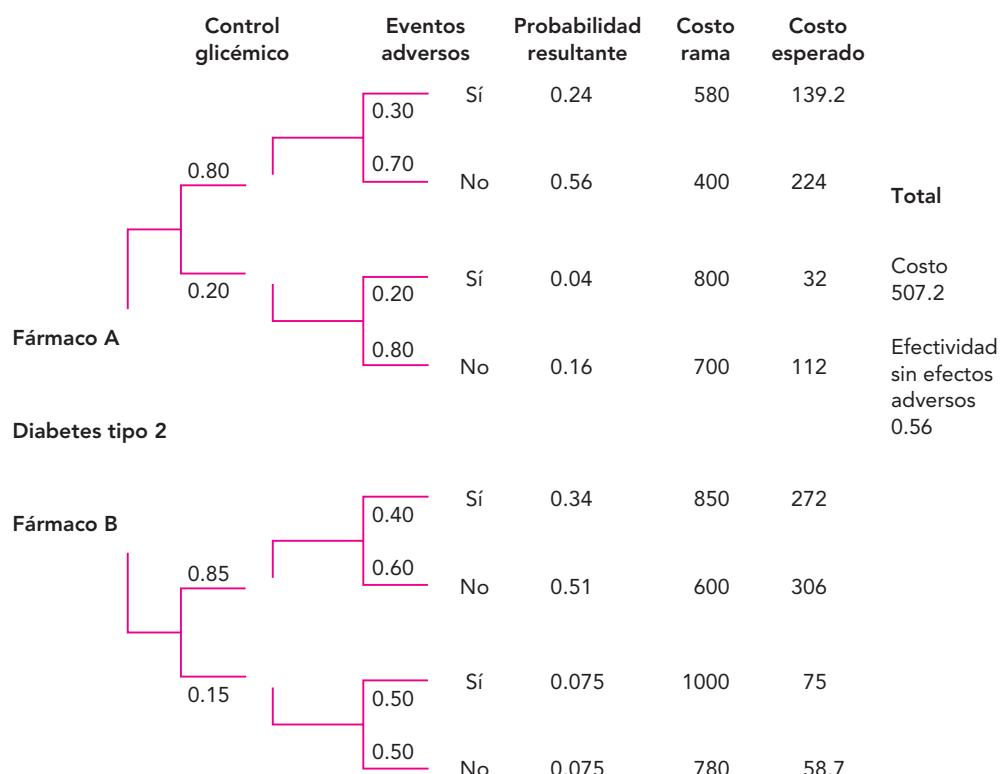


Figura 17-7. Análisis de decisión de un estudio costo/efectividad de dos hipoglucemiantes orales A y B.

Es importante recordar que las variables de estudio, así como los costos que sean tomados en cuenta son decisión del investigador, pues dependen del objetivo del estudio y son a su libre albedrío. Así, esta condición también justifica la necesidad de realizar estudios farmacoeconómicos en cada población; cabe la posibilidad de que un análisis farmacoeconómico no sea planteado de acuerdo con las necesidades de todos los sistemas de salud.

El resto de los análisis de realizan de manera similar, la diferencia estriba en la forma en que se miden los resultados. No debe perderse de vista que en un análisis costo-efectividad los resultados se miden en unidades clínicas naturales.

Análisis costo-utilidad

Los análisis costo-utilidad son una adaptación de los análisis costo-efectividad. En este caso la medida de los efectos de las intervenciones sanitarias se lleva a cabo desde los puntos de vista cualitativo y cuantitativo. Compara las alternativas al examinar los costos generados por unidad de calidad de vida obtenida.

Así, en lugar de medir los resultados con las unidades clínicas naturales, como es el caso del análisis costo-efectividad, en la valoración costo-utilidad se estiman los años de vida ganados por calidad de vida.

También aquí se elabora un árbol de decisión que considere las probabilidades de que ocurran los posibles desenlaces al utilizar una estrategia terapéutica u otra. Se estiman

los costos asociados a cada evento y, al final, el costo que corresponde a cada ramal del árbol de decisión.

Análisis costo-beneficio

Los análisis costo-beneficio implican medir costos y beneficios en términos monetarios; este tipo de análisis hace posible determinar si una intervención individual ofrece un incremento neto del bienestar general y cómo se compara este incremento con otras intervenciones alternativas.

La complejidad del estudio radica en establecer el costo que corresponde a un evento clínico, como puede ser la muerte misma.

No es bien aceptado en la comunidad científica, debido a que tiene conflicto ético, precisamente por las consideraciones relacionadas a establecer un costo a la salud, enfermedad y a los resultados clínicos concretos. Sin embargo, es importante que el lector conozca la posibilidad de utilizar este modelo como herramienta de decisión.

Estudios de utilización de medicamentos

Los estudios de utilización de medicamentos tienen como objetivo de análisis la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con especial interés en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes.

En general no se incluyen como estudios de utilización de medicamentos los trabajos centrados específicamente en los efectos indeseables (farmacovigilancia) ni los estudios controlados sobre eficacia (ensayos clínicos).

Los objetivos de un estudio de utilización de medicamentos son cuantificar el estado actual, el perfil de uso con relación al tiempo y las tendencias de uso de los medicamentos. Tales datos pueden usarse con los siguientes propósitos:

- Determinar la sobreutilización, subutilización o mala utilización de medicamentos o grupos terapéuticos.
- Medir el efecto de acciones reguladoras o de información tomadas por la administración.
- Evaluar los patrones de prescripción que pueden servir como indicadores del funcionamiento del sistema sanitario.
- Cuando no existen estadísticas de morbilidad confiables, obtener indicadores crudos de morbilidad, supuesta a partir del consumo de medicamentos específicos.
- Ayuda a la metodología farmacoeconómica pues permite usar las medidas de utilización como medidas de efectividad.
- En farmacovigilancia, para calcular la frecuencia de reacciones adversas a partir de las RAM comunicadas de un medicamento y su relación con la población que está tomando el mismo; es factible calcularla a partir de la utilización del medicamento causante.

En un inicio es preciso considerar un conjunto de factores que condicionan el uso óptimo de los medicamentos:

- La disponibilidad de medicamentos (la oferta en el mercado).
- El seguimiento de la utilización de los medicamentos.
- Disponer de estándares adecuados para la prescripción.
- Establecer programas de educación para el equipo de salud, pacientes y familiares

Los estudios de utilización se agrupan en siete variables:

1. De consumo.
2. De prescripción-indicación.
3. De indicación-prescripción.
4. Sobre el esquema terapéutico.
5. De los factores que condicionan los hábitos de utilización.
6. De las consecuencias prácticas de la utilización de los medicamentos.
7. De intervención

Tipos de estudios de utilización

Los estudios pueden ser cuantitativos y cualitativos.

Los cuantitativos describen qué medicamentos se consumen y en qué cantidades, detectan los problemas y los cuantifican. En general se trata de estudios que establecen el estado actual, perfil con el tiempo y tendencias. Es factible realizarlo a nivel estatal, autonómico, provincial o local. Se obtienen consumos desagregados en el espacio y en el tiempo, ya sea a) una sola vez, b) no intervención, c) mínima retroalimentación, o d) no seguimiento.

Por otra parte, los cualitativos valoran la racionalidad de utilización al ligar datos de prescripción a razones por las que se realizan. Implican criterios explícitos predeterminados sobre calidad, necesidad y racionalidad; pueden estar relacionados con lo siguiente:

1) Indicaciones de uso.

Prescripción-indicación. Describen las indicaciones en que se utiliza un determinado fármaco o grupo de fármacos.

Indicación-prescripción. Describen los fármacos utilizados en una determinada indicación o grupo de indicaciones.

2) Esquema terapéutico. Describen las características de la utilización práctica de los medicamentos, dosis diarias máximas, duración de la terapia.

3) Factores que condicionan los hábitos de prescripción o la dispensación. Relacionan las características de los prescriptores, dispensadores, pacientes o de otros elementos con los hábitos de prescripción o dispensación.

4) Resultados de intervenciones. Describen las posibles modificaciones que se producen en la utilización de los medicamentos como consecuencia de un programa de intervención concreto sobre el uso de los mismos.

Los estudios de utilización de medicamentos son los encargados de seguir la vida de los fármacos en la comunidad una vez que han sido comercializados, éstos se complementan con los estudios de farmacovigilancia, que se encargan de describir los efectos indeseables que aparecen también con su uso.

Bibliografía

Dilla T., Sacristán J.A. *Evaluación económica de intervenciones sanitarias*. Ediciones Doyma, S.L. Travesera de Gracia, 17-21 08021 Barcelona. 2006.

Iñesta García A. *Sobre medicamentos y farmacoeconomía*. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid. Oct. 2011.

Criterios de caducidad de medicamentos

Carlos Mata Munguía • Edson Rebollo Zúñiga • Angélica Lizeth Sánchez López • Apolinar López Uribe

Contenido

- Introducción
- Inestabilidad y causas de alteración de los fármacos
- Estabilidad
- Manejo de medicamentos caducados

- Medicamentos caducados y su repercusión en el medio ambiente
- Medicamentos caducados en el comercio ilegal
- Medicamentos caducados y la política farmacéutica integral

Introducción

Consideraciones generales

Los medicamentos pueden estar sujetos a diversas alteraciones durante su fabricación, almacenamiento, transporte y distribución. Las alteraciones pueden ser de tipo físico, químico o biológico, pueden traducirse en pérdida de potencia y en ocasiones en la formación de productos de degradación con aumento de la toxicidad.

La producción industrial de medicamentos, dados sus tiempos relativamente largos para hacer llegar el medicamento a los consumidores, presupone el diseño y fabricación de formas farmacéuticas que puedan conservarse útiles por períodos relativamente largos, determinando tiempos o fechas límite para su uso conveniente. El lapso durante el cual los medicamentos son seguros y eficaces se establece con los estudios de estabilidad o degradación farmacéutica. A través de estas pruebas se fija una fecha de caducidad también llamada fecha de expiración o de vida de anaquel, esa es la fecha que indica el fin del periodo de vida útil del medicamento. Corresponde a un periodo de almacenamiento determinado para la forma de dosificación seleccionada y en su presentación o material de empaque final.

En México la calidad de los medicamentos y productos medicinales tiene que satisfacer los criterios de estabilidad química, física, toxicológica y terapéutica dictados por la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos, así como lo estipulado en el artículo 233 de la Ley General de Salud (LGS) que prohíbe la venta y suministro de medicamentos con fecha de caducidad vencida. En México, los últimos esfuerzos en materia política farmacéutica plantean iniciativas interesantes para disminuir los medicamentos caducados, falsificados o de inadecuada calidad, pero la creciente demanda y disponibilidad de estos productos requiere la aplicación de un programa nacional que incentive el uso racional de los medicamentos.

Inestabilidad y causas de alteración de los fármacos

Tipos de inestabilidad

El medio ambiente, incluyendo los medicamentos, está influido de forma continua por parámetros como temperatura, humedad, luz y atmósfera (oxígeno atmosférico), además de la existencia de microorganismos capaces de inducir transformaciones (figura 18-1).

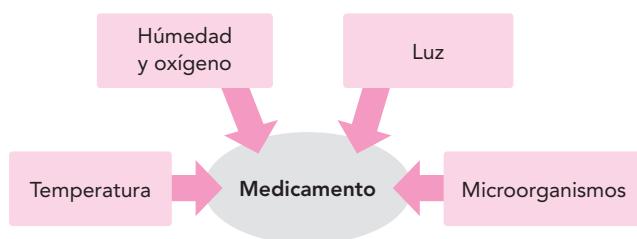


Figura 18-1. Factores que promueven la inestabilidad o envejecimiento de medicamentos.

Tales condiciones provocan cambios en los medicamentos, lo que por lo común recibe el nombre de envejecimiento o inestabilidad. La conservación de los medicamentos bajo condiciones favorables para su uso, requiere del reconocimiento de esa inestabilidad y de su restricción dentro de los niveles tolerables. En ocasiones ello conduce a tomar medidas de protección o aislamiento de este medio ambiente mediante el uso de bajas temperaturas, oscuridad y atmósferas inertes. Las alteraciones, envejecimiento o inestabilidad de los medicamentos se pueden clasificar de la siguiente manera:

1. Alteraciones químicas. Suceden tanto en fármacos como en excipientes, pueden resultar en degradación de los componentes, pérdida de eficacia terapéutica o la formación de productos de degradación tóxicos.
2. Alteraciones físicas. Pueden resultar en alteración de propiedades mecánicas, así como el aspecto de las formas de dosificación.
3. Alteraciones biofarmacéuticas. Cambios en la biodisponibilidad.
4. Alteraciones microbiológicas. Desarrollo microbiano, contaminación microbiana, tanto de principios activos como de excipiente.

Causas de alteraciones en los fármacos

Los tipos de degradación sufrida por los medicamentos son derivados de la naturaleza física y química de los principios activos y demás componentes de la formulación farmacéutica. A continuación se analizan las principales causas de inestabilidad de medicamentos.

Incompatibilidad entre componentes de la formulación-preformulación

Se debe a las interacciones entre los componentes de la forma farmacéutica, mismas que ocurren entre componentes particulares o en el conjunto. Las interacciones se presentan entre el principio activo y los excipientes o los materiales de empaque (sustancia ácida con sustancia alcalina, sustancia catiónica con sustancia aniónica, sustancias oxidantes con sustancias de carácter reductor, precipitación, formación de complejos).

Condiciones ambientales

Fundamentalmente se cuentan las siguientes:

- a) **Humedad.** Puede provenir del proceso de fabricación, materias primas, excipientes o la humedad del medio ambiente. Provoca alteración de formas sólidas, acción hidrolizante, oxidación y favorece el crecimiento microbiano. Es factible controlarla con el uso de envases que protejan al medicamento de la humedad, así como regular la humedad del medio ambiente.
- b) **Temperatura.** Acelera los procesos de degradación, afecta las características físico-químicas del medicamento (fusión de supositorios, evaporación de preparados líquidos, sedimentación de fármacos).
- c) **Oxígeno.** Provoca reacciones de oxidación con la formación de radicales libres, mismas que son catalizadas por la luz, los metales pesados y el calor. Estas reacciones se pueden evitar al desplazar el oxígeno disuelto, uso de antioxidantes o secuestrantes de metales pesados.
- d) **Luz.** Conduce a reacciones de fotolisis y cataliza otras reacciones (oxidación). Se puede evitar con el uso de envases opacos (ámbar).

Degradación química

El cuadro 18-1 lista los mecanismos de degradación química de los medicamentos.

Una vez caducado el medicamento, los excipientes pueden iniciar, propagar o participar en las interacciones químicas y físicas de los principios activos, y así formar productos de degradación que causen la descomposición de las sustancias activas, comprometiendo la seguridad, eficacia y calidad del medicamento.

Estabilidad

Se refiere a la capacidad de un fármaco o medicamento para permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil. El concepto de estabilidad de los medicamentos conlleva la constancia en el contenido de principio activo y ausencia de cambios en la presentación de las formas farmacéuticas durante su almacenamiento y transporte, en un empaque y condiciones de almacenamiento determinadas, así como durante un periodo establecido.

Por lo general se considera que un medicamento ha caducado o no es adecuado para su consumo cuando una determinada fracción de la cantidad original de las moléculas ha desaparecido. Sin embargo, y de manera más amplia, la estabilidad de un medicamento significa el mantenimiento de su calidad, definida por las especificaciones del producto terminado, hasta el fin del periodo de vida útil establecido por el fabricante. En este contexto se entiende por calidad

Cuadro 18-1. Procesos de degradación química en sustancias farmacéuticas.

Proceso	Tipo de medicamento	Grupos funcionales vulnerables	Ejemplos
Solvólisis	Ácidos y bases débiles	Ésteres, lactonas, iminas, oximas	Aspirina, alcaloides, dexametasona, nitroglicerina, tiacinamida, cloramfenicol
Oxidación	Medicamento con propiedades de óxido-reducción	Fenoles, ésteres, tioles, tioéteres	Estradiol, dopaminas, isoproterenol, dimecaprol
Fotolisis	Medicamentos fotosensibles	Esteroides	Estradiol, nitroprusiato de sodio
Deshidratación	Medicamentos con principio activo hidratado	Lactonas, ésteres	Prostaglandina E, tetraciclina
Recemización	Medicamentos con enantiómeros	Centro esterogénico adyacente a un grupo carbonilo o imino	Policarpina
Incompatibilidad	Medicamentos con 2 o más activos	Grupos amino o muy reactivos	Mezclas de gentamicina y canamicina con penicilina

su contenido del principio activo, su pureza y sus propiedades organolépticas, físico-químicas y microbiológicas. De esta manera, los requisitos o exigencias de estabilidad se derivan de las especificaciones del mismo producto, las cuales se deben cumplir durante y hasta el término de su vida útil.

Cuando se considera asegurar la calidad de un producto hasta su fecha de caducidad, de expiración o de vida de anaquel, conviene hacer algunas precisiones al respecto: la fecha de caducidad final siempre debe referirse a una zona climática o a ciertas condiciones de almacenamiento, en particular de humedad y temperatura, bajo las cuales el producto será distribuido y almacenado. Para cierto tipo de productos la fecha de caducidad sólo puede ser garantizada cuando se cumplen estas instrucciones específicas y una vez que el producto es abierto por el consumidor se podría alterar la fecha de caducidad.

Entre los factores que influyen en la estabilidad de un medicamento se encuentran los siguientes:

- Estabilidad del ingrediente activo
- Interacción entre los componentes de la fórmula
- Proceso de fabricación
- Forma farmacéutica
- Envase/cierre
- Condiciones ambientales durante el transporte y almacenamiento

Estudios de estabilidad

Los estudios de estabilidad farmacéutica son las pruebas que se efectúan a un fármaco o medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene. Las pruebas de estabilidad forman parte del desarrollo farmacéutico o galénico del producto, abarcan desde los estudios preliminares y hasta la formulación final. Tienen como propósito fundamental apoyar la selección de una formulación óptima y determinar los factores que afectan la estabilidad. Además, en esta etapa se busca seleccionar el empaque primario más conveniente, principalmente son de dos tipos:

- Estudios de estabilidad acelerada. Son diseñados bajo condiciones exageradas de almacenamiento para incrementar la velocidad de degradación química, biológica o los cambios físicos de un fármaco o un medicamento. El objetivo es predecir el periodo de caducidad en condiciones normales, lo que reduce el tiempo de ensayo.
- Estudios de estabilidad a largo plazo. Son diseñados bajo condiciones de almacenamiento controladas para evaluar las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del fármaco o del medicamento durante el periodo de vida útil. El objetivo es determinar el periodo de caducidad, las condiciones son las previstas de conservación del producto una vez comercializado.

La Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, establece los requisitos de los estudios de estabilidad que deben efectuarse a los fármacos y medicamentos que se comercialicen en México. Es de observancia obligatoria para fábricas o laboratorios de materias primas para elaboración de medicamentos o productos biológicos para uso humano y fábricas o laboratorios de medicamentos o productos biológicos para uso humano. Su objetivo es proporcionar evidencia documentada de cómo la calidad de un fármaco o un medicamento varía con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales (como temperatura, humedad o luz). Los estudios permiten establecer las condiciones de almacenamiento y el periodo de vida útil.

Por norma se deben seleccionar al menos tres lotes de medicamentos fabricados con la misma fórmula cualitativa-cuantitativa y aplicando el mismo método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para ser comercializados. El sistema contenedor cerrado debe ser el mismo al propuesto para su almacenamiento y distribución. La estabilidad a largo plazo de los lotes sometidos en el expediente de registro debe continuar hasta cubrir el periodo de caducidad otorgado en el registro del medicamento.

El análisis de las muestras debe ser cada tres meses el primer año y cada seis meses el segundo, reportando los resultados a la autoridad sanitaria. Una vez realizadas las pruebas se establece el periodo de caducidad, tiempo durante el cual un medicamento permanece dentro de las especificaciones establecidas, contenido dentro de su envase de comercialización y conservado en las condiciones indicadas en la etiqueta.

Otro parámetro importante es el periodo de caducidad tentativo, el cual es el periodo de caducidad provisional que la Secretaría de Salud (SSA) autoriza con base en: a) los resultados disponibles de los estudios de estabilidad acelerada o b) al análisis estadístico de los datos de estabilidad a largo plazo. Para medicamentos de importación, el periodo de caducidad tentativo debe ser conformado con estudios de estabilidad a largo plazo. La fecha de caducidad indica el fin del periodo de vida útil del medicamento y se basa en la estabilidad de la sustancia en su contenedor cerrado; por lo general es de 2 a 3 años después de la fecha de manufactura. Una vez que el empaque es abierto para su uso la fecha de caducidad ya no es válida.

Utilidad de las pruebas de estabilidad

Las pruebas de estabilidad o degradación farmacéutica son realizadas cuando hay muy poca información disponible acerca de los potenciales productos de degradación. Dichos estudios también proveen información acerca de las vías y los productos de degradación que pudieran formarse durante su almacenamiento. Además, pueden facilitar el desarrollo farmacéutico en las etapas de formulación, manufacturación y empaque, durante las cuales el conocimiento del comportamiento químico puede ser usado para mejorar el producto farmacéutico.

Las guías regulatorias concernientes a los estudios de estabilidad son muy generales respecto a las siguientes cuestiones: estabilidad estereoquímica, umbrales de detección para los productos de degradación, polimorfismo, estabilidad de productos combinados y balance de masa; incluyendo los casos de drogas pobremente solubles y compuestos con una estabilidad excepcional; por lo que las guías de la Food and Drug Administration (FDA) y la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) proveen muy poca información acerca de las estrategias y principios, que deben ser aplicados para conducir estudios de degradación forzada.

Aunque la FDA no requiere estudios de degradación farmacéutica durante la etapa inicial de investigación de un fármaco nuevo, son útiles estudios de degradación preliminares para el desarrollo de métodos de degradación apropiados durante las fases clínicas. De acuerdo con estas guías los estudios de degradación son llevados a cabo por las siguientes razones:

- Desarrollo y validación de la metodología utilizada para determinar la estabilidad farmacéutica.
- Determinación de las vías de degradación de las sustancias y productos farmacéuticos.
- Elucidación estructural de los productos de degradación.
- Determinación de la estabilidad intrínseca del principio activo.

Manejo de medicamentos caducados

El medicamento caducado debe desecharse siguiendo normas ecológicas, las cuales contemplan el confinamiento, incineración, su disposición en rellenos sanitarios o la disposición conjunta controlada para su eliminación (figura 18-2). Según el artículo 42 del Reglamento de Insumos para la Salud, la inactivación o destrucción de los insumos se hará conforme a la norma correspondiente y, en todos los casos, las erogaciones que se originan serán asumidas por el establecimiento que las tenga en posesión. También la Ley General de Salud contempla la destrucción de los medicamentos caducos bajo los artículos 233, 404 fracción x y el 414. Los procesos de tratamiento de los medicamentos caducados provenientes de la industria farmacéutica van encaminados a reducir el volumen, separar los componentes, disminuir la toxicidad y recuperar tanto material como sea posible. En el tratamiento y la disposición de los medicamentos caducados en México intervienen la SSA y el Área de Residuos Peligrosos del Instituto Nacional de Ecología (INE).

Actualmente sólo se inactiva y destruyen por parte de la Secretaría de Salud aquellos medicamentos que pertenezcan a los siguientes grupos:

- Antibióticos
- Psicotrópicos
- Oncológicos
- Hormonales

Una vez caducado el producto no debe utilizarse como si fuera seguro y eficaz, por lo tanto, deben desecharse por una vía que garantice su inutilización. A pesar de ello, los medicamentos están presentes en las industrias, los almacenes de distribución, las farmacias y en los domicilios particulares.

Actualmente, en México el destino de los medicamentos caducados puede seguir varias vías: a) su destrucción por empresas especializadas o por los laboratorios farmacéuticos, siguiendo normas ecológicas, b) su desecho como basura municipal, c) desvío hacia el comercio ilícito, d) utilización para la terapéutica, e) autoprescripción.

Desechar los medicamentos caducos en la basura municipal es ilegal, ya que los antibióticos y agentes químicos pueden desencadenar alergias, intoxicar a la fauna, conta-

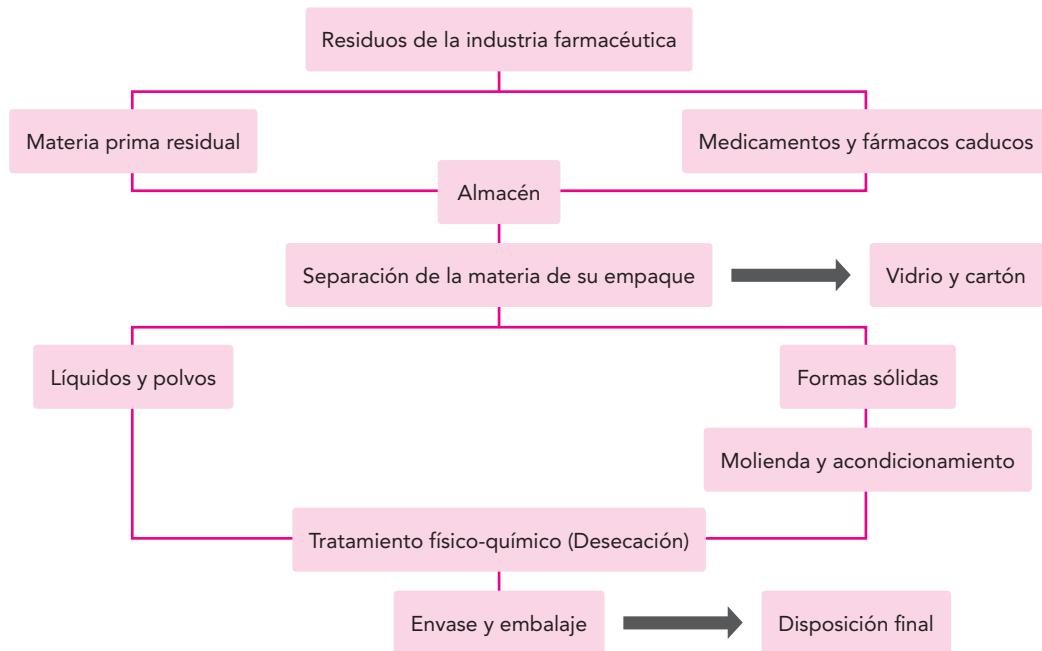


Figura 18-2. Tratamiento y disposición de medicamentos y fármacos caducos.

minar los mantos acuíferos con citotóxicos o con sustancias potencialmente tóxicas. En general, las medicinas caducadas constituyen un problema en tres órdenes:

- De salud ambiental, por ser residuos peligrosos
- De comercio ilegal, porque puede afectar la salud de los consumidores
- De economía, por originar pérdidas y costos a los particulares y a las farmacias.

Medicamentos caducados y su repercusión en el medio ambiente

Principalmente, el cambio en el ecosistema debido a la actividad humana es producido por tres vías: fragmentación del hábitat, alteración en la estructura de la comunidad y contaminación química. La contaminación química es debida a la persistencia en el ambiente de los desechos industriales (carcinogénicos), sanitarios (material biológico infeccioso) y agrícolas (pesticidas tóxicos). Los medicamentos caducados son considerados por la NOM-CRP-007-ECOL/1993 como residuos peligrosos por su toxicidad ambiental.

En la actualidad las sustancias bioactivas químicas y biofarmacéuticas reciben mayor atención por su potencial riesgo de contaminación ambiental. Estos compuestos o sus metabolitos activos pueden ser introducidos en los ambientes acuáticos, donde pueden formar mezclas complejas de contaminantes aún más tóxicos.

La eliminación correcta de los medicamentos caducados o inadecuados no es garantizada por la mayoría de los sistemas de saneamiento urbano que operan en las ciudades. Estos productos pueden ser removidos por los procesos de tratamiento de aguas residuales convencionales, pero otros no son degradables en estas condiciones, teniendo un impacto profundo sobre la carga contaminante.

Medicamentos caducados en el comercio ilegal

Los medicamentos caducados comercializados ilegalmente pueden afectar la salud de los consumidores, en especial de los más vulnerables. Los medicamentos caducados, por carecer de condiciones óptimas que aseguren la adecuada farmacoterapia del paciente, mientras que los medicamentos falsificados en los cuales de manera deliberada y fraudulenta se identifican mal con respecto a su origen e identidad, pudieran acarrear severas consecuencias para la salud del paciente, incluyendo la intoxicación.

Algunas causas de riesgo para la salud por la ingestión de medicamento falsificado, fraudulento o proveniente del comercio ilegal son:

- Ausencia del fármaco
- Baja concentración del fármaco
- Pobre calidad del fármaco
- Sustitución de un fármaco por otro
- Medicamentos con ingrediente no autorizado
- Presencia de impurezas tóxicas
- Posibilidad aumentada de contaminantes

- Medicamento de caducidad vencida
- Toxicidad por consumo excesivo
- Posibilidad de adicción

En Latinoamérica los gobiernos son responsables de asegurar a través de su función reguladora que todos los medicamentos en el mercado sean de calidad, aceptables, seguros y eficaces. Las limitaciones de los gobiernos latinoamericanos en esta área se reflejan en el número de productos poco seguros que están disponibles en el mercado, por lo que es urgente construir una autoridad reguladora en muchos de estos países, lo cual requiere de la creación de un grupo de personas bien entrenadas en las diversas áreas farmacéuticas, la promulgación de legislaciones adecuadas y el establecimiento de laboratorios para garantizar el control de calidad de los medicamentos comercializados.

Asimismo, el peligro de los medicamentos falsificados comercializados ilegalmente es evidente por las siguientes cuestiones:

- Por la necesidad de estos países de medicinas para controlar y erradicar enfermedades como SIDA, paludismo (malaria), tuberculosis, así como otros padecimientos emergentes (depresión, obesidad).
- Los países subdesarrollados carecen de capacidad para evaluar la calidad, eficacia y seguridad de muchos de los medicamentos.
- Una falta de regulación o la omisión para aplicarla, así como una cultura de corrupción son los factores que actúan como imán para la venta de medicamentos falsos y de baja calidad.

Medicamentos caducados y la política farmacéutica integral

El Programa Nacional de Salud (PNS) 2001-2006 afirmó que el desarrollo económico, el bienestar social, la estabilidad política y la seguridad nacional dependen de la buena

salud de los mexicanos. El considerar la salud como uno de los pilares esenciales para elevar el desarrollo de la sociedad mexicana implicó una política farmacéutica integral para México. El cuadro 18-2 muestra los objetivos y estrategias para reducir el medicamento caducado, falsificado o comercializado ilegalmente.

A fin de alcanzar los objetivos planteados por la SSA en su política farmacéutica, es necesario implementar programas para concientizar a los consumidores del uso racional de los medicamentos y procurar su adecuada eliminación después de expirada su vida útil. Por ello, regular la información generada en los medios de comunicación que orienta tanto al uso como a la compra irracional de medicamento es un paso clave para reducir la fabricación, y posterior eliminación del medicamento innecesario.

El revertir esta tendencia implicará esfuerzos interinstitucionales en países como éste, para implementar políticas que procuren un bienestar permanente en materia de salud que logre impactar de manera favorable la calidad de vida de la población. También, el minimizar la cantidad de pacientes por medio de la prevención social conduciría a una menor generación de medicamentos caducados y demanda de medicamentos falsificados y comercializado ilegalmente.

Bibliografía

- Abramowicz M. Drugs past their expiration date. *The Medical Letter*. 2002.
- Acevedo V., Alfaro V., Martínez. Características de la adquisición de medicamentos en Morelia, Mich. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 1995.
- Aguuzzi A., Virga C. Uso racional de medicamentos: La automedicación como consecuencias de la publicidad. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2009.
- Alsante K., Martin L., Baertschi S. A stress testing benchmarking study. *Pharmaceutical Technology* 27:60-72. 2003.
- Anderson G., Scout M. Determination product shelf life and activation energy for five drugs. *Clinical Chemistry* 37:3. 1991.

Cuadro 18-2. Objetivos y estrategias para reducir el medicamento caducado, falsificado o comercializado ilegalmente.

Objetivo	Estrategia	Líneas de acción	Indicadores	Metas
Manejar en forma adecuada los medicamentos caducados	Coordinar a las autoridades sanitarias federales con fabricantes, distribuidores y farmacias	Establecer un sistema de recolección y destrucción de medicamentos caducados	Cantidad de MC (kg) recolectados y destruidos al año	Aumentar los medicamentos que se envían a destrucción en 10% a partir de 2006
Reducir la cantidad de MC en las farmacias	Mejorar los sistemas de control de inventarios en las farmacias	Incluir en los objetivos del curso para dispensadores de farmacia este concepto	Número de programas de capacitación que incluyan este objetivo	100% en 2006
Eliminar medicamentos falsificados o comercializados ilegalmente	Reforzar la vigilancia sanitaria para evitar la venta de medicamentos falsificados, fraudulentos o ilegales	Visitas frecuentes de las autoridades sanitarias, aduaneras, fiscales y de protección industrial y del consumidor a lugares sospechosos	Número de operativos conjuntos en el año entre el total de visitas	Realizar 4 operativos conjuntos en 2005, 5 en 2006 y 5 al año posteriormente, además de al menos 2 al año realizadas por cada entidad federativa

- Angel M. Excess in the pharmaceutical industry. *Canadian Medical Association Journal* 171:12. 2004.
- Anónimo. Autoridades renuncian ante escándalo de medicamentos vencidos. Paraguay. 2002.
- Asociación Nacional de Industriales. Estudio sobre automedición y autoprescripción en América Latina. Bogotá. 2003.
- Buschiazzo H., Cañas M. Hacia el uso racional de los medicamentos. Fundación FEMEBA.
- Cabral J. Las políticas farmacéuticas: ¿A servicio de los intereses de la salud?. UNESCO. 2004.
- Cañas M., Carlson S., Petinelli A. et al. Medicamentos de riesgo inaceptable presentes en el mercado argentino. Reunión del grupo argentino para el uso racional de medicamentos (GA-PURMED). 2001.
- Charlotte A. Managing pharmaceutical waste what pharmacists should know. *Journal of the Pharmacy Society of Wisconsin*. 2002.
- Christian G., Daughton T. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Agents of Subtle Change? *Environmental Health Perspectives*. 107:907-938. 1999.
- Crowley O., Martin L. Drug excipient interactions. *Pharmaceutical Technology*. 2001
- Dosmobian D. Venta de medicamentos falsificados en Lima, Perú. *Boletín Fármacos* 5:34. 2002.
- Fernández G., Torres P. *Manual para el tratamiento y disposición final de medicamentos y fármacos caducados*. Centro Nacional de Prevención de Desastres (CENAPRED). Instituto Nacional de Ecología (INE). 1995.
- Fernández Torres. *Guía de medicamentos caducos acumulados en situaciones de emergencia*. Centro Nacional de Prevención de Desastres (CENAPRED). 2001.
- Focazio M.J. National reconnaissance for pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the US: Untreated drinking water sources. Science of the total environmental. 2008.
- Garey K. Economic consequences of unused medications in Houston, Texas. *The Annals of Pharmacotherapy* 38:1165-1168. 2004.
- Govindaraj R., Reich M., Cohen J. The International Bank for Reconstruction and Development. *World Bank Pharmaceuticals*. 2000.
- Govindaraj R., Reich M., Cohen J. World Bank pharmaceuticals discussion paper. Human Development Network. *The World Bank*, Washington D.C. 2000.
- Hernández C. *Tratamiento y disposición de medicamentos caducos y residuos de la industria farmacéutica*. Tesis de Maestría en Ingeniería Ambiental. División de Estudios de Posgrado Facultad de Ingeniería UNAM. 2001.
- Home des N., Ugalde A., Rovira J. The world bank, pharmaceutical policies and health reforms in Latin America. *International Journal of Health Services*. 35:691-717. 2005.
- Homedes N., Ugalde A. Las reformas de salud neoliberales en América Latina: una visión crítica a través de dos estudios de caso. *Revista Panamericana de Salud Pública* 17:3. 2005.
- Homedes N., Ugalde A. The Decentralization of the Health Secretariats in Nuevo León and Tamaulipas.
- Kümmerer K. Resistance in the environment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 54:311-320. 2004.
- Kümmerer K. Significance of antibiotics in the environment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 52:5-7. 2003.
- Ley General de Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente. Comisión Nacional de Áreas Naturales Protegidas. DOF 07-01-2000. 2000.
- Ley General de Equilibrio Ecológico y Protección al Medio Ambiente. Comisión Nacional de Áreas Naturales Protegidas (CONANP). 1998.
- Ley General de Salud. Cámara de Diputados H. Congreso de la Unión. Centro de Documentación, Información y Análisis. DOF 20-08-2009. 2009.
- Leyva R., Wirtz V., Dreser A. et al. Hacia una política farmacéutica integral para México. *Salud Pública de México* 48:179. 2009.
- Lezerovich A. La fecha de vencimiento de los medicamentos. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 225:65-71. 1973.
- Lisby M., Lars P., Mainz J. Errors in the medication process: frequency type and potential. *International Journal of Quality in Health Care* 17:15-22. 2005.
- Matthew C. Unused and expired medicines: A national pandemic. *The Journal of Ecologically Sustainable Medicine*. 2007.
- Menkes D. Hazardous drugs in developing countries. The market may be healthier than the people. *British Medical Journal* 315. 1997.
- Newton P., White N., Rozendaal J. et al. Murder by fake drugs-time for international action. *British Medical Journal* 324. 2002.
- Norma Oficial Mexicana NOM-CRP-007-ECOL/1993. Instituto Nacional de Ecología. México. 1993. DOF 10-22-1993.
- Organización Mundial de la Salud. ¿Fomento de las ciencias o de las ventas? *Boletín de Medicamentos Esenciales* 31:1. 2002.
- Pérez A., Baixauli V. Sanidad ambiental, Ámbito farmacéutico, tratamiento residual de los medicamentos. Donaciones y caducidad. *Offarm*. 2001.
- Reynolds D. Available guidance and best practices for conducting force degradation studies. *Pharmaceutical Technology* 26:48-56. 2005.
- Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. *Ley General para la Prevención y Gestión Integral de los Residuos*. DOF 08-10-2003. 2003.
- Secretaría de Salud. *Estabilidad de Fármacos y Medicamentos*. Norma Oficial Mexicana 073-SSA1-2005. México, DOF 04-01-2006. 2005.
- Secretaría de Salud. *Los medicamentos caducados, falsificados y comercializados ilegalmente. Hacia una política farmacéutica integral para México*. México, D.F. 2005.
- Secretaría de Salud. *Reglamento de Insumos para la Salud*. Primera sección. DOF 02-01-2008.
- Serradell J. El peligro de los medicamentos falsificados. *Farmacéuticos* No. 319. 2007.
- Silke K. Toward a generic approach for: Stress testing of drugs substances and drug products. *Pharmaceutical Technology* 29:48-66. 2005.
- Therapeutic Research Center. Proper disposal of expired or unwanted drugs. 2007.
- Tobar F. Economía de los medicamentos genéricos en América Latina. *Revista Panamericana de Salud Pública* 23:59. 2008.
- Torkel F., Görn T. The world bank and pharmaceuticals. *Health Policy And Planning* 15:52-58. 2002.

- Tsakona M., Anagnostopoulou E., Gidarakos E. Hospital waste management and toxicity evaluation: A case study. 27:912-920. 2007.
- Uema S., Vega E., Briñón M. La problemática de la publicidad sobre los medicamentos y la medicalización. Centro de Información sobre Medicamentos (CIME). 2008.
- Villafuerte L. *Estabilidad de medicamentos*. Instituto Politécnico Nacional. México. 2002.
- Wasserfallen J., Bourgeois R., Bula C. *et al.* Composition and Cost of Drugs Stored at Home by Elderly Patients. *Buclin Ann Pharmacother* 37:731-737. 2003.
- Wirtz J., Michael R., Leyva R. *et al.* Medicines in Mexico, 1990-2004: Systematic review of research on Access and use. *Salud Pública de México*. 2008.
- World Bank, Washington D.C. The World Development Report: Investing in Health. 1993.

Bases fisiológicas de la farmacogenética

José Sánchez Corona • Ana Míriam Saldaña Cruz
Silvia Esperanza Flores Martínez

Contenido

- Contexto histórico
- Farmacogenética y farmacogenómica
- Variaciones de la secuencia de genes
- Variaciones genéticas y metabolismo de fármacos

- Enzimas metabolizadoras de fármacos
- Familia de enzimas citocromo P450
- Polimorfismos genéticos y farmacocinética

Contexto histórico

Si bien es cierto que la genética y sus conceptos fueron empleados de manera particular por los botánicos en lo referente a plantas ornamentales, también es cierto que los mecanismos de la genética en ese momento se desconocían. El primero en emplear un mecanismo genético desconocido fue Seth Wright, quien permitió la propagación de una mutación que producía patas extremadamente cortas en un cordero mediante la crusa con ovejas normales para tener una producción de 50% con patas cortas. Esta crusa fue realizada con la finalidad de que sus cercas fueran más bajas y así no invertir en la construcción de cercas más altas. Jean-Baptiste Lamarck, biólogo francés de carrera eclesiástica quien más tarde se enroló en la infantería donde permaneció de 1761 a 1768, propuso con base en sus observaciones, que el medio ambiente influía en la estructura corporal de diferentes especies animales. De ahí que, de acuerdo con Lamarck, la jirafa podría tener su cuello y patas tan largas gracias a la necesidad de comer las hojas frescas y verdes de los árboles más altos. Más tarde, Alfred Russel Wallace, naturalista, explorador, geógrafo, antropólogo y botánico británico, propuso una teoría de evolución por medio de la selección natural, lo cual motivó a Charles Darwin a publi-

car su propia teoría. Aquí nació el concepto de la evolución y selección natural, que era para entonces, muy utilizado por los botánicos, no por biólogos.

Una vez que hubo recorrido gran parte de los continentes europeo, asiático y americano, Charles Darwin fue quien escribió sobre el origen de las especies por medio de la selección natural o la conservación de las razas más aptas en la lucha por la vida, título original de su libro ahora conocido como *El origen de la vida*, en donde sostiene que la evolución es el proceso mediante el cual una especie cambia a través de las generaciones y, dado que se lleva a cabo de manera muy lenta, es necesario que se sucedan muchas generaciones antes de que se empiece a hacer evidente una variación. Tal vez uno de los mejores ejemplos que utilizó Darwin fue el derivado de sus observaciones realizadas en las Islas Galápagos y Centroamérica, en donde se percató de que los diferentes pinzones se diferencian fundamentalmente en el tamaño de la cabeza y en la forma del pico, toda vez que hay pinzones que se alimentan en su mayoría de insectos, otros de frutas y algunos más de semillas, por lo que es factible subdividirlos en tres grandes grupos tan sólo en función de la forma de su pico. Aquellos pinzones que se alimentan de semillas tienen diferencias mucho más evidentes en la forma del pico, así como los que se alimentan de cactus y frutas.

Si bien es cierto que ya se habían utilizado los mecanismos genéticos en los procesos de la evolución, no se conocían como tal la naturaleza de dichos mecanismos, por lo que no fue sino hasta 1864 que un monje austriaco llamado Gregor Johann Mendel —ahora considerado como “el padre de la genética”—, quien fue requerido por Knapp el abad de un monasterio en Brnö para que realizase un modelo matemático que permitiera una mejor crusa entre las diferentes plantas, que el mismo Knapp denominó “la ciencia de la recombinación”. La parte más importante es que Mendel fue recomendado a Knapp no como gran botánico sino como matemático y fue por ello que se le solicitó un modelo matemático para crear mejores y más abundantes plantaciones, que era lo que necesitaban los monjes en dicho monasterio. Mendel trabajó con el *Pisum sativum* (el chícharo) y a partir del cruce de las variedades —uno de los cuales era verde y liso y el otro amarillo y rugoso—, lo que dio lugar a una combinación de ellos: amarillo liso, verde liso, amarillo rugoso, verde rugoso, fue que Mendel describió estas características y trató de publicarlas. Sin embargo, un botánico suizo llamado Carlos Guillermo von Nägeli, editor de la revista prestigiada en donde Mendel quiso publicar su trabajo y más conocido por la correspondencia no científica que sostuvo con Mendel entre 1866 y 1873, rechazó publicar los resultados del trabajo de Mendel, los cuales daban cuenta de cómo las características genotípicas del *Pisum sativum* (chícharo) eran transmitidas de una generación a otra, resultados que más tarde dieron lugar a lo se conoce como “Las leyes de Mendel”.

No fue sino hasta 1900 que Hugo Marie de Vries, botánico holandés y uno de los primeros genetistas, junto con otros dos botánicos que fueron Karl Erich Correns y Erich von Tschermak, redescubrieron de manera independiente los trabajos de Mendel, y se dieron cuenta que los resultados de sus experimentos de alguna manera estaban de acuerdo con los hallazgos que había encontrado Mendel en 1866. Esto permitió que se le diera la autoría y desde entonces se conocieran como “Las leyes de Mendel”, las cuales puntualizan cómo los miembros (alelos) de un gen se separan durante la meiosis, y cómo los alelos de dos o más genes no interfieren para que se segreguen de manera independiente. De esta manera, la primera ley de Mendel se enuncia como la “segregación de los alelos de un gen” y la segunda como la de “surtido independiente”.

Más tarde Archibald Garrod, médico inglés y uno de los primeros en el campo de los errores innatos del metabolismo, describió una serie de patologías (entre ellas el albinismo) y de alguna manera vio que la leyes de Mendel se hacían presentes en este tipo de padecimientos. Dichas patologías dieron lugar a que los trabajos de Mendel explicaran la “herencia mendeliana” ahora bien reconocida en patologías humanas, aunque en ese entonces se desconocía el término de “genética”.

En 1909 Wilhelm Ludvig Johannsen acuñó el término “gen” a partir de la palabra griega “*génos, génous*” que signifi-

caba “generación” (como una abreviatura de la palabra “pan-gen” que había sido acuñada por de Vries en 1889). En 1911 Johannsen también acuñó las palabras “genotipo” que significa “características genéticas” y “fenotipo” que significa “lo que se puede ver” (p. ej., lo más simple en la clínica ya sea el género masculino o el género femenino, el color del pelo o la forma del pelo, si es rizado o liso, etc.). Con esto ya se tenían sentadas las bases de cómo funciona la genética y de qué manera un genotipo puede explicar un fenotipo, sin embargo, aún no se sabía exactamente en qué consistía el genotipo.

En 1928 Frederick Griffith, médico y genetista británico, diseñó un experimento que se conoce como el experimento de Griffith y que permitió describir lo que llamó “el principio transformante”, y es lo que hoy en día se conoce como DNA (ácido desoxirribonucleico). El experimento de Griffith fue muy interesante, ya que el resultado permitió evidenciar que se había encontrado el principio transformante, esto tras la demostración de que al inyectar neumocos lisos en el peritoneo de ratones se les producía la muerte y que al inyectar neumoco rugoso en los ratones no se tenía o no se podía producir el fenotipo letal, pero que si se inactivaba al neumoco liso mediante calor —es decir, si se llevaba a ebullición la solución que tenía al neumoco liso— y se inyectaba en los ratones, ya no ocasionaba la muerte del animal. Al inyectar en el ratón la combinación de neumocos lisos que ya no podían producir el fenotipo letal con los neumocos rugosos que no habían sido inactivados, pero que no producían el fenotipo letal, el resultado era que el neumoco rugoso adquiría la habilidad del neumoco liso para producir la muerte en el ratón. El hecho de que el neumoco liso inactivado produjera que el neumoco rugoso diera el fenotipo letal fue a lo que Griffith llamó el principio transformante. Dado que todo esto ocurría en 1928, época en que la bioquímica permeaba los conceptos en este contexto y que las proteínas eran las principales protagonistas, se pensó que seguramente algunas proteínas deberían ser las responsables del principio transformante. Tuvo que pasar un buen tiempo para que Oswald Avery, Colin MacLeod y Maclyn McCarty, en 1944, quienes retomaron los experimentos de transformación de Griffith, caracterizaran químicamente el principio transformante y demostraran inequívocamente que se trataba del DNA.

En 1952, Alfred Hershey y Martha Chase realizaron una serie de experimentos que confirmaron que el DNA es el material genético y no las proteínas. El experimento de Hershey y Chase consistió en marcar el ácido nucleico de un fago con el isótopo radiactivo P-32 y las proteínas de la cápsula de este fago con el isótopo S-35, lo cual permitió evidenciar que las proteínas que estaban marcadas con azufre se quedaban en el sobrenadante mientras que el DNA que estaba marcado con el fósforo penetraba en la bacteria y daba origen a una nuevo tipo de fagos cuyo DNA contenía P-32.

En 1953 Francis Harry Compton Crick, físico, biólogo molecular y neurocientífico británico que tenía bastante tiempo trabajando con ácidos nucleicos, recibió en su laboratorio a James Dewey Watson y, utilizando algunos datos de la difracción de rayos X de la molécula del DNA obtenidos por Rosalind Elsie Franklin, propusieron un modelo tridimensional en forma helicoidal de la molécula de DNA, con lo cual se demostró la estructura del DNA y que la estructura en sí tiene varias implicaciones: 1) es antiparalela, 2) está compuesta en la misma proporción de bases púricas y pirimídicas, pero independientemente de que adenina y guanina sean bases púricas y timina citosina sean pirimídicas, éstas pueden estar en proporciones diferentes, lo cual es característico del genoma de los diferentes organismos.

Aun cuando en 1882 Nähgeli había descubierto los cromosomas, en la especie humana no se sabía cuál era el número de cromosomas, mejor conocido como "numero modal de cromosomas". No fue sino hasta 1955 que Joe Hin Tjio y Albert Levan descubrieron el numero modal de cromosomas y en 1956 se publicó que los seres humanos tenían 46 cromosomas. A pesar de ello, incluso hasta el decenio de 1960-1969 en algunos libros de biología se aseveraba que el ser humano tenía 48 cromosomas.

Así pues, lo que observó Mendel acerca de cómo las características de los chícharos se combinaban y daban origen a genotipos diferentes (fundamento de la primera y segunda ley de Mendel) estaba dado por los genes (término descrito por Johannsen); dichos genes a su vez están en el material genético, como fue sugerido por Griffith y demostrado por Avery, MacLeod y McCarty primero, y más adelante por Hershey y Chase; además, ese material genético está constituido por DNA, pues ya se sabía que eran ácidos nucleicos en virtud de tener el acido fosfórico, el cual une a las bases nitrogenadas que, a su vez, se encuentran unidas a la ribosa o a la desoxirribosa (nucleósidos) para dar lugar a nucleótidos; los nucleótidos se encuentran en secuencia y el gen en sí es una secuencia particular, la cual da origen a diferentes segmentos de ácidos nucleicos que, dependiendo de cuál es su función, se puede decir que son regiones reguladoras, o bien, que representan a una proteína (regiones codificadoras). Sin embargo, faltaba por descifrar cómo esas secuencias de nucleótidos dan origen a las proteínas.

El código genético, es decir, la secuencia de bases (cada tres bases representa uno de los 20 aminoácidos de las proteínas) fue descrito inicialmente en un experimento realizado por Marshall Nirenberg y su alumno Gobin Khorana, pero fue Walter Gilbert quien en 1980 logró determinar el orden de la secuencia de bases nitrogenadas en los ácidos nucleicos, lo cual le valió el premio de química en 1980, mismo que compartió con Paul Berg y el británico Frederick Sanger. La determinación de la secuencia de nucleótidos de los ácidos nucleicos resultó interesante, pues entonces se definió que los ácidos nucleicos eran los factores que había descrito Lamarck primero como gémulas; además, es un

hallazgo relacionado con los trabajos de Mendel que describen que tales factores son los responsables de los diferentes fenotipos obtenidos mediante las cruzas, y explican perfectamente las características de las patologías encontradas por Garrod. Así, ya puestos en orden, como lo determinó Gilbert, se sabe que una determinada secuencia de bases nitrogenadas en los ácidos nucleicos son los segmentos de DNA que regulan la expresión de un gen en términos de su RNA mensajero, el polipéptido o la proteína que posee ahora una función específica.

Determinar el orden de las bases nitrogenadas en un segmento de DNA se encontraba limitado, hasta los primeros años del decenio de 1980-1989, en las universidades que tenían presupuesto e infraestructura, para realizar la secuencia de ácidos nucleicos y analizar las posibles variaciones que explicasen cómo una proteína podía actuar de manera diferente. Sin embargo, en 1983 Kary Mullis creó una técnica ahora conocida como "reacción en cadena de la polimerasa" (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*), para hacer miles de millones de copias idénticas de un segmento particular deseado del DNA. Se trata de un descubrimiento que tiene cualquier cantidad de anécdotas, primero que utilizó el fragmento klenow del DNA polimerasa proveniente de *E. coli* y que después fue sustituida esta polimerasa por la Taq DNA polimerasa de una bacteria denominada *Thermus aquaticus*, ya que esta bacteria fue encontrada en los géiseres de Yellowstone y hace que esta proteína sea termorresistente —es por ello que ahora se utiliza en termocicladores sin que se desnaturalice—, lo que permite que haya una serie de ciclos en donde se reproduce, o se multiplica, la copia de DNA del segmento deseado que se encuentra limitado en sus extremos, por lo que se denominan "iniciadores" (del inglés *primers*). Este descubrimiento de valor biotecnológico que se ha utilizado como una herramienta de investigación le valió el premio Nobel de Química a Mullis en 1993. La técnica de PCR fue perfeccionada y popularizada por Randall K. Saiki y hacia 1989 este desarrollo técnico permitió a los laboratorios de escasa infraestructura, y con poco presupuesto, estudiar los ácidos nucleicos.

Con esto en mente, en 2001 dos revistas de divulgación científica, *Science* y *Nature*, publican la secuencia del genoma humano; *Science* publicó los hallazgos de John Craig Venter con la empresa Celera Genomics, la cual logró secuencia de todo el genoma de una sola persona. Por otra parte, *Nature*, una revista europea, publicó los resultados del proyecto HUGO (del inglés, Human Genome Organization) que conjuntó los datos de diferentes laboratorios del mundo que trabajaban en lograr la secuencia de regiones particulares de diferentes cromosomas de individuos de diversas etnias. De esta forma, el 15 de febrero del 2001 en el volumen 409 de la revista *Nature* y el 16 de febrero de 2001 en el volumen 291 de la revista *Science* se publicó la secuencia del genoma humano, ambas bajo el título de *The Human Genome*.

Es importante analizar que “genómica” es una palabra propuesta por Thomas Roderick en 1986, una vez que hubo invitado a algunos de los grandes editores de prestigiadas revistas, entre ellos a Victor A. McKusick para proponerles crear una revista en donde se describieran resultados de trabajos que hubieran realizado algo de lo siguiente:

- Secuenciado ácidos nucleicos
- Asignado genes dentro de cromosomas
- Dado como resultado regiones que regulan la expresión de genes
- Obtenido resultados de la interacción de los diferentes genes o genomas
- Presentado trabajos cuyos resultados describieran la interacción de las diferentes proteínas
- Mostrado trabajos de la interacción de los genomas con el medio ambiente.

El título sugerido de la revista, propuesto por Roderick, fue *Genomics* y así es como, además de la revista, surgió la acepción “genómica” que, desde el punto de vista conceptual, se basa en el término “genoma” acuñado por Hans Winkler en 1920. La genómica en un principio se definió como el estudio de los efectos e interacciones de todos los genes en el genoma. Hoy la definición se ha ampliado e incluye el enfoque de alta tecnología para el estudio de las funciones y variaciones de los ácidos nucleicos.

La aplicación de los conocimientos derivados de la genómica en la práctica de la medicina es lo que se conoce como “medicina genómica”, también referida como “medicina personalizada”. La medicina genómica es el uso de la información genética y genómica para orientar el manejo del cuidado de la salud.

Todo ello dio origen a lo que podría analizarse de diferentes maneras y que se inicia de lo macro y lo menos complejo que es la anatomía, a lo micro y de mayor complejidad como la fisiología, la histología, la citología, la genética y la genómica y, si se analiza la propuesta de Roderick, se da paso a la proteómica y la fisiómica, es decir, la interacción no sólo de los genes con los genes, de los genes con las proteínas, del DNA con el RNA, sino de la interacción de los diferentes ácidos nucleicos con el medio ambiente, lo que da lugar a la farmacogenómica o la farmacogenética.

Farmacogenética y farmacogenómica

Cuando se piensa en la influencia de los factores genéticos en el metabolismo de los fármacos y la variación interindividual en la respuesta clínica, los términos de farmacogenética y farmacogenómica son a menudo utilizados de manera indistinta. Sin embargo, se debe entender que “farmacogenética” es el estudio de la variación interindividual en la secuencia de un gen en relación con la respuesta a los fármacos, mientras que “farmacogenómica” es el estudio de

la variabilidad de la expresión de genes individuales relevantes en la susceptibilidad a enfermedades, así como en la respuesta a un fármaco dado a nivel celular, tisular, de un individuo o de la población.

Por lo general se entiende por farmacogenética la ciencia que estudia la influencia de los polimorfismos genéticos sobre la variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento farmacológico, y su objetivo final es alcanzar una medicina personalizada. La farmacogenética es considerada una disciplina que busca predecir la manera como un individuo responde a la administración de un fármaco. Esta disciplina se enfoca en el estudio de factores genéticos que modulan la función de las proteínas involucradas en el metabolismo de los fármacos lo que, a su vez, determina las diferencias en la respuesta individual al tratamiento farmacológico, e incluso la aparición de reacciones adversas.

En un inicio, la mayor parte de los estudios genéticos con enfoque en farmacología se realizaron para dilucidar el efecto en la farmacocinética (y a veces en la farmacodinámica) de mutaciones en un solo gen (farmacogenética). Más tarde se reconoció que la mayoría de las diferencias en la respuesta a fármacos son causadas por la alteración de la función de numerosos genes y su interacción con factores ambientales (farmacogenómica).

Así, la farmacogenética y la farmacogenómica son dos disciplinas con objetivos superpuestos, aunque la farmacogenómica es una disciplina más amplia y de incursión más reciente que la farmacogenética, ya que el término “farmacogenética” fue acuñado desde 1959 por el genetista alemán Friedrich Vogel.

Dado que ambas disciplinas estudian la variabilidad hereditaria que sustenta las diferencias en la respuesta individual a los fármacos, su aplicación es de gran ayuda en el tratamiento de enfermedades al identificar polimorfismos o haplotipos en genes que codifican para proteínas involucradas en el metabolismo de fármacos, incluidas las proteínas transportadoras y enzimas metabolizadoras de fármacos.

Variaciones de la secuencia de genes

La respuesta farmacológica es principalmente el resultado de la interacción del fármaco con el receptor o blanco farmacológico, con la subsecuente transducción de señales dentro de la célula (farmacodinamia); sin embargo, la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco (farmacocinética) también juegan un papel fundamental en la eficacia farmacológica, ya que dichos procesos regulan la concentración del fármaco en el sitio de acción. Las alteraciones en la cinética de un fármaco resultan en una respuesta clínica variable o inadecuada, lo que con frecuencia compromete su uso terapéutico.

Existen muchos factores que influyen en la eficacia de un fármaco, algunos pueden ser específicos del fármaco (dosis,

vía de administración, características fisicoquímicas, interacción con otros fármacos, etc.) o aquellos demográficos y clínicos atribuibles a los individuos como la edad, presencia de enfermedades concomitantes (hepáticas o renales) y factores genéticos. La respuesta clínica variable o inadecuada a los fármacos es, entonces, de origen multifactorial, aunque esta variabilidad puede ser parcialmente atribuida a la presencia de variaciones de la secuencia de genes individuales que codifican para proteínas implicadas en el transporte, biodisponibilidad, metabolismo y acción de los fármacos.

Las variaciones de la secuencia del DNA (polimorfismos) pueden contribuir a las diferencias individuales tanto en la farmacocinética, como en la farmacodinamia de los fármacos. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*), los cuales son resultado de una eliminación, inserción o sustitución de una sola base nucleótida en el DNA, son las formas más comunes de variaciones de la secuencia de genes y se ha descrito que su presencia puede afectar la eficacia, tolerabilidad, seguridad y duración de la acción de los fármacos.

Una variación de la secuencia de un gen puede alterar el código de un triplete de bases, lo que puede resultar en un cambio en la secuencia de aminoácidos en la proteína codificada por dicho gen, ocasionar la presencia de un codón de paro prematuro o alteraciones en el proceso de empalme del RNA lo que, a su vez, ocasiona que la proteína resultante tenga alterada su estructura y función.

Debido a lo anterior, desde el punto de vista biológico, una variación genética puede afectar el metabolismo de un fármaco a diferentes niveles: absorción, distribución, acción, metabolismo (conversión de profármaco a su metabolito activo) y depuración (ruta de inactivación/eliminación).

Variaciones genéticas y metabolismo de fármacos

En general, la absorción, distribución y, por tanto, la eficacia clínica de los fármacos, depende de sus características fisicoquímicas, solubilidad, peso molecular y estado iónico. Los polimorfismos genéticos que influyen en la expresión y función de proteínas transportadoras de fármacos pueden, a su vez, modificar la respuesta clínica de los fármacos, ya que al dar origen a proteínas transportadoras disfuncionales se ve limitada su absorción y distribución. Dentro de las proteínas transportadoras de fármacos se encuentran la P-glucoproteína (proteína integral de membrana), los transportadores multifármacos dependientes de ATP como el transportador ABCB1, así como otras proteínas miembros de la familia de proteínas asociadas con resistencia a múltiples fármacos (MRP). La disfunción de proteínas de transporte de fármacos localizadas en el tracto gastrointestinal puede limitar la absorción de los fármacos, mientras que la disfunción de proteínas localizadas en el tejido receptor de su acción puede limitar su biodisponibilidad. A este nivel,

la farmacoresistencia puede ser debida a un limitado acceso al fármaco para que pueda ser distribuido (hipótesis transportadora). Los polimorfismos en genes que codifican para proteínas que funcionan como blancos farmacológicos podrían afectar su eficacia, a este nivel la farmacoresistencia puede deberse a una disminución en la sensibilidad al fármaco (hipótesis del sitio blanco de acción).

Los polimorfismos en genes que codifican para enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos pueden contribuir a la variabilidad en la eficacia, debido a que estas variantes genéticas pueden ser el origen de que la enzima resultante tenga una actividad aumentada, disminuida o incluso carezca de actividad.

Hay estudios recientes que están dirigidos a identificar polimorfismos en los aquí y ahora nombrados "farmacoresistenciogenes" o "genes de resistencia a fármacos", entre los cuales se encuentran los genes que codifican para las proteínas transportadoras de fármacos, genes que codifican para proteínas que funcionan como receptores de su acción y genes que codifican para las enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos. Debido a la importancia de las enzimas del citocromo P450 en el metabolismo de los fármacos, los genes que codifican para estas enzimas son los más estudiados.

Enzimas metabolizadoras de fármacos

El metabolismo de compuestos endógenos y exógenos (incluidos los fármacos) involucra dos fases: la Fase I llamada también de modificación y la Fase II conocida como de conjugación. En la Fase I se encuentran particularmente involucradas las enzimas de la superfamilia CYP450 y consiste en la modificación por reacciones de oxidación, reducción, acetilación o hidroxilación de compuestos, para que sean transformados en compuestos solubles y puedan ser utilizados como sustrato de reacciones de conjugación.

La Fase II consiste en la conjugación de moléculas endógenas, como el ácido glucorónico, con metabolitos intermedios de la Fase I para aumentar su solubilidad y facilitar su excreción renal. La fase de conjugación es llevada a cabo predominantemente por enzimas de tipo uridin difosfato glucuronosiltransferasas (UGT).

Familia de enzimas citocromo P450

La mayoría de los fármacos son metabolizados en el hígado por el conjunto de enzimas P450. La superfamilia citocromo P450 es un conjunto de genes que codifican para las llamadas enzimas CYP450. El término CYP450 incluye a un grupo de hemoproteínas (cito) que justo cuando el hierro de su grupo hemo es reducido a su estado ferroso y forma complejos con monóxido de carbono, se genera un pig-

mento de color rosa (cromo), el cual tiene un pico máximo de absorción a la longitud de onda de 450 nanómetros. De acuerdo con las guías para el sistema de nomenclatura y clasificación, las enzimas CYP450 se identifican con las letras CYP seguidas de un número arábigo que designa la familia, una letra que identifica la subfamilia y un número que corresponde a la proteína.

En humanos han sido identificados 57 genes funcionales que codifican para enzimas CYP450, las cuales han sido clasificadas en 18 familias y 44 subfamilias. Las familias CYP1, CYP2 y CYP3 son enzimas que catalizan la biotransformación de compuestos exógenos (incluyendo varios fármacos y otros xenobióticos como alcoholes y procarcinógenos). Las familias CYP restantes son enzimas que se encuentran principalmente involucradas en el metabolismo de compuestos endógenos como ácidos grasos, prostaglandinas y esteroides. En humanos las enzimas CYP450 están localizadas en el retículo endoplásmico liso de las células, con mayores niveles en hepatocitos y en células del intestino delgado.

La actividad de las enzimas CYP450 está regulada por numerosos factores como edad, género, estado nutricional, factores fisiopatológicos como enfermedades del hígado y también por polimorfismos en genes que codifican para estas enzimas metabolizadoras. Todos estos factores determinan que la actividad de las enzimas CYP450 hepáticas varíe entre los individuos, lo que conduce a diferencias en el proceso de biotransformación de fármacos sustrato y, en consecuencia, a la variabilidad en la respuesta farmacológica. Las diferencias en la biotransformación de los fármacos generan una clasificación fenotípica de los individuos en cuatro grupos:

1. Metabolizadores lentos (PM, *poor metabolizers*) carecen de enzima funcional.
2. Metabolizadores intermedios (IM, *intermediate metabolizers*) tienen una acción enzimática más baja que la promedio, son individuos con genotipo heterocigoto para variantes defectuosas.
3. Metabolizadores eficientes (EM, *efficient metabolizers*) portadores de dos variantes funcionales.
4. Metabolizadores ultrarrápidos (UM, *ultrarapid metabolizers*) tienen actividad enzimática elevada respecto al promedio y son individuos que portan más de dos variantes funcionales.

Las enzimas CYP450 son responsables de la oxidación de alrededor de 90% de los fármacos actualmente utilizados. En un estudio en el que se evaluó el metabolismo de 315 fármacos se encontró que 50% son metabolizados por CYP3A4, 20% por CYP2D6, 15% por CYP2C9 y CYP219, mientras que el resto eran metabolizados por otras enzimas CYP como CYP2E1, CYP2A6, o CYP1A2.

El CYP2C9 y el CYP2C19 están implicados en el metabolismo de compuestos exógenos y en particular CYP2C9 es la principal enzima responsable del metabolismo de varios fármacos de importancia clínica.

Los genes que codifican para las enzimas CYP2C9 y CYP2C19 son altamente polimórficos. En el gen CYP2C9 se han descrito más de 35 variantes y en el gen CYP2C19 han sido identificadas 28 variantes. Muchas de estas variantes representan polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que tienen impacto en la función enzimática. Las consecuencias funcionales incluyen ausencia, disminución o incremento de la actividad enzimática, lo que influye en la tasa del metabolismo de varios fármacos prescritos.

De las variantes descritas en el gen CYP2C9, la variante CYP2C9*2 (rs1799853) y la variante CYP2C9*3 (rs1057910) tienen relevancia funcional en el metabolismo de diversos fármacos incluyendo la fenitoína, debido a que estas variantes han sido asociadas con una actividad enzimática disminuida. La variante CYP2C9*2 corresponde a un cambio de C por T en la posición del nucleótido 430 del exón 3 del gen CYP2C9, lo que genera el cambio del aminoácido arginina por el aminoácido cisteína en la posición 144 de la proteína (Arg144Cys). La variante CYP2C9*3 representa el cambio de A por C en el nucleótido 1075 del exón 7, lo que condiciona el cambio de isoleucina por leucina en la posición 359 de la proteína (Ile359Leu).

De las variantes descritas en el gen CYP2C19, las variantes CYP2C19*2 y CYP2C19*3 han sido asociadas con ausencia total de actividad enzimática. La variante CYP2C19*2 (rs4244285) corresponde al cambio de G por A en el nucleótido 681 del exón 5, el cual crea un sitio de empalme alternativo cuya consecuencia es la eliminación de 40 pb al inicio del exón 5. Esta alteración resulta en la pérdida de los aminoácidos 215-227, lo que altera el marco de lectura a partir del aminoácido 215, y al generarse un codón de paro prematuro, 20 aminoácidos río abajo se genera una proteína trunca no funcional. La variante CYP2C19*3 (rs4986893) representa el cambio de G por A en el nucleótido 636 del exón 4, lo que ocasiona también la presencia de un codón de terminación prematuro, perdiéndose el sitio de unión del grupo hemo. Estas dos variantes son las responsables de la mayoría de los fenotipos metabolizadores lentos en diferentes poblaciones.

Polimorfismos genéticos y farmacocinética

Si se toma como ejemplo la difenilhidantoína/fenitoína (DPH), tras su administración, la fenitoína es inicialmente convertida en un 67-88% a su principal metabolito el 5-(4'-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína (p-HPPH), después sufre una reacción de glucuronidación para su excreción en la orina. La formación de p-HPPH se lleva a cabo por la enzima CYP2C9 en un 90% y por la enzima CYP2C19 en un 10%. CYP2C9 cataliza la formación proquiral de los enantiómeros (R) y (S)-p-HPPH, y es unas 40 veces más estéreo selectiva para la formación (S)-p-HPH, mientras que CYP2C19 no es estéreo selectiva.

Muchos de los estudios de farmacogenética están focalizados en el metabolismo de DPH, por ser uno de los fármacos antiepilepticos de mayor prescripción en la práctica clínica.

Estudios realizados en sujetos sanos han dado evidencia de la implicación de variantes en el gen CYP2C9, o del gen CYP2C19, o de ambos genes en el metabolismo de la DPH y de su relación con los niveles séricos.

En individuos de origen chino de las etnias Han y Bai se analizó la implicación de variantes en el gen CYP2C19 y se encontró que los individuos de la etnia Han podrían ser más susceptibles de presentar alteraciones en el metabolismo de fármacos que sean metabolizados por la enzima CYP2C19 debido a que se observó un bajo porcentaje (40% *versus* 59% en la etnia Bai) de individuos homocigotos para la variante tipo silvestre (CYP2C19*1/*1). Otro hallazgo de este mismo estudio fue un efecto gen-dosis dependiente en individuos EM de ambas etnias, ya que los portadores de genotipos homocigotos para variantes disfuncionales presentaron una tasa de eliminación urinaria medida por la proporción S/R-mefenitoína menor que los heterocigotos. El efecto gen-dosis también ha sido evidenciado en sujetos de origen turco portadores de las variantes *2 y *3 del gen CYP2C9, ya que después de 12 horas de una dosis oral única de 300 mg de DPH, los portadores de las variantes en estado heterocigoto CYP2C9*1/*2 y CYP2C9*1/*3 presentaron concentraciones séricas de DPH mayores (5.52 mg/L y 5.65 mg/L, respectivamente) a las de sujetos homocigotos para la variante silvestre CYP2C*1/*1 (4.16 mg/L).

Además, la concentración media de la proporción p-HPPH/DPH fue menor en sujetos con genotipos en estado homocigoto CYP2C9*3/*3 (0.02) y CYP2C9*2/*2 (0.14), comparada con individuos con genotipos heterocigotos CYP2C9*1/*3 (0.21) y CYP2C9*1/*2 (0.26), todos ellos comparados con individuos homocigotos para la variante silvestre CYP2C91*1* (0.43), dando evidencia de que la variabilidad interindividual en el metabolismo y los niveles séricos de p-HPPH están determinados por los distintos genotipos del gen CYP2C9, hallazgo que dio la base para sugerir la medición de los niveles séricos a las 12 horas como indicador de la actividad de la enzima CYP2C9.

En sujetos del sur de India también se encontró que la media metabólica DPH/p-HPPH fue dos veces más alta en portadores sólo de variantes CYP2C9 (variantes *2 o *3), que la relación DPH/p-HPPH se incrementa pero en menor proporción con la combinación de genotipos CYP2C9 y CYP2C19, mientras que las variantes en el gen CYP2C19 de manera individual juegan un papel secundario en el metabolismo de la DPH. También se observó que la variante CYP2C9*3 en estado homocigoto o heterocigoto representa mayor riesgo para presentar efectos adversos, ocasionados por el metabolismo inadecuado de la DPH.

En pacientes coreanos con epilepsia se observó una variación de 39.6% en los niveles de fenitoína por la presencia

de variantes en los genes CYP2C9 y CYP2C19, por lo mismo en este estudio se sugirió la incorporación de la genotipificación de variantes en estos dos genes en la práctica clínica. En otro estudio donde los pacientes fueron clasificados en tres grupos de metabolizadores en función de las variantes que presentaban para los genes CYP2C9 y CYP2C19: EM pacientes homocigotos para la variante silvestre *1 de ambos genes (CYP2C9 y CYP2C19), IM pacientes con genotipos CYP2C19*1/*2 y CYP2C191*/*3 y PM pacientes con genotipos CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3, CYP2C19*1/*2 o CYP2C9*1/*3, se concluyó que las concentraciones séricas de DPH en los pacientes del grupo PM fueron significativamente mayores que los MI y los ME, lo que sugiere que la genotipificación puede ser una herramienta importante en la predicción de la respuesta clínica ante la administración de DPH.

En relación con la tasa de enantiomeros (S)/(R) p-HPPH se ha observado que es menor en pacientes con epilepsia portadores de los genotipos CYP2C9*1/*2, CYP2C9*1/*3 (11.1 y 2.7, respectivamente), y más aún con el genotipo CYP2C9*2/*3 (2.1) comparado con la tasa de 24.2 encontrada en pacientes homocigotos para la variante silvestre en ambos genes (CYP2C9*1/*1 y CYP2C19*1/*1).

En pacientes con epilepsia también se ha evidenciado el efecto que tienen las variantes en la secuencia de ambos genes, sobre todo en el gen CYP2C9 sobre parámetros farmacocinéticos como K_m y V_{\max} , ya que en un estudio donde los pacientes fueron clasificados en cinco grupos de acuerdo con los genotipos resultantes, se encontró que comparado con el grupo G1 (metabolizadores eficientes, homocigotos para variantes silvestres en ambos genes CYP2C9*1/*1 y CYP2C19*1/*1) la V_{\max} disminuyó 8.29, 36.96 y 45.75% en G3 (metabolizadores pobres portadores de las variantes *2 y *3 en el gen CYP2C19), G4 (metabolizadores pobres portadores de las variantes *2 y *3 en el gen CYP2C9) y G5 (metabolizador pobre portador de las variantes *2 y *3 en ambos genes) respectivamente, por el contrario la K_m se incrementó 15.09% en G3, 27.36% en G4 y 91.71% en G5 comparada con el grupo G1. Estos hallazgos fueron la base para recomendar dosis en un rango de 5.5-7 mg/kg/día para sujetos del grupo G1, de 5-6 para el grupo G3, 3-4 para G4 y de 2-3 para el único individuo del grupo G5. En otro estudio donde se analizaron sólo variantes en el gen CYP2C19 se reportó que la V_{\max} disminuyó en un 10.2% en pacientes portadores del genotipo CYP2C19*1/*2 en comparación con los pacientes con genotipo CYP2C19*1/*1, que la K_m fue 27% menor para los pacientes con genotipo CYP2C19*1/*3, y 54% para pacientes clasificados como metabolizadores lentos con genotipos CYP2C19*2/*2, CYP2C19*3/*3, CYP2C19*2/*3 en comparación con individuos portadores del genotipo silvestre (CYP2C19*1/*1).

En lo que respecta a las reacciones adversas causadas por la administración de DPH, se ha descrito la asociación de la variante CYP2C9*3 con hipertrofia gingival y concen-

tracciones incrementadas de DPH o con el desarrollo de reacciones cutáneas inducidas por la administración de DPH.

En pacientes de la región Tamil, del Sur de India, se han evaluado los riesgos de presentar reacciones adversas en presencia de las variantes *2 y *3 de los genes CYP2C9 y CYP2C19 por separado y en conjunto como haplotipos y se observó que las variantes CYP2C9*2 y CYP2C9*3 se presentaron con mayor frecuencia en pacientes que mostraban toxicidad inducida por DPH, en particular, que los pacientes con genotipo CYP2C9*1/*3 y pacientes con genotipo CYP2C19*2/*2 tenían un riesgo de 11.4 y de 3.0, respectivamente, de desarrollar toxicidad a DPH. Además, se encontró que el haplotipo CCGG resultado de la combinación de las variantes CYP2C9*2 y *3 y CYP2C19*2 y *3 se presentó con mayor frecuencia en pacientes que muestran toxicidad comparado con el grupo control.

También ha sido documentada la existencia de casos individuales relacionados con toxicidad al tratamiento con DPH, como el caso de una mujer adulta que desarrolló toxicidad a DPH a una dosis de 300 mg al día, como resultado de la presencia de niveles séricos elevados de 33 µg/ml. El análisis de variantes del gen CYP2C9 mostró que esta paciente era portadora de la variante CYP2C9*3 en estado homocigoto. En otro estudio se reportó otra mujer que presentó toxicidad a DPH cuatro días después de iniciado el tratamiento, quien se encontró ser metabolizador lento CYP2C9. Una vez descartado en la paciente factores que pudieran ser causa de la toxicidad, como interacción con otros medicamentos, disminución de albúmina y errores de laboratorio, se concluyó que la causa de los niveles elevados de DPH fue por la presencia de polimorfismos en el gen CYP2C9, poniendo de manifiesto la implicación clínica de variantes genéticas sobre la dosis de DPH.

El posible efecto aditivo de variantes en CYP2C9 y CYP2C19 sobre la toxicidad inducida por DPH también ha sido investigado. En el 2000 se reportó el caso de un varón adulto con un historial de crisis parciales, signos de toxicidad y niveles elevados de DPH (32.6 µg/ml) a dosis de 187.5 mg/día. El paciente era portador de los genotipos CYP2C9*1/*3 y CYP2C19*1/*3, y presentó una reducción significativa del valor de la $V_{\text{máx}}$ (5.6 mg/kg/día) y un aumento en el valor de la K_m (11.5 µg/ml).

La aplicación de la farmacogenética se encuentra aún en las primeras etapas de desarrollo, por tanto, actualmente no existen directrices para el tratamiento farmacológico que se base en esta disciplina. La variabilidad genética entre poblaciones es quizás una de las razones por las que el análisis de genotipificación es todavía limitado. Sin embargo, incluso cuando pudieran ser pocos los estudios en los que se ha demostrado el efecto del genotipo en la respuesta a fármacos, la identificación de la variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos puede permitir individualizar el tratamiento con la intención de maximizar su eficacia y minimizar el riesgo, al margen de que la variabilidad clínica

y los efectos adversos se presenten en una minoría de pacientes.

Bibliografía

- Argikar U.A., Cloyd J.C., Birnbaum A.K. *et al.* Paradoxical urinary phenytoin metabolite (S)/(R) ratios in CYP2C19*1/*2 patients. *Epilepsy Res* 71:54-63. 2006.
- Aynacioglu A.S., Brockmöller J., Bauer S. *et al.* Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin. *Br. J. Clin Pharmacol* 48:409-15. 1999.
- Chen Q., Zhang T., Wang J.F. *et al.* Advances in human cytochrome p450 and personalized medicine. *Curr Drug Metab* 12:436-44. 2011.
- De Morais S.M., Wilkinson G.R., Blaisdell J. *et al.* Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol* 46:594-8. 1994.
- De Morais S.M., Wilkinson G.R., Blaisdell J. *et al.* The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J. Biol. Chem.* 269:15419-22. 1994.
- Goldstein D.B., Need A.C., Singh R. *et al.* Potential genetic causes of heterogeneity of treatment effects. *Am J. Med.* 120: 21-5. 2007.
- Goldstein J.A. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 52:349-55. 2001.
- Herranz J.L. Farmacogenética, farmacogenómica y terapia anti-epiléptica individualizada. *Rev Neurol* 43:43-9. 2006.
- Hershey A.D., Chase M. DNA: The Genetic material. En: Freifelder D. *The DNA molecule. Structure and properties.* WH Freeman and Company Ed. San Francisco, CA. pp. 1-27. 1978.
- Huang Y., Yang J.F., Qi X.L. *et al.* Association between genetic polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 and phenytoin serum concentration. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 84:1686-9. 2004.
- Hung C.C., Lin C.J., Chen C.C. *et al.* Dosage recommendation of phenytoin for patients with epilepsy with different CYP2C9/ CYP2C19 polymorphisms. *Ther Drug Monit* 26:534-40. 2004.
- Ingelman-Sundberg M., Daly A.K., Nebert D.W. *et al.* (eds.) Home page of the human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature. URL: <http://www.cypalleles.ki.se>.
- Ingelman-Sundberg M. Implications of polymorphic cytochrome P450-dependent drug metabolism for drug development. *Drug Metab Dispos* 29:570-3. 2001.
- Kudzi W., Dodoor A.N., Mills J.J. Characterisation of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms in a Ghanaian population. *BMC Med Genet* 10:124. 2009.
- Kesavan R., Narayan S.K., Adithan C. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on phenytoin-induced neurological toxicity in Indian epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 66:689-96. 2010.
- Klotz U. The role of pharmacogenetics in the metabolism of antiepileptic drugs: pharmacokinetic and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 46:271-9. 2007.
- Krebs J.E., Goldstein E.S., Kilpatrick S.T. Genes and Chromosomes. En: *Lewin's Genes XI*. Jones & Bartlett Learning International Student Edition. Burlington, MA. pp. 1-25. 2013.

- Lee A.Y., Kim M.J., Chey W.Y. et al. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in diphenylhydantoin-induced cutaneous adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol* 60:155-9. 2004.
- Lee S.Y., Lee S.T., Kim J.W. Contributions of CYP2C9/CYP2C19 genotypes and drug interaction to the phenytoin treatment in the Korean epileptic patients in the clinical setting. *J Biochem Mol Biol* 40:448-52. 2007.
- López M., Dorado P., Monroy N. et al. Pharmacogenetics of the antiepileptic drugs phenytoin and lamotrigine. *Drug Metabol Drug Interact* 26:5-12. 2011.
- López-López M., Guerrero-Camacho J.L., Familiar-López I.M. et al. Farmacogenómica: búsqueda de la terapia personalizada. *Rev Neurol* 39:1063-71. 2004.
- Löscher W., Klotz U., Zimprich F. et al. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 50:1-23. 2009.
- McCluggage L.K., Voils S.A., Bullock M.R. Phenytoin toxicity due to genetic polymorphism. *Neurocrit Care* 10:222-4. 2009.
- Nebert D.W., Nelson D.R., Coon M.J. et al. The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, and recommended nomenclature. *DNA Cell Biol* 10:1-14. 1991.
- Nelson D.R. The cytochrome P450 Homepage. Human Genomics 4, 59-65. URL. <http://drnelson.uthsc.edu/P450.talks.html>. 2009.
- Ninomiya H., Mamiya K., Matsuo S. et al. Genetic polymorphism of the CYP2C subfamily and excessive serum phenytoin concentration with central nervous system intoxication. *Ther Drug Monit* 22:230-2. 2000.
- Omiecinski C.J., Vanden Heuvel J.P., Perdew G.H. et al. Xenobiotic metabolism, disposition, and regulation by receptors: from biochemical phenomenon to predictors of major toxicities. *Toxicol Sci* 1:49-75. 2011.
- Ortiz de Montellano P.R., De Voss J.J. Oxidizing species in the mechanism of cytochrome P-450. *Nat Prod Rep* 19:477-93. 2002.
- Pazos A. Acciones de los fármacos I. Interacciones fármaco y receptor. En: *Farmacología Humana*. Masson Ed. España pp. 7-18. 2004.
- Ragia G., Arvanitidis K.I., Tavridou A. et al. Need for reassessment of reported CYP2C19 allele frequencies in various populations in view of CYP2C19*17 discovery: the case of Greece. *Pharmacogenomics* 10:43-9. 2009.
- Ramasamy K., Narayan S.K., Chanolean S. et al. Severe phenytoin toxicity in a CYP2C9*3*3 homozygous mutant from India. *Neurol India* 55:408-9. 2007.
- Rettie A.E., Wienkers L.C., Gonzalez F.J. et al. Impaired (S)-warfarin metabolism catalysed by the R144C allelic variant of CYP2C9. *Pharmacogenetics*. 4:39-42. 1994.
- Rosemary J., Adithan C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. *Curr Clin Pharmacol* 2:93-109. 2007.
- Rosemary J., Surendiran A., Rajan S. et al. Influence of the CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on phenytoin hydroxylation in healthy individuals from south India. *Indian J Med Res* 123:665-70. 2006.
- Saldaña-Cruz A.M., Sánchez-Corona J., Márquez-De Santiago D.A. et al. Farmacogenética y metabolismo de fármacos antiepilépticos: implicación de variantes genéticas en citocromos P450. *Rev Neurol* (Epub ahead of print). 2013.
- Scott S.A. Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics. *Genet Med* 13:987-95. 2010.
- Sim S.C., Ingelman-Sundberg M. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature website: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects. *Hum Genomics* 4:278-81. 2010.
- Soga Y., Nishimura F., Ohtsuka Y. et al. CYP2C polymorphisms, phenytoin metabolism and gingival overgrowth in epileptic subjects. *Life Sci* 74:827-34. 2004.
- Sullivan-Klose T.H., Ghanayem B.I., Bell D.A. et al. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics*. 6:341-9. 1996.
- Vance J.M., Tekin D. Genomic medicine and neurology. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 17:249-67. 2010.
- Watson J.D., Crick F.H.C. The double helix. En: Freifelder D. *The DNA Molecule. Structure and properties*. WH Freeman and Company Ed. San Francisco, CA. pp. 29-31. 1978.
- Xiao Z.S., Goldstein J.A., Xie H.G. et al. Differences in the incidence of the CYP2C19 polymorphism affecting the S-mephénytoin phenotype in Chinese Han and Bai populations and identification of a new rare CYP2C19 mutant allele. *J. Pharmacol Exp Ther* 281:604-9. 1997.
- Yukawa E., Mamiya K. Effect of CYP2C19 genetic polymorphism on pharmacokinetics of phenytoin and phenobarbital in Japanese epileptic patients using Non-linear Mixed Effects Model approach. *J. Clin Pharm Ther*. 2011.

Respuesta inmune a fármacos

José de Jesús Ramírez Vázquez • Rosita Roque Bautista
Leonardo Hernández Hernández • Abel Hernández Chávez

Contenido

- Introducción
- Sistema inmune
- Epidemiología de la hipersensibilidad a fármacos
- Mecanismos de alergia inducida por fármacos
- Reacción alérgica a un medicamento
- Síntomas que producen la hipersensibilidad a fármacos
- Mecanismo general de la reacción alérgica a medicamentos
- Mecanismos efectores en inmunidad mediada por hipersensibilidad a fármacos
- Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos
- Resumen de los tipos de hipersensibilidad

Introducción

Generalidades

Las personas viven en un medio ambiente hostil, cargado de una gran variedad de sustancias y microorganismos patógenos, en donde le sería imposible sobrevivir si no dispusiera de mecanismos capaces de erradicarlos o impedir su crecimiento.

En este sentido, el estudio de la inmunorrespuesta a fármacos es un tema complejo y la constante aparición de nuevos fármacos, con los cambios consiguientes de las pautas terapéuticas, motiva que con su uso aparezcan reacciones adversas imprevisibles, como son las mediadas vía inmunológica o alérgicas. De hecho, en estos momentos la incidencia real de las reacciones adversas a medicamentos es sólo estimable de forma muy aproximada, ya que los medios tanto humanos como técnicos para la monitorización y documentación de estas reacciones no existen en la mayoría de hospitales y centros sanitarios.

Sistema inmune

Hay dos grandes tipos de mecanismos: 1) los que integran la inmunidad natural o inespecífica y 2) la denominada inmunidad adquirida o específica.

El primero se trata de una serie de elementos moleculares (proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva, las colectinas y defensinas, el complemento, interferones y otras citocinas) y celulares (células fagocíticas mononucleares y polimorfonucleares, células agresoras o asesinas naturales) dotados de distintos grados de capacidad microbicida o microbiostático directo o indirecto. Estos mecanismos carecen de capacidad de reconocimiento específico y se hallan siempre presentes dispuestos a actuar, su función no implica un incremento de su eficacia en actuaciones siguientes.

Dicho sistema inmunitario específico consiste en el sistema inmunitario que da lugar a la respuesta inmune de la cual son responsables los linfocitos. Dependiendo de la mediación, producción de anticuerpos y del tipo de célula

que participe en la respuesta inmune, suele ser clasificada en respuestas inmunitarias humorales y mediada por células, las cuales inician cuando se reconocen los antígenos extraños, lo que da como resultado la activación de los linfocitos que reconocen específicamente al antígeno y termina en el desarrollo de mecanismos que median la función fisiológica de la respuesta, es decir, la eliminación del antígeno. Así, la respuesta inmunitaria específica puede dividirse en:

1. Fase de reconocimiento.
2. Fase de activación.
3. Fase efectora.

La función normal del sistema inmunitario es esencial para la salud y su disfunción conduce a múltiples enfermedades (figura 20-1). Esta disfunción o trastornos del sistema inmunitario pueden ser originadas por el déficit en la producción o función de las células inmunitarias (inmunodeficiencias) y, por otro lado, el exceso de actividad de diferentes componentes del sistema inmunitario puede ser nocivo para el organismo.

Los potentes mecanismos efectores de las respuestas inmunes desencadenadas frente a microorganismos patógenos en muchos casos provocan lesiones inflamatorias para el huésped. Es así como en ciertos individuos las respuestas inmunes constituyen el mecanismo primario de la lesión al ir dirigidas contra sustancias medioambientales inocuas (alérgenos). Estas respuestas reciben, en conjunto, el nombre de "reacciones de hipersensibilidad".

Las reacciones por hipersensibilidad a fármacos son responsables de mortalidad, morbilidad y costos extraordinarios.

Epidemiología de la hipersensibilidad a fármacos

Es un tópico complejo y la aparición de nuevos fármacos, con los consiguientes cambios de las pautas terapéuticas, motiva que con su uso aparezcan reacciones adversas imprevisibles como son las mediadas inmunológicas o alérgicas. De hecho, la incidencia real de las reacciones es sólo

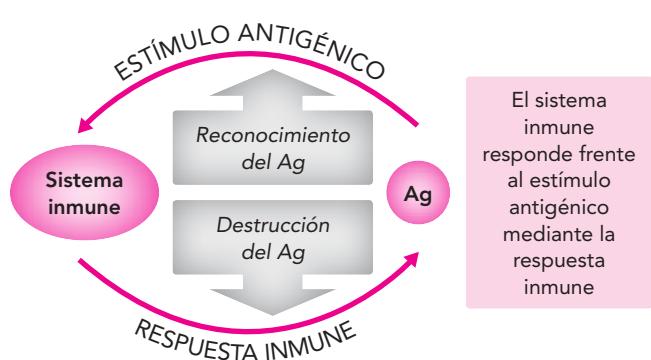


Figura 20-1. Mecanismo de respuesta inmune a un estímulo antigénico.

estimable de forma muy aproximada, ya que los medios tanto humanos como técnicos para la monitorización y documentación de estas reacciones no existen en la mayoría de hospitales y centros sanitarios.

Las reacciones por hipersensibilidad a fármacos son responsables de mortalidad, morbilidad y costos extraordinarios, pero están infraestimadas, pues se estima que sólo entre 6 y 12% de estos eventos son declarados. Sin embargo, hay datos disponibles: en un metaanálisis de Lazarou y colaboradores, realizado en 33 publicaciones seleccionadas en 1998 en pacientes hospitalarios, se presentan reacciones adversas a fármacos en un 15.1% (son graves el 6.7%) y, de estas reacciones adversas, no son reacciones previsibles el 23.8%, entre las cuales se encuentran las reacciones mediadas inmunológicamente (al menos un tercio de ellas).

Puesto que un diagnóstico preciso es poco frecuente, estas reacciones podrían también estar sobreestimadas, se ha reportado una incidencia global de 2.3% del número de reacciones *versus* el número de administraciones. Los montos específicos son de 5.1% para amoxicilina, 3.7% para cotrimazol, 3.3% para ampicilina 2.2% para derivados de sangre, 2.1% para cefalosporina, 2% para eritromicina, 1.8% para penicilina G y 0.4% para gentamicina.

Así, aunque la prevalencia de la alergia a medicamentos en la población es poco conocida, es del todo relevante. Otra situación importante a considerar es la percepción que el paciente puede tener sobre los efectos del medicamento, pues en un estudio 7.89% declaró tener alergia a un fármaco, pero sólo la mitad se practican un estudio alergológico, por lo que la sospecha de padecer una alergia a fármacos es muy frecuente, pero está pobemente estudiada. No obstante, 86.8% de los pacientes evita el uso del medicamento después de una reacción sospechosa.

Mecanismos de alergia inducida por fármacos

Las reacciones adversas por fármacos son comunes y pueden causar serios problemas de salud. Como ya se mencionó, se trata de un problema nada despreciable en pacientes hospitalizados y en quienes requieren cuidados ambulatorios.

Un sistema de clasificación ampliamente usado divide las reacciones de hipersensibilidad en dos tipos: 1) tipo A, en el cual las reacciones son comunes (80%) y son causadas por las propiedades farmacológicas o tóxicas del fármaco; dichas reacciones son predecibles y pueden ocurrir en cualquier persona. 2) Tipo B, no son comunes y resultan impredecibles, suceden sólo en personas con cierta predisposición. Las alergias por droga son reacciones de tipo B y están mediadas por el sistema inmune adaptativo.

En la práctica a menudo es difícil diferenciar entre reacciones mediadas inmunes y no inmunes. Ya que los signos y síntomas clínicos de la mayoría de las reacciones inmunológicas son observadas en una fase observable y no en

una de sensibilización precedente, el dogma ha sido que las reacciones alérgicas a fármacos son sólo observables en la reexposición o tras una exposición de larga duración (de al menos tres días) al fármaco. Aunque datos más recientes muestran que un contacto previo con el fármaco causante no es un prerequisito para una hipersensibilidad inmune mediada por fármacos.

Tales hallazgos indican que el paradigma debe cambiar y que la alergia por fármacos debe ser explicada por reactividad cruzada entre la droga involucrada y otros xenobióticos a los que el paciente afectado de seguro se expuso de antemano.

Sensibilización de linfocitos T

La sensibilización involucra la estimulación y expansión primaria del fármaco específico y linfocitos T, esto debe afectar a los linfocitos T solamente o a ambos linfocitos T y B, con la consecuente formación de anticuerpos fármaco específico, mayoritariamente IgE.

Los fármacos son muy pequeños para provocar una respuesta inmune, de modo que para ser inmunogénicos, se piensa que actúan como haptenos o prohaptenos. Los haptenos son moléculas clínicamente reactivas, son moléculas pequeñas (por lo general 1000 D) que se unen de manera covalente a grandes moléculas proteicas o péptidos. Los prohaptenos son fármacos inertes que experimentan metabolismo (biorreactivación) y se convierten en metabolitos reactivos (haptenos), los cuales luego pueden unirse de manera covalente a proteínas. La sensibilización de los linfocitos T sucede cuando tales complejos fármaco-proteína son llevados por células presentadoras de antígenos (CPA) y transportado al tejido de drenaje linfoide local, donde son procesados y presentados por moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Ahí, los linfocitos T con la apropiada especificidad para reconocer estos complejos son inducidos a proliferar y a propagarse como linfocitos T activados (figura 20-2).

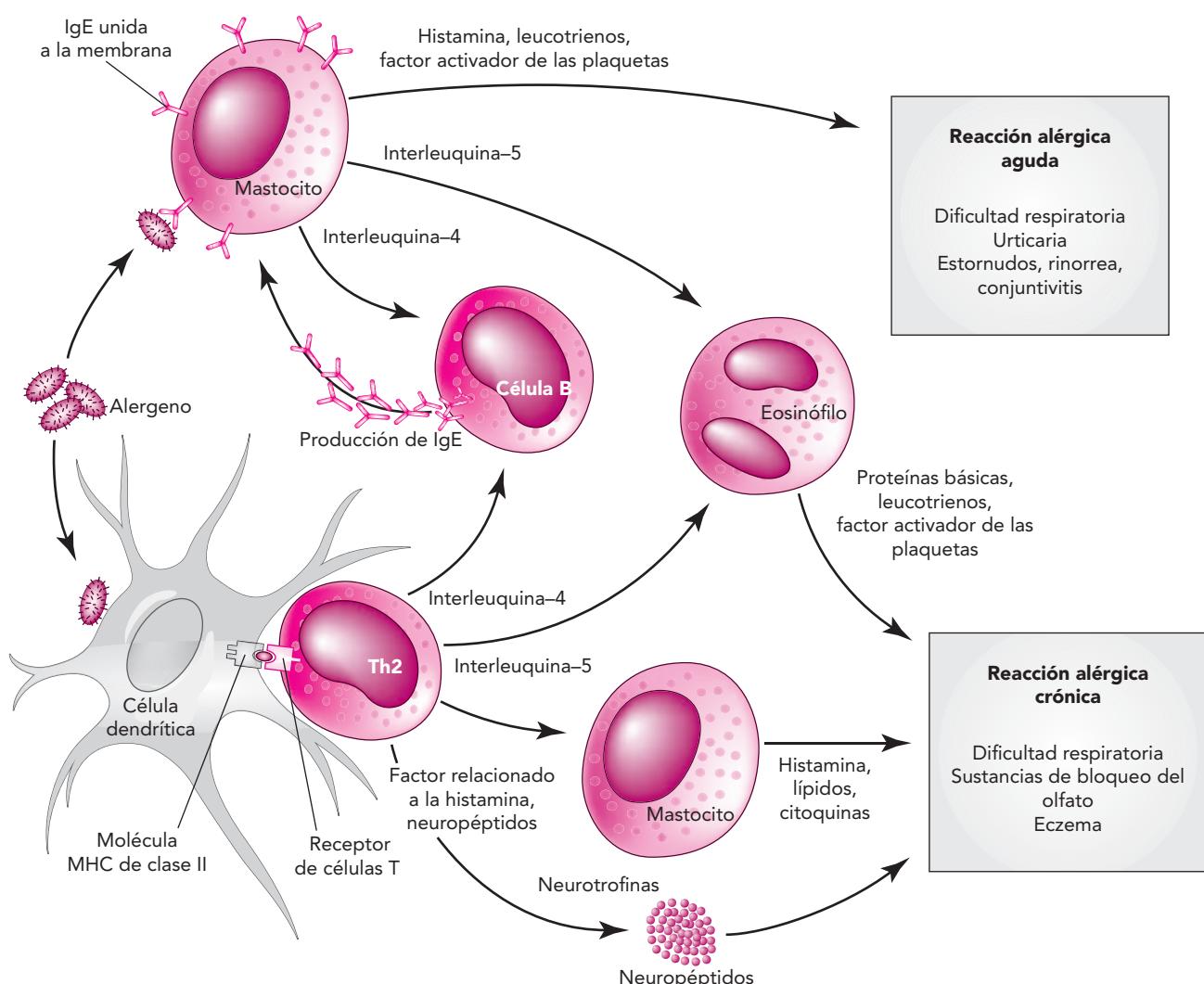


Figura 20-2. Respuesta inmune de tipo celular y humoral y su relación con las reacciones alérgicas agudas y crónicas.

La progenie de células derivadas de la exposición a tales antígenos pueden dividirse en linfocitos T efectores (TEff) o cooperadores de corta vida y linfocitos T de memoria (TEM) y un subgrupo de estos últimos, linfocitos T de memoria central (TCM), los cuales son de larga vida. Ese subgrupo de células T presentan distintas propiedades derivadas de los propios tejidos. Los linfocitos T sencillos y la TCM migran hacia los ganglios linfáticos, en tanto que los linfocitos T efectores pueden interactuar con ligandos de tejidos específicos. Se supone que los TEff y TEM migran hacia el lugar donde se originan los transportadores de haptenos del compuesto.

Sensibilización de anticuerpos

Los complejos de transportadores de haptenos deben ser antígenicos para ambas células, los linfocitos T y las células B. En presencia de los linfocitos T cooperadores de tipo 2 (T_{H2}) y con fármacos específicos, las células B deben proliferar y diferenciarse dentro de las células plasmáticas. Luego son producidos los anticuerpos específicos de fármacos de diferentes isotipos. En el medio de citocinas (interleucina [IL] 4, IL-5, IL-10) producidas por linfocitos T_{H2} , ocurre un cambio para la producción de IgE (figura 20-2). En un ambiente predominantemente de citocinas producidas por linfocitos cooperadores del tipo 1 (T_{H1}) se favorece la producción de IgG e IgM.

Reactividad cruzada

En adición al fármaco y al péptido transportador de metabolito del fármaco, los antígenos de otros fármacos de estructura química similares podrían provocar reactividad cruzada, e inducir sensibilizaciones que pueden manifestarse como una alergia.

La existencia de dicha reactividad-cruzada está soportada por varios reportes. En 17 (68%) de 25 pacientes con anafilaxis inducida con cetuximab, se encontraron anticuerpos IgE en muestras de pretratamiento. Los anticuerpos mostraron ser específicos para galactosa- α -1,3-galactosa, la cual está presente en la porción del fragmento unión-antígeno de la cadena pesada del cetuximab y es también muy similar a las sustancias en el sistema ABO de los grupos sanguíneos. Además, los pacientes expuestos a folcodine mostraron desarrollo de anticuerpos IgE en contra de folcodine, morfina y suxametonio que se asociaron con alergia de agentes bloqueadores neuromusculares. La mitad de los pacientes en ese estudio resultaron con ambas, hipersensibilidad clínica y prueba cutánea positiva al medio de contraste yodado y se encontraron reactivos en una primera exposición al medio de contraste, sin haber tenido contacto previo con éste. Asimismo, las comidas y los cosméticos se han descrito causantes de reactividad cruzada con ciertos medicamentos.

Reacción alérgica a un medicamento

Una reacción alérgica a un medicamento se produce cuando el sistema inmunológico de una persona reconoce a un determinado medicamento como alergeno y produce una reacción específica contra esta sustancia. En la mayoría de los casos se trata de una reacción semejante a la que se produce contra el polen, ácaros del polvo, hongos, epitelios de animales o los alimentos, es decir, el organismo fabrica una sustancia, la inmunoglóbulina E, que se une al medicamento y a través de una respuesta inmunológica desencadena una cascada de mediadores que provocan los síntomas; en otros casos se trata de una reacción celular y hay ciertas situaciones en la que se desconoce a detalle el mecanismo causal.

Causas

Ante la presencia de agentes extraños dentro de su organismo, el cuerpo humano produce una respuesta de defensa que busca recobrar su estado de bienestar, pero que en ocasiones llega a ser patológico y mortal, es por eso que los investigadores han tratado de controlar la respuesta inmunológica a fin de que permita restablecer el equilibrio perdido.

Síntomas que producen la hipersensibilidad a fármacos

Los síntomas más frecuentes en las reacciones de hipersensibilidad por fármacos son los que ocurren en la piel (cutáneos), por lo general erupciones, exantemas (enrojecimiento), urticaria con jabones, angioedema (inflamación), pero también pueden producirse síntomas respiratorios, digestivos o de otro tipo.

El cuadro más grave es la **anafilaxia**, que suele comenzar durante los primeros 30 minutos tras la toma del medicamento, con síntomas progresivamente graves desde picor, urticaria, angioedema, dificultad respiratoria, asma grave, hipotensión e incluso mareo y pérdida de conciencia (choque). Este cuadro necesita tratamiento urgente e inmediato, ya que puede poner en peligro la vida del paciente.

Mecanismo general de la reacción alérgica a medicamentos

Como lo muestra la figura 20-3, este proceso consta de dos fases.

En la **fase de sensibilización** el medicamento se une a la proteína transportadora, con lo que se genera un antígeno completo y se origina la producción de IgE dirigida contra el fármaco. Se libera al torrente circulatorio y se fija en la superficie de basófilos y mastocitos.

En la **fase de reacción** el organismo entra de nuevo en contacto con el fármaco; reacciona con la IgE producida que está en la superficie de los mastocitos. Ello da lugar a

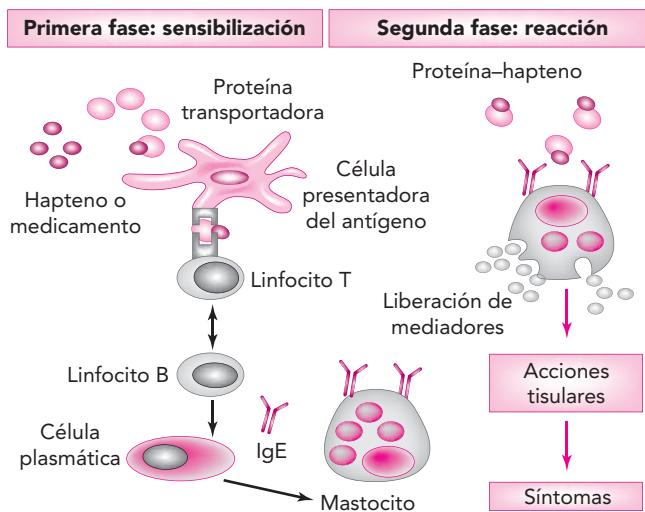


Figura 20-3. Mecanismo de reacción alérgica a medicamentos.

la liberación de histamina y otros mediadores, entonces las sustancias liberadas desencadenan los síntomas propios de una reacción alérgica.

Mecanismos efectores en inmunidad mediada por hipersensibilidad a fármacos

Después de una sensibilización causada por fármacos, una segunda exposición, en la fase de reacción, causa el ingreso de células T y anticuerpos a una reacción que podría corresponder a cualquier tipo de las reacciones immunológicas (I al IV en la clasificación de Gell y Coombs). La mayoría de las reacciones alérgicas observadas son del tipo I o IV; las reacciones tipo II y III se encuentran sólo de manera poco frecuente.

Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos

Tipo I

La reacción de hipersensibilidad en la que interviene la inmunoglobulina E (IgE) sucede poco después de la administración de fármacos, biológicos y agentes que, de acuerdo con sus características moleculares, provee una respuesta inmunológica inmediata. Las manifestaciones más significativas son urticaria, prurito, edema laríngeo o colapso cardiovascular (choque anafiláctico), los cuales pueden aparecer minutos u horas después de la exposición al fármaco agresor. Los antibióticos, sobre todo la penicilina, son el mayor exponente de este tipo de reacción, aunque también la pueden provocar la vancomicina, las quinolonas y la tri-

metoprima; existen otros fármacos que pueden dar lugar a este tipo de reacción, como insulina, enzimas (estreptoquinas y quimopapaína), antisueros heterólogos (antitoxinas, globulinas antilinfocitos, etc.), anticuerpos monoclonales, protaminas y heparinas de bajo y alto peso molecular.

En un inicio se produce la entrada del Ag por piel o mucosas del árbol respiratorio, o tracto gastrointestinal. Son captados por las células presentadoras de Ag que estimulan a los linfocitos Th2 a secretar un patrón de citocinas que, a la vez, estimulan a linfocitos B para producir IgE específica; ésta se fija a receptores de mastocitos y basófilos. En esta primera etapa se produce la sensibilización al alérgeno; cuando se halla nuevamente expuesta al Ag se produce la unión del mismo a la IgE específica fijada a la membrana de dichas células y conduce a la degranulación.

Todo ello da lugar a la liberación de mediadores vasodilatadores e inflamatorios (histamina, factores quimiotácticos, leucotrienos, factor activador de plaquetas) que causan vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, hipersecreción glandular, espasmo del músculo liso e infiltración tisular de eosinófilos y otras células inflamatorias, responsables de la sintomatología. Estas reacciones tempranas se acompañan entre las 2 a 4 horas de una reacción de fase tardía que se produce después del contacto con el Ag, con infiltración de células inflamatorias.

Inmunoglobulina E (IgE)

Las inmunoglobulinas son los productos de las células B diferenciadas y constituyen el componente humorral de la reacción inmunitaria. Sus funciones básicas son la unión específica al antígeno y la inactivación o eliminación de toxinas, microbios, parásitos u otras sustancias nocivas para el organismo. Todas las inmunoglobulinas tienen una estructura básica de dos cadenas pesadas y dos ligeras. El isotipo de la inmunoglobulina se determina por el tipo de cadena pesada presente. Existen cinco isotipos G, M, A, D y E.

La IgE fue la última inmunoglobulina descubierta (1967); es el isotipo de inmunoglobulina que contiene la cadena pesada (ϵ). Su concentración sérica y su vida media son las más bajas de todas las inmunoglobulinas, normalmente presente en el plasma en una concentración menor a 1 mg/ml.

Activación de los mastocitos y basófilos

En respuesta al fármaco, el sistema inmune produce IgE. Se fija a la superficie de mastocitos y basófilos a través de receptores de alta afinidad (FceRI) presentes en células de su membrana. Esta unión (IgE-FceRI) no induce señales al interior de la célula. Para que ocurra la reacción de hipersensibilidad debe unirse el antígeno multivalente a la IgE de la superficie de los mastocitos y basófilos.

La agregación de los receptores provoca la activación celular y éstas, a su vez, liberación de mediadores farmaco-

lógicos al espacio extracelular, lo cual da lugar a la sintomatología alérgica característica.

Tipo II

Es una reacción citotóxica dirigida contra la membrana de las células sanguíneas circulantes; está mediada por inmunglobulinas IgG e IgM. Las reacciones por citotoxicidad son los episodios de mayor riesgo e incluso pueden poner en riesgo la vida del paciente. Su mecanismo principal es la adsorción de anticuerpos específicos del fármaco sobre las células del propio individuo o la supresión de la autotolerancia. Los tres mecanismos de lesión mediada por Ac son:

- Citotoxicidad dependiente de Ac.
- Reacciones dependientes del complemento.
- Reacción de hipersensibilidad antirreceptor.

Citotoxicidad dependiente de anticuerpos

No implica la fijación del complemento sino que exige la cooperación de leucocitos (monocitos, neutrófilos, eosinófilos y células *natural killers* [NK]); estas células se unen por sus receptores para la Fc de la IgG que se halla fijada en la célula diana y producen la lisis celular sin fagocitosis.

Reacciones dependientes del complemento

Llega a producir lisis directa cuando el Ac IgM o IgG reacciona con el Ag presente en la superficie celular y activa al complemento, o bien, las células se hacen sensibles a ser fagocitadas por la fijación del Ac o del fragmento C3 a la superficie celular. Muchos medicamentos inducen este tipo de hipersensibilidad, provocando Ac dirigidos contra receptores o en la superficie de las plaquetas.

Reacción de hipersensibilidad antirreceptor

Los Ac son dirigidos contra los receptores de la superficie celular y pueden alterar o modificar su función. Cabe destacar que este tipo de hipersensibilidad se halla implicado en la patogenia de numerosas enfermedades autoinmunitarias, donde los Ac son dirigidos contra Ag propios atacando o destruyendo diferentes tejidos.

Tipo III

Las reacciones de tipo III son mediadas por complejos antígeno-anticuerpos que afectan las superficies corporales. Esas reacciones son poco frecuentes y suelen presentarse en el contexto de altas dosis y administración prolongada, en forma similar a las reacciones de tipo II. A menudo son provocadas por medicamentos con bajo peso molecular, entre los cuales se incluyen penicilina, sulfonamidas, tiuracilos y fenitoínas.

En las reacciones de tipo III, la droga actúa como un antígeno soluble uniéndose a una IgG droga-específica, formando pequeños inmunocomplejos que precipitan en varios tejidos incluyendo vasos sanguíneos, articulaciones y glomérulos renales. Esos inmunocomplejos unen a los receptores IgG-Fc de las células inflamatorias y activan el complemento comenzando la respuesta inflamatoria. La reexposición a dosis similares o mayores de la misma droga puede causar una más rápida y severa recurrencia. Los signos o síntomas toman una o más semanas en desarrollarse después de la exposición a la droga, ya que son necesarias cantidades significativas de anticuerpo para generar síntomas relacionados con los complejos antígeno-anticuerpos.

Tipo IV

Se refiere a las reacciones que se inician 12 horas después del contacto con el agente agresor, lo que provoca una reacción con participación celular exclusiva. El mecanismo principal es por la cantidad de vehículos activos, aditivos o lípidos que contienen los medicamentos o por el mismo fármaco.

La reacción de hipersensibilidad tipo IV se caracteriza por la llegada al foco inflamatorio de un gran número de células no específicas de antígeno con predominio de los fagocitos mononucleares. El desarrollo de una reacción de hipersensibilidad retardada requiere un periodo de sensibilización de 1 a 2 semanas tras el primer contacto con el antígeno. Durante este periodo los linfocitos Th1 son activados por el antígeno presentado junto con las moléculas de clase II del MHC en una célula presentadora de antígeno y se expanden clonalmente. Tras un segundo contacto con el antígeno inicia la fase efectora de la respuesta.

En general requiere unas 24 horas para que la reacción sea evidente y el máximo se produce entre 48 y 72 horas. Al cabo de unas horas de la inyección del antígeno, alrededor de las venas poscapilares se acumulan los neutrófilos. Al cabo de 12 horas el lugar de inyección del antígeno aparece infiltrado por linfocitos T y monocitos con una distribución perivascular. Las células endoteliales se hinchan y dejan pasar macromoléculas del plasma. El fibrinógeno presente en el espacio intersticial se deposita en forma de fibrina y junto con los monocitos y linfocitos T extravasados causan la hinchazón y endurecimiento del tejido (granuloma).

Las células que actúan como presentadoras de antígeno son células de Langerhans, macrófagos y células endoteliales. En la hipersensibilidad retardada, al contrario de lo que sucede en la hipersensibilidad inmediata, intervienen las citocinas segregadas por los linfocitos Th1.

La IL-2, actuando de forma autocrina, aumenta la población de células Th1. Además, se produce IFN- γ que actúa sobre los fagocitos mononucleares activándolos y atrayéndolos al lugar de la inflamación. La IL-3 y el GM-CSF pueden inducir a nivel local una proliferación de los macrófagos. Además, los macrófagos activados producen a su vez M-CSF,

GM-CSF y TGF- β que estimulan de forma autocrina su propia proliferación. Sobre las células endoteliales vasculares actúan el IFN- γ y la linfotoxina, así como el TNF- α y la IL-1, ambas producidas por macrófagos, induciendo una serie de modificaciones que facilitan la salida del lecho vascular de los neutrófilos y monocitos.

La hipersensibilidad alérgica en ausencia de exposición anterior a fármacos

Los mecanismos efectores tipo IV no han sido dilucidados pero deben explicarse mediante el concepto hapteno/prohapteno y las interacciones farmacológicas de los fármacos con los receptores, concepto (p-i).

Concepto hapteno/prohapteno. Los fármacos y sus metabolitos son químicamente reactivos y capaces de unirse covalentemente a las proteínas; estos complejos transportadores de haptenos son procesados y presentados como un complejo peptídico-hapteno estable en las moléculas del CMH en las CPA en los ganglios linfáticos y en las CPA residentes en los tejidos (figura 20-4), las cuales son capaces de reestimular células T en la reexposición a fármacos. Los compuestos de transportadores de fármacos son reconocidos por el efecto de células T (TEff y TEM) en los tejidos involucrados o por las TCM en el correspondiente drenaje de los ganglios linfáticos. Mientras que la estimulación de linfocitos T efectores (TEff y TEM) mediante fármacos y derivados presentados en CPA resulta en inflamación mediada por células T, la reestimulación de TCM en el drenaje de los ganglios linfáticos se manifiesta con un crecimiento local de ganglios linfáticos. Tales eventos están bien documentados por dermatitis de contacto y son también vistos en algunas reacciones de hipersensibilidad sistémica severa.

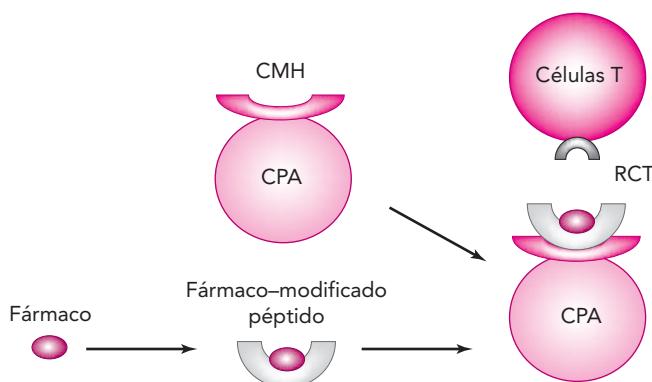


Figura 20-4. Compuestos específicos de células T de transportadores de fármacos (concepto hapteno/prohapteno). Fármaco/fármaco compuestos transportadores de metabolitos son presentados a células presentadoras de antígeno (CPA), donde los linfocitos T con apropiados receptores de células T (RCT) los reconocen. CMH, complejo principal de histocompatibilidad.

Aunque, el concepto hapteno/prohapteno no explica las reacciones alérgicas inducidas mediante una aplicación sistemática de fármacos. Los efectores de células T (TEff y TEM) se piensa que migran al lugar donde los compuestos transportadores de haptenos o prohaptenos son originados durante la sensibilización primaria y los derivados de fármacos son presentados predominantemente en el lugar donde son aplicados (fármacos haptenos) o metabolizados (fármacos prohaptenos). Así que el tracto gastrointestinal (fármacos orales tipo-hapteno) o en el hígado (fármacos tipo-prohapteno) se esperaría fueran los órganos blanco para la alergia mediadas por células T. La inmunidad mediada por fármacos como la gastroenteritis mediada por fármacos o la hepatitis nunca son eventos raros, pero ocurren con mucha menos frecuencia que lo predicho por el concepto hapteno/prohapteno; esto se explica mediante mecanismos de tolerancia hepática, sugiriendo que la presentación de antígenos intrahepáticos induce tolerancia de células-T en lugar de sensibilización.

Concepto p-i. Investigaciones de clones de linfocitos T específicos (CCT) de pacientes alérgicos a fármacos revelaron reactividad en contra del fármaco causal en su forma nativa sin estar procesados o unidos a moléculas transportadoras. La reactividad completa de las CCT fue observada en minutos sólo en presencia tanto del fármaco inerte y el CPA con el apropiado CMH. La evaluación combinada de la reactividad inmunológica CCT de fármaco específico y los mecanismos de “reconocimiento” de fármacos permitió el desarrollo del concepto p-i (figura 20-5). La transfección de los receptores de linfocitos T (TCR) con diferentes antígenos dentro del ratón, las células de hibridoma han probado que la estimulación de estos linfocitos T es dependiente en particular del TCR. Sin embargo, el mecanismo exacto de esta activación por fármacos dependiente de TCR en los linfocitos T no ha sido dilucidado.

Dichos hallazgos muestran escasamente aun una mala reactividad nativa, los fármacos son capaces de transmitir

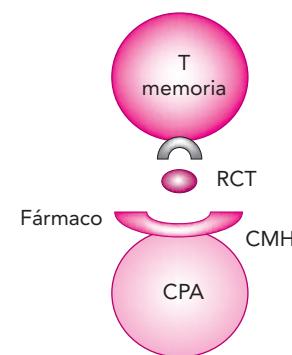


Figura 20-5. Estimulación de células T específicas por un fármaco nativo (el concepto de interacciones farmacológicas de fármacos con receptores inmunes).

una señal estimuladora vía TRC, la cual activa los linfocitos T y resulta en proliferación, producción de citocinas y citotoxicidad.

Los linfocitos T de memoria (TEM) con cierta sensibilización debe ser estimulada por una interacción de un fármaco nativo con el TCR, suplementado a través de la interacción con una molécula del apropiado complejo principal de histocompatibilidad (CMH).

En contraste con los antígenos proteicos clásicos, los fármacos no están confinados y concentrados en los ganglios y tejidos linfáticos, sino que se encuentran distribuidos de manera sistémica en el organismo. La mayoría de los fármacos ejercen sus efectos en tejidos y órganos dentro de los cuales se difunden o son transportados por la circulación. De este modo, si se alcanza una suficiente concentración del fármaco en los tejidos *in vivo*, los fármacos no sólo consumirían la actividad propuesta (bloquear un receptor o actividad enzimática) sino también podrían interactuar con el sistema inmune adaptativo, en particular con los linfocitos T y con el alto polimorfismo de los TCR. Los linfocitos T de memoria tienen un muy bajo umbral para la reactivación de los linfocitos T, por lo cual se supone, aunque no se ha probado, que los linfocitos T preferentemente reactivados por los fármacos nativos son previamente péptido-cebados en la memoria de las células. Si hay mucha reactividad cruzada, las células están presentes, la reacción debe ocurrir con rapidez (en horas o días), aun en el primer encuentro con el fármaco. Si en potencia el fármaco es reactivo, los linfocitos T están presentes en baja densidad, los contactos previos o contactos prolongados deben ser imprescindibles para empujar la reactividad de los linfocitos T necesaria para detectar la reacción clínicamente.

De acuerdo con el concepto p-i, los linfocitos T deben poseer tres propiedades: primero, deben expresar un TCR que pueda unirse al fármaco e inducir una señal estimuladora. Segundo, deben tener un bajo umbral para la activación, lo cual les permite reaccionar a una señal "menor", tal como la unión del fármaco a su TCR; los linfocitos T con experiencia de memoria antigenica (TEM) deben tener estas propiedades. Tercero, una interacción adicional de los TRC con las moléculas de CMH en los CPA debe suceder para realzar la respuesta al fármaco, por lo cual, un denso y preciso trabajo de los linfocitos T y los CPA favorecen tal reacción.

Hallazgos recientes indican que estas condiciones se encuentran en la piel y, los linfocitos T efectores de memoria, están altamente concentrados ahí, donde deben actuar como centinelas que son estimulados con rapidez por la penetración de antígeno. Asimismo, la piel también posee una apropiada densidad y actividad de varios tipos de células dendríticas, las cuales actúan como CPA lo que, de acuerdo con el concepto p-i, predestina a este órgano a ser afectado en reacciones de hipersensibilidad. Aunque no han sido dilucidados los mecanismos exactos de las interacciones farmacológicas de los fármacos nativos con TCR, en el futuro será interesante identificar la especificidad péptídica de los TCR involucrados.

Resumen de los tipos de hipersensibilidad

La figura 20-6 muestra de manera esquemática los diferentes tipos de hipersensibilidad.

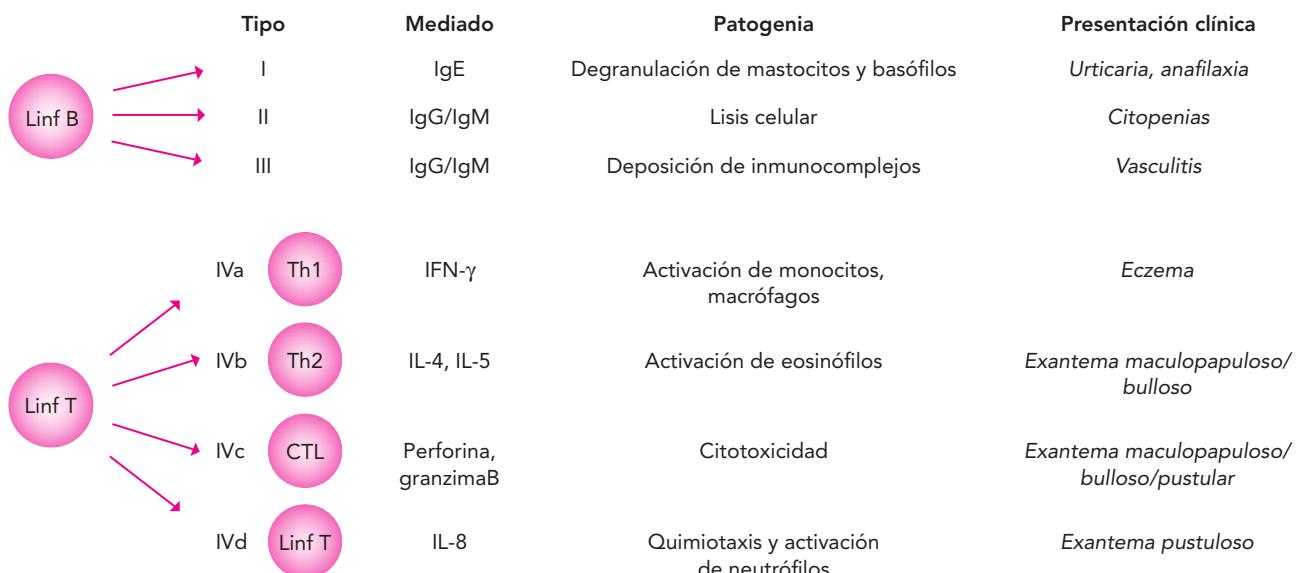


Figura 20-6. Resumen de los tipos de hipersensibilidad.

Bibliografía

- Acevez-Mendoza A.Y. *Inmunología e inmunopatología oral*. Editorial El Manual Moderno. Cap. I: 1-4.e. 2009.
- Bates D.W., Cullen D.J., Laird N. et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA* 274(1):29-34. 1995.
- Benseler V., McCaughan G.W., Schlitt H.J. et al. The liver: a special case in transplantation tolerance. *Semin Liver Dis* 27(2):194-213. 2007.
- Bigby M., Jick S., Jick H. et al. Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 256(24):3358-63. 1986.
- Büdinger L., Hertl M. Immunologic mechanisms in hypersensitivity reactions to metal ions: an overview. *Allergy* 55(2):108-115. 2000.
- Chung C.H., Mirakhur B., Chan E. et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N Engl J Med* 358(11):1109-1117. 2008.
- Classen D.C., Pestotnik S.L., Evans R.S. et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 266(20):2847-51. 1991.
- Croft M. Activation of naïve, memory and effector T-cells. *Curr Opin Immunol* 6(3):431-437. 1994.
- Ebert L.M., Schaerli P., Moser B. Chemokine-mediated control of T cell traffic in lymphoid and peripheral tissues. *Mol Immunol* May 42(7):799-809. Epub 2004. Nov. 23. 2005.
- Giner-Muñoz M.T. Hipersensibilidad a medicamentos. *Pediatr Integral* IX(8):623-641. 2005.
- Gomes E.R., Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 5(4):309-316. 2005.
- Harboe T., Johansson S.G., Florvaag E. et al. Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. *Allergy* 62(12):1445-1450. 2007.
- Knowles S.R., Shapiro L.E., Shear N.H. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 21(6):489-501. 1999.
- Kvedariene V., Martins P., Rouanet L. et al. Diagnosis of iodinated contrast media hypersensitivity: results of a 6-year period. *Clin Exp Allergy*. 36(8):1072-1077. 2006.
- Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 279(15):1200-5. 1998.
- Macy E. Elective penicillin skin testing and amoxicillin challenge: effect on outpatient antibiotics, cost, and clinical outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 102(2):281-5. 1998.
- Mora J.R., von Andrian H.U. T-cell homing specificity and plasticity: new concepts and future challenges. *Trends Immunol* May 27(5):235-243. Epub 2006. Mar. 31. 2006.
- Naisbitt D.J., Gordon S.F., Pirmohamed M. et al. Immunological principles of adverse drug reactions: the initiation and propagation of immune responses elicited by drug treatment. *Drug Saf* 23(6):483-507. 2000.
- Peakman Mark et al. Inmunología básica y clínica. 2a. edición.
- Pichler W.J. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 139(8):683-693. 2003.
- Posadas S.J., Pichler W.J. Delayed drug hypersensitivity reactions: new concepts. *Clin Exp Allergy* 37(7):989-999. 2007.
- Preston S.L., Briceland L.L., Lesar T.S. Accuracy of penicillin allergy reporting. *Am J Hosp Pharm* 51(1):79-84. 1994.
- Rawlins M., Thompson W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies D. (ed.) *Textbook of Adverse Drug Reactions*. 4a. ed. Oxford, England:Oxford University Press 18-45. 1991.
- Riley R.J., Leeder J.S. In vitro analysis of metabolic predisposition to drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Immunol* 99(1):1-6. 1995.
- Rogers P.R., Dubey C., Swain S.L. Qualitative changes accompany memory T cell generation: faster, more effective responses at lower doses of antigen. *J Immunol* 164(5):2338-2346. 2000.
- Schaerli P., Moser B. Chemokines: control of primary and memory T-cell traffic. *Immunol Res* 31(1):57-74. 2005.
- Schmid D.A., Depta J.P., Lüthi M. et al. Transfection of drug specific T-cell receptors into hybridoma cells: tools to monitor drug interaction with T-cell receptors and evaluate cross-reactivity to related compounds. *Mol Pharmacol* Jul;70(1):356-365. Epub 2006. Apr. 14. 2006.
- Schnyder B., Mauri-Hellweg D., Zanni M. et al. Direct, MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human T cell clones. *J Clin Invest* 100(1):136-141. 1997.
- Smith C.C., Bennett P.M., Pearce H.M. et al. Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines. *Br J Clin Pharmacol* 42(4):423-9. 1996.
- Zanni M.P., von Geryer S., Schnyder B. et al. HLA-restricted, processing and metabolism-independent pathway of drug recognition by human T lymphocytes. *J. Clin Invest* 102(8):1591-1598. 1998.

Automedicación

Abel Hernández Chávez • Arieh Roldán Mercado Sesma

Contenido

- Introducción
- Aspectos epidemiológicos y económicos
- Marco legal de la automedicación en México

- Criterios para que un fármaco pueda ser adquirido sin receta
- Proceso de la automedicación
- Aspectos positivos y negativos de la automedicación

Introducción

La automedicación es parte del autocuidado realizado por los seres humanos desde el inicio del uso de medicamentos en la atención de la salud. En el pasado dicha acción se llevaba a cabo a través de cuidados personales, uso de hierbas u otro tipo de terapéuticas con el fin de aliviar síntomas o de curar ciertas patologías. Tal conocimiento empírico se transmitía verbalmente de una generación a otra.

Actualmente la automedicación es un acertijo para el sistema de salud y sus miembros, debido a que su origen y resolución son complejos, al igual que los beneficios y perjuicios que esta práctica diaria genera.

Diversas organizaciones alrededor del mundo intentan posicionar a la automedicación como el primer paso en la atención primaria, sin embargo, el puente entre la seguridad y la presencia de eventos adversos es muy frágil. Con el objetivo de promoverla se han creado programas de educación, lineamientos para definir los fármacos que puedan ser expendidos sin receta y se han publicado los costos económicos de su práctica a los sistemas de salud.

En un sentido amplio, la automedicación implica el consumo de cualquier tipo de medicamento, sin importar su origen (sintético, herbolario u homeopático), pero el

acto de la automedicación abarca todo aquello que afecte la prescripción hecha por un médico, es decir, la adquisición, uso de medicamentos de casa u otro lugar, interrupción o prolongación de un tratamiento o el incremento y disminución de las dosis. Desde esa óptica la automedicación es un problema social practicado por un alto porcentaje de la población cada día, en todo el mundo y a veces incluso con la ayuda de un profesional de la salud.

Así, surgen cuestiones con respuestas parciales: ¿cuál es el origen de la automedicación?, ¿cuán frecuente es su práctica?, ¿quién lo realiza asiduamente?, ¿los beneficios superan los efectos nocivos que pueda producir?, ¿debe ser promovida por el médico o el sistema de salud de un país?, ¿existen estrategias efectivas para evitarla? Infinitas preguntas emergen ante la complejidad de este laberinto de gran debate social.

Definición

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), la automedicación es un componente del autocuidado, el cual es definido como “el propio tratamiento de los signos y síntomas de enfermedad que las personas padecen, ha sido la forma más utilizada para el mantenimiento de la salud”.¹ Es también “el cuidado que los individuos hacen de su propia

salud y bienestar, incluyendo el que hacen a los miembros de su familia y a otros fuera de este ámbito”.² Se considera la primera etapa o nivel de la atención en salud y se estima que resuelve cerca de 80-90% de los problemas de salud.^{2,3} La figura 21-1 muestra en qué consiste el autocuidado.¹

La automedicación es “la selección y uso de medicinas por individuos para tratar a sí mismos síntomas o enfermedades reconocidas”.² Implica además lo que “los pacientes consiguen y utilizan, medicamentos sin participación del médico ni en la prescripción ni en la supervisión del tratamiento, quedando excluidas las toxicomanías y las drogo-dependencias”.^{3,4} Sin embargo, implica “adquirir fármacos sin receta médica, recuperar medicación utilizada anteriormente, conseguir fármacos de círculos sociales cercanos, utilizar medicamentos acumulados en los domicilios, prolongar o interrumpir un tratamiento e incrementar o disminuir las dosis del tratamiento prescrito”.⁵ O simplemente “el consumo de medicamentos, hierbas y remedios caseros por propia iniciativa o por consejo de otra persona, sin consultar al médico”.⁶

Para la Asociación de Fabricantes de Medicamentos de Libre Acceso (AFAMELA) “se aplica a las compras que se hacen de un medicamento, sea éste de receta o de libre acceso de venta sin receta, sin la indicación o receta médica”; sin embargo, dicha asociación distingue la automedicación responsable y la autoprescripción. La primera engloba “el uso racional de los medicamentos de libre acceso autorizados por la Secretaría de Salud para su venta sin receta, para el alivio, tratamiento o prevención de síntomas o problemas comunes de salud” y concluye que su uso debe basarse en “las instrucciones y leyendas de protección que aparecen en sus cajas o etiquetas, incluso aquella que

establece que si las molestias persisten, consulte a su médico”. El segundo término se define como un fármaco que se adquiere libremente, pero que requiere una receta médica. Un ejemplo de automedicación responsable consistiría en la utilización de antihistamínicos en caso de un resfriado común y la autoprescripción ocurriría si el mismo paciente consumiera un corticoide inyectado sin la indicación de un médico.⁷

Definiciones similares son referidas por la Industria Latinoamericana de Automedicación Responsable (ILAR), la cual describe a la automedicación responsable como “el uso de medicamentos especialmente autorizados y etiquetados para el alivio, curación y prevención de síntomas y problemas comunes de salud”. La ILAR distingue, al igual que la AFAMELA, a la autoprescripción como una actividad riesgosa “irresponsable, indiscriminada y desinformada”.⁸

La Asociación Europea de Especialidades Farmacéuticas Publicitarias (AESGP) y la Industria Europea de la Automedicación (ESMI, por sus siglas en inglés), la definen como “la utilización de medicamentos que pueden adquirirse sin prescripción médica”.⁹ Cabe mencionar que las asociaciones ya referidas se promulgan a favor de la automedicación como una práctica segura y efectiva para problemas simples y “autorreconocibles”.

Actualmente definir la automedicación es más complejo, debido a que muchos autores y organizaciones promueven el autocuidado, ergo la automedicación, como una forma de autonomía y respeto del paciente en el proceso de curación y en la relación médico-paciente. Por tanto, en su concepto holístico se define como “la voluntad y la capacidad de las personas-pacientes para participar de manera inteligente y autónoma (es decir, informada) en las decisiones y en la gestión de las actividades preventivas, diagnósticas y terapéuticas que les atañen”.⁸ Sin embargo, las definiciones emitidas no mencionan el riesgo potencial que emana del consumo de un fármaco sin la supervisión de un médico, a pesar de que dichos fármacos sean considerados por los sistemas de salud como “seguros” ni a partir de qué edad o en qué estados mórbidos está contraindicada. Además de que las asociaciones, excepto la OMS, están conformadas por compañías farmacéuticas.

Ante tal complejidad, el camino deja de ser en un sentido, es decir, el de pensar automáticamente en la automedicación como sinónimo de toxicidad, intoxicación, dependencia, irresponsabilidad, falta de educación, etc., sino que la bifurcación presenta tanto beneficios como perjuicios. Y, sin duda, múltiples preguntas acerca de su prescripción (¿deben los médicos promoverla?, ¿son capaces los pacientes de identificar sus límites?).

Antecedentes

El autocuidado tiene sus orígenes con la humanidad, pues las personas siempre han procurado su bienestar con el consumo de plantas medicinales y, en general, con todas

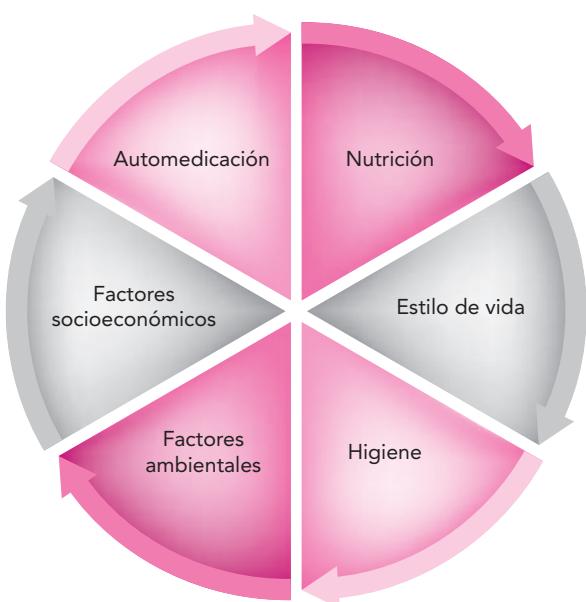


Figura 21-1. Autocuidado.

las acciones encaminadas al mantenimiento de la salud. Por otra parte, la automedicación en un sentido estricto surgió con la comercialización del primer medicamento, pues no fue sino hasta que los fármacos se vendieron y estuvieron al alcance de la gente que empezaron a ser consumidos sin la prescripción médica.

En 1885, se comercializó el primer medicamento, la acetofenidina, un analgésico del cual se derivaría posteriormente el paracetamol. Más tarde, en 1897, se vendería el que quizás es el medicamento que más se utiliza en la automedicación, el ácido acetilsalicílico, mejor conocido como aspirina;^{10,11} sin embargo, la automedicación se practicaba de manera asidua con fármacos que se vendían por charlatanes en puestos ambulantes, los cuales contenían fórmulas maravillosas o extractos capaces de aliviar cualquier enfermedad, incluso a la vista del público. Pero a pesar de este método de comercialización, la pregunta que surge es: ¿la automedicación es inherente al ser humano por su instinto de bienestar propio o, simplemente la gente ha sido víctimas de ingeniosas campañas de venta por parte de la industria farmacéutica?

El consumo de medicamentos siempre ha existido, pero este indiscriminado consumo es producto de la comercialización, la cual desde sus inicios fue promovida como segura y sustentada por la ciencia de aquel tiempo y que persiste hasta hoy. Debido a su efectividad inmediata y a su facilidad en el consumo, las "pastillas mágicas" fueron aceptadas socialmente con tal velocidad que su uso demandó una gran producción. Pero se desconocían por completo los efectos adversos y se adjudicaban los mismos a respuestas idiosincráticas. A pesar de esto su práctica se generalizó en todo el mundo.

Para la ILAR el origen de la automedicación surgió con la fundación de la Proprietary Association of Great Britain y la Nonprescription Drug Manufacturers of Canada, pero la automedicación responsable fue reconocida hasta 1978 en la Conferencia Internacional en Atención Primaria a la Salud, auspiciada por la OMS/OPS y UNICEF, en Almaty, Kazajistán, del 6 al 12 de septiembre, en el punto VII.^{8,12}

En México, a pesar de ser parte de la OMS/OPS no existen documentos que definan o indiquen el inicio de tal práctica. Los antecedentes más importantes relacionados son el cambio de al menos 200 medicamentos con receta a libre venta entre 1994-1998 y el acuerdo de etiquetado con información clara firmado en 2006.¹³⁻¹⁵

Aspectos epidemiológicos y económicos

En México no existen reportes oficiales por parte de la Secretaría de Salud o la COFEPRIS relacionados con este fenómeno social; sin embargo, la AFAMELA reportó que los medicamentos de libre venta representan 18% del total de las ventas de medicamentos.

De los 40 000 medicamentos registrados en 2006 ante la COFEPRIS, cerca de 8 000 se aceptaron para su venta, de los cuales 40% eran medicamentos "sobre el mostrador" u OTC (por sus siglas en inglés "*over the counter*", es decir, "de libre venta").⁷

Los escasos reportes existentes en México son referidos en entrevistas a medios de comunicación, por ejemplo, una encuesta del Hospital General de México describió una aceptación del uso de antibióticos sin receta médica en 2 500 entrevistados.¹⁶

Algunos autores refieren que la automedicación resuelve 80-90% de los problemas de salud simples, como cefalea, infecciones respiratorias altas virales, dolor abdominal, diarrea no bacteriana, entre otros. Las asociaciones que la promueven mencionan que evita un colapso de los sistemas de salud debido a que soluciona problemas cotidianos de salud.⁷⁻⁹

La mayoría de los reportes al respecto son referidos en Reino Unido, los cuales en 1994 reportaron que las ventas de OTC alcanzaron casi los 1 300 millones de libras, lo que equivalió a un tercio del dinero gastado en medicamentos prescritos por médicos generales.¹⁷

Aunque no existen reportes oficiales en México, Pagán y colaboradores atribuyen un incremento en la automedicación a partir del año 2000, debido a un cambio de al menos 200 medicamentos, de ser de prescripción a OTC, en la década de 1990-1999. "Como resultado, el mercado mexicano cuenta con más de 500 diferentes OTC." La lista de medicamentos vendidos sin receta médica es enorme y continúa creciendo. Los problemas de salud en los que son más utilizados coinciden en la mayoría de los reportes, lo cual se muestra en el cuadro 21-1.¹⁷⁻²²

Es preciso señalar que sólo un autor menciona a los complejos multivitamínicos dentro de los OTC. Una gran parte de los medicamentos mencionados tienen un componente médico para su uso, es decir, que la prescripción original fue errónea; por ejemplo, la recomendación de antibióticos en procesos virales, que muchas veces es el resultado de la presión por parte del mismo paciente o

Cuadro 21-1. Síntomas más comunes aliviados por automedicación.

Síntoma/enfermedad	Medicamento
Dolor (incluye cefalea)	Analgésicos (AINES)
Problemas dermatológicos.	Cremas/pomadas con corticoides
Rinofaringitis viral	Antihistamínicos/antibióticos
Tos y dolor faríngeo	Antibióticos, antitusígenos
Síntomas gastrointestinales: reflujo gastroesofágico, dolor epigástrico, dispepsia, distensión, diarrea, etcétera.	Inhibidores H2, IBP, gel de aluminio, inhibidores de la motilidad, etcétera.

algún familiar hacia el médico o también por un diagnóstico incierto con parcial mejora de los síntomas. Tales problemas resueltos por la automedicación originan un conocimiento empírico en la gente que le otorga la pauta para su posterior uso. Aunado a una gran aparición de comerciales televisivos donde se promueve su uso de forma simple.

Marco legal de la automedicación en México

La Ley General de Salud en el artículo 226, fracción IV, clasifica los medicamentos de la siguiente forma:²³

- I. Medicamentos que sólo pueden adquirirse con receta o permiso especial, expedido por la Secretaría de Salud.
- II. Medicamentos que requieren para su adquisición receta médica que deberá retenerse en la farmacia que la surta y ser registrada en los libros de control que al efecto se lleven, de acuerdo con los términos señalados en el capítulo VI de este título. El médico tratante podrá prescribir dos presentaciones del mismo producto como máximo, especificando su contenido. Esta prescripción tendrá vigencia de 30 días a partir de la fecha de elaboración de la misma.
- III. Medicamentos que sólo pueden adquirirse con receta médica que se podrá surtir hasta tres veces, la cual debe sellarse y registrarse cada vez en los libros de control que al efecto se lleven. Esta prescripción se debe retener por el establecimiento que la surta en la tercera ocasión; el médico tratante determinará el número de presentaciones del mismo producto y contenido de las mismas que se puedan adquirir en cada ocasión.
- IV. Se podrá otorgar por prescripción médica, en casos excepcionales, autorización a los pacientes para adquirir anticonvulsivos directamente en los laboratorios correspondientes, cuando se requiera en cantidad superior a la que se pueda surtir en las farmacias.

- V. Medicamentos que para adquirirse requieren receta médica, pero que pueden resurtirse tantas veces como lo indique el médico que prescriba.
- VI. Medicamentos sin receta, autorizados para su venta exclusivamente en farmacias.
- VII. Medicamentos que para adquirirse no requieren receta médica y que pueden expendérse en otros establecimientos que no sean farmacias.

No podrán venderse medicamentos u otros insumos para la salud en puestos semifijos, módulos móviles o ambulantes.

La ley anterior fue publicada originalmente en 1984 y en materia de medicamentos ha sufrido pocos cambios hasta el año 1994; sin embargo, fue hasta el 3 de octubre de 2006 que se firmó el acuerdo para la utilización de Guías de etiquetado para medicamentos de libre venta.

Entre los antecedentes de mayor importancia destaca la reforma aprobada el 25 de agosto de 2010, que prohíbe la venta de antibióticos sin receta, es decir, que pasó de ser un OTC a un medicamento de prescripción.²⁴

En otros países, la clasificación se basa en tres apartados:^{8,9}

- Medicamentos que requieren receta y son controlados en el número a surtir.
- Medicamentos que requieren receta y pueden surtirse indefinidamente.
- Medicamentos “sobre el mostrador” u OTC que no requieren receta médica y son de libre venta.

Estos últimos son los utilizados y recomendados en la automedicación responsable; sin embargo, este marco legal no describe las características que debe cumplir un medicamento para convertirse en OTC, o qué los distingue de los otros descritos, excepto la forma de adquisición.

Criterios para que un fármaco pueda ser adquirido sin receta

Varias autoridades han establecido ciertos parámetros, mismos que se muestran en la figura 21-2, para que un medicamento que requiere receta se transforme en un OTC.



Figura 21-2. Criterios para adquirir un fármaco sin receta.

La eficacia y seguridad deben estar sustentadas en estudios epidemiológicos, ya que a la mayoría de los medicamentos OTC se les cuestiona su efectividad, lo que representa un tema de álgido debate en México sobre los medicamentos genéricos intercambiables y similares, comparados contra los de patente. En México no existe una guía o lineamientos para hacer el cambio de un medicamento de prescripción a uno de libre venta, pues sólo se ha adoptado información emitida por otros países. Tampoco podría decirse que las asociaciones latinoamericanas que la promueven emitan un comunicado con base en el perfil de la población mestiza mexicana, sino que son una copia de las asociaciones europeas.

Proceso de la automedicación

Son diversas las razones que motivan a una persona a automedicarse, desde las psicológicas de autonomía o rechazo del sistema de salud, hasta socioeconómicas y tradicionistas. Sin embargo, el origen para manifestar tal acto no implica una sola causa, sino que es multifactorial. Implica, desde luego, factores que pueden modificarse por el individuo mismo y otros que requieren de la participación social y política.²⁵ Dichas motivaciones se esquematizan en la figura 21-3.

No obstante, las causas referidas más a menudo en los trabajos de investigación de diversos países coinciden en:²⁵⁻²⁹

- Cuestiones económicas.
- Acceso a los sistemas de salud.
- Disponibilidad de tiempo para acudir con el médico.

Basado en estas últimas razones es comprensible que la automedicación es un fenómeno social que ha rebasado a cualquier sistema de salud. En México muchas de estas

condiciones se cumplen para que la automedicación sea una realidad, Pagán y colaboradores concluyeron que la automedicación se practicó más asiduamente en gente con menos años de educación, bajo ingreso y bienes materiales, no afiliados a algún sistema de salud y que habitan en áreas rurales. Todo ello aunado a la falta de farmacéuticos o farmacistas en las farmacias. La ausencia de tales profesionales de la salud se ve sustituida por personal que en incontables ocasiones su nivel académico no sobrepasa el bachillerato o carece de un entrenamiento adecuado, que basa sus consejos o recomendaciones en la experiencia o el uso indiscriminado de los libros de consulta de medicamentos.

Un elemento que participa con una fuerza desproporcionada son los medios de comunicación e información. Su magnitud en la automedicación se hizo patente cuando la salud basada en el uso de medicamentos y no en la prevención, fue utilizada como forma de negocio, sustentada en el consumismo de las masas y arropada por la clase política. A pesar de lo anterior, la doctrina de la prevención, basada en los cambios del estilo de vida y en medidas higiénicas, ha sido cubierta por una nube falaz de medidas "preventivas" que tiene su piedra angular en productos vitamínicos y naturales.

Aspectos positivos y negativos de la automedicación

Evaluar y comparar las ventajas y desventajas de la automedicación requiere de un análisis multidisciplinario,²¹ sostenido por una ética sólida, basada en el decreto de no dañar nunca al paciente y siempre buscar su bienestar. La automedicación puede ser vista desde dos perspectivas antagónicas, como lo muestra la figura 21-4.³ Dichos aspectos han sido evaluados ampliamente e inclinar la balanza hacia un extremo sería minimizar los otros.

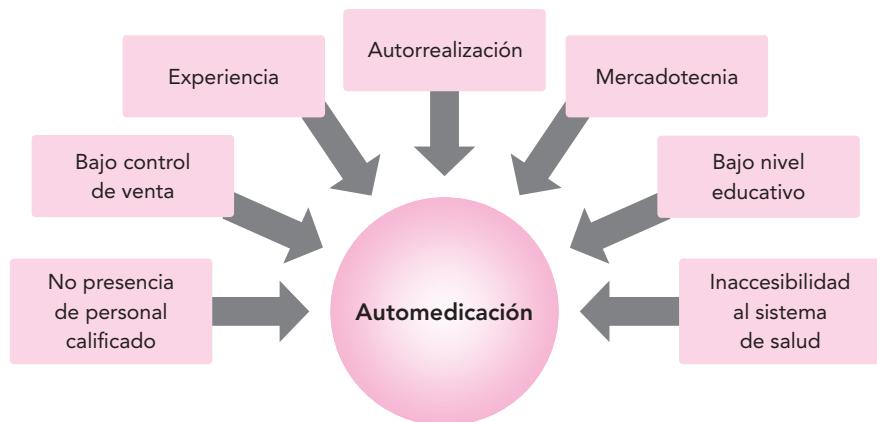


Figura 21-3. Posibles causas de la automedicación.



Figura 21-4. Aspectos de la automedicación.

¿Es posible enseñar la automedicación?

Diversos autores y organizaciones promueven activamente la automedicación y sostienen que puede realizarse de una manera responsable basada en cuatro principios:^{2-4,30,31}

- Información.
- Consejo terapéutico.
- Educación.
- Informar.

Con base en uno de los objetivos, a veces olvidado por los médicos, de describir e informar al paciente sobre la naturaleza de su padecimiento y las características del mismo, así como en las medidas de tratamiento y las opciones disponibles.

Consejo terapéutico

Indicar las limitaciones del uso de medicamentos, los extremos de la enfermedad, gravedad de los síntomas o cuando se requiere alguna otra intervención. Perfil del medicamento OTC, riesgos, dosis, etcétera.

Educación

Debe estar sustentado en los niveles de educación de un país, es decir, el sistema de educación y el acceso que la población tiene, así como la calidad que tiene el mismo. La automedicación es un fenómeno social surgido con el autocuidado desde el inicio de la historia de la humanidad; sin embargo, conceptualizado como tal, desde el uso y distribución masiva de los medicamentos. Basado muchas ocasiones en el consumo y en las diferencias sociales, económicas y educativas existentes en un país.

Ha crecido en gran medida, al grado de que parece una conducta normal; sin embargo, las preguntas continúan sin respuesta: ¿son los fármacos inocuos para permitir su uso indiscriminado?, ¿es posible una automedicación sin riesgo?, ¿qué tan eficaz es un paciente para identificar los signos y síntomas iniciales de una enfermedad o su estado más grave?

Reflexión

Habrá de pasar mucho tiempo para que el asunto, tema o problema de la automedicación tenga una solución eficaz. En México, por ejemplo, es una realidad que se expresa con una amplia anarquía y liberalidad desencadenada por leyes que, aunque parecen específicas para limitar el uso indiscriminado de medicamentos, en la práctica no se cumplen. Pareciera no existir reglamentación adecuada y suficiente para evitar los riesgos que significan, en muchos de los casos intereses comerciales, sólo aunado a la ignorancia e incluso podría pensarse en mala fe (mala práctica médica).

Cuando en México y otras naciones se desarrolle un verdadero sistema de salud organizado, estructurado y con cobertura universal, será factible aspirar a que la población pueda recibir la atención que la Constitución señala. Por desgracia hasta el momento esta meta queda en la frivolidad de los discursos de los políticos y, por tanto, habrá que esperar. En tanto sigan presentes la comercialización, la falsificación, las falsas medicinas, el mercado negro y el clandestinaje, representan el primer obstáculo a vencer.

En contraparte, muy pocos de los llamados países del primer mundo —en donde existe un sistema de salud integral— tienen un elevado porcentaje de automedicación, pues en general su atención médica es de gran calidad y aunado a ello la medicina preventiva juega un papel muy importante para la preservación, restauración y control de las condiciones de salud de la población. Los países de la península escandinava son un ejemplo a seguir, ya que en ellos existe la condicionante mencionada y verdaderamente no se dispensa al público un solo medicamento, por lo que la población tiene a su alcance desde la atención primaria hasta los más altos niveles de calidad en los servicios de salud, tal como lo exige la condición humana. En panorámica, se puede entender esta situación en virtud del sistema socioeconómico prevalente que en grandes pinceladas podría calificarse como socialismo capitalizado.

Hace poco se emitió por el gobierno mexicano el Plan Nacional de Salud 2007-2012, cuyas metas o compromisos no se cumplieron y, en el mejor de los casos, apenas parcialmente, considere algunos ejemplos:

- La esperanza de vida de 77.2 años no se cumplió como meta.
- El número de muertes por enfermedad isquémica cardiaca aumentó de manera significativa: de 55 000 muertes en 2007 a más de 82 000 en 2012.
- La cobertura de vacunación en esquema completo en menores de un año disminuyó de 98 a 95%.
- La tasa de mortalidad materna en general disminuyó muy poco, pero lo grave es que aumentó en las poblaciones de alta marginación.
- La cobertura en camas, médicos y enfermeras continúo prácticamente igual: por debajo del promedio para América Latina y muy por debajo de los países miembros de la OCDE. Todo esto a pesar de los anuncios de la gran infraestructura y la gran inversión en salud.
- El tiempo de espera para recibir atención médica en el primer y segundo nivel de atención aumentó en más de 33 por ciento.
- El gasto público *per cápita* aumentó de 3.3 miles de pesos a 3.4 miles de pesos, por lo que prácticamente es el mismo a pesar del anuncio festivo del gobierno mexicano.
- Se habla de avances en la mortalidad por diarreas, por infecciones respiratorias en niños y en mortalidad por cáncer cérvico-uterino.

Lo anterior no sólo corresponde al Instituto Mexicano del Seguro Social, sino que el Seguro Popular que tanto pondera el gobierno no significa de manera alguna cobertura universal, puesto que el análisis que hace fundar señala que existen problemas muy graves en el manejo de los recursos federales y estatales, donde la opacidad, la discrecionalidad, y el subejercicio de los recursos son escandalosos, tanto en la compra de medicamentos, en el pago de la nómina, en el manejo financiero, rubro en el cual la Auditoría Superior de la Nación señala que en 2010 hubo un daño de 600 millones de pesos a las finanzas públicas.

No se puede afirmar que la credencialización universal haga la ecuación de cobertura universal y a esto pueda agregarse, aunque sea una observación real, ya que sólo se surten 61% de las recetas y según las autoridades, "no se puede enfermar de patologías que implican alto costo su atención como son: insuficiencia renal crónica, artritis reumatoide, enfermedades crónico-degenerativas y patologías psiquiátricas psicotizantes".

En la práctica el Seguro Popular no cumple con sus expectativas, pues en un altísimo porcentaje sus instalaciones de primer contacto están atendidas por graduados en medicina y con cédula profesional, pero con un alto grado de impreparación, con una infraestructura deficiente, heterogénea, dispersa y una geodistribución inequitativa. Ha sido para los gobiernos precedentes una verdadera política del chantaje social.

Referencias

1. www.who.org/autocuidado.html.
2. Baos Vicente V. Estrategias para reducir los riesgos de la automedicación. *Inf Ter Sist Nac Salud* 24:147-152. 2000.
3. Orueta R. Automedicación. *SEMERGEN* 34(3):133-7. 2008.
4. www.wsmi.org Autocuidado y automedicación responsable.
5. Vacas Rodilla E. Automedicación y ancianos. La realidad de un botiquín casero. *Aten Primaria* 9:1-6. 2008.
6. Jovell A.J. Nuevo rol del paciente en el sistema sanitario. *Aten Primaria* 38(3):234-37. 2006.
7. www.afamela.org
8. www.wsmi.org/ilar
9. www.aesgp.be
10. Gutiérrez-Godínez J. Los medicamentos según la legislación mexicana. *Elementos* 71:51-55. 2008.
11. www.bayer.com/en/The-inventor-company.pdfx
12. www.aspirin.com
13. www.paho.org/spanish/dd/pin/alma-ata_declaracion.htm
14. Pagán J.A., Ross S., Yau J. et al. Self-medication and health insurance coverage in Mexico. *Health Policy* 75: 170-77. 2006.
15. González de Cossío M. Nuevas etiquetas de medicamentos para apoyar la automedicación en México. El caso de un analgésico pediátrico. *Salud Pública Mex* 50. supl 4: S453-62. 2008.
16. Reyes M.A. Preocupan a especialistas los elevados índices de automedicación en México. *La jornada*. 23 de julio de 2008.
17. Blenkinsopp A. Patients, society, and the increase in self medication. *BMJ* 312: 629-32. 1996.
18. Téllez L. Estudio de automedicación en una farmacia comunitaria de la ciudad de Toluca. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 40(1):5-11. 2009.
19. Ortiz Aparicio F.M. *Estudio sobre automedicación en población mayor de 18 años del distrito de Sarcoabamba de la ciudad de Cochabamba*. SCEM UMSS 5-10. 2008.
20. www.semegen.es/semegen/microsites/opinion/opinion8/condicionantes.pdf
21. Martín M.T. Problemas relacionados con la automedicación como causa del ingreso hospitalario. *Med clin* (Barc) 118(6):205-210. 2002.
22. Romnes M.K. Preventing adverse drug events in hospital practice: an overview. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 16:1129-35. 2007.
23. Ley General de Salud. Título décimo segundo *Control sanitario de productos y servicios de su importación y su exportación*. Capítulo 4, Medicamentos. Artículo 226.
24. *Diario Oficial de la Federación* 27 de mayo 2010. Artículos 73, fracción XVI, base 2a. de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 3, fracción XVII, 13, inciso A, fracción X, 134 fracción II, 139 fracción VIII, 147, 181, 226 y 227 de la Ley General de Salud; 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 28, 29 y 30 del Reglamento de Insumos para la Salud; 6 y 7 fracción XVI del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud.
25. Leal-Hernández M. Paciente polimedicado: ¿Conoce la posología de la medicación? ¿Afirma tomarla correctamente? *Aten Primaria* 33; 9: 451-56. 2004.

26. Barbero-González A. Demanda de medicamentos de prescripción sin receta médica. *Aten Primaria* 37(2):78-87. 2006.
27. Wirtz V.J., Reich M.R., Leyva-Flores R. *et al.* Medicines in Mexico, 1990-2004: Systematic review of research on access and use. *Salud Pública Mex* 50 suppl 4:S470-S479. 2008.
28. Ras Vidal E. Prescripción médica o automedicación. *Aten Primaria* 36(5):284-89. 2005.
29. Bradley C.P. Patient attitudes to over-the-counter drugs and possible professional responses to self-medication. *Family Practice* 1(15):44-50. 1998.
30. García Milián A.J. Promoción racional de medicamentos: una necesidad de estos tiempos. *Rev Cubana Farm* 31(1):1-4. 2003.
31. Wirtz V.J. Debate sobre la automedicación. *Salud Pública Mex* 51(3):179-180. 2009.

Medicamentos de patente, genéricos intercambiables y similares

Luis Enrique Ledón Pérez • Abel Hernández Chávez

Contenido

- Introducción
- Medicamento de patente o innovador
- Fármacos similares y genéricos intercambiables
- Pruebas de intercambiabilidad
- Diferencias entre genéricos y de patente
- Nomenclatura y comercialización
- Expectativas del desarrollo de medicamentos
- Transición demográfica, epidemiológica y tecnológica
- Escenario actual y futuro

Introducción

Medicamentos de marca, genéricos, similares, genéricos intercambiables... ¿cuáles son las diferencias?, ¿realmente son iguales?, ¿cuál conviene escoger entre la amplia gama que ofrece el mercado? Actualmente existe mucha confusión en la nomenclatura y en esta manera de clasificar a los medicamentos. Para comprender mejor este hecho es importante conocer las definiciones y revisar algunos datos generales del mercado farmacéutico mexicano.

En primer lugar es importante definir algunos conceptos para establecer las diferencias más importantes entre este grupo de fármacos.

Medicamento de patente o innovador

Un producto innovador o de patente es aquel medicamento que resulta de un proceso de investigación, que está protegido por una patente y es fabricado de manera exclusiva por el laboratorio farmacéutico que lo desarrolló. Se denominan por el nombre de la sustancia activa y por un nombre o marca comercial.

Fármacos similares y genéricos intercambiables

Es aquel medicamento con el mismo fármaco o sustancia activa, vía de administración, concentración o potencia que el medicamento innovador, que después de haber pasado pruebas de intercambiabilidad ha demostrado ser igual o equivalente al producto innovador. Se denomina por el nombre de la sustancia activa.

Los medicamentos similares y los genéricos intercambiables no son iguales, sólo los medicamentos genéricos intercambiables han pasado pruebas para demostrar que son intercambiables con el innovador, esto es, que han demostrado que su comportamiento en el cuerpo humano va a ser igual al innovador.

Los medicamentos llamados “similares” (también llamados “no innovadores” o productos copia) no han pasado por ninguna prueba de intercambiabilidad, por lo que aun cuando tengan el mismo principio activo, forma farmacéutica, cantidad de fármaco, etc., la forma de preparación o los aditivos que se usen en su elaboración pueden hacer variar su biodisponibilidad —es decir, su comportamiento

to dentro del organismo—, por lo que los medicamentos “similares” no pueden considerarse intercambiables con el medicamento innovador.

Los denominados medicamentos “similares” se denominan por un nombre comercial, en cambio los genéricos intercambiables llevan en su envase la denominación genérica del principio activo que contienen y además ostentan en el envase el símbolo “GI”.

Pruebas de intercambiabilidad

Las pruebas de intercambiabilidad son aquellas que deben aprobar los medicamentos genéricos intercambiables para demostrar que se comportarán dentro del organismo de la misma manera que el innovador. A fin de demostrar este comportamiento, los medicamentos deben cumplir con diferentes tipos de pruebas, según la naturaleza del medicamento, por ejemplo, el perfil de disolución y la bioequivalencia o biodisponibilidad.

Dichas pruebas se realizan en laboratorios mexicanos de investigación, autorizados por la Secretaría de Salubridad y Asistencia (SSA), a los que se les denomina “terceros autorizados”. Dichos laboratorios deben llevar a cabo las pruebas en sujeción a lo que establece la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, misma que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.

Diferencias entre genéricos y de patente

La principal característica que diferencia a los fármacos genéricos intercambiables de los medicamentos innovadores, o de patente, es que los primeros son más baratos, ya que los medicamentos genéricos intercambiables no han tenido gastos de investigación para el desarrollo de su fórmula, así como tampoco tienen gastos de promoción de marcas comerciales y, por ende, resultan más baratos para el consumidor.

Existe la creencia que los medicamentos genéricos intercambiables son de menor calidad, pero precisamente es con las pruebas de intercambiabilidad o bioequivalencia a que deben someterse estos productos que demuestran ser de la misma calidad y eficacia que los medicamentos innovadores de marca. A partir de agosto de 1999, cuando entró en vigor el Reglamento de Insumos para la Salud, el médico, al emitir la receta debe anotar la denominación genérica de aquellos medicamentos que se encuentran incluidos en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y, si lo desea, podrá indicar la denominación distintiva de su preferencia.

Actualmente, en México se encuentran medicamentos genéricos intercambiables en la mayoría de las farmacias de cadena, además de que cada vez tienen más distribución

en un mayor número de farmacias. El clínico debe instruir a los pacientes para que pregunten si el farmacéutico tiene medicamentos genéricos intercambiables y recordarle que sólo son intercambiables aquellos que tienen el símbolo “GI”.

Nomenclatura y comercialización

La denominación genérica es la denominación común internacional con la que se conoce un principio o sustancia activa, lo que se refiere a la porción fundamental de un medicamento que es la responsable de la acción terapéutica.

El mercado farmacéutico mexicano se encuentra actualmente en el noveno lugar a nivel mundial y en el primer lugar en Latinoamérica, lo que lo ubica como uno de los primeros países en desarrollo para esta industria, tomando en cuenta el volumen de ventas. La diferencia con respecto a Brasil, el segundo mercado latinoamericano es grande, ya que la facturación del sector en México cerró en 2006 en alrededor de 9 300 millones de dólares (mdd [EUA]), contra los cerca de 5 000 mdd del país brasileño. Venezuela es el tercer mercado cuyas ventas ascienden a poco menos de 1 900 mdd, por arriba incluso de Argentina, que genera una facturación anual cercana a los 1 700 mdd, según señalan datos recientes publicados por la Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica (AMIIF) (figura 22-1).

Asimismo, en México se ha observado un crecimiento promedio anual de 13% en los últimos cinco años, que lo ubica como uno de los mercados más atractivos para el negocio farmacéutico. Según los indicadores económicos del INEGI y la Canifarma, la industria farmacéutica aporta en México las siguientes cifras:

- 1.04% del PIB nacional
- 3.00% del PIB manufacturero

Share, mercado privado latinoamericano en medicamentos, 2005

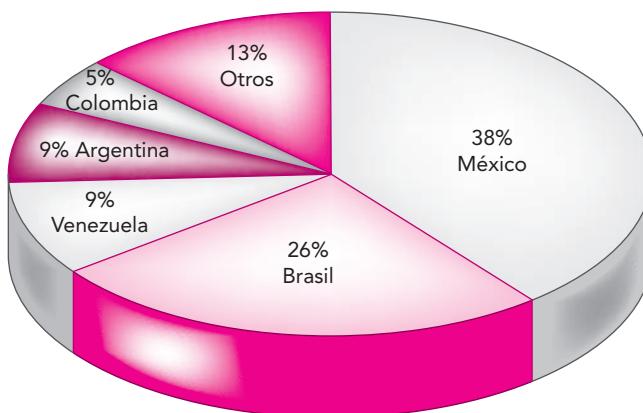


Figura 22-1. Share, mercado privado latinoamericano en medicamentos, 2005. Fuente AMIIF.

- 45 401 empleos directos fijos
- 100 000 empleos indirectos
- 1 288 mdd en importaciones
- 890 mdd en exportaciones

Ahora bien, el mercado farmacéutico mexicano está conformado en esencia por dos grupos bien definidos que operan en forma independiente: el institucional (sector público), cuya demanda comprende primordialmente productos genéricos y de tecnología madura; el privado, caracterizado por el uso de marcas comerciales o medicamentos también llamados “innovadores”.

Además de ello, una parte del mercado privado en el que se comercializan medicamentos genéricos no intercambiables, de bajo precio, se expenden en farmacias exclusivas o a través de botiquines y otros canales informales, por lo que es conocido como mercado de impulso. Adicional a esto, desde hace alrededor de una década, para la industria farmacéutica mundial, México es uno de los 10 principales países para el desarrollo de protocolos de investigación en medicamentos innovadores y es referencia fundamental para los demás países de la región, gracias a características tanto demográficas como epidemiológicas.

Expectativas del desarrollo de medicamentos

Actualmente México muestra cambios poblacionales importantes respecto al comportamiento que había venido presentando; esto se puede observar en datos relevantes como el aumento en la esperanza de vida, que es actualmente de 75.2 años promedio y una tasa de natalidad en disminución de 2.16 hijos por mujer *versus* índices superiores en las décadas pasadas y una población total estimada de 105.9 millones de personas, lo que coloca a México como uno de los países más populoso del Continente Americano.

Tomando en cuenta estos datos, es evidente que las necesidades de atención médica en la población mexicana han cambiado de manera radical, colocando en primeros sitios a la mortalidad por problemas cardiovasculares, cáncer, diabetes mellitus y enfermedades del hígado como las principales causas de muerte a nivel nacional, a diferencia de hace 50 años, cuando las causas principales eran las enfermedades prevenibles por vacunación.

A la luz de las cifras oficiales del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), después de las infecciones de vías respiratorias, la alta frecuencia de las enfermedades crónicas metabólicas cardiovasculares (síndrome metabólico, hipertensión arterial, arterosclerosis, diabetes, obesidad) colocan a estos padecimientos como las principales causas de atención en medicina familiar (figura 22-2).

De modo que las enfermedades infecciosas han sido sustituidas por las no transmisibles (crónicas) como las principales causas de mortalidad y discapacidad; esta tendencia se ha observado en los últimos años y se vislumbra

Causa de consulta medicina familiar en el IMSS

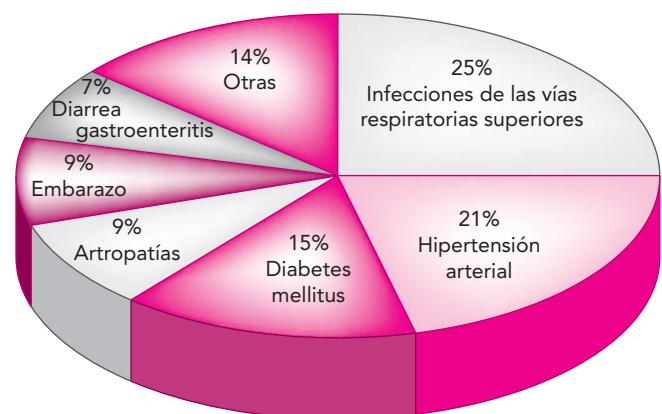


Figura 22-2. Causas de consulta en Medicina familiar en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Fuente IMSS.

que prevalecerá de esta manera, por lo que las instituciones de salud en México han tomado como prioridad estos padecimientos, dentro de su programa de salud en una ardua tarea que demanda crecientes esfuerzos en las campañas de promoción de hábitos de vida saludables, además de medicamentos cada vez más eficaces y seguros, pero también más accesibles.

Transición demográfica, epidemiológica y tecnológica

En conclusión, cabe afirmar que la situación epidemiológica en México tiene un comportamiento característico de las naciones desarrolladas, determinada por una reducción en la proporción de las infecciones de la infancia, sobre todo en las áreas urbanas, con un aumento en la magnitud de las enfermedades crónicas. Esto ha originado que, en muchos casos, sea necesario administrar a un solo individuo medicamentos a largo plazo, con frecuencia de por vida, así como una mayor variedad de medicinas. Esto se explica porque algunas enfermedades suelen presentarse de forma casi simultánea en un mismo paciente (p. ej., es frecuente tratar pacientes con hipertensión, diabetes, dislipidemia, obesidad y cardiopatía isquémica).

El mercado farmacéutico mexicano se encuentra en una fase de cambios importantes, transición que obedece a factores tanto económicos como de salud pública y que buscan regular y dar certeza a todos los involucrados. Para empezar a hacer una descripción del sector conviene mencionar la diferenciación de los productos, partiendo de que los laboratorios se clasifican de conformidad con el estado de propiedad intelectual que guardan los medicamentos que producen:

- Empresas que se especializan en desarrollar, fabricar y vender medicamentos con patente y que son conocidas como empresas innovadoras.

- b) Empresas que fundamentalmente fabrican productos que han perdido la protección de una patente y que son conocidas como de genéricos.
- c. Empresas que participan en ambas actividades.

Los laboratorios extranjeros por lo general son productores de medicamentos de patente y realizan importantes contribuciones a la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos. En el caso de México, existen varios laboratorios extranjeros que participan tanto en el segmento de medicamentos de patente como en el de medicamentos genéricos. Por otro lado, las empresas de capital nacional tienen como actividad principal la fabricación de productos una vez que se ha vencido la patente (genéricos), si bien algunos hacen investigación básica. Este tipo de mercados de "genéricos" existen en varios países de Latinoamérica y tienen un papel fundamental en la estabilización de los precios de los innovadores, ya que constituyen sustitutos muy cercanos, pero con precios mucho menores.

Los medicamentos de patente (también llamados "innovadores") son aquellos que por lo general hacen el "debut" de un nuevo compuesto o presentación de un fármaco, con lo que ofrecen una solución a un padecimiento determinado.

Los precios de los medicamentos innovadores por lo general no se asocian sólo con los costos de producción, sino también con los que incurren para el desarrollo de la tecnología e investigación que requieren para traer un medicamento al mercado. Se estima que, en promedio, por cada medicamento nuevo que sale al mercado hubo 10 000 compuestos más que fueron estudiados y probados, pero que en el proceso quedaron en el camino para que al final sólo uno de ellos salga a la luz. Cada analgésico, antibiótico o jarabe representa años de trabajo, infinidad de pruebas y fracasos millonarios.

La inversión promedio para desarrollar un nuevo remedio alcanza los 800 mdd, además, su desarrollo implica unos 15 años de investigación, de allí el celo puesto en el monopolio de la explotación comercial por un tiempo dado.

El productor propietario de la patente tendrá siempre el incentivo para establecer mayores precios en la medida en que haya pocos sustitutos terapéuticos (lo que implica una baja elasticidad de la demanda) o precios menores, cuando el número de sustitutos sea mayor (alta elasticidad de la demanda). Aun así, los medicamentos nuevos y bajo protección de patente a menudo compiten con otros productos en la misma clase terapéutica y con los más viejos, que a lo largo del tiempo han ganado la confianza y lealtad de médicos y consumidores. Esto aumenta la elasticidad de la demanda y, por tanto, es un determinante importante del nivel de precios.

La mayoría de los medicamentos están protegidos por una patente y no es posible hacerlos similares hasta después de un tiempo establecido en el que se pierde dicha patente, a saber, 20 años desde que inicia la investigación del producto, por lo que a partir de que sale al mercado se pierde la patente después de 5 o 10 años.

Una vez expirados los derechos de patente surgen condiciones normales de competencia como resultado de la manufactura y comercialización de medicamentos genéricos. En este caso, la oferta está constituida por la suma de los costos marginales de los diferentes productores de un medicamento, lo que lleva a fijar los precios en función de la oferta y demanda del mercado que se caracteriza por ser eficiente en el uso de recursos, si el número de productores es grande. Debido a lo anterior, son necesarias tanto la protección de las patentes, como la manufactura y proveeduría de genéricos cuando éstas caducan, a fin de ampliar la elasticidad de la demanda y tener mayor diversidad de sustitutos terapéuticos con menor precio.

Por otra parte, es común que se hagan algunas sutiles modificaciones estructurales a moléculas ya conocidas, muchas veces son simplemente el reflejo de la salida de la protección patentaria de una molécula, comercialmente exitosa, que lleva a las compañías a producir otra molécula parecida que esté protegida por patente y que pueda comercializarse de una manera igual de exitosa. En muchos casos las "nuevas moléculas" no ofrecen ventaja alguna sobre las previas, a excepción de que son "nuevas".

Según lo observado, al momento de salir la versión genérica de un medicamento, las ventas del innovador se desploman en el primer año hasta un 75%. Esta situación representa, desde el punto de vista económico, un golpe fuerte para las empresas, que cuando no tienen moléculas novedosas de reemplazo en el mercado recurren a las modificaciones de la molécula original para ampliar el tiempo de protección de la patente.

Escenario actual y futuro

Previo a 1997 tanto los medicamentos innovadores como la versión genérica eran los únicos existentes en el mercado privado. Mientras que en el sector público existían y aún existen los medicamentos genéricos como tal, esto es, medicamentos que se prescriben con su nombre genérico hacia el interior de las instituciones y así se surten en las farmacias institucionales. Dichos medicamentos genéricos no dependían de normas de calidad estrictas, las instituciones públicas de salud realizaban una serie de pruebas de calidad pero con estándares inferiores, que no demuestran la calidad de los medicamentos, sino la homogeneidad de los lotes de producción, lo que incide en muchas ocasiones en el resultado de la prescripción.

A partir de ese año, con la aparición del Programa Nacional de Genéricos Intercambiables, interviene por primera vez en el mercado farmacéutico mexicano otro tipo de medicamentos: los genéricos, mismos que han demostrado (mediante pruebas de calidad en las que se les compara con el innovador) tener estándares bien definidos de intercambiabilidad. Los objetivos principales de este programa buscan contar con medicamentos de calidad demostrada, a precios menores que los innovadores y los genéricos de

marca. Este programa de genéricos intercambiables ha traído consigo ventajas de otra naturaleza, como la revisión de conceptos terapéuticos y la cultura de calidad en la industria entre otros. Lo anterior ha provocado la atención de numerosos investigadores que se han dado a la tarea de realizar una revisión cuidadosa del cuadro básico de medicamentos, de tal forma que se fomente el uso racional del mismo.

Los "similares" genéricos que no han obtenido la certificación de bioequivalencia son los medicamentos vendidos con mayor frecuencia en México, mismos que representan en la actualidad un 60% del mercado. No obstante, por los requisitos cada vez más exigentes y la creciente presión por la reducción de costos sanitarios, han provocado un desarrollo importante de los medicamentos genéricos intercambiables. Con este proceso se espera que en un futuro a mediano plazo, los similares como tal desaparezcan del mercado y sólo permanezcan dos categorías de fármacos: los productos originales patentados y los genéricos con bioequivalencia probada, los "GI". Los medicamentos que no cumplen con este requisito, continúan creando confusión y descrédito para los GI en el mercado y constituyen una limitación importante al desarrollo de este programa.

Una vez que todos los genéricos del mercado cuenten con pruebas de intercambiabilidad, existirán GI con y sin marca, según la decisión de cada empresa. En este contexto, con la reforma del artículo 376 de la Ley General de Salud, se pretende lograr una participación cada vez mayor de los medicamentos genéricos en el mercado nacional.

Se tiene previsto que una vez puestas en vigor estas modificaciones en la legislación, las empresas farmacéuticas que tengan la capacidad suficiente para demostrar la

bioequivalencia y biodisponibilidad de sus productos, serán quienes logren permanecer en el mercado. Con ello se producirá un nuevo esquema de competencia que revolucionará a la industria farmacéutica mexicana.

Bibliografía

- Diario Oficial de la Federación* 1984. Ley General de Salud. Última reforma DOF 28-05-2012.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. Secretaría de Salud. Décima edición.
- Estévez-Carrizo F. Estudios de bioequivalencias-enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de los medicamentos genéricos. *Rev Med Uruguay* 16:133-143. 2000.
- Bavestrello F.L. Bioequivalencia, ¿debemos exigirla? *Rev Chilena de Infectología* 2006. 2013.
- Sacristán J.A., Badia X., Rovira J. *Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos*. Editores médicos S.A. 1995.
- Salomon A. La industria farmacéutica en México. *Comercio Exterior* 56 (3), 219-231. 2006.
- Plascencia M. *Bol Soc Quim Mex*. 3(1), 30-31. 2009.
- Página de la Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica. AMIIF en www.amiif.org
- Kuri J. El mercado farmacéutico en México, patentes, similares y genéricos. *Mercadotec glob* 14(72-4), 26-38. 2010.
- Página de la COFEPRIS en <http://www.cofepris.gob.mx>
- Entorno demográfico y epidemiológico y otros factores de presión sobre el gasto médico. En <http://www.imss.gob.mx/estadísticas/Documents/20112012/C02.pdf> IMSS. 2011.
- Norma Oficial Mexicana emergente NOM-177-SSA1-1998. Medicamentos genéricos intercambiables. Criterios y requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados. 1998.

Aspectos farmacotoxicológicos de los productos de uso doméstico

Carlos Mata Munguía • Karina Griselda Pérez Rubio
Diana Mercedes Hernández Corona • Apolinar López Uribe

Contenido

- Introducción
- Aspectos farmacotoxicológicos de los compuestos utilizados en la elaboración de los productos de limpieza domésticos

- Toxicidad aguda-crónica
- Recomendaciones
- Etiquetado y pictograma

Introducción

La vida moderna propicia que muchas personas enfrenten un tipo de contaminación desconocida para la mayoría, dado que es muy sutil y, por tanto, difícil de prevenir o evitar: se trata de aquella que se produce en el entorno más inmediato, el hogar, por el uso —muchas veces indiscriminado— de productos químicos. Según los expertos, las sustancias químicas presentes en todo tipo de productos de consumo constituyen la principal fuente de exposición humana total a compuestos.¹

En un informe especial sobre la percepción de los consumidores acerca de los productos químicos, publicado en mayo de 2011, los resultados muestran que más de la mitad de la población de la Unión Europea es incapaz de identificar los productos químicos de uso diario como potencialmente peligrosos y rara vez sigue las instrucciones de seguridad (52 por ciento).²

Al igual que otros tipos de contaminación, supone impactos para la salud de la población, aunque muchas veces los estudios científicos sobre los efectos de la exposición a dosis bajas durante períodos prolongados son escasos y

prácticamente nulos cuando se trata del estudio de los efectos sobre la salud de varios compuestos mezclados (lo que se denomina el efecto “cóctel”).³

Este capítulo aborda de manera sucinta la gran cantidad de sustancias químicas que se encuentran presentes en los productos de uso diario en el hogar.

Definiciones

Sustancia tóxica

Este término define a aquel elemento o compuesto o la mezcla química de ambos que, cuando por cualquier vía de ingreso, ya sea inhalación, ingestión o contacto con la piel o mucosas, causa efectos adversos al organismo, de manera inmediata o mediata temporal o permanente.⁴

Sustancia peligrosa

Aquel elemento o compuesto o la mezcla química de ambos que tiene características de corrosividad, reactividad, inflamabilidad, explosividad, toxicidad o biológico-infecciosas.⁴ Una sustancia química peligrosa presenta alguna o más de estas opciones:⁴

- **Riesgos a la salud.** Pueden generar intoxicación por inhalación, quemaduras, daños en los tejidos vivos (quemaduras), lesiones, enfermedad grave o en casos extremos la muerte cuando se ingiere, inhala o se absorbe a través de la piel. El blanqueador, por ejemplo, es una sustancia muy irritante para las vías respiratorias.
- **Riesgos a la inflamabilidad.** Una sustancia de este tipo presenta facilidad para encenderse y una vez ardiendo tiende a propagar sus llamas. Existen materiales sólidos que presentan esta característica, un ejemplo son las plaquitas de insecticida para mosquitos.
- **Riesgos de reactividad.** Es la capacidad de las sustancias por sí mismas de detonarse, tener una descomposición explosiva o producir un rápido y violento cambio químico. Un ejemplo claro de estas sustancias es la sosa o los destapacaños, que cuando se colocan con agua generan calor y un burbujeo casi instantáneo.

Los cuadros 23-1 y 23-2 muestran los principales compuestos utilizados en la elaboración de los productos de limpieza domésticos y algunas de las características principales de productos comunes de uso diario.^{5,6}

Aspectos farmacotoxicológicos de los compuestos utilizados en la elaboración de los productos de limpieza domésticos

Tensioactivos

Son la base química para los productos de limpieza, consisten en grupos funcionales hidrofóbicos (no polares) e hidrofílicos, que les confieren la capacidad de cambiar las propiedades superficiales del agua,⁷ como es la absorción al mismo tiempo en materiales no polares y polares;⁸ entre sus efectos más importantes se cuentan la humectación, emulsificación y suavidad. La mayoría de los detergentes

son productos que contienen estos agentes, que eliminan la suciedad, el polvo y las manchas de los textiles, las superficies plásticas o metálicas u otros utensilios reutilizables.⁹

Tensioactivos aniónicos

Son compuestos que consisten en una cadena de alquilo hidrófoba y un grupo hidrófilo, cargados negativamente en solución acuosa debido a la presencia de un grupo sulfonato, sulfato, carboxilato o fosfato y es utilizado en detergentes para ropa y la limpieza, agentes para lavar la vajilla, así como productos de cuidado personal.

Sulfatos de alquilo (SA)

Contienen cadenas de alquilo hidrófobas que por lo general contienen de 12 a 18 átomos de carbono y un radical sulfato, el componente hidrofílico se utiliza en los detergentes para ropa, a menudo en combinación con otros tensioactivos aniónicos, además se usan en productos como barras de jabón, jabones líquidos, champús y pastas de dientes, la forma química más utilizada para su preparación es la sal de sodio,³ sin embargo, es un agente que se considera “nocivo si se ingiere” según el Comité Europeo de Agentes Tensioactivos e Intermediarios Orgánicos (CESIO), por lo que es necesario evitar su ingestión.

Sulfatos éteres de alquilo (SEA)

Se utilizan cada vez más en combinación con otros tensioactivos aniónicos y no iónicos, en los jabones de baño líquido, los champús y en agentes para el lavado de vajillas. Además, son ingredientes importantes en productos de limpieza industrial y como auxiliares en algunas etapas del proceso industrial. Los SEA son ésteres de sulfato primarios, cuya fabricación es por la etoxilación con el alcohol correspondiente.⁹ Si se ingieren de forma oral produce una toxicidad aguda, dado que son absorbidos con rapidez en el intestino, tras una administración oral.¹⁰

Cuadro 23-1. Compuestos principales en los productos químicos.

Producto químico	Componentes principales
Amoniaco	Hidróxido sódico
Limpiadores con detergentes	Sales de amonio cuaternario, tensioactivo no iónico
Detergentes	Tensioactivo aniónico, tensioactivo no iónico, tensioactivos anfotéricos, etanol, urea, citrato sódico
Plaguicidas	Piretroides, aerosoles con gases licuados, propano/butano, organofosforado, anticoagulantes
Ambientadores, fragancias	Alcohol etílico y/o isopropílico, perfume
Biocidas	Triclosán, compuestos orgánicos volátiles, PCB
Pinturas, disolventes	Hidrocarburos aromáticos y alifáticos

Cuadro 23-2. Características de los productos químicos del hogar.

Tipo de producto	Sustancia química presente	Propiedades	Manejo y precauciones
Limpiadores para hornos	Amoniaco, hidróxido de sodio	Tóxicos y corrosivos	Utilizar el producto hasta agotarlo
Limpiadores para baño	Ácido oxálico o clorhídrico, hipoclorito de calcio	Irritantes, tóxicos y corrosivos	Utilizar el producto hasta agotarlo. Almacenarlos fuera del alcance de los niños
Productos para destapar cañerías	Hidróxido de sodio, hipoclorito de sodio	Tóxicos y corrosivos	Almacenarlos fuera del alcance de los niños
Ceras para pisos y muebles	Nitrobenceno, destilados del petróleo	Tóxicos e inflamables	Almacenarlos fuera del alcance de los niños
Jabones	Hidróxido de sodio, hipoclorito de sodio	Tóxicos y corrosivos	Utilizar el producto hasta agotarlo
Pinturas de agua	Resinas, pigmentos, ésteres de glicol	Tóxicos	Utilizar el producto hasta agotarlo. Reciclar los residuos

Tensioactivos no iónicos (TANI)

Compuestos que no se ionizan en soluciones acuosas. Los TANI comerciales por lo normal son una mezcla de compuestos homólogos de cadenas alquilo que difieren en el número de átomos de carbono y con mitades hidrofílicas que difieren en el número de unidades epóxicas. Los TANI son ampliamente utilizados en detergentes para ropa y productos para el cuidado personal. La toxicocinética informa que los TANI son absorbidos a través de la piel y la mucosa gastrointestinal, en tanto que son eliminados del cuerpo a través de la orina, las heces y el aire espirado (CO_2).^{11,12}

Amidas de ácidos grasos (AAG)

Se utilizan en champús para el pelo, jabones líquidos, cremas de afeitar y otros productos de cuidado personal. Las amidas alifáticas son fabricadas por la condensación de dietanolamina y el éster metílico de ácidos grasos de cadena larga. Estas alquilamidas son susceptibles a la formación de nitrosaminas, lo que constituye un problema de salud. Las más comerciales son monoetanolamida (MEA), dietanolamida (DEA) o monoisopropanolamida (MIA). Los DEA han reportado efectos tóxicos cutáneos, irritación de ojos y dermatitis alérgica.¹³⁻¹⁷

Tensioactivos catiónicos (TC)

Compuestos con al menos una cadena alquilo hidrófoba y un grupo hidrófilo con carga positiva. Los TC tienen carga positiva en soluciones acuosas; de éstos, las sales cuaternarias de amonio, que suelen derivar de los aceites naturales, se utilizan en productos comerciales, lo que implica mezclas de tensioactivos con diferentes cadenas de alquilo. Los TC se utilizan como ingredientes en productos para el hogar, ablandadores de tejido, acondicionadores, diversos champús y productos para el cabello.¹⁸

Sales de alquiltrimetilamonio

Los cloruros de alquiltrimetilamonio (ATMAC) y, en menor medida, los bromuros de alquiltrimetilamonio (AT-MAB) se utilizan principalmente en los productos cosméticos incluyendo acondicionadores de cabello, colorantes y tintes para el cabello y otros productos para el cuidado personal.^{19,20} Su toxicidad es mayor a la de los tensioactivos aniónicos y no iónicos.

Tensioactivos anfotéricos (TA)

Se conoce así a los tensioactivos con propiedades ácidas y alcalinas. Los TA incluyen dos grupos principales, los derivados de la betaína y las imidazolinas esterificadas con ácidos grasos.²¹ Son utilizados en productos para el cuidado personal, por ejemplo, champús, acondicionadores, jabones líquidos, lociones de limpieza y agentes de limpieza industrial.¹⁸

Betaínas

Se utilizan en productos de cuidado personal, por ejemplo, champús, jabones líquidos y lociones de limpieza. Otras aplicaciones incluyen agentes de limpieza textil y detergentes especiales. Todas las betaínas se caracterizan por tener un nitrógeno cuaternario. En betaínas de alquilo, uno de los grupos metilo se sustituye por una cadena de alquilo lineal (p. ej., N,N,N-trimetilglicina). La biodegradabilidad de las betaínas se acerca al 100%, sin embargo, las hidroxisulfobetaínas no son fácilmente biodegradables (40 y 47%). Los TA son absorbidos en el intestino y se excretan, en parte inalterados, a través de las heces. No se ha detectado tendencia a la acumulación en el organismo de las betaínas,¹⁹ por lo general las betaínas tienen una baja toxicidad aguda.

Derivados de las imidazolinas

Los tensioactivos anfotéricos incluidos en este grupo son alquilamfoacetatos (AAA), alquilamfopropionatos (AAP) y alquiliminopropionatos (AIP). Dichos compuestos se

utilizan en productos como champús, jabones líquidos y geles de ducha. Además, son utilizados en formulaciones de agentes de limpieza domésticos altamente ácidos y alcalinos. De forma general, estos surfactantes se producen por la esterificación de los ácidos grasos con distintas aminas,^{16,22} tienen baja toxicidad tras ser administrados vía oral y son poco irritantes para los ojos, además se ha demostrado que son mutagénicos.²³

Compuestos clorados

El cloro es el más abundante de los halógenos en la litosfera. Formado experimentalmente, el cloro es un gas diatómico, de olor irritante y sofocante. La solubilidad en agua es baja, de alrededor de 4.4 g/L. El cloro es muy reactivo y entra en reacciones de sustitución y adición con sustancias orgánicas e inorgánicas. Es usado en la manufactura de una gran diversidad de productos químicos nocivos para la agricultura. El olor del cloro es pungente e irritante, con un umbral del olor de 0.2-0.4 ppm (0.31).²⁴

El cloro es un irritante de acción directa para los ojos y las vías tracto respiratorias. Las propiedades irritantes y la toxicidad inhalatoria aguda, crónica y de exposición repetida del cloro han sido documentadas en estudios con voluntarios humanos saludables e individuos con hipersensibilidad de vías respiratorias, así como con múltiples especies de animales de laboratorio.²⁵ En dosis altas tiene efectos tóxicos directos sobre los pulmones.²⁶

Mecanismo de toxicidad de compuestos clorados de uso doméstico

La toxicidad del cloro está relacionada con su capacidad oxidante.²⁷ El cloro gaseoso se combina con el agua del revestimiento epitelial de las vías respiratorias superiores formando los ácidos HCl y HClO.^{28,29} A concentraciones irritantes, la respuesta hacia el cloro es debida a la estimulación de las terminales nerviosas del trigémino en la mucosa respiratoria, que resulta en una disminución en la velocidad respiratoria.³⁰

El HClO, producto de reacción del Cl₂ en el tracto respiratorio, reacciona con los grupos tioles presentes en enzimas.³¹ La inactivación de enzimas antioxidantes puede occasionar vulnerabilidad en estados de estrés oxidativo. El glutatión celular, un tripéptido que contiene cisteína, también es reducido por exposición a HClO. La disminución de glutatión puede desequilibrar la habilidad del tejido a suprimir las reacciones de lipoperoxidación.

Sales de hipoclorito en los productos de mantenimiento doméstico

Las sales de hipoclorito (ClO⁻) se utilizan en productos para la limpieza, la desinfección y el blanqueo. El hipoclorito es ampliamente utilizado en la industria alimenticia. Las

aplicaciones domésticas del hipoclorito incluyen la limpieza de inodoros, la eliminación de las manchas sobre superficies duras y el blanqueo de textiles. El hipoclorito de sodio (NaClO) se encuentra siempre disuelto en el agua. Como sustancia pura es muy inestable. La solución de hipoclorito sódico es fuertemente alcalina y su fuerza es proporcional a la proporción de cloro activo.³²

Su ingesta causa irritación y corrosión de las membranas mucosas, dolor, vómitos, y edema de la faringe y la laringe, reduce la presión arterial y puede causar delirio y coma. La inhalación de vapores hipoclorosos provoca tos, irritación de las vías respiratorias y edema pulmonar.³³

Las sales cloradas se hidrolizan para formar cianuroto, ácido isocianúrico y ácido hipocloroso.³⁴ Los DCIC son compuestos inorgánicos, lo que implica que la evaluación de su biodegradación no es relevante, ya que son altamente solubles en agua. Los DCIC se absorben con facilidad en el tracto gastrointestinal; aparentemente la toxicidad es debida a la acción corrosiva sobre el epitelio estomacal en lugar de cualquier posible efecto sistémico.³⁵ Las sales de sodio y potasio de los DCIC se clasifican como sustancias nocivas por ingestión y pueden provocar un incendio al entrar en contacto con combustibles o liberar gases tóxicos al contacto con ácidos. Además, se consideran irritantes a los ojos y sistema respiratorio.³⁴

Perboratos y percarbonatos

El perborato de sodio tetrahidratado y los percarbonatos de sodio se utilizan principalmente como agentes blanqueadores de detergentes en polvo. Son también, en menor medida, utilizados como desinfectantes leves en los cosméticos y las preparaciones farmacéuticas. El uso más común del perborato de sodio es como blanqueador en detergentes en polvo.³⁶ En el medio acuoso se hidroliza a boro, ácido peracético y ácido acético, mientras que el percarbonato de sodio se hidroliza con rapidez a carbonato de calcio, peróxido de hidrógeno, ácido peracético y ácido acético.³⁷

Los boratos ingeridos se absorben con facilidad y no parecen ser metabolizados a través del hígado. Tanto los perboratos y los percarbonatos tienen una toxicidad aguda baja.³⁸ El peroxiborato de sodio es irritante para los ojos y las membranas mucosas, las cuales deben lavarse de inmediato con agua en caso de contacto. El perborato de sodio no causa sensibilización de la piel. La administración oral de perborato sódico no genera efectos tóxicos específicos.³⁹

Ácidos y bases utilizados en productos de limpieza

Los ácidos y las bases se añaden para obtener un pH determinado en los detergentes líquidos para ropa, productos de limpieza para superficies duras, champús para cabello y jabones. Los detergentes ácidos en el hogar pueden ser

orgánicos (ácidos acético, cítrico y sulfámico) o inorgánicos (ácidos fosfórico y sulfúrico). Los agentes alcalinos más utilizados son el hidróxido de potasio y de sodio, el carbonato y bicarbonato de sodio y el amoniaco. En soluciones diluidas estos agentes son muy irritantes. De manera general, la piel tolera mejor los ácidos que las bases. Ambos, tanto ácidos como bases fuertes, pueden provocar daños severos por promover la desnaturalización e hidrólisis de muchas biomoléculas.

Ácido fosfórico

El ácido fosfórico se disocia como un ácido fuerte y constituye una sustancia moderadamente tóxica. La mayoría de los agentes de limpieza ácidos provocan quemaduras en piel, ojos y membranas mucosas. En soluciones diluidas son muy irritantes.^{37,40}

Ácido sulfúrico

Se trata de un ácido fuerte; en aguas duras suele reaccionar con calcio y magnesio para formar sales de sulfato. La toxicidad del ácido sulfúrico para los organismos acuáticos se relaciona con los efectos sobre el pH del medio. La mayoría de los agentes de limpieza que lo utilizan generan quemaduras en piel, ojos y membranas mucosas. En soluciones diluidas, estos agentes son muy irritantes. La inhalación a largo plazo y exposiciones repetidas a los aerosoles de estos productos pueden causar daño en pulmones y bronquitis crónica.

Ácido cítrico

Es un ácido que se oxida con facilidad por una variedad de agentes oxidantes como los peróxidos o los hipocloritos. El ácido cítrico se encuentra en casi todos los sistemas vivos, ya que es un intermediario en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, por lo que su toxicidad hacia los organismos vivos es muy baja.⁴¹ Debe ser considerado peligroso para los ojos si, de manera accidental, hay contacto con soluciones fuertes.³⁹

Ácido acético

Es un ácido débil, biodegradable a largo plazo en condiciones aeróbicas y anóxicas. La toxicidad del ácido acético suele ser baja, aunque en forma concentrada causa quemaduras en piel, ojos y membranas mucosas.⁴⁰

Ácido sulfámico

Es un ácido fuerte que se hidroliza lentamente a sulfato ácido de amonio en medio acuoso. Tiene toxicidad aguda baja, en piel causa irritaciones leves.³⁹

Hidróxido de potasio (KOH)

Es una base fuerte perjudicial para los organismos acuáticos debido a su alta alcalinidad, sin embargo, en soluciones amortiguadas entre pH de 5.5 a 8.5 la sustancia no es

nociva. Las quemaduras causadas por las bases pueden ser profundas y destructivas, así como de prolongada cicatrización.¹⁸

Las bases tienen un efecto desengrasante sobre la piel, facilitando la penetración de irritantes y sustancias alergénicas. La inhalación de los aerosoles alcalinos puede dar lugar a quemaduras en las vías respiratorias, tos y dificultad para respirar. El hidróxido de potasio se clasifica como sustancia peligrosa, nociva y corrosiva.⁴⁰

Hidróxido de sodio (NaOH)

Es una base fuerte, por lo que es ingrediente importante en formulaciones antisarro, desmanchadoras y antiengrasantes. Es altamente soluble en agua y se disocia en iones de sodio (Na^+) e hidróxido (-OH), con el efecto del aumento del pH y la alcalinidad del medio.

Carbonato de sodio (Na_2CO_3) y bicarbonato sódico (NaHCO_3)

Las soluciones acuosas de carbonato de sodio son fuertemente alcalinas. El carbonato sódico se hidroliza en función del pH. El Na_2CO_3 tiene baja toxicidad aguda. Por el contrario, el bicarbonato sódico o carbonato ácido de sodio (NaHCO_3) es una base débil que en soluciones acuosas, se transforma con facilidad en CO_2 y H_2O dependiendo de la salinidad, alcalinidad, composición y temperatura del medio ambiente. Su toxicidad es muy baja. El NaHCO_3 no es clasificado como sustancia peligrosa.³⁹

Solventes

Los solventes son utilizados en productos de limpieza de uso general. Los grupos más comunes de disolventes en los detergentes domésticos son alcoholes, glicoles y glicoléteres. Los alcoholes de cadena corta se utilizan en los detergentes líquidos para ropa, con el fin de garantizar la solubilidad y la estabilidad de los productos. Además, algunos de ellos tienen la función de disolver o emulsificar compuestos de distinta naturaleza. En cuanto a esto, muchos de los disolventes son combinados con tensioactivos para mantener un aspecto homogéneo en la formulación.

Etanol

Debido a su capacidad de disolver gran cantidad de sustancias en agua, el etanol es uno de los disolventes más empleados en detergentes, cosméticos, fragancias, bebidas e insecticidas. El etanol se absorbe sólo en cantidades insignificantes a través de la piel.

No se utilizan para desinfectar heridas abiertas. La exposición ocupacional incluye la inhalación y la exposición cutánea.

Respecto a los riesgos para la salud, el etanol no es clasificable. Aunque está incluido dentro de las sustancias peligrosas y se le clasifica como altamente inflamable.⁴²

Isopropanol (propan-2-ol)

Es uno de los disolventes más importantes de la industria, por ser utilizado como conservador en alimentos preparados y cosméticos. Es ingrediente importante en ceras, detergentes, desinfectantes, etc. La toxicidad del isopropanol para los organismos acuáticos es muy baja.⁴¹

Si es inhalado en altas concentraciones puede provocar depresión del sistema nervioso central (SNC), sin embargo, es reversible al cesar la exposición. No produce efectos adversos en la reproducción, tampoco es teratógeno, ni neurotóxico.⁴³

Butilglicol (2-butoxietanol)

El butilglicol se biodegrada con rapidez, su toxicidad es baja.³⁵ El 2-butoxietanol penetra la piel fácilmente, pero la acción tóxica más frecuente suele ser la inhalación de vapores.³⁷ Es clasificado como nocivo, además de irritante.⁴⁰

Butoxidiglicol

Es un solvente de baja toxicidad aguda, aunque ligeramente irritante a la piel por contacto prolongado, es tóxico por esta vía en grandes cantidades y bajo exposición crónica. El butoxidiglicol no es clasificado como sustancia peligrosa, del mismo modo que no es peligroso el dipropilenglicol.⁴⁴

Propilenglicol

La toxicidad de esta sustancia es baja, tanto en animales de experimentación como en personas. El propilenglicol se metaboliza en ácido láctico, una sustancia que por lo normal produce el cuerpo humano.

El propilenglicol es un irritante de leve a moderado para la piel en concentraciones superiores a 10%. Pero el propilenglicol puede usarse de manera segura en productos cosméticos en concentraciones de hasta 50%. No es considerado como sustancia peligrosa.^{45,46}

Glicerol

El glicerol al 63% es fácilmente biodegradable. Los efectos adversos de glicerol se deben a los efectos de la deshidratación de la sustancia. El glicerol puro puede irritar la piel y el contacto con los ojos causa fuerte irritación y dolor.⁴⁷

Conservadores

Los conservadores son los agentes químicos que impiden el crecimiento de los microorganismos o los procesos de óxido-reductivos sobre el producto, lo que contribuye a aumentar su vida útil. Los microorganismos pueden causar varios problemas, por ejemplo, cambios químicos del producto. La contaminación por microorganismos también puede estar asociada con riesgos para la salud. Los compuestos halogenados (p. ej., cloroacetamida) se utilizan como conservadores en cosméticos, productos farmacéuticos, pinturas, pegamentos, emulsiones y lacas para madera.

Algunas sustancias nitrosustituidas se utilizan como conservadores en los productos cosméticos, jabones líquidos y productos de limpieza; entre ellas se incluyen el 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol (BNPD) y el 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano.

Kathon

Es una mezcla comercial de metil lizotiazolina (MI) y metil-clorisotiazolinona (CMI) en una proporción de 1:3; la toxicidad por vía oral de las isotiazolinonas va de moderada a alta. Los principales signos de toxicidad son irritación gástrica grave, somnolencia y ataxia. Las soluciones que contienen más de 0.5% (5 000 ppm de isotiazolonas activas) producen irritación severa de la piel humana y provocan la corrosión de las membranas mucosas y la córnea.⁴⁸

Parabenos

El metilparabeno se utiliza como conservador en los alimentos, bebidas y cosméticos, mientras que el propilparabeno se utiliza como conservador en los alimentos y fármacos antifúngicos. En champús y acondicionadores se prefiere metilparabeno, a menudo en combinación con propilparabeno o etilparabeno. Los parabenos son estables en soluciones ácidas, la concentración utilizada es inferior al 0.2%.⁴³

No se ha determinado si las concentraciones de parabenos utilizadas en productos domésticos y cosméticos causan alteraciones endocrinas en los humanos. Son absorbidos con rapidez por el tracto gastrointestinal y se hidrolizan a ácido p-hidroxibenzoico, cuyo metabolito conjugado se excreta en la orina, por lo que no se acumula en el cuerpo y no es mutagénico.^{49,50}

Bronopol (BNPD) (2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol)

El BNPD es uno de los conservadores más utilizados en los productos cosméticos y de limpieza. Es un conservador de amplio espectro y tiene una amplia gama de propiedades antibióticas. Es activo frente a bacterias grampositivas, gram-negativas, hongos y levadura; tiene un efecto especial sobre *Pseudomonas aeruginosa*.⁵¹ No se le considera mutagénico.⁵²

El BNPD se clasifica como sustancia peligrosa de la siguiente manera: nocivo por inhalación e irritante de las vías respiratorias y la piel, con riesgo de lesiones oculares graves. El BNPD es clasificado como muy tóxico para organismos acuáticos y puede provocar efectos adversos a largo plazo.⁴⁰

Cloroacetamida

Se utiliza como conservador en los cosméticos, productos farmacéuticos, pinturas, pegamentos, emulsiones y la madera. Se utiliza en concentraciones menores de 1%, y con más frecuencia de 0.2 a 0.5%. No hay datos disponibles sobre la toxicocinética de la cloroacetamida. Los datos relativos a la toxicidad oral aguda indican toxicidad aguda alta.⁵³ La cloroacetamida es clasificada como sustancia peligrosa.⁴⁰

Triclosán. 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxyacético) fenol

Se utiliza en los preparativos de lavado quirúrgico, cosméticos medicados, desodorantes, preparaciones para cuerpo y manos, preparaciones de humidificación, productos de limpieza, jabones, detergentes, productos para el cuidado de la piel y humectantes para después del afeitado, maquillaje de ojos, etc. No es tóxico por vía oral ni actúa como agente carcinógeno, mutágeno o teratógeno.^{34,54}

Formaldehído

El uso del formaldehído como conservador es pequeño, en comparación con las cantidades utilizadas en otras aplicaciones. Frecuentemente, el formaldehído se utiliza como conservador a concentraciones de alrededor del 0.1% en cosméticos y productos de limpieza. El formaldehído o sustancias liberadoras de formaldehído se añaden a los productos. El bronopol, un liberador de formaldehído, es utilizado en los productos cosméticos a concentraciones de 0.01-0.1%.⁵²

El formaldehído se caracteriza por una elevada toxicidad aguda por vía oral. En estado líquido puede irritar la piel, causando una erupción o sensación de ardor. También puede causar quemaduras severas, que conducen a un daño permanente dependiendo de la concentración.⁵⁰ El formaldehído puede causar asma alérgica y es considerado como un alergeno fuerte.⁵⁵ Se clasifica dentro de las sustancias peligrosas, siendo tóxico por inhalación, contacto con la piel y si se ingiere. Además, provoca quemaduras, es corrosivo y carcinogénico con posible riesgo de daños irreversibles.⁴⁰

Agentes complejantes

Son utilizados en detergentes sólidos y líquidos para la ropa, así como en todos los agentes de limpieza; por lo general son derivados de fosfatos, fosfonatos, EDTA, policarboxilatos y zeolitas. Mejoran los efectos de limpieza de los detergentes al inactivar la dureza del agua, ya que tienen los iones de calcio y magnesio en solución, con lo que evitan una nueva deposición de los tensioactivos en la superficie de lavado. Las zeolitas se utilizan en combinación con otros agentes complejantes en detergentes sin fosfatos. Una exposición excesiva a estos agentes puede afectar la distribución y el metabolismo de las sales (Ca, Mg) y los oligoelementos en el cuerpo (Co, Ni, Mn, etc.) Así, por ejemplo, los agentes complejantes pueden causar falta de absorción ósea de Ca⁺² y fósforo, o interferir con los procesos de absorción natural.

Fosfatos

Agentes complejantes como fosfonatos, policarboxilatos y zeolita han sustituido parcialmente a los fosfatos en los detergentes de uso doméstico. No obstante, todavía algunas formulaciones utilizan fosfatos pues eliminan la dureza,

reducen el uso de surfactante, mejoran la emulsificación y dispersión, impiden la deposición y controlan la alcalinidad del medio. Los detergentes que contienen fósforo contribuyen a la eutrofización de los ecosistemas por ser una fuente de fósforo.³⁵ No es un agente mutagénico.⁵⁶

Etilendiaminatetraacético (EDTA)

Es un quelante hexadentado, capaz de combinarse con muchos metales u oligoelementos (níquel, zinc, plomo, cobre, hierro, cobalto, etc.). Las interacciones metal-EDTA dependen de las concentraciones de los metales, el pH, la naturaleza de los sedimentos y de la concentración de los compuestos orgánicos. Respecto a los efectos sobre la salud humana, el EDTA muestra una baja toxicidad aguda por vía oral,³³ es utilizado a bajas concentraciones como agente estabilizador de blanqueadores en el lavado de telas.

Las sales de sodio también se utilizan en jabones como estabilizadores y algunos productos líquidos para aumentar la acción de los conservadores. Además, es un componente común de muchos de los preparados oftálmicos y de las soluciones de limpieza y humectación de los lentes de contacto.⁵⁷

Toxicidad aguda-crónica

Los efectos que pueden producir los productos químicos de uso doméstico son de dos tipos: 1) toxicidad aguda (por lo general la vía de exposición es la ingestión, el contacto dérmico o la inhalación, etc.); 2) toxicidad crónica (la exposición es a dosis bajas durante períodos prolongados).

Los efectos en la toxicidad crónica no son tan evidentes como con la exposición aguda. Aunque hay investigadores que centran su atención en los efectos de determinados compuestos, es preciso señalar que por lo general los estudios se centran en los efectos de un determinado compuesto o en un efecto determinado (p. ej., asma) que se sospecha es provocado por un grupo determinado de compuestos con características comunes (p. ej., productos de limpieza); sin embargo, el número de estudios sobre los efectos de las mezclas, el "cóctel de contaminantes", es prácticamente nulo debido a su gran complejidad.

Efectos por exposición aguda

A continuación se listan los efectos que se producen por la exposición aguda a los productos de uso doméstico más frecuentes.^{5,58-61}

Detergentes

Entre ellos se cuentan lavavajillas, para lavado de ropa, limpiadores de uso general, para la limpieza de alfombras y tejidos, etc., los cuales pueden irritar la piel y mucosas por contacto. Si se ingieren llegan a causar irritación gastro-

intestinal leve o moderada (náuseas, vómitos y diarrea) y neumonía por aspiración, sobre todo en niños. Si la ingesta es elevada, quizás ocurran alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico por pérdidas masivas de líquido y electrólitos (efecto laxante), así como alteraciones cardíacas, musculares y renales.

Suavizantes para la ropa

Llegan a irritar piel y mucosas por contacto y ser cáusticos por contacto prolongado. Su ingestión provoca irritación o abrasión de mucosa oral, esofágica y gastrointestinal y neumonía por aspiración. Si la ingesta es elevada, pueden producirse lesiones esofágicas y gástricas, con perforación y peritonitis, así como alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico debido al efecto laxante, además de sintomatología sistémica (hipotensión, taquicardia, convulsiones, arritmias, bloqueo neuromuscular, parálisis músculo-esqueléticas y depresión del SNC).

Cloro

Es un irritante de piel y mucosas. Su ingesta produce irritación gastrointestinal y si es elevada, alteraciones del equilibrio ácido-base. La inhalación produce irritación broncopulmonar.

Plaguicidas

Hay para hormigas, cucarachas, mosquitos, plantas, polillas, ratones, repelentes, etc. Son irritantes de mucosas y de la piel en contactos prolongados y producen sensibilización frecuente con parestesias. La ingestión produce irritación gastrointestinal e intoxicación sistémica, efectos colinérgicos (muscarínicos y nicotínicos) y hemorragias en cualquier localización.

Ambientadores, fragancias

Por contacto o ingesta pueden resultar irritantes. Si la ingesta es elevada, llegan a producir embriaguez y alteraciones metabólicas (acidosis e hipoglucemia) y lesiones renales.

Efectos por exposición a largo plazo

Bioacumulación en tejidos grasos

Los compuestos orgánicos persistentes (plaguicidas, compuestos polibromados y polifluorados, usados como retardantes de llama en productos de uso doméstico) se caracterizan por ser resistentes a degradación tanto físico-química como biológica, lo que supone un riesgo de efectos en el desarrollo. Un indicador es el contenido que se encuentra en la leche materna, en la que se han encontrado compuestos

como los usados en los retardantes de llama y componentes de productos plásticos que pueden producir alteraciones en el desarrollo infantil, además de que se sospecha tienen una relación con determinados tipos de cáncer.^{62,63}

Efectos respiratorios y alérgicos

Los compuestos orgánicos volátiles (COV) procedentes de pinturas, plaguicidas, mobiliario, materiales de construcción, plastificantes (sustancias que se usan para conferir flexibilidad a los plásticos), detergentes, desinfectantes, etc., se han relacionado con síntomas respiratorios, asma y alergias.⁶² En el caso de determinados compuestos, como el propilenglicol y el glicol éter, su presencia en dormitorios infantiles se ha asociado con mayores prevalencias de enfermedades alérgicas: asma, rinitis y eczema.⁶⁴

Cáncer

Durante su ciclo de vida, muchos de los productos químicos de uso habitual pueden liberar sustancias de actividad carcinógena, las cuales son inhaladas, ingeridas o absorbidas por otra vía y son capaces de activar una serie de respuestas biológicas que culminen en una o más formas de cáncer.

Varios tipos de cáncer están relacionados con contaminantes ambientales: el de pulmón con hidrocarburos aromáticos policíclicos, la leucemia con benceno, el carcinoma nasofaríngeo y sinusal con formaldehído, los COV con cánceres del cerebro, sistema nervioso, endocrino y piel,^{62,65} así como cáncer de mama, para el que se ha encontrado evidencia que sugiere un vínculo entre este tipo de cáncer y el uso de productos de limpieza de uso doméstico.^{66,67}

Bajo peso al nacer, nacimientos antes de término

Se han relacionado con la exposición materna a plaguicidas y otros químicos, como los ftalatos.⁶⁷⁻⁷⁰

Disminución de la fertilidad masculina

Los ftalatos, por su actividad antiandrogénica, se han relacionado con efectos reproductivos, concretamente con la disminución de la fertilidad en varones.⁶⁴

Anomalías congénitas

Se ha relacionado con la exposición materna a diferentes sustancias: plaguicidas, plomo, mercurio y otros disruptores endocrinos.^{67,71,72}

Alteraciones del desarrollo cognitivo, retraso mental, enfermedad de Parkinson, desorden de déficit de atención

Se ha encontrado evidencia de su relación con la exposición a compuestos como plaguicidas y plomo.⁶⁷

Enfermedades cardiovasculares

Relacionadas con la exposición a los disolventes y plaguicidas.⁶⁷

Enfermedades de la piel

Causadas por contacto con cemento, colorantes, formaldehído, fragancias, pegamentos, lanolinás, látex, plaguicidas, conservadores. Muchos de los biocidas que se usan en productos de uso diario son conocidos irritantes para la piel.^{67,73}

Envenenamientos

Muchos productos de este tipo pueden causar envenenamiento si penetran en el organismo humano.

Resistencias microbianas a antibióticos

Se sospecha que el uso ampliamente extendido de biocidas como aditivos y componentes conservadores en otros productos (sobre todo en productos de cuidado personal, productos de limpieza y plásticos) puede estar relacionado con la aparición de cepas microbianas altamente resistentes a antibióticos. En algunos países europeos se ha prohibido su uso en textiles, debido a la preocupación por las resistencias y también por la generación de subproductos tóxicos (como el 2,8-diclorodibenzo-p-dioxina, en el caso del triclosán) y países como Suiza intentan disuadir del uso de productos con biocidas.

El triclosán es ampliamente usado y diversos estudios sugieren precaución en su uso debido a la generación de subproductos en el ambiente, su potencial de bioacumulación, toxicidad para organismos acuáticos, efectos de disruptión endocrina y sobre todo su potencial para generar resistencia a antibióticos.⁷⁴

Recomendaciones

Hay varias recomendaciones a diferentes niveles que tienen el objetivo de reducir los efectos negativos del uso de productos químicos en el ámbito doméstico sobre la salud y el medio ambiente.

Recomendaciones para la ciudadanía

- Guardar de manera apropiada los productos químicos y no dejarlos al alcance de los niños.
- Seguir las instrucciones de uso y almacenamiento.
- No mezclar diferentes productos químicos.
- Comprar la cantidad necesaria.

- Evitar el uso innecesario de productos químicos en interiores.
- Sustituir determinados productos químicos por alternativas naturales.
- Eliminar los restos y envases de forma adecuada, evitando verterlos por el desagüe.
- Tener en mente la especial vulnerabilidad de los niños, no sólo ante exposiciones agudas (envenenamientos) sino también si se presentan exposiciones crónicas a bajas dosis.
- Evitar el uso abusivo de sustancias biocidas y desinfectantes.

Recomendaciones e información

- Diseñar campañas que difundan el uso adecuado de los productos químicos de uso diario, así como de sus posibles efectos en la salud y el medio.
- Divulgar los efectos perjudiciales del uso indiscriminado de productos químicos y las alternativas naturales, así como la importancia de seguir las instrucciones de seguridad.

Recomendaciones de investigación

- Realizar estudios adecuados sobre los efectos del uso de productos químicos sobre la salud en grupos de riesgo.
- Investigar el efecto cóctel, la combinación de sustancias y sus posibles efectos en la salud.

Etiquetado y pictograma

Todo producto químico, sustancia o preparado clasificado como peligroso debe incluir en su envase una etiqueta bien visible, misma que constituya la primera información básica que recibe el usuario sobre los peligros inherentes al mismo y las precauciones que ha de tomar al utilizarlo. Dicha etiqueta, redactada en el idioma oficial del Estado, debe contener los siguientes datos:

- Nombre de la sustancia. Debe utilizarse una nomenclatura química reconocida a nivel internacional, como ISO o IUPAC.
- Nombre, dirección y teléfono del fabricante o importador (el responsable de su comercialización).
- Símbolos e indicaciones de peligro normalizadas para destacar los riesgos principales (cuadro 23-3).

Cuadro 23-3. Pictogramas de seguridad.

Símbolo	Significado
	Nocivo, irritante
	Corrosivo
	Tóxico
	Comburente
	Explosivo
	Inflamable
	Peligroso para el medio ambiente

Bibliografía

- European Commission. DG Health and Consumers. Consumer product safety – Product Specific Issues. 2011.
- JRC's Institute for Health and Consumer Protection (IHCP), ECHA. Special Eurobarometer 360. Consumer understanding of labels and the safe use of chemicals. 2011.
- Meek M.E., Boobis A.R., Crofton K.M. *et al.* Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2011.
- Reglamento en Materia de Registros, Autorizaciones de Importación y Exportación y Certificados de Exportación de Plaguicidas, Nutrientes Vegetales y Sustancias y Materiales Tóxicos o Peligrosos. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. Estados Unidos Mexicanos.
- Instituto Nacional de Toxicología. Productos de limpieza y mantenimiento de uso doméstico. 2011.
- U.S. Department - Homeland Security, FEMA. Hazardous Household Items. 2011.
- Derelanko, Hollinger M. *Handbook of toxicology*. 2da. Ed. CRC Press LLC N.W. 2002.
- Falbe J. (ed) *Surfactants in Consumer Products. Theory, Technology and Application*. Springer-Verlag, Berlin, Germany. 1986.
- Steber J., Berger H. Biodegradability of anionic surfactants, p. 134-182. In: Karsa DR, Porter MR (eds.) *Biodegradability of Surfactants*. Blackie Academic & Professional, Glasgow, United Kingdom (review). 1995.
- Painter H.A. Anionic surfactants, p. 1-88. In: de Oude NT (ed.) *Detergents, The Handbook of Environmental Chemistry*, Volume 3. Part F. Anthropogenic Compounds. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, Germany (review). 1992.
- CIRP. Final report on the safety assessment of Laureths –4 and –23. *Cosmetic Ingredient Review Program* Vol. 2, No. 7. 1983.
- SFT. Tensider i vaske- og rengjøringsmidler – helsefarevurdering (in Norwegian). [Surfactants in laundry detergents and cleaning agents - health assessment]. Report No. 91:06B, Statens Forureningsstilsyn, Oslo, Norway. 1991.
- CIRP. Amended final report on the safety assessment of Cocamide DEA. *Cosmetic Ingredient Review Program*, Vol. 15, No. 6. 1996.
- Hindson C., Lawlor F. Coconut diethanolamine in cosmetic products: An overview. *Cosmet Toilet.* 109, 53-62. 1983.
- De Groot A.C., DeWit F.S., Bos J.D. *et al.* Contact allergy to Cocamide DEA and Lauramide DEA in shampoo. *Contact Dermatitis* 16, 117-118. 1987.
- Pinola A., Estlander T., Jolanski R. *et al.* Occupational allergic contact dermatitis due to coconut diethanolamide (Cocamide DEA). *Contact Dermatitis* 29, 262-265. 1993.
- Fowler J.F. Allergy to Cocamide DEA. *American Journal of Contact Dermatitis* 9, 40-41. 1998.
- Torben Madsen *et al.* Environmental Project No. 615 Miljøprojekt Environmental and Health Assessment of Substances in Household Detergents and Cosmetic Detergent Products. 2001.
- SFT. Tensider i vaske- og rengjøringsmidler – helsefarevurdering (in Norwegian). [Surfactants in laundry detergents and cleaning agents - health assessment]. Report No. 91:06B, Statens Forureningsstilsyn, Oslo, Norway. 1991.
- Bartnik F.K., Wingen F. Percutaneous absorption of dodecyltrimethylammonium bromide, a cationic surfactant, in the rat. *Fd Cosmet Toxicol* 17, 633-637. 1979.
- Morse P.M. Soaps and detergents. *Chemical and Engineering News*, February 1, 1999.
- Domsch A. Biodegradability of amphoteric surfactants, pp. 231-254. In: Karsa D.R., Porter M.R. (eds.) *Biodegradability of surfactants*. Blackie Academic & Professional, Glasgow, United Kingdom. 1995.

- 23.** CIRP. Final report on the safety assessment of cocoamphoacetate, cocoamphopropionate, cocoamphodiacetate, and cocoamphodipropionate. *Cosmetic Ingredient Review Program*, Vol. 9, No. 2. 1990.
- 24.** NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to chlorine. NIOSH Publication 76-170. US Department of Health, Education, and Welfare, Washington, DC. 1976.
- 25.** Nodelman V., Ultman J.S. Longitudinal distribution of chlorine absorption in human airways: a comparison to ozone absorption. *J. Appl Physiol* 87: 2073–80. 1999.
- 26.** Anglen D.M. *Sensory response of human subjects to chlorine in air*. Ph.D. Dissertation, University of Michigan. Available from University Microfilms, Inc., Ann Arbor, MI. 1981.
- 27.** ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological Profile for Chlorine. US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2007.
- 28.** Barrow C.C., Steinhagen W.H. Sensory irritation tolerance development to chlorine in F-344 rats following repeated inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 65: 383–9. 1982.
- 29.** Barrow C.S., Alarie Y., Warrick J.C. *et al.* Comparison of the sensory irritation response in mice to chlorine and hydrogen chloride. *Arch Environ Health* 32: 68–76. 1977.
- 30.** Alarie Y. Dose–response analysis in animal studies: prediction of human responses. *Environ. Health Perspect* 42:9-13. 1981.
- 31.** Smith M.G., Stone W., Guo R.F. *et al.* Vesicants and oxidative stress. In: Romano J.A. Jr, Lukey B.J., Salem H. (eds.) *Chemical Warfare Agents: Chemistry, Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics*. p. 261. CRC Press, Boca Raton. 2008.
- 32.** IARC. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 52. The International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon, France. 1991.
- 33.** Richardson M.L. The Dictionary of Substances and Their Effects. Volume 1-7. Royal Society of Chemistry, London, United Kingdom. 1994.
- 34.** Hammond B.G., Barbee S.J., Inoue T. *et al.* A review of Toxicology Studies on Cyanurate and its Chlorinated Derivatives. *Environmental Health Perspectives* 69, 287-292. 1986.
- 35.** Gosselin R.E., Smith R.P., Hodge H.C. *Clinical toxicology of commercial products*. 5a. ed. Williams & Wilkins, Baltimore, United States. 1984.
- 36.** IPCS (International Programme on Chemical Safety) INCHEM Online database, Chlorine. <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim947.htm#SectionTitle:2.4%20%20First%20aid%20measures%20and%20management%20principles>. 2008.
- 37.** HSDB. Hazardous Substances Data Bank. Produced by the National Library of Medicine (NLM), United States. CHEM-BANKTM, Compact disc SP-018-047, SilverPlatter International N.V., November 1998. HSDB No. 164, last update: October 1998.
- 38.** ECETOC. Reproductive and general toxicology of some inorganic borates and risk assessment for human beings. Technical Report No. 63. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Brussels, Belgium. 1995.
- 39.** RTECS. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. National Institute for Occupational Safety and Health, United States. CHEM-BANKTM, Compact disc SP-018-031, Silver-Platter International N.V., November, 1998. Last update: October 1998.
- 40.** Cosmetic Directive. Commission Directive 2000/6/EC of 29 February 2000 and Commission Directive 2000/11/EC of 10 March 2000 adapting to technical progress Annexes II, III, VI and VII of Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products. 2000.
- 41.** IUCLID. CD-ROM. Public data on high volume chemicals. Year 2000 edition, Joint Research Centre, European Chemicals Bureau. Ispra, Italy. 2000.
- 42.** Goodman L.S., Gilman A.G., Gilman A. *Goodman and Gilman's Pharmacological basis of therapeutics*. 6a. ed., McMillan, New York, United States. 1980.
- 43.** Kapp R.W., Bevan C., Gardiner T.H. *et al.* Isopropanol: Summary of TSCA test rule studies and relevance to hazard identification. *Reg Tox Pharm* 23, 183-192. 1996.
- 44.** Auletta C.S., Schroeder R.E., Krasavage W.J. *et al.* Toxicology of diethylene glycol butyl ether: 3. Dermal subchronic toxicity/fertility study in rats. *Toxicologist* 11(1), 316. 1991.
- 45.** Roberts M.S., Walters K.A. *Dermal absorption and toxicity assessment*, pp. 728-729. Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 91. Marcel Dekker Inc., New York, United States. 1998.
- 46.** LaKind J.S., McKenna E.A., Hubner R.P. *et al.* A review of the comparative mammalian toxicity of ethylene glycol and propylene glycol. Critical Reviews in Toxicology 29(4), 331-365. 1999.
- 47.** Grant W.M., Schuman J.S. *Toxicology of the Eye*. 4a. ed. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, United States. 1993.
- 48.** Connor T.H., Tee P.G., Afshar M. *et al.* Mutagenicity of cosmetic products containing Kathon. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 28, 127-132. 1996.
- 49.** Rastogi S.C., Johansen E. Indhold af parabener i kosmetik. Analytisk-kemisk kontrol af kemiske stoffer og produkter (In Danish). [Content of parabens in cosmetics]. DMU report No. 66, National Environmental Research Institute, Ministry of Environment, Roskilde, Denmark. 1993.
- 50.** CIRP. Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, and butylparaben. *Cosmetic Ingredient Review Program*, Vol. 3, No. 5. 1984.
- 51.** DFG. Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Vol. 2, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, Germany. 1989.
- 52.** Bryce D.M., Croshaw B., Hall J.E. *et al.* The activity and safety of the antimicrobial agent Bronopol (2-bromo-2 nitropropane 1,3- diol). *J Soc Cosmet Chem* 29. 3-24. 1978.
- 53.** Bang Pedersen N., Fregert S. Occupational allergic contact dermatitis from chloroacetamide in glue. *Contact Dermatitis* 2, 122-123. 1976.
- 54.** Wenninger J.A., McEwen J.N. International Cosmetic Ingredients Dictionary and Handbook. 7a. Edition. The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association. Washington DC, United States. 1997.

55. Arbejdstilsynet. Grænseværdier for stoffer og materialer (in Danish). [Exposure limit values for substances and materials]. At-vejledning No. 6.0.1 oktober 2000, National Working Environment Authority, Copenhagen, Denmark. 2000.
56. Ishidate M., Sofuni T., Yoshikawa K. *et al.* Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Fd Chem Toxic* 22 (8), 623-636. 1984.
57. WHO. *Guidelines for drinking-water quality. Edetic acid (EDTA)*. Vol. 2, World Health Organization, Geneva, Schwitzerland. 1998.
58. Household Products Database. Health & Safety Information on Household Products. 2011.
59. Policy Interpretation Network on Children's Health and Environment (PINCHE). 2011.
60. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Product safety. 2011.
61. Toxicology Data Network. 2011.
62. Geiss O., Tirendi S., Bernasconi C. *et al.* European Parliament Pilot Project on exposure to indoor air chemicals and possible health risks. 2008.
63. World Health Organization. Persistent organic pollutants in human milk. *Fact Sheet* 4.3. 2009.
64. Choi H., Schmidbauer N., Sundell J. *et al.* Common household chemicals and the allergy risks in pre-school age children. *PLoS One* 5(10): e13423. 2010.
65. Tamburlini G., von Ehrenstein O.S., Bertollini R. Children's health and environment: A review of evidence. A joint report from the European Environment Agency and the WHO Regional Office for Europe. 2002.
66. Zota A.R., Aschengrau A., Rudel R.A. *et al.* Self-reported chemicals exposure, beliefs about disease causation, and risk of breast cancer in the Cape Cod Breast Cancer and Environment Study: a case-control study. *Environ Health* 9: 40. 2010.
67. Pruss-Ustun A., Vickers C., Haefliger P. *et al.* Knowns and unknowns on burden of disease due to chemicals: a systematic review. *Environ Health* 10: 9. 2011.
68. Longnecker M.P., Klebanoff M.A., Brock J.W. *et al.* Maternal levels of polychlorinated biphenyls in relation to preterm and small-for-gestational-age birth. *Epidemiology* 16(5): 641-647. 2005.
69. Whyatt R.M., Camann D., Perera F.P. *et al.* Biomarkers in assessing residential insecticide exposures during pregnancy and effects on fetal growth. *Toxicol Appl Pharmacol* 206(2): 246-254. 2005.
70. Crinnion W.J. Toxic effects of the easily avoidable phthalates and parabens. *Altern Med Rev* 15(3): 190-196. 2010.
71. Nurminen T. Maternal pesticide exposure and pregnancy outcome. *J Occup Environ Med* 37(8): 935-940. 1995.
72. Wigle DT, Arbuckle T.E., Turner M.C. *et al.* Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 11(5-6): 373-517. 2008.
73. Hahn S., Schneider K., Gartiser S. *et al.* Consumer exposure to biocides-- identification of relevant sources and evaluation of possible health effects. *Environ Health* 9: 7. 2010.
74. Dann A., Hontela A. Triclosan: environmental exposure, toxicity and mechanisms of action. *J Appl Toxicol* 31(4): 285-311. 2011.

Cronofarmacología

Adolfo Daniel Rodríguez Carrizales • Abel Hernández Chávez

Contenido

- Introducción
- Marco teórico
- Conclusión

Introducción

El estudio de los ritmos biológicos y cómo modifican el perfil cinético o dinámico de un fármaco debe ser considerado en las guías de práctica clínica actuales, ya que el éxito o el fracaso de una estrategia terapéutica no sólo dependen de la correcta elección de la sustancia activa, sino también del momento en que es administrada al paciente. Cuando un fármaco ingresa y entra en contacto con la biofase, es capaz de modificar parámetros, vías bioquímicas o mecanismos fisiológicos inherentes a su efecto biológico pronunciado, que alteran los ritmos biológicos, por lo que la ingesta de medicamentos de forma sincronizada con los ritmos biológicos optimizará la adherencia terapéutica.

Con el advenimiento de la biotecnología, la industria farmacéutica ha diseñado formas farmacéuticas con dispositivos de liberación controlada, donde la sustancia activa se encuentra biodisponible en horas específicas del ciclo circadiano. Algunos ejemplos de tales diseños son las tabletas multicapa que permiten su liberación modulada: rápida liberación en la porción proximal del intestino delgado, pero lenta en su porción distal, de modo que al combinar estas técnicas existe un sistema de liberación programada por pulsos. Las bombas de infusión son el método más eficaz para la liberación de uno o varios medicamentos. Los microchips, auspiciados por la nanotecnología, podrían

constituir en el futuro la mejor opción farmacéutica para obtener perfiles cronofarmacocinéticos eficaces.

Marco teórico

La cronofarmacología es la rama de la farmacología que estudia la actividad de los fármacos en relación con un ritmo biológico, así como su aplicación en terapéutica, dado por la cronoterapia. Todo ello con la finalidad de establecer patrones de interacción, seguridad, eficacia y uso racional de los fármacos.¹

Los principales ritmos biológicos que interactúan con los fármacos son: ciclo celular, variaciones circadianas del tono autonómico, ciclo sexual femenino (ovárico, endometrial), ciclo sueño-vigilia, variaciones hormonales de cortisol y melatonina.² A continuación se enumera la terminología básica utilizada en la cronofarmacología (cuadro 24-1).

- **Ritmo biológico.** Variación temporal que ocurre regularmente en los procesos o funciones orgánicas de los seres vivos, con intervalos más o menos precisos entre sucesivas repeticiones. Variación de un parámetro biológico.
- **Periodo.** Espacio de tiempo que transcurre entre dos fenómenos idénticos. Permite distinguir ritmos de alta, mediana y baja frecuencia.

Cuadro 24-1. Terminología básica en cronobiología. Se indican los conceptos principales utilizados en esta disciplina, así como sus características y ejemplos. Abreviaturas: MESOR, estimación estadística del valor medio del ritmo (del inglés *middle estimative statistic of rhythm*).

Ritmo biológico	Variación temporal que ocurre de manera regular en los procesos o funciones orgánicas de los seres vivos, con intervalos más o menos precisos entre sucesivas repeticiones
Periodo	Espacio de tiempo que transcurre entre dos fenómenos idénticos. Permite distinguir ritmos de alta, mediana y baja frecuencia
Fase o acrofase	Distancia que hay entre un tiempo de referencia dado y el momento en que se produce el valor máximo del ritmo. Hora del día en que la variable estudiada adopta el valor más alto
Nadir	Hace referencia a la hora del día en que la variable estudiada adopta el valor más bajo
Amplitud	Valor medio de la variabilidad total del periodo considerado. En una curva coseno ideal, es la distancia entre el pico de la curva hasta el mesor. Permite cuantificar la magnitud del ritmo; en otras palabras representa la mitad de la diferencia entre el valor más alto y el más bajo de la variable analizada
Mesor	Valor medio de la función rítmica. Punto medio entre los valles y picos de la curva coseno. Se refiere a la media aritmética de todos los valores obtenidos de la variable medida durante un periodo
Ritmos ultradianos o de alta frecuencia	Periodo del ritmo menor a 20 horas; por ejemplo, actividad cardiaca, respiratoria, secreción fásica de neurotransmisores y secreción pulsátil de hormonas
Ritmos infradianos o de baja frecuencia	Periodo del ritmo mayor a 28 horas; por ejemplo, ritmos circaseptanos (cerca de 7 días), ritmos circamensuales (cerca de 30 días, como la menstruación), ritmos circanuales o estacionales
Ritmos circadianos	Periodo del ritmo que oscila entre 20 y 28 horas; por ejemplo, ritmo sueño-vigilia, secreción de catecolaminas cuya acrofase es entre 5 y 7 de la mañana, aumento en la secreción nocturna de hormona del crecimiento y melatonina, incremento en la viscosidad sanguínea y la agregación plaquetaria predominante durante la mañana

- **Acrofase.** Distancia que hay entre un tiempo de referencia dado y el momento en que se produce el valor máximo del ritmo. Hora del día en que la variable estudiada adopta el valor más alto.
- **Nadir.** Hace referencia a la hora del día en que la variable estudiada adopta el valor más bajo.
- **Amplitud.** Valor medio de la variabilidad total del periodo considerado. En una curva coseno ideal, es la distancia entre el pico de la curva hasta el mesor. Permite cuantificar la magnitud del ritmo. En otras palabras, representa la mitad de la diferencia entre el valor más alto y el más bajo de la variable analizada.
- **Mesor.** Valor medio de la función rítmica. Punto medio entre los valles y picos de la curva coseno. Se refiere a la media aritmética de todos los valores obtenidos de la variable medida durante un periodo.
- **Ritmo ultradiano.** Periodo del ritmo menor a 20 horas; algunos ejemplos son actividad cardiaca, actividad respiratoria, secreción fásica de neurotransmisores y secreción pulsátil de hormonas.
- **Ritmo infradiano.** Periodo del ritmo mayor a 28 horas; algunos ejemplos son ritmos circaseptanos (cerca de siete días), ritmos circamensuales (cerca de 30 días, como la menstruación), ritmos circanuales o estacionales.
- **Ritmo circadiano.** Periodo del ritmo que oscila entre 20 y 28 horas; por ejemplo, ritmo sueño-vigilia, secreción de catecolaminas cuya acrofase es de entre 5 y 7 de la mañana, aumento en la secreción nocturna de

hormona del crecimiento y melatonina, incremento en la viscosidad sanguínea y la agregación plaquetaria predominante durante la mañana.

Existen sistemas para la regulación fisiológica, capaces de detectar y prevenir un estímulo que producirá alteraciones en los mecanismos encargados de mantener el sistema homeostático, dichos sistemas están determinados por un ritmo biológico que constituye una adaptación conductual fisiológica en respuesta a un estímulo ambiental cíclico. Así que al ingresar al sistema biológico, un fármaco interactúa con un ritmo biológico, el cual modifica el perfil cinético y dinámico de la sustancia activa (figura 24-1).

Cronostasis

Se encarga del estudio de los mecanismos responsables de conferir un orden temporal a los procesos fisiológicos que ajustan el ritmo biológico con el geofísico y coordinan la progresión temporal de distintos procesos fisiológicos y conductuales entre sí. El principal sistema mediante el cual actúa la cronostasis es el ritmo circadiano.³

El aspecto fisiológico y el comportamiento de los ritmos biológicos son controlados por los genes reloj. Los más importantes en el ser humano son el gen *Clock* (del inglés *circadian locomotor output cycles kaput*), *Per1*, *Per2* y *Per3* (del inglés *period 1, 2, 3*), *Cry 1*, *Cry 2* (del inglés *cryptochromes 1, 2*). La expresión de los genes *Per1* y *Per2* es inducida por la luz.^{4,5}

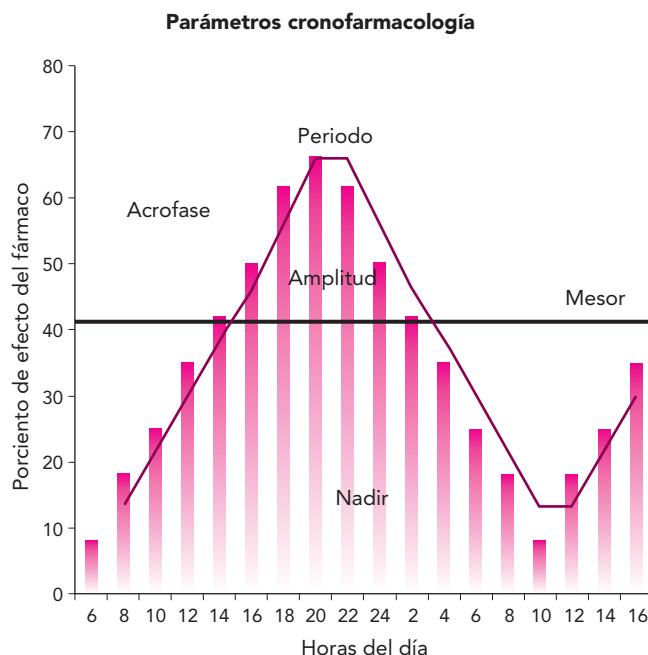


Figura 24-1. Parámetros cronofarmacológicos. Se presenta el modelo teórico del comportamiento de un fármaco al interactuar con un ritmo circadiano. En el eje horizontal se ubica el horario y en el eje vertical el porcento del efecto alcanzado.

Relojes biológicos

La estructura que permite estimar el tiempo, ajustarla al tiempo geofísico y jerarquizar la organización temporal del organismo se denomina reloj biológico.⁶ El reloj biológico más importante en los seres humanos es el núcleo suprapiasmático (NSQ).⁷ La actividad intrínseca del NSQ está determinada por los genes *Per*, *Cry*, *Tim*, *Clock*, *Bmal1*, lo que constituye el ritmo endógeno, y por el medio ambiente a partir de la luz y el ciclo luz-oscuridad.⁸

Como vías de conexión aferente se distinguen las vías fóticas y no fóticas. La vía fótica está constituida por el tronco retinohipotalámico (RHT). Las vías no fóticas van desde el haz geniculohipotalámico (GHT) y lámina intergeniculada lateral (IGL) al NSQ. Los núcleos del rafe medio están en conexión directa con el NSQ y los núcleos del rafe dorsal hacia la IGL.⁹

El NSQ proyecta vías eferentes hacia el núcleo paraventricular del hipotálamo, zona subparaventricular y ganglios cervicales superiores (GCS). Los osciladores periféricos están situados en casi todos los tejidos del organismo, con células que tienen propiedades genético-moleculares similares a las del NSQ y subsidiarias a éste.⁶

Regulación y transmisión del ritmo biológico

El sistema circadiano posee múltiples neurotransmisores y neuromoduladores en sus diferentes componentes anatómicos. Algunos neurotransmisores importantes son el ácido gamma-amino-butírico (GABA) en el haz GHT, glutamato en el RHT y serotonina en el rafe medio. Los siguientes neurotransmisores son blanco terapéutico: las benzodiacepinas (BZD) actúan a nivel del receptor gabaérgico; en tanto que los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) o los neuroprotectores como memantina y riluzole tienen acción bloqueadora glutamatérgica. Es importante señalar que esta clase de fármacos alteran los ritmos biológicos en virtud de estimular, retrasar o bloquear la liberación de uno de estos neurotransmisores participantes de rutas bioquímicas implicadas en el desarrollo de enfermedad.¹⁰ El cuadro 24-2 muestra la acción de los fármacos mediada por un ritmo biológico.

Cronofarmacocinética

Se han demostrado variaciones circadianas significativas de la actividad enzimática de la isoforma CYP4A3 y N-acetil-

Cuadro 24-2. Conceptos básicos de cronofarmacología. Las disciplinas señaladas permiten conocer los períodos de mayor vulnerabilidad o susceptibilidad a agentes externos o a la acción de los medicamentos, lo que ayuda a modular los procesos mórbidos de una manera más eficaz y eficiente.

Cronofarmacocinética	Variación temporal de los parámetros farmacocinéticos debido a la variación rítmica en la secreción gastrointestinal, flujo sanguíneo hepático, regional y filtración glomerular, afectando la absorción, distribución, biotransformación y eliminación de los fármacos a lo largo del día
Cronoestesia	Estudia la interacción fármaco-receptor (F-R) considerando la susceptibilidad del sistema a lo largo del día
Cronoergia	Considera la respuesta del organismo a una sustancia farmacológica, en función del tiempo, considerando las variables cronoestéticas y cronofarmacocinéticas. Permite que el sistema sea menos susceptible a efectos adversos dosis-dependientes
Cronotoxicidad	Estudia la vulnerabilidad de un individuo a los efectos tóxicos de la medicación en función de los ritmos biológicos
Cronoterapia	Prescripción de fármacos basado en ritmos biológicos. Optimiza los tratamientos al considerar el comportamiento de las enfermedades y de la liberación de mediadores inflamatorios y actividad enzimática a lo largo del día

transferasa, que intervienen en las reacciones de biotransformación Fase I y Fase II de los fármacos, respectivamente.¹¹ Lo anterior determina modificaciones en el metabolismo, según el momento del día en que el fármaco es administrado.

Se ha establecido que las sustancias farmacológicas con estrecho rango terapéutico (digoxina, carbamazepina, teofilina, litio y ácido valproico) presentan mayor variabilidad intraindividuo en su comportamiento cinético. Erol y colaboradores midieron el tiempo en que la digoxina alcanzaba su concentración máxima y determinaron que el menor tiempo era alcanzado cuando este fármaco se administra en la mañana que por la noche.¹² Olano y colaboradores determinaron niveles diferentes de carbamazepina en plasma y saliva de individuos sanos en la mañana y por la noche.¹³ Smolensky y colaboradores señalaron que la teofilina administrada en la noche presenta mejor perfil de eficacia y seguridad que siendo administrada en otro momento del día.¹⁴ En un estudio desarrollado por Jakovljević se estableció el valor terapéutico de agomelatina como un resincronizador o restaurador de los ritmos circadianos, el cual ha demostrado ser de utilidad en trastornos del sueño y depresivos; se trata de un cronopsicofármaco capaz de unirse a receptores de melatonina M1/M2 y de serotonina 5-HT2C.¹⁵

Cronoestesia o cronofarmacodinamia

Estudia la influencia del ritmo biológico sobre las características del binomio conformado por el fármaco y su receptor. Considera un cambio en la susceptibilidad del tejido blanco al presentar un efecto biológico pronunciado desencadenado por el medicamento.¹⁶

Cronergia

Estudia la respuesta del paciente al fármaco administrado en función del tiempo, con base en la interacción fármaco-receptor y los cambios parámetros farmacocinéticos.

Cronotoxicidad

Estudia la susceptibilidad del paciente a presentar o desarrollar efectos tóxicos durante la exposición al fármaco, influidos o determinados por un ritmo biológico. Trata de establecer el horario más seguro para la administración del medicamento.

Cronoterapia

Estudia la adaptación de la estrategia terapéutica en función de los ritmos biológicos del paciente, así como el comportamiento de los parámetros del perfil cinético y dinámico del fármaco que son directamente influidos por dichos ritmos biológicos, en virtud de optimizar la eficiencia y la eficacia del tratamiento, lo que permite disminuir el riesgo de pre-

sentar o desarrollar interacciones farmacológicas negativas o reacciones adversas al medicamento. La cronoterapia establece la administración de los fármacos en los momentos en los cuales son más efectivos y mejor tolerados, es por ello que la industria farmacéutica diseña diferentes dispositivos que buscan sincronizar la liberación del fármaco con el tipo de ritmo biológico presente en el momento de cursar con la enfermedad.

A continuación se nombran algunas variables fisiológicas y bioquímicas cuyo estudio basado en la concentración más alta ha permitido determinar un ritmo biológico de tipo circadiano:

- Durante la vigésimocuarta y quinta hora del día se ha identificado la mayor concentración de leucocitos, linfocitos, eosinófilos, prolactina, melatonina, hormona adrenocorticotropa, hormona luteinizante y folículo-estimulante.
- Las concentraciones séricas más altas de cortisol, aldosterona y testosterona son determinadas entre la sexta y novena hora del día.
- La tasa más alta de agregación plaquetaria, viscosidad sanguínea y actividad de las células asesinas naturales es observada entre la novena y décimosegunda hora del día.
- La mayor dilatación bronquial que deriva en aumento del calibre de la vía aérea es determinada entre la décimosegunda y décimoquinta hora del día. En ese mismo intervalo se ha medido la más alta concentración de hematocrito.
- Las concentraciones séricas más altas de insulina, colesterol, triglicéridos, ácido úrico son determinadas entre la décimosexta y décimoctava hora del día.
- La mayor secreción gástrica se ha medido entre la vigésimaprimera y vigésimacuarta hora del día.

A continuación se nombran algunas condiciones patológicas en las que se ha identificado un horario cuando se exacerbán o aumenta su frecuencia:

- La migraña es más frecuente entre las sexta y novena hora del día.
- La congestión, el escurrimiento y el prurito nasal en rinitis alérgica e infecciosa son más frecuentes durante la sexta y novena hora del día.
- En artritis reumatoide el dolor es mayor entre la novena y décimo segunda hora del día mientras que en la osteoartritis lo es entre la décimoquinta y décimo-octava hora del día
- Los eventos cardiovasculares como infarto agudo al miocardio, accidente cerebral vascular, angina de pecho, ocurren entre la tercera y quinta hora del día.
- Trastornos como crisis de asma, apnea, falla cardiaca congestiva, exacerbación del dolor por úlcera péptica y crisis convulsivas ocurren con mayor frecuencia entre la primera y sexta hora del día.

Aplicación de cronoterapia¹⁷

A continuación se consideran varios ejemplos de la adecuada aplicación de la cronoterapia en distintos tratamientos.

Es recomendable la administración de fármacos tocolíticos durante las primeras horas del día, en virtud de que la contractilidad uterina aumenta durante este periodo, esta conducta es especialmente útil ante casos de amenaza de parto pretérmino.

- Es importante diseñar un horario de administración de fármacos antineoplásicos que corresponda con el ritmo biológico del paciente con cáncer, donde se disminuya la toxicidad del fármaco o el riesgo de presentar reacciones adversas. Tal es el caso del cisplatino en la terapia contra cáncer de colon, este fármaco es administrado durante el día, ya que se ha demostrado que en este periodo existe la mayor concentración de glutatión reducido (antioxidante endógeno) en sangre y médula ósea, la fracción de fármaco que se conjuga con proteínas plasmáticas también es más alta en este mismo intervalo de tiempo. Se ha demostrado que la eficacia más alta del 5-fluorouracilo ocurre cuando las células que constituyen el tejido tumoral presentan mayor tasa de mitosis, por lo que la estrategia terapéutica debiera ser administrar dosis altas de 5-fluorouracilo durante el día y dosis bajas durante la noche.¹⁸
- La administración diurna de testosterona por medio de sistemas de parche, en congruencia con la secreción fisiológica de esta hormona, es especialmente útil en la terapia de sustitución hormonal con andrógenos.
- El aumento en la eficacia alcanzada con la administración nocturna (antes de dormir) de hipnóticos; como inductores y mantenimiento del sueño en pacientes portadores de insomnio.
- En pacientes portadores de úlcera péptica, la mayor eficacia terapéutica se obtiene con el tratamiento combinado de antagonistas de los receptores de histamina H2 durante la noche y los inhibidores de la bomba de protones durante el día.
- El tratamiento de la dislipidemia es más eficaz si la administración de los antagonistas de la hidroximetilglutaril coenzima A se produce durante la noche.
- En virtud de que se ha observado que la mayor frecuencia de crisis de asma ocurre durante las primeras horas del día, es conveniente la administración nocturna de teofilina.
- Recientemente se ha estudiado que el gen reloj *Cry*, que promueve la síntesis de la proteína cryptochrome, está relacionado con la regulación de la gluconeogénesis de acuerdo con la actividad matutina y la ingesta alimentaria, de modo que esta proteína podría modificar el perfil cinético y dinámico de los fármacos hipoglucemiantes.¹⁹
- Considerando que en la dermatitis alérgica la presencia e intensificación del prurito y la reactividad cutánea

son menores durante las primeras horas del día y van aumentando hasta ser más intensas entre la décimo-séptima y vigésimo tercer hora del día, se debe favorecer la administración de antagonistas de los receptores de histamina H1 durante la tarde.

- El comportamiento de la presión intraocular es muy variable durante las 24 horas del día, sin embargo, se ha determinado que alcanza su valor máximo entre la primera y cuarta hora del día, y otro valor alto, pero de menor magnitud entre la décimoprimera y décimoquinta hora del día, de tal modo que la administración de fármacos para disminuir la presión intraocular como los inhibidores de anhidrasa carbónica, los análogos de prostaglandinas F2alfa, o de los bloqueadores no selectivos de los receptores beta adrenérgicos debe realizarse a partir de la décimonovena hora y al despertar.

Conclusión

El estudio de la cronofarmacología permite aumentar la eficacia y eficiencia de las estrategias terapéuticas, ya que administrar una sustancia activa considerando el comportamiento del ritmo biológico con el que interactúa, logra que el paciente presente cambios positivos en su tratamiento, mejora su adherencia y tolerabilidad, debido a la disminución de las reacciones adversas e interacciones farmacológicas negativas.

Actualmente es posible establecer el momento más apropiado para administrar el medicamento prescrito, con el avvenimiento de la biotecnología la industria farmacéutica provee formas farmacéuticas que cumplen con un patrón de liberación de la sustancia activa que optimiza su selectividad y especificidad en la biofase.

La cronofarmacología, al considerar la influencia de los ritmos biológicos en el perfil cinético y dinámico de la sustancia activa, brinda nuevos rangos de eficacia y seguridad, optimiza e individualiza la estrategia terapéutica.

Referencias

1. Tamosiunas G., Toledo M. Chronopharmacology: a new variable that could account for the variability of the therapeutic response. *Arch Med Interna* 32(4):65-69. 2010.
2. Smolensky M., Haus E. *Circadian rhythms and clinical medicine with applications to hypertension*. Amer J Hipertensión 14:280-290. 2001.
3. Escobar C., Aguilar-Roblero R. *Motivación y conducta; sus bases biológicas*. México. El Manual Moderno, 2002.
4. Apte C.V. Biological clocks: The coming of age. *Int J App Basic Med Res* 2:1-2. 2012.
5. Ko C.H., Takahashi J.S. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet* 15(2):271-277. 2006.
6. White W., LaRocca G. Chronopharmacology of cardiovascular therapy. *Blood Press Monit* 7(4):199-207. 2002.

7. Reghunandanan V., Reghunandanan R. Neurotransmitters of the suprachiasmatic nuclei. *J Circadian Rhythms* 4(2):1-20. 2006.
8. Hoffman A., Zheng T., Stevens R. *et al.* Clock-cancer connection in non-Hodgkin's lymphoma: a genetic association study and pathway analysis of the circadian gene cryptochrome 2. *Cancer Res* 69:3605-3613. 2009.
9. Mrosovsky N. Mini-review: beyond the suprachiasmatic nucleus. *Chronobiol International* 20(1):1-8. 2003.
10. Buxton L. Farmacocinética y farmacodinamia. En: Goodman Gilman A., Goodman L. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11a. ed. Bogotá, Colombia: McGraw-Hill Interamericana 3-39. 2007.
11. Shigehiro O. Chronofarmacology focused on biological clock. *Drug Metab Pharmacokinet* 22(1):3-14. 2007.
12. Erol K., Kiliç F., Batu O. *et al.* Morning-evening administration time differences in digoxin kinetics in healthy young subjects. *Chronobiol International* 8(5): 841-849. 2001.
13. Olano I., Vazquez M., Fagiolino P. Chronopharmacokinetics of carbamazepine and its metabolite 10,11-époxide. *J. Pharmcol Clin* 17: 153-156. 1998.
14. Smolensky M., Reinberg A., Martin R. *et al.* Clinical chronobiology and chronotherapeutics with applications to asthma. *Chronobiol International* 16(5):539-563. 1999.
15. Jakovljević M. Agomelatine as chronopsychopharmaceutics restoring circadian rhythms and enhancing resilience to stress: a wishfull thinking or an innovative strategy for superior management of depression? *Psychiatria Danubina* 23(1):2-9. 2011.
16. Niilemam. A., Chávez H., Pinilla E. *et al.* Cronofarmacocinética de ranitidina, famotidina y teofilina. *Acta Farm Bonarensse* 12(3):137-143. 1993.
17. Ángeles M., Rodríguez K., Salgado R. *et al.* Cronobiología médica. Fisiología y fisiopatología de los ritmos biológicos. *Rev Fac Med UNAM* 50(6):238-241. 2007.
18. Caeiro Muñoz M., Mojón Ojea A., Calderón González A. *et al.* Cronobiología y cáncer. *Oncología* 27 (5):279-288. 2004.
19. Koppisetti V., Chandra N., Raju B. Vital Role of Chronopharmacology and Chronopharmacotherapy in Human Life. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences* 1(2):36-40. 201.

Homeostasis y allostasis

Leonardo Hernández Hernández • Gabriela Camargo Hernández
Abel Hernández Chávez

Contenido

- Introducción
- Marco teórico
- Homeostasis
- Homeostasis, allostasis y carga alostérica
- Estado funcional
- Homeostasis y enfermedad
- Enfoque farmacológico
- Conclusiones

Introducción

Aun con los recursos disponibles tanto teóricos como instrumentales, no es posible precisar con exactitud la frontera o límites entre salud y enfermedad. En el camino se han hecho esfuerzos teóricos y de investigación para establecer de manera consensuada los conceptos de “medio interno”, “homeostasis” y “allostasis”. En ellos aparecen siempre elementos —constantes, variables y parámetros— que son factores determinantes de productos o resultantes fisiológicos identificados en conjunto como **reserva funcional**, la cual es producto de la suma y la conjugación de la reserva funcional de todas y cada una de las unidades biológicas (células) y éstas, a su vez, se integran de manera organizada para formar tejidos, órganos y sistemas.

Este capítulo aborda la homeostasis y allostasis, presenta una introducción a los mecanismos que emplea el organismo como defensa y respuesta ante estímulos que generan cambios en el organismo con el fin de mantener el equilibrio interno entre procesos. Asimismo, se busca dar a la homeostasis y a la allostasis el contexto en el origen y el desarrollo de los estados de enfermedad, lesión o muerte; también se considera de manera especial a pacientes portadores de riesgo letal que por muy diversos caminos han

tenido quiebra homeostática y, con ello, el deterioro de su reserva funcional como una limitante para su recuperación.

Marco teórico

El medio interno acuoso de los animales multicelulares o líquido extracelular sirve de transición entre el medio externo del organismo y el líquido intracelular del interior de las células. Dado que el líquido extracelular es una zona reguladora entre el mundo exterior y la mayoría de las células del cuerpo, cuando la composición del líquido extracelular se aleja de su rango de valores normales, se activan mecanismos compensatorios que lo llevan a su estado normal. Así, existen procesos fisiológicos complejos que han evolucionado para mantener relativamente estable su composición.

A mediados del siglo XIX el médico francés Claude Bernard desarrolló el concepto de un medio interno relativamente estable. Como lo describió en su obra *La fixité du milieu intérieur* (*La constancia del medio interno*), Bernard notó la estabilidad de varios parámetros fisiológicos, como la temperatura corporal, la frecuencia cardiaca y la presión arterial durante sus estudios en medicina experimental. Se trata de una idea que aplicó a muchas de las observaciones

experimentales de su época y fue tema de debate entre fisiólogos y médicos.¹

En 1929, el fisiólogo estadounidense Walter B. Cannon acuñó el término “homeostasis” para describir la regulación de este medio interno; la homeostasis es un estado en el que se mantiene “una condición similar”, también descrita como “un medio interno relativamente constante”.² Según Cannon, la activación rápida de los sistemas homeostáticos, sobre todo de lo que llamó el sistema simpático-adrenal, mantiene el ambiente interno al producir ajustes compensatorios que incrementan la probabilidad de supervivencia.³ Más tarde, en 1943 Arturo Rosenblueth y Norbert Wiener asistidos inicialmente por Julian Bigelow, propusieron que sistemas de retroalimentación negativa proveen a los organismos de mecanismos orientados a lograr un fin específico. Esto llevó a establecer que, en su mayoría, los procesos homeostáticos involucran sistemas de retroalimentación negativa cuyo propósito específico es el mantenimiento de una variedad regulada dentro de un rango específico de valores.⁴⁻⁷

Homeostasis

El concepto de homeostasis por lo general ha sido aplicado en biología, pero dado que no sólo lo biológico es capaz de cumplir con esta definición, otras ciencias como es la fisicoquímica, cibernetica, sociología, psicología y filosofía también lo han adoptado.³⁻⁷ Actualmente los fisiólogos emplean el término homeostasis para referirse al “mantenimiento de unas condiciones casi constantes del medio interno” del organismo, en otras palabras, la estabilidad del líquido extracelular. Esto porque desde el punto de vista clínico el médico puede evaluar la composición del líquido extracelular si extrae una muestra de sangre y analiza el plasma. Las células mantienen también una homeostasis celular, pero es más difícil estudiar qué está sucediendo dentro de ellas.

A pesar de que la composición de ambos compartimentos corporales es relativamente estable, los solutos individuales en los dos compartimentos no se encuentran en equilibrio. En lugar de ello, los compartimentos de los líquidos extracelular e intracelular a menudo existen en un estado cuya mejor denominación podría ser “desequilibrio dinámico”.

Cannon propuso cuatro propiedades de la homeostasis que fueron confirmadas en años sucesivos, e incluso se pueden ampliar a siete:

1. El importante papel tanto del sistema nervioso como del endocrino en el mantenimiento de los mecanismos de regulación.
2. El concepto de nivel tónico de actividad. “Un agente puede existir cuando tiene una moderada actividad que puede variar ligeramente hacia arriba o hacia abajo.”
3. El concepto de controles antagónicos. “Cuando se conoce que un factor puede cambiar un estado homeostático en una dirección, es razonable buscar un factor o factores que tienen efectos opuestos.”

4. El concepto de que señales químicas pueden tener diferentes efectos en distintos tejidos corporales. “Agentes homeostáticos, antagonistas en una región del cuerpo, pueden ser agonistas o cooperativos en otras regiones.”
5. La homeostasis es un proceso continuo que implica el registro y regulación de múltiples parámetros.
6. La efectividad de los mecanismos homeostáticos varía a lo largo de la vida de los individuos.
7. Un fallo de los mecanismos homeostáticos produce enfermedad. En situaciones donde el cuerpo no puede mantener parámetros dentro de su rango de normalidad, surge un estado de enfermedad o patológico.

En la literatura de las ciencias biológicas se entiende a la homeostasis como el equilibrio dinámico interdependiente entre los diferentes tejidos, órganos, aparatos y sistemas, que le permiten al individuo responder de manera adaptativa, de acuerdo con su reserva funcional a través de mecanismos de retroalimentación negativa o positiva según la condición biológica existente. Es menester afirmar que sobre estos lineamientos, esa situación tiene características individuales y, por tanto, supeditadas a la herencia, al estilo de vida, a la edad y al medio ambiente. Debe considerarse siempre como una búsqueda dinámica y constante para preservar el equilibrio intracelular y extracelular, así como las constantes de todos los componentes estructurales o móviles de los sistemas biológicos.

Sistemas biológicos

En especies de evolución avanzada como la humana y con los fines de estudio se identifican, con un buen nivel de precisión, diversos sistemas específicos.

1. Nervioso
2. Hemodinámico
3. Respiratorio
4. Sangre y líquidos corporales
5. Renal
6. Abdomino-digestivo
7. Endocrino
8. Inmunológico
9. Tegumentario
10. Simbiótico-infecciosos

Cada uno de ellos tiene potencial para expresar un producto funcional característico, pero interdependiente de los demás. No se concibe a ninguno de ellos de manera aislada, por lo que las desviaciones particulares influyen de forma positiva o negativa dentro de ciertos límites en su proceso de responder de manera adaptativa a exigencias del medio interno o externo. Esto ocurre para cada individuo de manera especial y según se trate de diferente edad, sexo, hábitos y cualquier otra variable que circunstancialmente concurra a una persona.

Regulación homeostática

La mayor parte de la regulación homeostática es controlada por la liberación de hormonas en el torrente sanguíneo, sin embargo, otros procesos de regulación se basan en la simple difusión de mantener un equilibrio. Todos los mecanismos de control homeostático deben tener al menos tres componentes interdependientes de la variable que se regula.

1. El receptor es el elemento sensor que monitorea y responde a los cambios en el ambiente. Cuando los sentidos del receptor de un estímulo envían información a un centro de control —el componente que define la distancia a la que se mantiene una variable—, este último determina una respuesta adecuada al estímulo. En la mayoría de los mecanismos homeostáticos el centro de control es el cerebro, el cual envía señales a una unidad de efectos —que pueden ser músculos, órganos, glándulas y otras estructuras que reciben dichas señales—. Después de recibir la señal, se produce un cambio para corregir la desviación, ya sea con un incremento de la actividad mediante la mejoría de la retroalimentación positiva o con depresión al provocar una retroalimentación negativa.
2. La retroalimentación positiva es un mecanismo diseñado para impulsar los niveles desde los rangos normales. Se inicia un proceso en cascada que busca aumentar el efecto del estímulo, efecto conocido como “círculo vicioso”. Cuando el sensor detecta algún cambio desde el centro de control, se produce una señal de error, misma que es amplificada para convertirse en la señal de la salida que retroalimenta el sistema, alterando aún más la perturbación (figura 25-1a). Este proceso puede ser benéfico, pero rara vez es utilizado por el cuerpo debido a los riesgos de la aceleración de convertirse en incontrolable. Se trata de un fenómeno altamente inestable, por lo que altera la homeostasis y se emplea sobre todo en funciones no homeostáticas.

3. Los mecanismos de la retroalimentación negativa se inician para mantener o regular las funciones fisiológicas dentro de un rango ajustado y estrecho. Se produce cuando la salida o alguna función de la salida, se sustrae de la entrada del sistema, lo que da como resultado el aumento o la disminución de la salida. La salida se encuentra regulada por un cierto nivel preestablecido, denominado punto de referencia o de ajuste. En estos mecanismos, cuando el sensor detecta algún cambio desde el centro de control, se produce una señal de error, la cual es amplificada e invertida, para convertirse en la señal de la salida que retroalimenta el sistema, contrarrestando de esta forma la perturbación. La inversión del signo es la característica fundamental del control de retroalimentación negativa que contrarresta la perturbación, reduce la señal de error y el sistema tiende a estabilizarse cerca del punto de ajuste (figura 25-1b).

Homeostasis, allostasis y carga allostérica

En la homeostasis, el equilibrio interno del organismo se mantiene relativamente estable a través de la regulación homeostática, sin embargo, en 1998 McEwen sostuvo que la homeostasis se aplica estrictamente a una serie limitada de sistemas relacionados con el mantenimiento de lo esencial del medio interno.⁵ El mantenimiento de la homeostasis es el control de procesos internos verdaderamente necesarios para la vida como son la termorregulación, los gases sanguíneos, balance ácido básico, niveles de fluidos, niveles de metabolitos y presión sanguínea. La estricta distinción de McEwen denota que la homeostasis no contribuye a la adaptación, sino que la adaptación protege a la homeostasis.

Las amenazas genéricas a la homeostasis incluyen los extremos medioambientales, esfuerzo físico extremo, reducción drástica de recursos esenciales, procesos

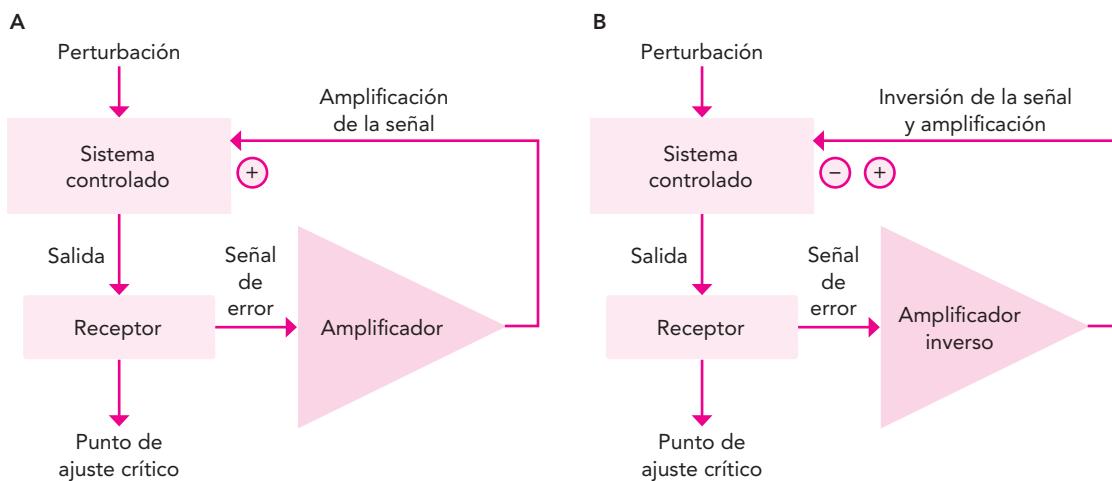


Figura 25-1. Regulación homeostática: a) retroalimentación positiva, b) retroalimentación negativa.

de retroalimentación anormales, envejecimiento y enfermedad. En 1988 Sterling y Eyer, y luego en 2002 McEwen, desarrollaron el concepto de “alostasis”,^{8,9} que es un proceso de regulación activo que evalúa continuamente las necesidades fisiológicas, adaptándose a ellas. Así que la alostasis tiene en cuenta las variaciones normales en un sistema biológico dinámico; se diferencia de la homeostasis porque destaca el proceso de adaptación flexible a los cambios ambientales o a los desafíos estresantes. En la homeostasis actúan mecanismos para mantener la invariabilidad del sistema, mientras que en la alostasis la variación es una condición favorable para poder adaptarse a los cambios y mantener la integridad del organismo.

Cuando el daño se presenta, para la preservación de la homeostasis contribuyen tres sistemas interdependientes: neuronal, endocrino e inmune. La respuesta adaptativa involucra actividad autonómica sustancial y la conectividad de las sustancias, mensajeros humorales que también sirven como mediadores y determinantes de los procesos regulatorios neurales, particularmente hormonas, neurotransmisores, péptidos, endocanabinoides y citocinas. La alostasis asegura que el proceso que mantiene a la homeostasis permanezca dentro del rango normal. El estrés es el proceso intensivo de recursos que soporta las respuestas allostáticas a los desafíos que ocurren en el ambiente externo e interno. Un estresor es cualquier evento que suscita una respuesta de estrés, puede ser un evento social o físico, un microorganismo invadiendo o una señal de traumatismo tisular. En 1936 Selye describió esta respuesta como un síndrome producido por “diversos agentes dañinos”,¹⁰ caracterizó la respuesta al estrés en tres etapas: la reacción de alarma, resistencia y, si el estresor no cede, extenuación. Las respuestas normales al estrés de cada día consisten en la reacción de alarma, la resistencia y la recuperación. Las características principales de los estresores son intensidad, duración y frecuencia. El impacto de un estresor es la magnitud de la respuesta que suscita. El impacto implica mediación cognitiva ya que es función tanto de la predictibilidad como de la controlabilidad del estresor. La alostasis es la esencia de la respuesta al estrés, ya que moviliza los recursos internos para enfrentar al reto representado por el estresor. Los estresores pueden ser multimodales y complejos o unimodales y simples.

Cuando un estresor, como el traumatismo tisular, persiste por un largo periodo o cuando los estresores repetidos ocurren en una sucesión rápida, la alostasis quizás gaste o quemé recursos más rápido de los que el cuerpo puede reabastecerlos. El costo para el cuerpo, o carga, del ajuste alóstático en respuesta a desafíos agudos o a desafíos menores en un periodo extendido, es la carga alóstática. En este estado, si los procesos normales de alostasis se agotan o no es posible desconectarlos o interrumpirlos, los sistemas fisiológicos no consiguen adaptarse; sin embargo, no todas las personas reaccionan igual ante una situación estresante y tampoco todas las tensiones provocan la misma carga alóstatica. De modo que existen varios tipos de cargas alóstáticas.

El primer tipo de carga alóstática es el que está provocado por el estrés frecuente, aquel que causa una respuesta inmediata. La segunda clase es la respuesta normal, pero mantenida, constante, al estrés; da como resultado una exposición prolongada a las llamadas hormonas del estrés (glucocorticoides y catecolaminas, adrenalina y noradrenalina). La tercera clase se presenta cuando la respuesta física al estrés se prolonga en el tiempo y, en consecuencia, la carga alóstática es crónica. En el cuarto tipo de carga alóstática se produce una respuesta física inadecuada al estrés y el organismo responde al activar otros sistemas que no suelen ser los corrientes.¹¹

Alostasis y resiliencia

Aquí se incorpora el concepto de resiliencia, término tomado de la física y de la resistencia de los materiales elásticos. “Resiliencia” es la capacidad por la cual los biomarcadores de alostasis, en respuesta al estrés, pueden ser todavía considerados normales. En otros términos, la persona que tiene mayor capacidad de adaptación (mayor resiliencia) tendrá menor tendencia a desarrollar una carga alóstática. La resiliencia, por tanto, es una alostasis exitosa.¹²

Homeostasis y homeorresis

El concepto de homeostasis implica una interacción entre órganos y células: los órganos requieren el trabajo individual de cada célula para cumplir su función, en tanto que de manera retributiva las células exigen que los órganos les aseguren condiciones estables de su medio interno, para lo cual deben intervenir los sistemas digestivo, respiratorio, circulatorio, urinario, nervioso y endocrino.

Dado que al agruparse apretujadamente en tejidos y órganos las células dejan poco espacio entre sí, el volumen de líquido extracelular será escaso, como también serán escasos los aportes de oxígeno, energía y sustratos metabólicos, así como la capacidad de recibir y movilizar los productos de desecho. Pese a tal condición adversa, la homeostasis, a través de la autorregulación, confiere constancia al ambiente extracelular y posibilita la continuación de la vida.

La homeorresis es el conjunto de mecanismos que aseguran la prioridad de un determinado proceso o estado metabólico sobre el resto de las funciones, donde el organismo se aparta temporalmente del estado de homeostasis, sin comprometer las condiciones vitales.¹³

Un claro ejemplo de homeorresis es el crecimiento. Si bien la materia viva depende del equilibrio entre anabolismo y catabolismo, en esta etapa habrá predominio del primer proceso sobre el segundo, a fin de asegurar el balance nitrogenado positivo y la promoción del crecimiento. Las hormonas implicadas desviarán el mecanismo de obtención de energía hacia los lípidos, que tendrán prioridad sobre carbohidratos y proteínas. La absorción intestinal de Ca^{2+} y PO_4^{3-} estará incrementada, minimizándose la excre-

ción renal de Na^+ y K^+ , quizá para que estos elementos sean destinados a los tejidos en crecimiento.

Reostasis y cronostasis

¿Cómo interpretar los ritmos circadianos en la homeostasis?, la cuestión de si es costeable mantener un punto de regulación en todo momento, o si es más eficiente anticipar las perturbaciones que corregirlas, llevaron a Nicholas Mrosovsky a desarrollar y perfeccionar el concepto de reostasis, a partir de propuestas previas aisladas para referirse a los procesos fisiológicos encargados de adaptar las funciones orgánicas a cambios en las necesidades del organismo o en las condiciones del ambiente en las que el organismo se encuentra.¹⁴ En forma muy sucinta, la reostasis propone que el punto de regulación de diversos procesos fisiológicos no puede ser único ni absoluto, porque impondría demandas energéticas prácticamente incosteables para el individuo, con lo que se limitaría su capacidad adaptativa. Por el contrario, sugiere que el ajuste del punto de regulación de una variable fisiológica se da en función de las necesidades del organismo, impuestas por las condiciones particulares del individuo respecto a su desarrollo o por las condiciones ambientales que lo rodean.

Se ha propuesto que un sistema de protoalimentación (*feed-forward*) podría anticiparse a la ocurrencia de perturbaciones de las variables reguladas y permitir anticipar los cambios del ambiente o del organismo que requieren de un ajuste reostático. No obstante, la reostasis requiere también de mecanismos que permitan modificar el punto de regulación de variables específicas, sin comprometer el funcionamiento corporal. De tal forma que una señal de protoalimentación que controle la memoria donde se almacena el valor del punto de regulación dentro del comparador, podría ser capaz de modificar el valor de referencia de los sistemas de retroalimentación negativa y llevaría a la regulación homeostática a un nuevo nivel de ajuste, acorde con las nuevas necesidades del organismo.

De acuerdo con Mrosovsky, los ritmos circadianos son un caso particular de reostasis predictiva. Los ritmos biológicos, en particular los circadianos, son la manifestación de un delicado proceso de regulación fisiológica en el dominio del tiempo. El estudio del sueño y sus características peculiares condujeron a la postulación del primer modelo que sugirió que los procesos homeostáticos podían coexistir con procesos circadianos. Además, a la fecha, se han documentado diversos procesos fisiológicos que confirman que los fenómenos circadianos involucran cambios continuos en el valor de referencia o punto de regulación de los sistemas de retroalimentación negativa. Este proceso subyacente a los ritmos biológicos es la cronostasis.⁴

Estado funcional

La efectividad de muchos tratamientos se plantea en términos de mejoría del estado funcional del paciente, sin embar-

go, la ambigüedad del concepto de estado funcional de un sujeto no sólo dificulta comparar, sino demostrar los verdaderos efectos que ocurren con una determinada intervención terapéutica. Leidy planteó la necesidad de diferenciar cuatro apartados o componentes de un estado funcional (figura 25-2):⁵

1. Capacidad funcional (*functional capacity*). Corresponde al potencial máximo que puede alcanzar un sujeto para realizar una determinada actividad y mantener su estado de salud y bienestar.
2. Realización funcional (*functional performance*). Es el nivel de la capacidad funcional que un individuo utiliza para realizar sus actividades cotidianas.
3. Reserva funcional (*functional reserve*). Es la diferencia entre la capacidad y la realización funcional. Refleja la capacidad latente de que dispone el individuo para utilizarla en momentos puntuales.
4. Capacidad de realización (*functional capacity utilization*). Es el nivel de la capacidad que se aplica para una actividad determinada; esta dimensión de la capacidad funcional explica por qué dos individuos con una capacidad aparentemente similar pueden realizar diferentes niveles de actividad.

Tales diferencias en la capacidad funcional tienen una importancia práctica, ya que permiten disponer de medidas reales para cuantificar los resultados terapéuticos; por ejemplo, una afectación dolorosa articular quizás conlleve una limitación del balance articular, lo que puede condicionar una reducción de la capacidad funcional, pero no necesariamente influir en la realización de la actividad del sujeto. En el otro extremo, la pérdida de la capacidad funcional tal vez sea incompatible con preservar la capacidad de realización. Un incremento en la capacidad sin cambios en la capacidad de realización implica también un incremento en la reserva, observable clínicamente por la presencia de menos síntomas, y unos niveles de tolerancia mayores que las necesidades de la realización. La reducción en los síntomas a

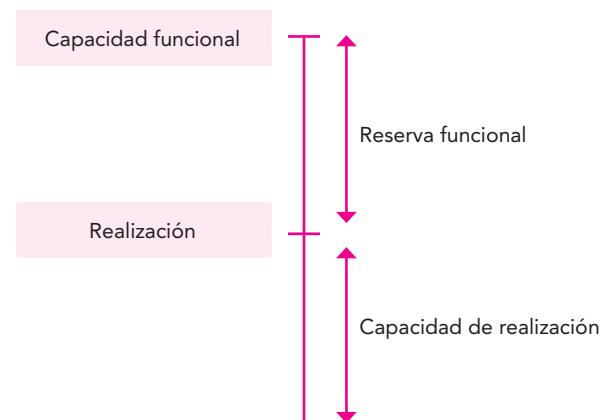


Figura 25-2. Componentes del estado funcional.

una determinada carga, que se obtiene con el entrenamiento físico, sugiere una mejoría en la reserva. Esta capacidad de reserva es diferente en un individuo sano, un atleta y un sujeto con una enfermedad crónica (figura 25-3).¹⁶

Homeostasis y enfermedad

El estado de salud se mantiene mediante los mecanismos homeostáticos. En este sentido, el organismo tiene una cierta tolerancia a las variaciones de los parámetros biológicos, pero cuando esta variación es muy marcada, o cuando la duración de pequeñas variaciones supera determinado punto crítico, pierde su capacidad de regulación, desorganizándose hacia estados de enfermedad, lesión o muerte.

En las fases iniciales del desequilibrio homeostático ocurre un retroceso a niveles de organización más sencillos, en los que es posible recuperar una constancia de interacciones que reconstituye el equilibrio homeostático, aunque sea a costa del sacrificio de cierta capacidad funcional. El estado de "enfermedad", sobre todo si es crónico, representa la expresión de un equilibrio homeostático en el que los niveles de adaptación son menos estables o menos eficientes que los del estado de "salud".¹⁷ El desajuste homeostático es patente en casos de estrés fisiológico masivo que, de forma brutal, altera el valor de parámetros biológicos con poca tolerancia a su variación, por ejemplo, la presión de oxígeno, el riego cerebral o el pH.

Así, en la salud y en la enfermedad están en juego permanente la homeostasis y además la reserva funcional; esta última, si bien es cierto se considera dentro del contexto del organismo entero, también es el resultado de la suma aritmética de las reservas funcionales de los distintos órganos y aparatos que integran el mismo organismo. De modo que la quiebra homeostática puede ser de diferentes magnitudes

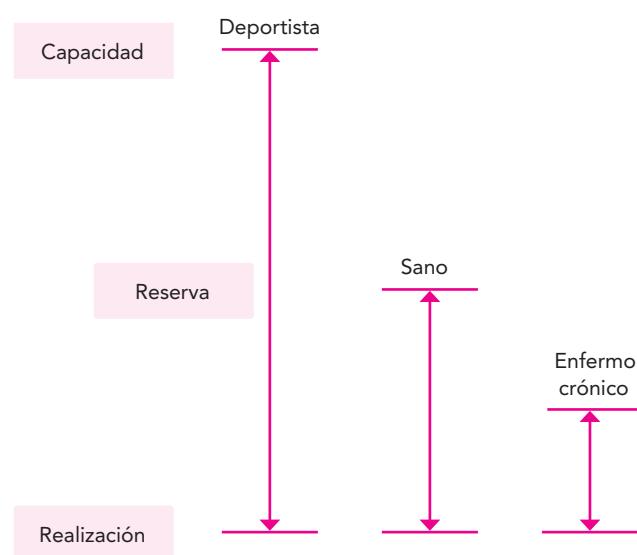


Figura 25-3. Diferencias en el estado funcional.

según el grado en que ha sido afectada la funcionalidad de uno o varios biosistemas, por cualquiera que sea la causa.

La fisiología del cuerpo humano ilustra el comportamiento funcional de cada una de las diversas estructuras que integran su economía, desde las más complejas hasta las más específicas incluyendo en estas expresiones tejidos, órganos, aparatos, células y estructuras subcelulares. Cada ente biológico y unidad biológica aporta sus procesos bioquímicos y eventos fisiológicos para generar resultantes que identifican con su presencia, en cantidad y calidad, la eficiencia funcional; si esto no sucede se manifestarán en la clínica como signos y síntomas, datos de laboratorio o de gabinete propios de una entidad nosológica. En este orden de ideas, cabe considerar medir la reserva funcional con la intención de disponer de un instrumento sencillo, objetivo, reproducible y evaluable.

Así que en el organismo hay distintos órganos y aparatos, todos los cuales contribuyen a que el individuo genere el 100% de su reserva funcional y, de acuerdo con su equilibrio y factores de riesgo, sea susceptible de conservar el estado de salud o de enfermedad, o incluso en las condiciones extremas se tenga una quiebra y anarquía homeostática que lo lleve a la muerte por su irreversibilidad (figura 25-4).

Tomando en cuenta lo anterior, en la situación de enfermedad o lesión se dan diferentes posibilidades de adaptación y, por tanto, de recuperación. En este punto precisamente es donde se debe invocar el papel que juegan los medicamentos al actuar en los diferentes aparatos y sistemas para propiciar el rescate de la homeostasis y, por tanto, de la reserva funcional. Lo anterior también está supeditado a la carga allostática existente en el individuo para determinar la recuperación de las condiciones de salud. La respuesta biológica a estas situaciones intenta mantener la homeostasis. El organismo pone en marcha distintas respuestas defensivas parciales (de la fase aguda, neuroendocrina, metabólica e inmunitaria), que funcionan de un modo interactivo, son extraordinariamente complejas y entre todas terminan conformando una respuesta global.

- **Respuesta de la fase aguda.** Tras una agresión que puede tener múltiples orígenes (traumática, infecciosa o por trastornos inmunitarios), la respuesta de la fase aguda se integra con la globalidad de la respuesta biológica, al ser capaz de producir alteraciones de carácter neuroendocrino (liberación de ACTH y de cortisol), metabólico (proteólisis muscular y balance nitrogenado negativo) e inmunológico (proliferación de linfocitos).¹⁸
- **Respuesta neuroendocrina.** Los efectos primarios de la agresión y el resto de la respuesta biológica son mediados fundamentalmente por la respuesta neuroendocrina,¹⁹ sobre todo en relación con la posterior respuesta metabólica; se expresa en variaciones de la concentración plasmática de diferentes hormonas, en la activación del eje hipotalámico-hipófisis-suprarrenal y del sistema nervioso autónomo.²⁰

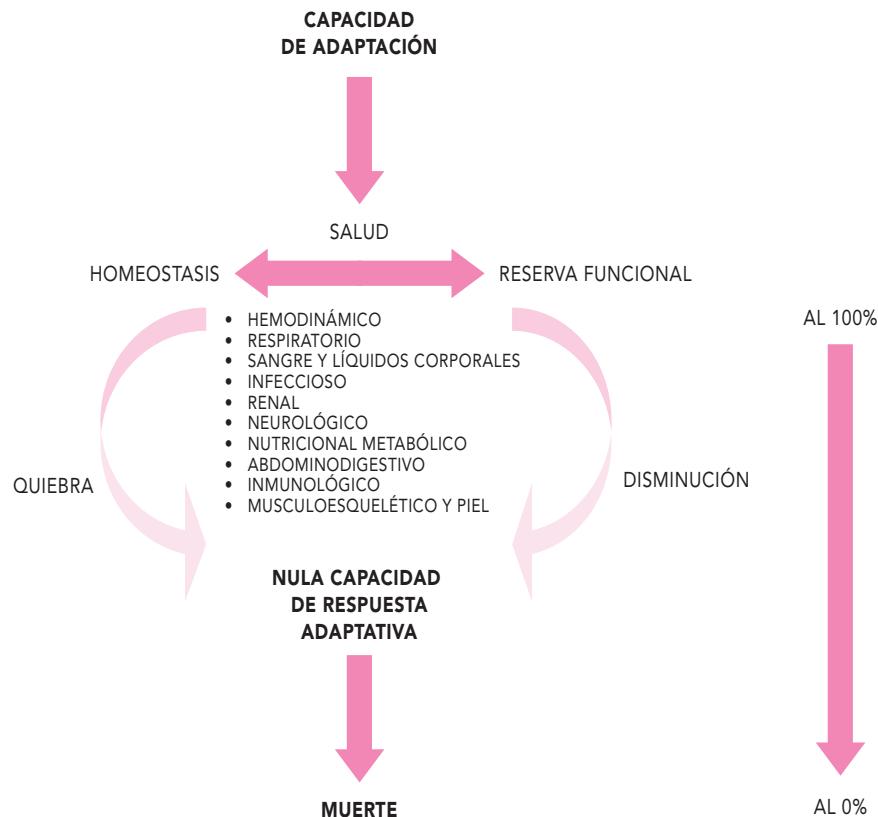


Figura 25-4. Interacción entre sistemas, su relación con el quiebre homeostático y la reserva funcional.

• **Respuesta metabólica.** Durante la agresión ocurren alteraciones de la homeostasis metabólica, inducidas por diferentes mediadores que afectan al equilibrio hidroelectrolítico, a los hidratos de carbono, a las proteínas y a las grasas. La respuesta metabólica básica consta de los siguientes hechos: a) retención de agua y de sodio, b) pérdida de potasio, c) pérdida de nitrógeno con incremento de su eliminación urinaria en forma de urea y balance negativo de nitrógeno, d) hiperglucemia e hiperlactacidemia y e) aumento de los triglicéridos y de los ácidos grasos libres en el plasma.¹⁸

• **Depresión de la respuesta inmunitaria.** La capacidad defensiva parece disminuir de modo global y también selectivo en cuanto que la agresión alcanza una cierta intensidad; llegando incluso a provocar un estado de immunosupresión, lo que puede potenciar el desarrollo de infecciones y estados de sepsis, e incrementan los riesgos de estas complicaciones.¹⁹⁻²¹ También parecen ser afectados de manera negativa los leucocitos neutrófilos, su quimiotaxis, la fagocitosis, el contenido de sus sacos lisosómicos que se asocia con la fagocitosis, así como la producción de los radicales libres de oxígeno, tan importantes en la destrucción de las bacterias ingeridas. Asimismo, se ha demostrado la reducción de la proporción entre linfocitos *helper* (Th) y linfocitos

supresores (Ts), así como una disminución del número de células *natural killer* (NK). No obstante, el dato más notable es el hallazgo de una disminución, estadísticamente significativa, en el porcentaje de monocitos circulantes que expresan los antígenos HLA-DR (clase II del MHC) después de una agresión traumática importante.¹⁸

Enfoque farmacológico

A fin de ejemplificar de manera dramática lo anterior, cabe considerar a la insuficiencia orgánica múltiple (IOM), que es un síndrome caracterizado por la disminución potencialmente reversible en la función de uno o más órganos, que son incapaces de mantener una homeostasis sin un apoyo terapéutico.²² La disfunción de órganos implica un proceso dinámico y progresivo, en donde la falla de un órgano considerará la pérdida total de la función y se convierte, por tanto, en la etapa final del proceso (figura 25-5).²³

El tratamiento se compone de los siguientes tres objetivos principales: 1) reanimar al paciente con medidas de apoyo para corregir la hipotensión, hipoxia y oxigenación de los tejidos deteriorados; 2) identificar la fuente de infección y el tratamiento con antibióticos, cirugía o ambos; 3) mantener una adecuada función de órganos del sistema

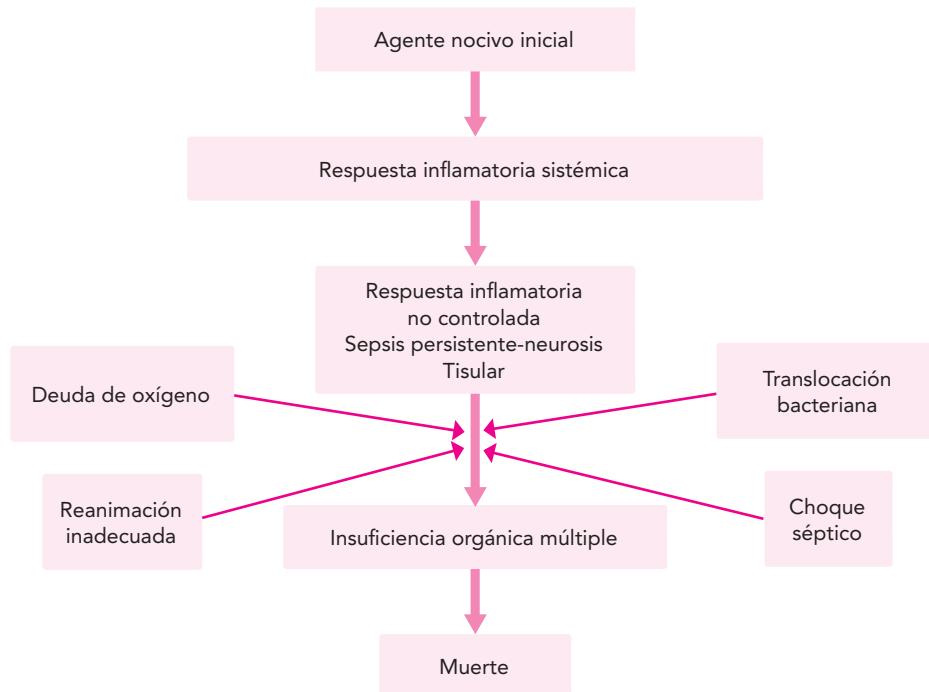


Figura 25-5. Mecanismos de la IOM: correlación clínica fisiopatológica.

guiado por control cardiovascular e interrumpir la patogénesis de la disfunción del sistema multiorgánico.

Cuidados generales. La meta primaria en el cuidado del paciente en riesgo de padecer IOM es evitar la disfunción de cualquier órgano, estas medidas incluyen el apoyo de la función respiratoria y circulatoria, oxigenoterapia, ventilación mecánica y la infusión de volumen. El tratamiento más allá de estas medidas de apoyo incluye una combinación de varios antibióticos por vía parenteral, la eliminación o drenaje de focos infecciosos y el tratamiento de las complicaciones; así como administrar oxígeno suplementario a cualquier paciente que está séptico con dificultad respiratoria o hipoxia. Si las vías respiratorias del paciente no están aseguradas o las respiraciones son insuficientes, debe iniciarse la intubación endotraqueal y ventilación mecánica.²⁴

Reposición de volumen intravascular. Todos los pacientes con sepsis requieren suplementos de líquidos. La evaluación del volumen de los pacientes y su estado cardiovascular guía la cantidad y velocidad de infusión de los líquidos utilizados. Para los pacientes adultos hipotensos, administrar una solución cristaloide isotónica (cloruro de sodio al 0.9% o Ringer lactato) en bolos de 500 ml (10 ml/kg en niños), con evaluaciones clínicas repetitivas de cada bolo. Es necesario administrar bolos hasta que los signos de una adecuada perfusión se restauren y vigilar a los pacientes para detectar signos de sobrecarga de volumen, como disnea, estertores y edema pulmonar.

En algunos pacientes puede ser difícil evaluar la respuesta a la infusión de volumen. En tales casos es útil controlar la respuesta de la presión venosa central o presión de oclusión de la arteria pulmonar (PAOP). Un control de la presión venosa de 10-15 mm Hg, una PAOP mayor de 18 mm Hg o un aumento en el PAOP de 5 mm Hg o más después de bolo, indica adecuado volumen de resuscitación. Los pacientes en estado crítico son susceptibles a la sobrecarga de volumen, por tanto, se debe tener cuidado con la administración de líquidos adicionales. La reanimación con coloides (albúmina) no tiene ningún beneficio probado durante la resucitación isotónica con cristaloïdes (solución salina normal o lactato de Ringer).^{25,26}

Terapia antimicrobiana empírica. La selección de los antibióticos es empírica y se basa en una evaluación de las defensas del paciente huésped, las posibles fuentes de infección y los microorganismos responsables más probables. Estos deben ser de amplio espectro y cubrir las bacterias grampositivas, gramnegativas y anaerobias. Para alcanzar los niveles séricos bactericidas es factible administrar antibióticos por vía parenteral en las dosis adecuadas. Muchos estudios han encontrado que la mejoría clínica se correlaciona con el logro de los niveles séricos bactericidas más que el número de antibióticos administrados.

Es importante incluir la cobertura contra anaerobios en el tratamiento de pacientes con infecciones intraab-

dominales o perineal. La cobertura de *Pseudomonas* está indicada en pacientes con neutropenia o quemaduras. Los pacientes que son inmunocompetentes por lo general se pueden tratar con un solo fármaco con una cobertura de amplio espectro, como una cefalosporina de tercera o cuarta generación. Los pacientes inmunodeprimidos a menudo requieren de doble cobertura antibiótica con antibióticos de amplio espectro. Dentro de estos lineamientos generales, no hay una combinación única de antibióticos que sea claramente superior a otras.

El uso de antibióticos descontaminantes selectivos de tubo digestivo previene la translocación bacteriana, esto involucra el uso de antibióticos no absorbibles e intravenosos en el manejo, lo cual reduce hasta en 10% la mortalidad en pacientes sépticos.

Terapia de apoyo vasopresora. Cuando la reanimación con líquidos adecuados no puede restaurar la estabilidad hemodinámica y la perfusión tisular, debe iniciarse la terapia con agentes vasopresores como dopamina, noradrenalina, adrenalina y fenilefrina. Estos fármacos vasoconstrictores mantienen la presión arterial adecuada durante una hipotensión potencialmente mortal y preservan la presión de perfusión para optimizar el flujo en varios órganos. Mantener la presión arterial media necesaria para una adecuada perfusión esplácnica y renal (presión arterial media [PAM] de 60 o 65 mm Hg) con base en los índices clínicos de perfusión de los órganos.

Si el paciente permanece hipotenso a pesar de la infusión de volumen y dopamina a dosis moderadas, se puede iniciar un vasoconstrictor directo (p. ej., noradrenalina) en una dosis de 0.5 µg/kg/min y se titula para lograr una presión arterial sistólica de 90 mm Hg. A pesar de que están disponibles los vasoconstrictores potentes (p. ej., noradrenalina), tradicionalmente su uso es evitado debido a sus efectos adversos sobre el gasto cardíaco y la perfusión renal, los datos en humanos han demostrado que la noradrenalina puede revertir el choque séptico en pacientes que no responden al volumen y la dopamina. Estos pacientes requieren monitorización hemodinámica invasiva con línea arterial y catéter de arteria pulmonar.²⁷

Tratamiento inotrópico. El gasto cardíaco por lo general se mantiene en estos pacientes, no obstante que la función miocárdica se altera durante la sepsis y el choque séptico. Existe una relación lineal entre el aporte y el consumo de oxígeno (la dependencia patológica de suministro), por tanto, el aporte de oxígeno quizás sea insuficiente para satisfacer las necesidades metabólicas del paciente. Sin embargo, investigaciones recientes han desafiado el concepto de dependencia patológica de suministro y la práctica de elevar el índice cardíaco y el aporte de oxígeno (hiperresuscitación), ya que estas intervenciones no han demostrado mejorar los resultados del paciente. Por tanto, el papel del tratamiento inotrópico es incierto a menos que el paciente tenga un índice cardíaco inadecuado, la saturación venosa mixta de

oxígeno y la producción de orina a pesar de resucitación óptima de volumen y tratamiento vasopresor.

Corticosteroides. Mientras que la evidencia teórica y experimental en animales existe para el uso de grandes dosis de corticosteroides en pacientes con sepsis grave y choque séptico, la mayoría de los estudios aleatorios en humanos demostraron que los corticosteroides no impidieron el desarrollo de choque, aunque sí revertieron o mejoraron la tasa de mortalidad a 14 días. Así que no hay apoyo en la literatura médica para el uso rutinario de altas dosis de corticosteroides en pacientes con sepsis o choque séptico. Un metaanálisis de 10 ensayos aleatorizados, controlados sobre el uso de glucocorticoïdes no reportó ningún beneficio de los corticosteroides, de modo que no deben utilizarse altas dosis de corticosteroides en pacientes con sepsis grave o choque séptico.^{28,29}

Suplementos de glutamina. El uso de estos suplementos a fin de mantener la labor de la barrera intestinal, que mantiene la función y prevención de la translocación bacteriana, esto con base en la hipótesis del intestino en síndrome de falla orgánica múltiple. Se ha descrito que la deficiencia de selenio incrementa en 40% la mortalidad de los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos, por tanto, la reposición de selenio mejora las funciones celulares, incrementa la proliferación de células T y promueve la síntesis de inmunoglobulinas.

Llevar a pacientes a cirugía con foco infeccioso después de una reanimación hídrica inicial y la administración de antibióticos es básico, pues se obtienen pocas ventajas al intentar estabilizar al paciente en espera de la cirugía.

Conclusiones

El presente capítulo consideró la homeostasis profundizando en las respuestas sistémicas que actúan y se activan frente a estímulos externos que el organismo no reconoce en su estado normal. Asimismo, la comprensión de los conceptos de allostasis y carga alostática permiten tener una mirada más integradora y compleja sobre temas clásicos y a veces simplificados, como es el estrés y la homeostasis. La información contextualizada de lo anterior sustenta el soporte vital o el soporte a los sistemas orgánicos en los sujetos enfermos, considerando las diferentes magnitudes de la quiebra homeostática y, consecuentemente, el grado de afectación de la funcionalidad de uno o varios biosistemas. De ahí que en la situación de enfermedad o lesión ocurran diferentes posibilidades de adaptación y, por tanto, de recuperación.

Bibliografía

1. Silverthorn D.U. *Fisiología humana: un enfoque integrado*. 4a. ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 2-5. 2008.
2. Cannon W.B. Organization for physiological homeostasis. *Physiological Reviews* 9(3):399-431. 1929.

3. Goldstein D.S., McEwen B. Allostasis, homeostats, and the nature of stress. *Stress* 5(1): 55-8. 2002.
4. Aguilar-Roblero R. Cronostasia: Más allá del modelo de los dos procesos en la regulación del sueño. *Avances en la medicina del sueño en Latinoamerica* 1(3):5-10. 2001.
5. McEwen B.S. Protective and damaging effects of stress mediators. *N. Engl J. Med* 338(3):171-9. 1998.
6. McEwen B.S. Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 22(2): 108-24. 2000.
7. Pilnik S.D. El concepto de allostasis: un paso más allá del estrés y la homeostasis. *Rev Hospital B Aires*, 30(1):7-12. 2010.
8. Sterling P., Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. En: Fisher S., Reason J.T. (eds.) *Handbook of life stress, cognition and health*. Wiley, John & Sons., Inc.: New York, N.Y. p. 629-649. 1988.
9. McEwen B.S. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiol Aging* 23(5): 921-39. 2002.
10. Selye H. A syndrome produced by diverse innocuous agents. 1936. *J. Neuropsychiatry Clin Neurosci* 10(2):230-1. 1998.
11. Pereyra M. Estrés y salud. En: *Psicología de la Salud y Calidad de vida*. Oblitas-Guadalupe LA (ed.) Cengage Learning Editores: Buenos Aires. p. 214-246. 2009.
12. Logan J.G., Barksdale D.J. Allostasis and allostatic load: expanding the discourse on stress and cardiovascular disease. *J Clin Nurs* 17(7B):201-8. 2008.
13. Coppo J.A. *Fisiología comparada del medio interno*. 2a. ed. Salta, Argentina: Editorial EUASA / B.T.U. 2008.
14. Mrosovsky N. *Rheostasis : the physiology of change*. New York: Oxford University Press. vi, 183 pp. 1990.
15. Leidy N.K., *Using functional status to assess treatment outcomes*. Chest, 1994. 106(6): p. 1645-6.
16. Coll-Artés R., Vila-Cirera M. Técnicas de ahorro de energía. En: Pleguezuelos-Cobo E. (ed.) *Rehabilitación integral en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, Editorial Médica Panamericana: Madrid, España. pp. 165-173. 2008.
17. Gonzalez de Rivera Revuelta J.L. Homeostasis, alostasis y adaptación. En: Guimón J., Dávila R., Andreoli A. (eds.) *Crisis y contención: del estrés al equilibrio psíquico*. Ed. Eneida: Madrid, España. pp. 31-37. 2008.
18. Reyes Cardero J., Danauy Enamorado M. Homeostasis y cirugía. Algunas consideraciones actuales. *Rev Cubana Cir* 39(2):143-51. 2000.
19. Ahmed N.A., Christou N.V., Meakins J.L. The systemic inflammatory response syndrome and the critically ill surgical patient. *Current Opinion in Critical Care* 1(4):290-305. 1995.
20. Pera C. *Cirugía: Fundamentos, indicaciones y opciones técnicas*. 1a. ed. Vol. II. Barcelona: Elsevier-Masson. 56-68. 1996.
21. Hume D.M., Egdahl R.H. The importance of the brain in the endocrine response to injury. *Ann Surg* 150:697-712. 1959.
22. Bone R.C. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101(6):1644-55. 1992.
23. Levy M.M. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31(4):1250-6. 2003.
24. Marik P.E., Baram M., Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 134(1): p. 172-8. 2008.
25. Rangel-Frausto M.S. et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*, 273(2):117-23. 1995.
26. Vincent J.L., Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 32(11 Suppl):S451-4. 2004.
27. Levy B. et al. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 365(9462):871-5. 2005.
28. Annane D. et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 301(22):2362-75. 2009.
29. Cooper M.S., Stewart P.M. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N. Engl J. Med* 348(8):727-34. 2003.

Índice

A

Absorción, 52
alcohol y, 146
alimentos y, 143
cambios en, 140
cinética de, 53
de ácidos débiles y bases, efecto del pH sobre la, 53
de fármacos, 52
factores que disminuyen la, 49
vaginal, 51
Ácido(s)
acético, 213
cítrico, 213
fosfórico, 213
grasos, amidas de (AAG), 211
sulfámico, 213
sulfúrico, 213
y bases utilizados en productos de limpieza, 212
Adherencia terapéutica, 124
Aditivo(s), 24
BHA (butilhidroxianisol), 68
BHT (butilhidroxitolueno), 68
características funcionales de, 104
Administración
conjuntival, 51
de fármacos, 51
subcutánea, 51
tópica,
cutánea, 51
mucosa, 51
vía respiratoria, 51
Adsorbato, 54
Adsorbente, 54
Adsorción, 54
aplicación a la farmacología de la, 56
cinética de la, 55
de fármacos, 53
equilibrio de, e isotermas de adsorción, 55
tipos de, según el tipo de interacción soluto-adsorbente, 55
Agentes complejantes, 215
Agonista, 95
inverso, 96
parcial, 95
Albúmina, 56
Alcohol
deshidrogenasa, 147
y medicamentos, interacción entre, 146

Alergia inducida por fármacos,

mecanismos de, 186

Algoritmos en la farmacovigilancia, 154

Alimentos, interacciones con
farmacocinéticas, 144

farmacodinámicas, 146

Almacenamiento tisular, 57

Alostasis y resiliencia, 230

Alquilo

sulfatos de (SA), 211

sulfatos éteres de (SEA), 211

Alquiltrimetilamonio, sales de, 211

Alteraciones en los fármacos

causas de, 168

clasificación de, 168

Ambientadores, exposición aguda a, 215

Anafilaxia, 152, 188

manifestaciones clínicas de la, 153

Analgesia placebo, 115

Ánalysis

costo-beneficio, 164

costo-efectividad, 163

costo-utilidad, 164

de sensibilidad, 162

Anomalías congénitas, 216

Antagonismo, 107

competitivo, 107

irreversible, 108

reversible, 107

fisiológico, 108

funcional, 108

no competitivo, 108

Antagonista(s)

clasificación de, 96

competitivos, 96

de no receptores, 96

de receptores, 96

no competitivos, 96

Anticuerpos, sensibilización de, 188

Antiinflamatorios no esteroidales

(AINES), 74

Antiplacebo, 114

Arándano (*Vaccinium macrocarpon*), 145

Área bajo la curva (ABC), 25

Arsénico, 1

Aspirina, 17

Atropina, 8

Autocuidado, 196

Automedicación, 131, 195

antecedentes, 196

aspectos,

epidemiológicos y económicos, 197

positivos y negativos de la, 199

consejo terapéutico en, 200

definición, 131

en México, marco legal de la, 198

proceso de la, 199

responsable, 196

Autoprescripción, 196

B

Bajo peso al nacer, 216

Betaínas, 211

Bicarbonato sódico (NaHCO_3), 213

Bioactivación, 70

Biodisponibilidad, 24

Biofarmacéutica, 34

Biofarmacia, 23, 25

Biofármacos, 2

comportamiento de los, 35

Biofísica, 4

Bioquímica, 4

Biotecnología, 30

acuática, 32

animal, 32

azul, 31

blanca, 31

concepto, 30

cuarto periodo, 30

del siglo XXI, 32

diversidad de la, 31

en agricultura, 32

en remediación, 32

evolución y desarrollo, 30

forense, 31

médica, 31

microbiológica, 31

primer periodo, 30

roja, 31

segundo periodo, 30

tercer periodo, 30

verde, 31

y salud, 34

Biotransformación, 70

alteración de la velocidad de, 69

Bismuto, 1

Bisulfitos, 43

Bronopol (BNPD), 214

Butilhidroxitolueno (BHT), 43

Butilhidroxianisol (BHA), 43

Butilglicol (2-butoxietanol), 214

Butoxidiglicol, 214

- C**
- Caducidad
 - de medicamentos, criterios de, 169
 - fecha de, 170
 - Cafeína, 76
 - Calidad
 - de medicamentos, 167
 - de vida relacionada con la salud (CVRS), 162
 - Canales iónicos, 98
 - Cáncer, 216
 - Carboximetilcelulosa (CMC), 43
 - Carga alostática, 230
 - Cibernética, 4
 - Circulación enterohepática, 75
 - "Cirugía espiritual", 111
 - Citocromo
 - CYP2B6, 62
 - CYP2C9, 62
 - P450 (CYP450), 70
 - familia de enzimas, 179
 - sistema monooxigenasa del, 60
 - P450 2D6 (CYP2D6), 62
 - p450 3A4 (CYP3A4), 61
 - Citotoxicidad dependiente de anticuerpos, 190
 - Cloro, exposición aguda a, 216
 - Cloroacetamida, 214
 - Cloroxazona, depuración de, 70
 - Código genético, 177
 - Colchicina, 8
 - Colecistoquinina, analgésico placebo y, 144
 - Competitencialización, 95
 - Complejo principal de histocompatibilidad (CMH), 187
 - Compresión, 41
 - Compuestos clorados, 212
 - de uso doméstico, mecanismos de toxicidad de, 212
 - Concentración
 - diana, 84
 - máxima,
 - alcanzada (C_{\max}), 25
 - tiempo en que alcanza la (T_{\max}), 25
 - plasmática (C_p), 76
 - urinaria (C_u), 74
 - Concepto hapteno/prohapteno, 191
 - Concepto p-i, 191
 - Condicionamiento en efecto placebo, 119
 - Condiciones ambientales en alteración de fármacos, 168
 - Conservadores, 214
 - Constante de disociación (Kd), 94
 - Corticosteroides, 235
 - Costo(s), 161
 - directos, 161
 - externos, 161
 - indirectos, 161
 - minimización de, 163
 - oportunidad, 161
 - /resultado, descripción del, 162
- Cronergia, 224
- Cronoestesia o cronofarmacodinamia, 224
- Cronofarmacocinética, 223
- Cronofarmacología, 221
 - marco teórico, 221
- Cronostasis, 222
- Cronoterapia, 224
 - aplicación de, 225
- Cronotoxicidad, 224
- Curare, 93
- Curva(s) dosis-efecto, 104
 - graduales y cuantales, 104
- D**
- Déficit de atención, desorden de, 216
 - Degradación química en alteración de fármacos, 168
 - Depuración, 77
 - hepática (ClH), 78
 - renal (CLR), 78
 - y volumen de distribución, 78
 - Depresión, efecto placebo y, 121
 - Desarrollo cognitivo, alteraciones del, 216
 - Desecación o secado, 40
 - Detergentes, exposición aguda a, 215
 - Detoxicificación, 70
 - Diabetes mellitus, 70
 - Diagnóstico, 186
 - Diálisis peritoneal, eliminación por, 76
 - Difusión
 - facilitada, 53
 - pasiva, 53
 - Digoxina, 65
 - Distribución, 56
 - alimentos y, 143-144
 - cambios en, 144
 - de fármacos, 90
 - DNA, 176
 - variaciones de la secuencia del, 179
 - Dopaminas en efecto placebo, 115
 - Dosis
 - efectiva 50 (DE₅₀), 106
 - letal 50 (DL₅₀), 106
 - respuesta, relación, 94
 - Droga(s), 9
 - clasificación de, 9
 - condiciones de almacenamiento de, 11
 - métodos de desinfección de, 11
 - métodos de extracción para obtención de, 12
 - vegetal, 9
- E**
- Economía de la salud, 159
 - Ecuación de Henderson-Hasselbach, 54
 - Edad, modificación de la farmacocinética por, 68
 - Educación en automedicación, 200
 - Efecto nocebo, 118
 - Efecto placebo, 112
 - factores del, 121
 - relativos a la enfermedad, 122
 - relativos al medicamento, 121
 - relativos al médico y personal sanitario, 121
 - relativos al paciente, 122
 - mechanismos del, 119
 - neurobiológicos, 121
 - psicológicos, 119
 - Efedrina, 11
 - Eficacia, 151
 - de medicamentos, 149
 - Eficiencia, 160
 - distributiva, 160
 - productiva, 160
 - técnica, 160
 - Eliminación, 76
 - alimentos y, 142
 - cambios en, 143
 - cinética de, 76
 - tipos de, 76
 - constante de, 76
 - de fármacos, 73
 - factores que alteran la, 78
 - pulmonar, 76
 - Embarazo, modificación de la farmacocinética por, 89
 - Encapsulado, 41
 - Endorfinas en efecto placebo, 115
 - Enfermedad(es)
 - cardiovasculares, 217
 - de la piel, 217
 - de Parkinson, 216
 - Enfoque farmacológico, 233
 - Envenenamientos, 217
 - Enzimas
 - cinasas, 98
 - guanilciclasas, 98
 - metabolizadoras de fármacos, 179
 - Eritromicina, depuración de, 61
 - Erythroxylon coca*, 8
 - Especialidad farmacéutica, 24
 - Estabilidad, 168
 - estudios de, 169
 - utilidad de las pruebas de, 170
 - Estado funcional, 231
 - Esteroides, 60
 - Esteptozotocina (STZ), 70
 - Estrés, 230
 - placebo y, 118
 - Estudio controlado con placebo aleatorizado, 113
 - Etanol, 213
 - Ética en el uso de placebo, 124

- Etilendiaminatetraacético (EDTA), 215
 Etnobotánica, 20
 Etnofarmacología, 20
 Evaluación farmacoeconómica, 160
 Evento adverso, 151
 Excipiente(s), 24, 38
 características funcionales de, 38
 que modulan la absorción, 38
 y vehículos, 38
 Excreción, 74
 biliar, 75
 intestinal, 75
 renal, 74
 salival, 75
 Expectativa en efecto placebo, 120
- F**
- Farmabotánica, 19
 Farmacia galénica, 23
 aspectos de la, 23
 históricos, 23
 disciplinas de la, 25
 en la actualidad, 27
 evolución de la, 27
 metas de la, 24
 Fármaco(s), 2, 34
 acciones de, no mediadas por receptores, 99
 con acusada variabilidad en su comportamiento cinético, 85
 con dificultad para valorar clínicamente su eficacia o toxicidad, 85
 con un índice terapéutico pequeño, 84
 factores que influyen en la eficacia de un, 178
 metabolismo de, variaciones genéticas y, 179
 niveles de acción de los, 100
 objeto, 138
 para los que existe una relación concentración-respuesta definida, 85
 precipitante, 138
 -receptor,
 interacciones, 94
 modelo unión, 94
 similares y genéricos intercambiables, 203
 sin utilidad terapéutica demostrada, 131
 sus receptores y efectos resultantes, 100
 y nutrimentos, interacción entre, 143
 Farmacobotánica, 12
 Farmacocinética, 47
 clínica, 81
 funciones de la, 81
 objetivos de la, 82
 e insuficiencia, cardiaca, 90
 hepática, 90
 renal, 91
 factores que modifican la, fisiológicos, 86
 fisiopatológicos y clínicos, 86
 genéticos, 89
 patológicos, 90
 Farmacodiascomia, 12
 Farmacodinamia, 93
 Farmacoeconomía, 160
 definición de, 160
 Farmacoemporia, 12, 20
 Farmacoepidemiología, 5
 Farmacoergasia, 10
 Farmacoetimología, 12
 Farmacoetnología, 12
 Farmacogenética, 4, 48, 178
 bases fisiológicas de la, 175
 Farmacogenómica, 178
 Farmacogeografía, 12
 Farmacognosia, 4
 aspectos históricos de la, 7
 concepto de, 8
 divisiones de la, 10
 expectativas de la, 13
 objetivos, 9
 Farmacología, 1
 aplicada, 4
 áreas derivadas de la, 4
 ciencias básicas de la, 4
 clínica, 5
 como ciencia, 4
 conceptos básicos, 1
 experimental, 5
 historia de la, 1
 molecular, 5
 Farmacometría, 103
 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), 37
 Farmacoquímica, 12, 25
 Farmacosología, 4
 Farmacotecnia, 25
 Farmacoterapia, 5
 Farmacovigilancia, 5, 149, 151
 “ficha amarilla de”, 151
 objetivos de la, 151
 señal en, 152
 Fase farmacocinética, 26
 Fase farmacodinamia, 26
 Fertilidad masculina, disminución de la, 216
 Filtración glomerular, 74
 Fisiología, 3
 base científica de la, 3
 ciencias auxiliares de la, 3
 ciencias derivadas de la, 4
 clasificación de la, 3
 Fitofarmacología, 15
 definición de, 15
 historia de, 15
 interés por la, 19
 Fitofármacos, 17
 exigencias de uniformidad en los, 18
 y sus efectos terapéuticos, 17
 Fitomedicamentos, 18
 Fitomedicina, 18
 Fitoterapéuticos, 8
 Fitoterapia, 18
 Forma(s)
 farmacéutica(s), 25, 35, 37
 características del principio activo y elección de, 39
 clasificación, composición y fabricación, 38
 líquidas, clasificación y definición de las, 44
 sólidas, clasificación y definición de las, 41
 galénica, 24
 elección de la, 25
 Formaldehído, 215
 Fórmula de Henderson-Hasselbalch, 53
 Fórmula magistral, 24
 Fortalecimiento en efecto placebo, 120
 Fosfatos, 215
- G**
- Gel termorreversible, 28
 Genes
 reloj, 222
 variaciones de la secuencia de, 178
 Genoma humano, 31
 secuencia del, 177
 Genómica, 178
 Geriatría, farmacocinética y, 87
 Glándulas mamarias, excreción a través de, 75
 Glicerol, 214
 Glutamina, suplementos de, 235
 Grageado, 41
 Granulado, 41
- H**
- Herboraria, 19
 áreas del conocimiento de la, 19
 profesionales de la, 19
 Hierba de San Juan, 61
 Hipersensibilidad
 a fármacos,
 epidemiología de la, 186
 síntomas que producen, 188
 a medicamentos, reacciones de, 189
 tipo I, 189
 tipo II, 190
 tipo III, 190
 tipo IV, 190
 alérgica en ausencia de exposición anterior a fármacos, 191

- Hipersensibilidad (*cont.*)
 antirreceptor, reacción de, 190
 “reacciones de”, 186
 tipos de, 192
- Hipoclorito, sales de, en los productos de mantenimiento doméstico, 212
- Homeopatía
 efectos clínicos de la, 125
 principales críticas a la, 125
- Homeorresis, 230
- Homeostasis, 230
 alostasis y carga alóstérica, 229
 propiedades de la, 228
 y alostasis, 227
 y enfermedad, 232
 y homeorresis, 230
- I**
- Imidazolinas, derivados de las, 211
- Inactivación enzimática, 11
- Incompatibilidad(es)
 entre componentes de la formulación
 preformulación, 168
 farmacéuticas, 143
- Índice terapéutico (IT), 106
- Indiferencia farmacológica, 107
- Inestabilidad
 tipos de, 167
 y causas de alteración de los fármacos, 167
- Información del paciente en receta, 133
- Informe Belmont, principios del, 122
- Ingeniería farmacéutica, 25
- Inhibición enzimática, 11
- Inmunidad
 adquirida o específica, 185
 mediada por hipersensibilidad a fármacos, mecanismos efectores en, 189
 natural o inespecífica, 185
- Inmunodeficiencias, 186
- Inmunoglobulina E (IgE), 189
- Inmunomodulación, efectos placebo sobre procesos de, 117
- Inscripción en receta, 134
- Instrucción o firma en receta, 134
- Insuficiencia
 cardíaca, 90
 hepática, 90
 orgánica múltiple (IOM), 233
 renal, 91
- Interacciones
 en sitios de acción inespecíficos, 140
 farmacocinéticas con alimentos, 144
 farmacodinámicas con alimentos, 144
 farmacológicas, 107, 137
 clasificación de las, 138
 factores que intervienen en el desarrollo de las, 138
- farmacocinéticas, 140
 farmacodinámicas, 146
 marco teórico, 137
 prevención de, 143
 medicamentosas, 57
 que ocurren a nivel de un solo receptor, 139
- Investigación biofarmacéutica, 25
- Inyecciones intramusculares, 50
- Isopropanol (propan-2-ol), 214
- K**
- Kathon, 214
- L**
- LADMER, 25
- Ley
 de acción de masas, 106
 de difusión de Fick, 54
 General de Salud (LGS), 37
- Linfocitos T
 de memoria (TEM), 188
 receptores de, 191
 sensibilización de, 187
- Liposomas, 27
- Líquidos
 operaciones unitarias básicas utilizadas en la fabricación de, 40
 vehículos y aditivos de los, 42
- M**
- Margen
 de seguridad (MS), 106
 terapéutico, 83
- Mastocitos y basófilos, activación de los, 189
- Materia prima, 9, 24, 38
- Materiales, 38
- Mecanismo de incorporación espuria, 99
- Medicamento(s), 2, 8, 24, 38
 biotransformación del, 26
 caducados,
 en el comercio ilegal, 171
 manejo de, 170
 y la política farmacéutica integral, 172
 y su repercusión en el medio ambiente, 171
- de patente o innovador, 203
- distribución del, 26
- escenario actual y futuro, 206
- estudios de utilización de, 164
 tipos de, 165
 excreción del, 26
 expectativas del desarrollo de, 205
 galénicos, 24
 genéricos y de patente, diferencias entre, 204
- herbolarios, guías para la evaluación de los, 20
- naturales, justificaciones para el uso de, 19
- perspectivas del uso de, 131
- uso racional de, 151
- “Medicina genómica”, 178
- Membrana, 52
- Mercurio, 1
- Metabolismo de fármacos, 59
 alcohol y, 146
 alimentos y, 59
 cambios en, 141
 factores que modifican el, 67
 farmacológicos, 68
 fisiológicos, 68
 genéticos, 67
 patológicos, 68
 químicos, 67
 patologías hepáticas que modifican el, 68
- Metales, descubrimiento y uso de los, 1
- Mezclado, 40, 43
 efectos de, 56
- Modelos farmacoeconómicos, 162
- Monitorización de fármacos
 en la práctica clínica, 82
 justificación de, 85
- N**
- Naloxona, efecto placebo y, 112
- Nanofarmacología, 5
- Nomenclatura y comercialización, 204
- Núcleo supraquiasmático (NSQ), 223
- O**
- Obesidad, 68
- Operaciones básicas farmacéuticas, 25
- Opio, 8, 93
- Órdenes de medicación hospitalaria, 136
 escritas, 136
 telefónicas, 136
 verbales, 136
- Organismos genéticamente modificados, construcción de, 34
- P**
- Parabenos, 214
- Parámetros farmacocinéticos y consumo de alcohol, 147
- Pediatria, farmacocinética en, 87
- Penicilina, 30
- Péptidos opioides endógenos, secreción de, 115
- Perboratos y percarbonatos, 212
- Periodo de caducidad tentativo, 170
- Peso, modificación de la farmacocinética por, 88
- Piel, eliminación a través de la, 75

- Pinocitosis, 49, 53
- Placebo(s), 111, 113
antecedentes, 112
características del, 114
en la asistencia clínica, 126
en la investigación clínica, 122
justificaciones para el uso de, 122
marco conceptual, 113
mecanismos cerebrales, 115
reacciones adversas, 118
- Placebocinética, 115
- Placebodinamia, 115
- Placebognosia, 114
- Placebometría, 118
- Placebosología, 118
- Placeboterapia, 119
- Plaguicidas, exposición aguda a, 216
- Planta(s) medicinal(es), 10
amargas, 17
astríngentes, 17
carminativas, 17
clima para, 10
conservación de, 11
cultivo y hábitat de, 10
desecación de, 11
diaforéticas, 17
diuréticas, 17
embalaje y almacenaje de, 11
factores edáficos en las, 11
molienda de, 11
recolección de, 11
vulnerarias, 18
- Polifarmacia, 137
- Polimorfismo(s)
de un solo nucleótido (SNP), 180
genético(s), 89, 90
y farmacocinética, 180
- Politerapia(s), 137
- Polivinilpirrolidona (PVP), 40
- Potasio (KOH), hidróxido de, 213
- Prescripción, 129
de fármacos, decálogo para la, 104
perspectivas de la, 132
problemas contemporáneos de la, 130
razonada, 132
reglas de la, 132
- Principio activo, 9, 24
absorción de, 26
métodos de extracción para obtención de, 12
- Productos de limpieza,
bioacumulación en tejidos grasos, 216
compuestos utilizados en la elaboración de, aspectos
farmacotoxicológicos de los, 210
- efectos por exposición, a largo plazo, 216
aguda, 215
- efectos respiratorios y alérgicos, 216
- etiquetado y pictograma en, 217
- recomendaciones, de formación e información, 217
de investigación, 217
en uso de, 217
para la ciudadanía, 217
toxicidad aguda-crónica, 215
- de uso doméstico, aspectos farmacotoxicológicos de los, 210
o preparados galénicos, 24
- Pronóstico, 219
- Propilenglicol, 214
- Proteínas
asociadas con resistencia a múltiples fármacos, 179
efectoras, 95
G, 97
plasmáticas, unión a, 56
- Protocolo de investigación, placebo y, 112
- Pruebas de intercambiabilidad, 204
- Pulverización o trituración, 40
- R**
- Reabsorción tubular, 74
- Reacción(es)
adversa(s), 152
a medicamentos, de carácter inmunológico, 153
por reacción tipo I, 153
tipo A o previsibles, 152
tipo B, 152
tipo II, 153
tipo III, 153
clasificación de, 152
por gravedad, 154
por mecanismo de acción, 152
factores de riesgo para desarrollar, 152
sospechas de, clasificación de las, 153
- alérgica a medicamentos, 188
causas, 188
mecanismo general de la, 188
- dependientes del complemento, 190
- en cadena de la polimerasa, 177
- fase de, en alergia a medicamentos, 186
- químicas de conjugación, fase I, 63
fase II, 65
- Receptores
activados por proteasas, 98
de ligandos reguladores endógenos, 94
de moléculas reguladoras, 95
desensibilización de, 109
- farmacológicos, 94
- fisiológicos, familias estructurales y funcionales, 96
- hipersensibilidad de, 109
- regulación de, 99
- 7 trasmembrana (ligados a proteínas G), 96
- Receta, 133
criterios para que un fármaco pueda ser adquirido sin, 198
fecha en, 133
- Régimen posológico, programación del, 85
- Regulación homeostática, 229
- Relación terapéutica en efecto placebo, 120
- Relojes biológicos, 223
- Remedios, 2
- Reostasis y cronostasis, 231
- Reserva funcional, 231
- Resiliencia, 230
- Resistencias microbianas a antibióticos, 217
- Respuesta
de la fase aguda, 232
inmune a fármacos, 185
inmunitaria, depresión de la, 233
metabólica, 233
neuroendocrina, 232
placebo, impacto de, 127
terapéutica a fármacos, 83
- Resultados, 161
- Retraso mental, 216
- Ritmo(s) biológico(s)
que interactúan con los fármacos, 221
regulación y transmisión del, 223
- S**
- Segundos mensajeros, 95
citoplasmáticos, 99
- Seguridad de medicamentos, 149
- Sensibilización, fase de, en reacción alérgica a medicamentos, 188
- Sinergismos, 107
- Sistema(s)
biológicos, 228
dispersos, líquidos, 42
semisólidos, 44
sólidos, 39
- farmacéuticos, 25
- Flas, 28
- inmune, 185
- MUPS (*Multiple Unit Pellet System*), 27
- OROS o de microbomba osmótica, 27
- Sodio
carbonato de (Na_2CO_3), 213
hidróxido de (NaOH), 213
- Sólidos
excipientes y aditivos de los, 39
operaciones unitarias básicas utilizadas en la fabricación de, 40

Solventes, 213
Suavizantes de ropa, exposición aguda a, 216
Subinscripción en receta, 134
Superinscripción en receta, 134
Sustancia activa, 38
medicinal, 24
peligrosa, 209
tóxica, 209

T

Tamizaje, 40
Taquifilaxia, 99
Tecnología farmacéutica (o farmacotecnia), 23, 25
moderna, 32
Tecnovigilancia, 151
Tensoactivos, 210
anfotéricicos (TA), 211
aniómicos, 210
catiómicos (TC), 211
no iónicos (TANI), 211
Teofilina, depuración de, 69

Teoría de la ocupación, 100-106
Terapia antimicrobiana empírica, 234
de apoyo vasopresora, 235
Tiroxina, 56
Toronja, jugo de, 61
Tóxico, 2
Toxicología, 5
Toxinas, 2
Toxinología, 5
Toxones, 2
Transcripción, factores de, 99
Transición demográfica, epidemiológica y tecnológica, 205
Transporte activo, 53
mecanismos de, 55
por pares de iones, 53
Tratamiento, 150
inotrópico, 235
Triclosán, 215

U

Uridin difosfato glucuronosiltransferasas (UGT), 179

V

Vehículo(s), 38
características funcionales de, 38
Venenos, 3
Vía(s) de administración,
de medicamentos, 47
enterales, 48
parenterales, 50
intravenosa (IV), 50
oral, 48
rectal, 50
sublingual, 50
Vinblastina, 8
Vitamina C, 43
Volumen de distribución (V_d), 78
intravascular, reposición de, 234

X

Xenobiótico(s), 2, 61, 68