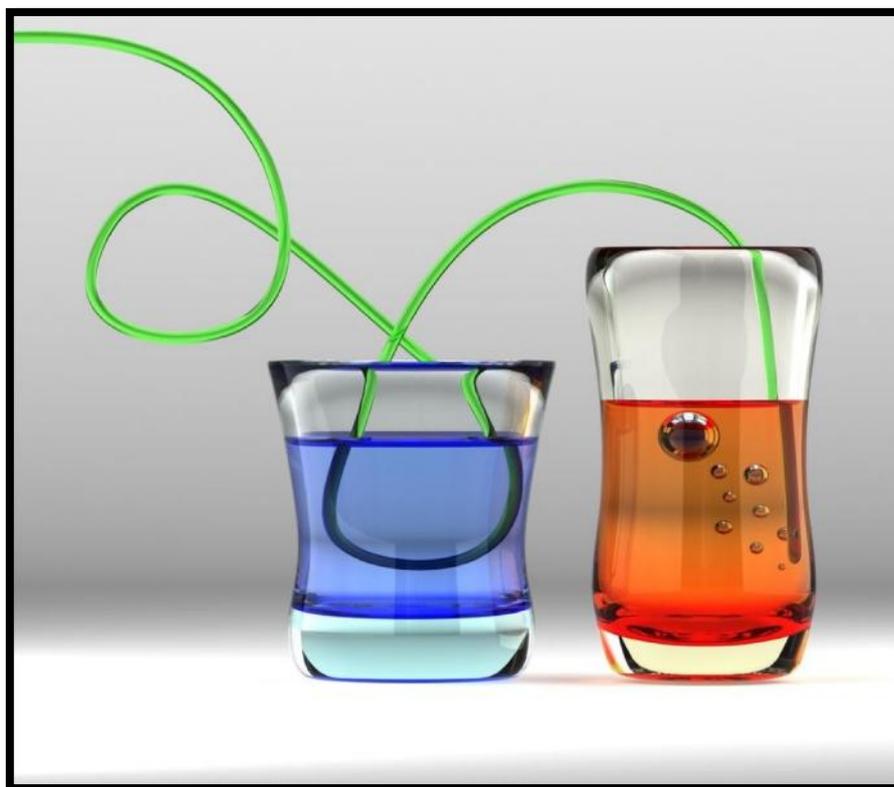


UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS “MANUEL FAJARDO”

## FARMACOLOGÍA

### MATERIAL COMPLEMENTARIO

Primera Parte / Farmacología General



**Autores:** Est. Alfredo Márquez Alonso  
Est. Claudia Ruiz Mármol  
Dr. Adolfo Peña Velázquez\*\*

---

\*(Estudiantes de 5to año de Medicina)

\*\* (Especialista de Segundo Grado en Farmacología. Máster en Infectología. Profesor Auxiliar)

LA HABANA / 2017

“AÑO 59 DE LA REVOLUCIÓN”

## **PRÓLOGO**

Este material complementario es una recopilación de los temas contenidos en la asignatura de Farmacología, con la finalidad de facilitar la comprensión y estudio de la misma; para lo cual hemos organizado la información en tablas y esquemas abarcadores. Esperamos resulte de utilidad en la aplicación racional de la terapéutica con bases farmacológicas.

Los autores.

"A los estudiantes, que les sirva como ejemplo de perseverancia, interés y capacidad de aprendizaje de dos talentosos alumnos que cursaron la asignatura y fueron los gestores de este proyecto."

**Dr. Adolfo Peña Velázquez**

## ÍNDICE - PRIMERA PARTE

Contenidos	Páginas
<b>FARMACOLOGÍA GENERAL</b>	
<b>C1</b> -Bases científicas para el desarrollo de nuevos fármacos.	1
<b>C2</b> -FITOMED [Resumen de plantas medicinales]	12
<b>C3</b> -Farmacocinética	15
<b>C4</b> -Receptores farmacológicos	23
<b>C5</b> -Reacciones adversas a los medicamentos	27
<b>C6</b> -Principios de la neurotransmisión en el SN	34
<b>C7</b> -Mediadores químicos	36
<b>C8</b> -Bases de la terapéutica. Uso irracional de fármacos	44
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	

# FARMACOLOGÍA

## GENERAL



**PROCESO DE DESARROLLO DE MEDICAMENTOS**

**ETAPA PRE CLÍNICA: MODELOS EXPERIMENTALES**

Es aquella donde se estudia el efecto de la toxicidad en animales de experimentación y que aporta la información necesaria antes del empleo en seres humanos.

**¿Qué son los Modelos Experimentales?**

Son las técnicas y procedimientos utilizados en la etapa preclínica para realizar la caracterización de una sustancia, que es llevado a cabo siguiendo un diseño experimental. Hay dos tipos de Modelos:

) **MODELO I-TAMIZAJE (pesquisa o búsqueda farmacológica):**

Metodología de investigación utilizada en Farmacología Preclínica, mediante la cual se encuentran sustancias que posean determinadas acciones farmacológicas o cualquier actividad biológica en un compuesto nuevo.

Es una **técnica cualitativa**, y puede ser:

**Tamizaje dirigido:** Técnicas capaces de detectar diferentes pero específicas acciones farmacológicas de uno o varios compuestos. Ej: Medir la Tensión Arterial para evaluar efecto antihipertensivo.

**Tamizaje a ciegas:** Técnicas capaces de detectar cualquier actividad biológica presente en cualquier compuesto nuevo y orientar hacia cual tipo de acción debe dirigirse su estudio posterior. Realiza la pesquisa de múltiples actividades biológicas que pudieran estar presentes en uno o varios, para orientar hacia la acción a la que van a dirigir los estudios posteriores.

) **MODELO II - BIOENSAYO**

Se denomina a cualquier investigación realizada utilizando algún sistema biológico.

Es un método cuantitativo que permite valorar el efecto y la potencia de una sustancia, con el objetivo de garantizar la uniformidad de los efectos que se deben obtener con su administración.

Para estudiar la actividad farmacológica de un compuesto se emplean las **curvas dosis-respuestas** que permiten cuantificar o estimar el efecto de una dosis dada y nos dan la medida de la magnitud de la actividad del compuesto investigado en una dosis determinada.

**CURVAS DOSIS-RESPUESTA GRADUALES:**

**Limitaciones:** Debido a que la relación cuantitativa que se obtiene entre las dosis y la respuesta farmacológica en un paciente, pueden no ser reproducidas cuando se aplica ese medicamento a un grupo de personas o a toda la población para la variabilidad biológica potencial en el efecto de un medicamento.

Se hace necesario determinar que dosis se requiere de un fármaco para que, al ser suministrado a un grupo de pacientes, la mayor cantidad responda con igual magnitud. Tiene cuatro variables características:

**VARIABLES:**

**1-PENDIENTE**

-Caracteriza la unión del medicamento al receptor.



-Las curvas con una marcada pendiente reflejan que el medicamento debe unirse a la mayoría de los receptores para producir la respuesta farmacológica.

-Estos medicamentos tienen un estrecho margen de seguridad.

## 2-POTENCIA:

-Es la dosis requerida de un fármaco o medicamento para producir un efecto determinado.

-El medicamento más potente es aquel que a menor dosis produce igual o mayor efecto.

### Ejemplo:

Clonidina = alfametil dopa                      nazitidina = ranitidina  
(6 mg)            (1500 mg)                      (20 mg)            (300 mg)

-Depende de la actividad de los receptores unidas con el fármaco.

-Es importante para determinar la dosis que se debe emplear.

## 3-EFICACIA:

-Es la capacidad del compuesto de producir el efecto máximo (meseta de la curva dosis-respuesta).

-Un medicamento es más eficaz cuanto mayor sea la magnitud del efecto que produce, independientemente de la dosis que necesite para lograrlo.

### Ejemplo:

Morfina-----alivia dolor de cualquier intensidad y localización

A.S.A.-----alivia solo dolor ligero a moderado

(La Morfina es más eficaz en su acción analgésica)

\*LA EFICACIA MÁXIMA ESTÁ LIMITADA POR LA APARICIÓN DE EFECTOS INDESEABLES\*

## 4-VARIABILIDAD BIOLÓGICA (VB):

Es la aparición de diferencias en la magnitud de una respuesta farmacológica al aplicar iguales dosis de un medicamento en individuos, y constituye un importante factor que se debe tener en cuenta para evaluar los efectos de los medicamentos en animales de experimentación y en seres humanos; así como para extrapolar los resultados obtenidos de animales en el hombre, particularmente los resultados cuantitativos debido a variabilidad biológica de especie.

- **VB interindividualidad:** Es la aparición de diferencias en la magnitud de una respuesta farmacológica al aplicar iguales dosis de un medicamento en individuos diferentes de una misma población. Constituye la forma más frecuente e importante para establecer los regímenes de dosis adecuados.

Ejemplo de medicamentos con alta VB interindividual: Antiepilépticos, antiarrítmicos, digitálicos, teofilina.

- **VB intraindividualidad:** Es la diferencia en la magnitud de la respuesta al aplicar la misma dosis en un mismo individuo en momentos diferentes.

Causas de la Variabilidad Biológicas: variaciones farmacocinéticas

### **CURVAS DOSIS RESPUESTA DE FRECUENCIA ACUMULADA (POBLACIONALES O CUANTALES)**

-Se utiliza para determinar la dosis efectiva del medicamento en la población en términos de frecuencias.

-Cuando se suman las respuestas individuales, la distribución de frecuencias acumuladas que se obtienen constituye una curva cuantil de dosis respuesta (curva dosis-porcentaje) de individuos que muestran el efecto cuantil en función del logaritmo de la dosis.

**Efecto Cuantil:** El grado de magnitud de la respuesta se puede prefijar sobre la base de la relevancia clínica.

A partir de las curvas dosis-respuesta se pueden identificar una serie de dosis que son fundamentales para determinar las dosis terapéuticas. Entre ellas están:

**Dosis efectiva (DE):** Produce una magnitud cualquiera del efecto considerado en la curva dosis-respuesta.

**Dosis efectiva media (DE50):** Produce el efecto en cuestión en la mitad de la población estudiada.

**Dosis letal (DL):** El efecto predeterminado es la muerte.

**Dosis letal media (DL50):** Mata a la mitad de la población estudiada.

**Dosis terapéutica:** Dosis efectiva cuando el efecto logrado es el terapéutico.

**Dosis umbral:** Dosis mínima que produce el efecto estudiado.

**Dosis máxima:** Mayor dosis que puede ser tolerada sin aparición de efectos tóxicos.

#### **Importancia de las Curvas Dosis Respuesta:**

-Nos brindan información para poder tomar decisiones terapéuticas adecuadas.

-Ofrecen datos sobre la potencia y selectividad de los medicamentos.

-Curvas Graduales: Ofrece información sobre la eficacia máxima.

-Curvas Cuantales: Señala la variabilidad potencial entre individuos.

#### **NOTAS:**

-PARA UN VALOR CUALQUIERA DE LA DOSIS SE OBTENDRÁ UNA MAGNITUD DE RESPUESTA TOTAL QUE ABARCA LA RESPUESTA A ESA DOSIS MAS LAS RESPUESTAS A LAS DOSIS MENORES.

-NINGUNA DROGA PRODUCE UN SOLO EFECTO. PARA CADA DROGA Y PARA CADA EFECTO PRODUCIDO POR UNA DROGA ES POSIBLE ESTABLECER UNA CURVA DOSIS RESPUESTA.

## UTILIDAD CLÍNICA DE LOS PRINCIPIOS DE DESARROLLO DE MEDICAMENTOS:

El conocimiento de los principios para el desarrollo y utilización de los medicamentos nos sirve para escoger cuidadosamente los recursos terapéuticos siguiendo los principios de selección de medicamentos.

**Eficacia:** Es la capacidad de un medicamento de producir el efecto máximo. (que sea efectivo)

**Seguridad:** que tenga menos efectos indeseables y mayor margen de seguridad.

**Conveniencia:** Aquel que menos veces al día se necesite administrar para lograr su efecto.

**Costo:** Precio del medicamento.

Ejemplo:

- Si dos medicamentos son activos frente a una determinada enfermedad, se seleccionará el que tenga eficacia demostrada

- Si ambos son efectivos se seleccionará el que es más seguro

- Si son igualmente eficaces y seguros escogeremos el que más cómodo (conveniente) sea de administrar, o sea, el que menos veces al día se necesite administrar.

## MARGEN DE SEGURIDAD:

Relación que existe entre la dosis que produce un efecto deseado y la que produce efecto indeseable.

Margen de seguridad = Relación entre efectos indeseables y deseables. Experimentalmente se calcula por el Índice Terapéutico (I.T).

$$IT = \frac{\text{Dosis Letal } 1/2}{\text{Dosis Efectiva } 1/2} = \frac{\text{Dosis Tóxica}}{\text{Dosis Terapéutica}}$$

Mientras más se aleja la dosis tóxica de la terapéutica más seguro será el medicamento

$$IT = \frac{DL50}{DE50} = \text{Mayor que } 10 \text{ es segura.}$$

A mayor IT: mayor Seguridad

## ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS PRECLÍNICOS

Toxicología: Rama de la farmacología que estudia los efectos adversos de los medicamentos en diferentes sistemas biológicos que incluyen al hombre.

Las pruebas toxicológicas preclínicas consisten en una serie de estudios: agudos, subagudos y crónicos diseñados para determinar los efectos tóxicos del compuesto sobre sistemas animales.

### Tipos de Ensayos Toxicológicos:

#### ✓ Agudos:

-Determinan la mortalidad a corto plazo por la sustancia en cuestión mediante el cálculo de la DL50.

-Administración única o repetida de varios niveles de dosis cada 24-48 horas hasta 7 días.

➤ **Subagudos:**

-De 1-3 meses.

-Administración oral generalmente.

➤ **Crónicos:**

-De 6 meses a 2-3 años.

-Efecto tóxico acumulativo de la sustancia.

-Efectos tóxicos conductuales.

-Alteraciones funcionales o histopatológicas.

-Determina la relación dosis-respuesta de estos efectos, el órgano blanco, la reversibilidad y otros factores que influyen en la aparición del efecto indeseable como edad, peso, estado nutricional, etc...

### **ENSAYOS ESPECIALES**

La caracterización preclínica de una droga incluye estudios que evidencien las modificaciones que las acciones de una droga puedan sufrir por la intervención de otras o mecanismos fisiológicos, así como su potencialidad teratogénica, carcinogénica y mutagénica.

#### **Estudios de Interacción.**

##### **1- Aumento de su potencia por asociación a otras drogas:**

a) Sinergismo ( $a+b = c$ ) ASA + Fenacetina

b) Potenciación ( $a+b < c$ ) Trimetoprim + Sulfametoxazol

c) Supersensibilidad (Una droga inactiva en un sentido puede aumentar la respuesta de otra en dicho sentido. Ejemplo: Facilitación por la Cocaína de las respuestas a las drogas adrenérgicas.

##### **2- Disminución de su potencia por asociación a otras drogas:**

a) Antagonismo (Histamina-Cimetidina)

b) Taquifilaxia (Efedrina)

c) Tolerancia (Meprobamato)

#### **Estudios de Reproducción**

**3- Acción Teratogénica:** Capacidad de una droga para inducir anomalías en el desarrollo del feto lo cual se traduce en su muerte o en malformaciones congénitas si llega a ser viable.

**4- Acción Cancerígena:** Capacidad de una droga para inducir el cáncer. Ejemplo: Dietilestilbestrol y cáncer mamario.

**5- Acción Mutagénica:** Capacidad de una droga de alterar el material genético induciendo mutaciones lo cual puede resultar en cáncer o en defectos de la descendencia.

## **ETAPA CLÍNICA (EXPERIMENTOS EN EL SER HUMANO)**

### **ENSAYO CLÍNICO**

Un ensayo clínico o estudio clínico es cualquier investigación en seres humanos dirigido a descubrir o verificar los aspectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación, y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto en investigación, con el objetivo de determinar su seguridad y eficacia.

**Eficacia:** Demostrada en condiciones ideales de investigación (durante el ensayo clínico)

**Efectividad:** Demostrada en condiciones heterogéneas de la práctica clínica habitual.

### **PILARES BÁSICOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS**

**1- Objetividad de la Observación:** Se basa en la utilización de métodos objetivos y reproducibles, destinados a medir unas variables de respuesta lo más objetiva y “duras” posibles.

Variable Dura:

- Es aquella que permite detectar pequeños cambios en la condición patológica estudiada.
- Permita que diferentes mediciones hechas por el mismo observador en circunstancias
- Iguales proporcionen resultados parecidos y/o que exista concordancia entre mediciones realizadas por diferentes observadores.

Ej: Dolor anginoso --ECG sugestivo de isquemia coronaria -- Diagnóstico sugestivo de IMA

**2- Comparación Concurrente:** Es aquella donde el investigador introduce activamente una intervención y a continuación observa el efecto provocado por la misma. Es aquella donde se comparan en idénticas condiciones 2 grupos, uno con el medicamento estudio y el otro con el control.

Efecto Hawthorne:

Es la tendencia de los pacientes evaluados a dar una respuesta acorde con lo que ellos esperan o con lo que de ellos se espera y no con lo que realmente les está sucediendo.

El hecho se atribuye a que los pacientes tratados con la nueva intervención pueden sentirse más inclinados a mejorar que aquel que lo están tratando con la terapia habitual y no está sometido a una evaluación, o que el entusiasmo del médico repercute sobre el paciente y logra de diversas maneras que el paciente “sienta” lo que se espera de él.

### **Tipos de controles. Ventajas y desventajas de cada uno de ellos.**

#### **- Controles Históricos:**

Serie o grupo de pacientes que actúan como grupo de comparación, que se asume tuvieron la misma enfermedad y que fueron diagnosticados y tratados en un período anterior al del estudio clínico.

Desventajas: No se puede precisar si los grupos son exactamente comparables.

En ocasiones existen diferencias tecnológicas que tienden a introducir sesgos.

#### **- Comparación con estudios reportados en la Literatura:**

Desventajas: Los datos que se reportan son los únicos que se pueden utilizar por lo que se hace difícil lograr la comparabilidad.

- **El paciente, su propio control o ensayo autocontrolado:** Se realiza una comparación de “antes-después” en los mismos pacientes.

- **Grupo control concurrente:** Es la mejor opción en un ensayo clínico, ya que de esta manera puede tratarse de controlar los factores de confusión conocidos y desconocidos, y así los grupos son lo más parecido posible

**Grupo Control:** Grupo de pacientes designados o seleccionados para compararlos con los demás grupos del estudio y que pueden recibir un tratamiento activo, placebo, etc.

El grupo control es necesario para poder comparar con el grupo que tiene el medicamento en estudio.

**Placebo:** Cualquier sustancia química administrada a un paciente y que no posee acción farmacológica específica sobre su enfermedad. Factor psicológico.

**Efecto Placebo:** Es aquel que se obtiene en un paciente sobre una base puramente psicológica luego de la administración de un placebo.

#### **¿Cuándo está justificado usar un Placebo?**

- Cuando NO existe un tratamiento en la enfermedad
- Cuando es tórpida la evolución de la enfermedad
- Cuando se están administrando 2 medicamentos
- Cuando se están estudiando interacciones
- Cuando se comparan 2 formas diferentes: Vía Oral y Vía Parenteral

#### **Se emplean diferentes técnicas:**

**Técnica Cruzada:** Se alterna en diferentes tiempos en el mismo paciente la administración de un fármaco y un placebo. Tiene por objeto valorar la participación de los factores psicológicos en el efecto atribuido a la droga. El paciente no sabe cuándo se administra uno u otro (A ciegas). EVITA LA VARIABILIDAD BIOLÓGICA, porque el paciente se compara con él mismo.

**Técnica a Doble Ciegas:** Ni el médico ni el paciente conocen cuál es el producto que se está administrando, si placebo o droga, hasta el final del ensayo. Evita el subjetivismo del médico en la evaluación de los resultados. EVITA EL EFECTO PLACEBO, el paciente no sabe si está con el placebo o no.

#### **Regresión a la media**

Se caracteriza porque los pacientes seleccionados por presentar un valor extremo de una distribución tendrán, por término medio, a presentar valores extremos en mediciones subsiguientes.

- Es propia de las enfermedades agudas y de las crónicas que evolucionan hacia brotes o de manera ondulante.
- El paciente tiende a ir al médico cuando está peor, pero en las visitas subsiguientes puede que ya esté curado o haber mejorado.

**3- Asignación Aleatoria:** Es aquella que define y diferencia, entre otros elementos, al ensayo clínico controlado de los estudios de cohorte. Es la única medida que da lugar a una distribución equilibrada de los factores de confusión conocidos y desconocidos.

\* Asegura que los grupos de estudio incluidos en el estudio sean comparables en todas las características excepto en la intervención recibida.

\* Cada paciente que entra al estudio tiene a priori las mismas posibilidades de ser asignado a cada uno de los grupos.

Las preferencias subjetivas de los médicos y/o pacientes pueden quedar neutralizados a la hora de formar los grupos que serán comparados.

**4- Enmascaramiento:** Es la técnica que más tiende a disminuir el sesgo de la subjetividad en los ensayos clínicos.

**Tipos:** - abiertos: Todos los participantes del ensayo (pacientes investigadores y otros evaluadores) conocen el tratamiento que se administra a cada paciente

- a simple ciegas: Una de las partes involucradas habitualmente el paciente que participa en el estudio, desconoce el tratamiento que se le administra a cada paciente. Reduce la subjetividad del paciente.

- a doble ciegas: Técnica de investigación donde tanto los pacientes como los investigadores desconocen el tratamiento que se le está administrando a cada paciente. Reduce la subjetividad de los pacientes y los investigadores

- a triple ciegas: Es el ensayo donde el paciente, el investigador y el analista de los datos no conocen el tratamiento que fue asignado a cada paciente. Se utiliza cuando las variables clínicas que se deben evaluar pueden ser interpretadas de maneras diferentes

- a ciegas por un tercero: Es cualquier tipo de ensayo, especialmente cuando las circunstancias no permiten enmascarar los tratamientos. Es una alternativa para cuando el tratamiento es complejo o difícil de enmascarar o bien cuando el enmascaramiento no se puede mantener por razones éticas u otras relacionadas con la seguridad de los pacientes. La evaluación la realiza otro médico que no esté involucrado en el seguimiento y control de los pacientes, y que ignora la medicación administrada.

## **FASES DEL ENSAYO CLÍNICO**

El estudio de una droga o de un régimen terapéutico nuevo en el ser humano se efectúa en 4 fases.

**FASE I:** Es la primera administración de un medicamento a un ser humano.

Se utilizan grupos pequeños de voluntarios sanos, dura de 2-3 años. Los objetivos son determinar dosis terapéuticas y tóxicas, las acciones, la farmacocinética y los efectos indeseables. Determina si el medicamento es bien tolerado.

**FASE II:** Número limitado de pacientes, dura de 1-2 años. Los objetivos son precisar dosis terapéuticas y tóxicas.

**FASE III:** Estudio multicéntrico. Dura de 1-2 años. Los objetivos son comprobar la eficacia y seguridad del fármaco. Beneficio-Riesgo. Determinar las indicaciones, dosis y pautas de tratamiento, seguridad

a largo plazo y las interacciones farmacológicas. En esta fase se entrega el expediente a la unidad regulatoria para su aprobación.

**FASE IV:** Después de la comercialización del medicamento. Su objetivo la búsqueda de posibles nuevas indicaciones, nuevas formulaciones o vías de administración. Se mide la efectividad y seguridad en grupos de poblaciones especiales (niños, embarazadas, ancianos) y en condiciones reales de la práctica médica

**FARMACOEPIDEMIOLOGÍA:** Es la rama que estudia el impacto de los medicamentos en la población humana utilizando métodos epidemiológicos

Es la aplicación del conocimiento, métodos y razonamientos epidemiológicos al estudio de los efectos (beneficiosos o perjudiciales) y los usos de los medicamentos en las poblaciones.

### **ESTUDIOS CONTROLADOS**

Debe existir un grupo control con el que se pueda comparar.

#### **Tipos de estudios controlados:**

##### Asignación Aleatoria

Si	No	
Estudios experimentales	Estudios Observacionales	
Ensayo Clínico Controlado (Mayor importancia para medir eficacia y causalidad)	Estudio Cohorte (Prospectivo)	Estudio Caso-Control (Retrospectivo)

### **Estudio Observacional**

Es aquel estudio donde el investigador no realiza ninguna intervención, solo observa.

**Estudios Cohorte:** Es un estudio prospectivo donde se siguen pacientes ya tratados.

Ejemplo:

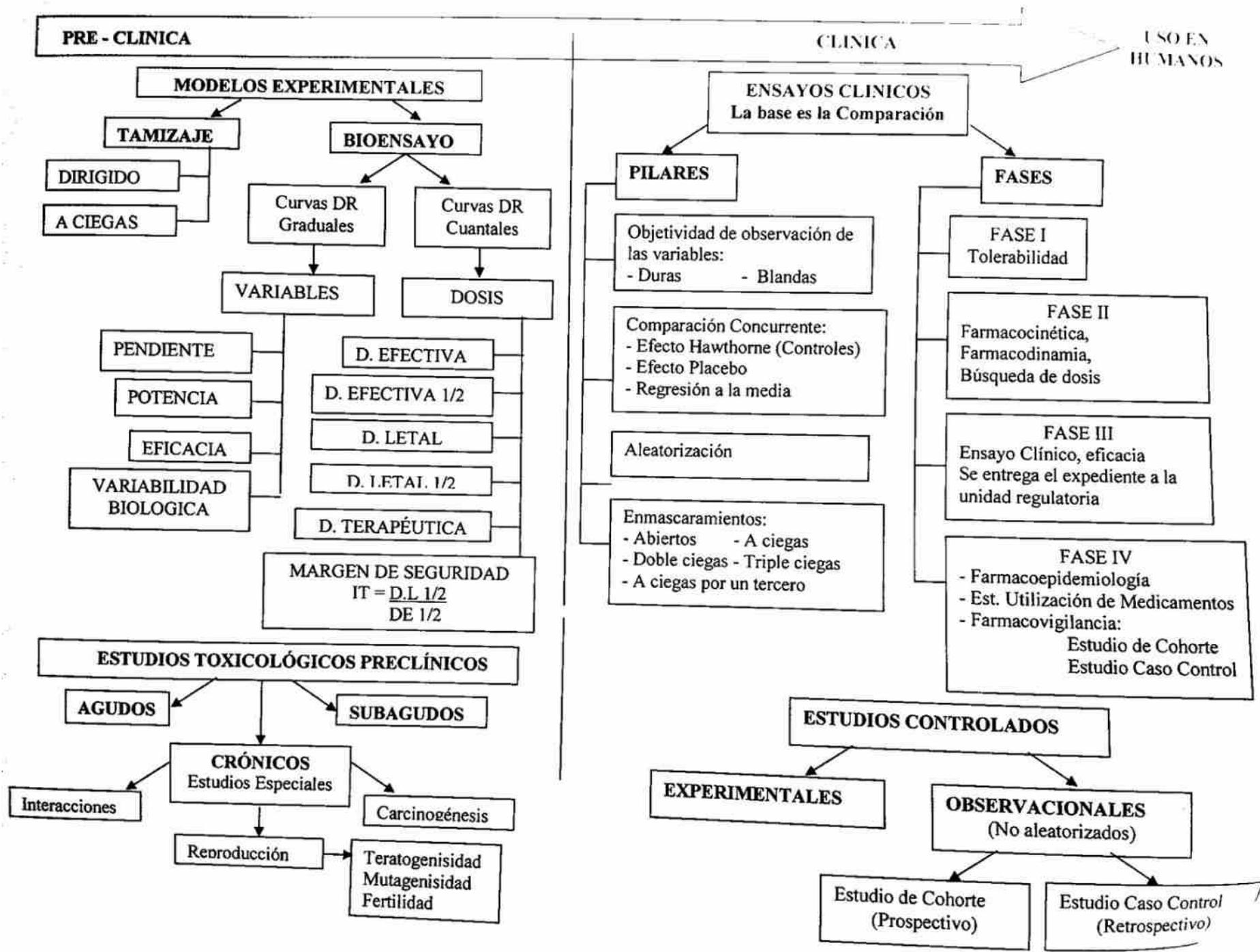
Pacientes Hipertensos	Pacientes Hipertensos
Tratados con Nifedipina	Tratados con otro antihipertensivo (Grupo Control)

\*Esto se hizo para detectar si la Nifedipina produce Cardiopatía Isquémica

Resultado: Si provocó Cardiopatía Isquémica. El grupo control no.

**Estudios Caso-Control:** Se investiga retrospectivamente.

Ejemplo: Pacientes con anemia aplásica, se va atrás para ver si tomaron Cloranfenicol. También se hace un grupo control con pacientes que no padezcan la enfermedad, se averigua si tuvo contacto anteriormente con el medicamento.



<b>FITOMED (PLANTAS MEDICINALES)</b>				
<b>PLANTAS</b>	<b>PARTE ÚTIL</b>	<b>PROPIEDADES MEDICINALES</b>	<b>VÍA DE ADMINISTRACIÓN</b>	<b>ADVERTENCIAS</b>
<b>Sábila</b>	Mesófilo (cristal de la hoja). Su jugo	Digestivo: laxante, anti-ulceroso, protector del tejido hepático. Respiratorio: antiasmático. Piel y mucosas: cicatrizante.	Oral	Contraindicado por vía oral para embarazadas y madres que amamantan.
<b>Tamarindo</b>	Frutos	Digestivo: laxante Genitourinario: antiséptico, diurético y antilitiásico.	Oral	
<b>Caña fístola</b>	Frutos	Digestivo: Laxante	Oral	Indicar solo en caso de constipación funcional. Su abuso puede cambiar la musculatura intestinal
<b>Manzanilla</b>	Capítulos florales	Digestivo: antidiarréico, antiespasmódico y carminativo. Piel y mucosas: antiinflamatorio, antifúngico, antiviral, antibacteriano. Nervioso: sedante.	Oral o tópica	Los preparados que contengan aceite esencial pueden causar reacciones alérgicas en piel y rinitis. No administrar vía oral en los 4 primeros meses de embarazo.
<b>Pasiflora</b>	Follaje	Nervioso: sedante	Oral	
<b>Tilo</b>	Hojas	Nervioso: sedante	Oral	No juntar con anticoagulantes No administrar a pacientes con trastornos circulatorios. No consumir por más de 30 días
<b>Gavilán</b>	Hojas	Piel y Mucosas: insecticidas	Tópica	Si se administra por vía oral puede dar broncoconstricción en conejos.
<b>Yuca</b>	Tubérculos (almidón)	Dermatológico: antipruriginoso	Tópica	Los tubérculos sin cocinar son tóxicos por el almidón.

<b>Papa</b>	Tubérculos	Piel y mucosas: antipruriginoso	Tópica	Sin cocinar es tóxica por el almidón.
<b>Alcanfor</b>	Hojas	Piel y mucosas: antipruriginoso	Tópica	No administrar en niños. Su abuso puede provocar vómitos, cefaleas, convulsiones y paro respiratorio. Su aceite contiene safrol (Sust. cancerígena)
<b>Arroz</b>	Frutos (granos)	Piel y mucosas: antipruriginoso	Tópica	Lesiones al contacto del almidón con heridas.
<b>Guatemala</b>	Resina del tronco	Respiratorio: expectorante Piel y mucosas: Antipruriginoso, antiséptico y antiviral	Oral	Su abuso puede causar dermatitis.
<b>Caléndula</b>	Capítulos florales	Digestivo: colerética y antiulcerosa. Piel y mucosas: antiinflamatoria y antibacteriana.	Oral y tópica	Existe un reporte de shock anafiláctico después de gárgaras.
<b>Llantén mayor</b>	Hojas	Piel y mucosas: antiinflamatorio y antiséptico. Estructura ocular; antiséptico y antiinflamatorio.	Tópica	Obstrucción intestinal si se usan semillas como laxante.
<b>Vicaria</b>	Flores	Estructura ocular: antiinfeccioso	Tópica	
<b>Ipecacuana</b>	Raíz	Respiratorio: expectorante. Digestivo: emética	Oral	Localmente puede irritar piel y mucosas, el polvo puede provocar fuerte inflamación en ojos hasta perforar la córnea. Su inhalación produce estornudos, tos e irritación. Puede provocar albuminuria.
<b>Eucalipto</b>	Hojas	Respiratorio: antiséptico, antiinflamatorio, antitusígeno. Piel y mucosas: antibacteriano.	Inhalaciones y uso tópico	Preparados en aceite por vía oral pueden causar trastornos respiratorios e irritar las mucosas

<b>Ajo</b>	Bulbos frescos	Cardiocirculatorio: protector de pequeños vasos, antihemorroidal. Digestivo: antiespasmódico, antihelmíntico y antiamebiano. Respiratorio: expectorante y antiasmático. Genitourinario: diurético y antiinflamatorio. Piel y mucosas: antibacteriano y antifúngico. Hematopoyético: antitrombótico y antihipercolesterolémico. Sistémico: tónico.	Oral y tópica	No en niños, embarazadas o mujeres que amamantan. Puede causar dermatitis por contacto. La ingestión continuada puede acarrear trastornos digestivos y renales.
<b>Jengibre</b>	Rizomas (tallo horizontal subterráneo)	Digestivo: antiespasmódico y carminativo. Respiratorio: antitusígeno. Nervioso: antiemético cuando hay mareo por movimiento. Sistémico: tónico.	Oral	Dosis excesivas provocan reacciones adversas, irritación de tractos gastrointestinal y urinario.
<b>Eucalipto de limón</b>	Hojas	Respiratorio: antiséptico, antiinflamatorio, antitusígeno. Piel y mucosas: antibacteriana.	Tópica	No por vía oral los preparados de hoja o aceite esencial. El aceite puede causar náuseas, convulsiones, cianosis e irritación de mucosa gástrica.
<b>Caña santa</b>	Hojas	Cardiocirculatorio: antihipertensivo. Digestivo: antiespasmódico. Respiratorio: antiasmático. Piel y mucosas: antifúngico y antibacteriano.	Oral y tópica.	La sílice que contiene las hojas puede causar úlceras.
<b>Romerillo</b>	Toda la planta	Digestivo: colerética y antiulcerosa. Piel y mucosas: antifúngica y antibacteriana.	Oral y tópica.	Las hojas frescas contienen cristales de silicato que pueden inducir carcinogénesis.

## FARMACOCINÉTICA.

Los fármacos desde que son administrados hasta que se eliminan, sufren una serie de procesos en los que constantemente están atravesando membranas celulares. Este movimiento de moléculas a través de las membranas se denomina **biotransporte**.

**La Farmacocinética:** Es la rama de la farmacología que estudia los procesos de **absorción, distribución, metabolismo** o biotransformación y **excreción** o eliminación de los fármacos o sus metabolitos en el cursar del tiempo.

Determina cuan a menudo, en que cantidad, forma de dosificación y por cuanto tiempo debe administrarse un fármaco para que alcance y mantenga las concentraciones plasmáticas requeridas.

### Aplicaciones Clínicas:

- Cálculo de regímenes posológicos diferentes.
- Conocer el Tiempo de eliminación del fármaco.
- Realizar ajuste de dosis.
- Selección de la vía de administración más apropiada para cada caso.

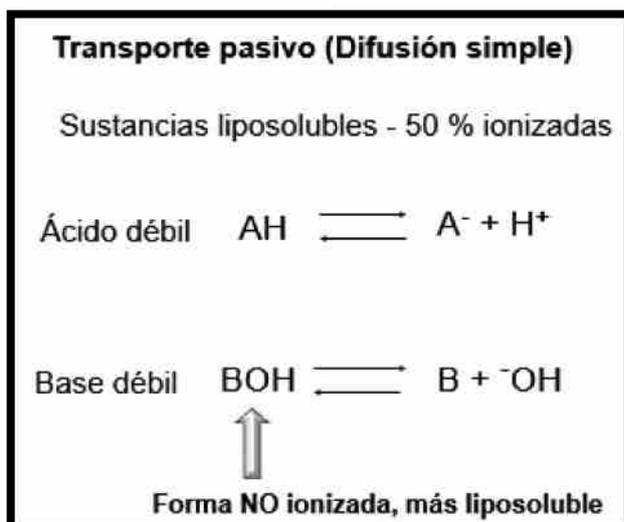
### ABSORCIÓN

La Absorción de un fármaco puede ser de dos tipos:

**Inmediata:** No atraviesa las barreras de selección

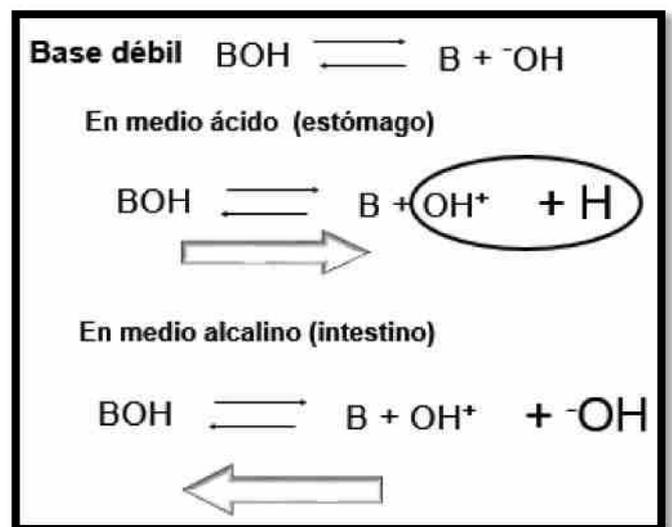
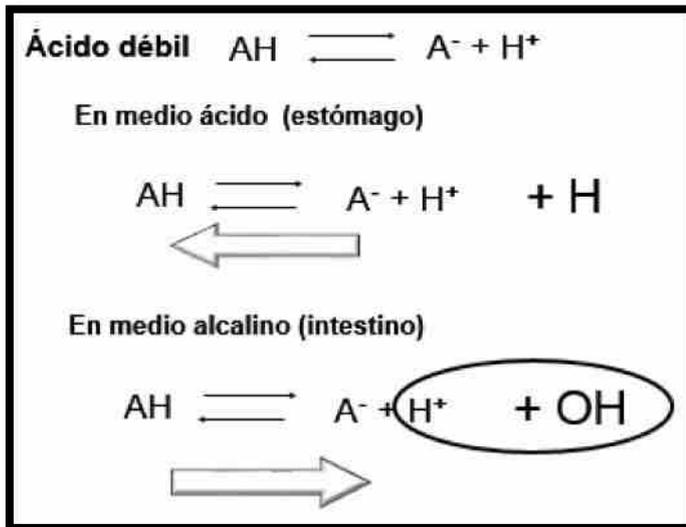
**Mediata:** Si atraviesa barreras de selección

Un fármaco desde que es administrado hasta que es eliminado atraviesa diferentes membranas celulares. Este movimiento de los fármacos a través de las membranas se denomina BIOTRANSPORTE y los mecanismos que utiliza para hacerlo se llaman mecanismos de transporte.



**En el transporte pasivo:** El fármaco atraviesa la membrana a favor del gradiente de concentración y/o las cargas eléctricas a ambos lados de la membrana.

Mientras más liposoluble es el fármaco, más fácilmente atravesará las membranas ya que se disuelven más fácilmente en la bicapa lipídica.



El ácido se absorbe en medio ácido

La base se absorbe en medio básico

**En el transporte activo:** El fármaco para atravesar las membranas necesita de energía proveniente del metabolismo celular y la presencia de moléculas transportadoras que faciliten el paso del fármaco al interior de la célula.

### PROCESO DE ABSORCIÓN

Es el paso de un medicamento desde su sitio de administración hasta el plasma. Este proceso implica el paso de un medicamento a través de las membranas celulares.

### FACTORES QUE DETERMINAN LA ABSORCIÓN DE UN MEDICAMENTO.

- **FACTORES GENERALES QUE CONDICIONAN LA ABSORCIÓN:**

- **Velocidad de disolución del fármaco:** Determina la cantidad de fármaco disponible. La absorción es más rápida mientras más rápida sea la disolución de un fármaco.

- **pH del medio:** La absorción aumenta cuando el pH del medio favorece la presencia de la **forma no ionizada** que difunde con mayor facilidad.

\*Medicamentos ácidos se absorben en medio ácido = Estómago

\*Medicamentos básicos se absorben en medio básico = Duodeno

- **Motilidad Gastrointestinal:** Algunas enfermedades o medicamentos pueden enlentecer la motilidad gastrointestinal y afectar en la absorción. También pueden afectar la absorción el tránsito intestinal demasiado acelerado.

- **Solubilidad:** A mayor liposolubilidad más se facilita el paso del medicamento por las membranas.

- **Concentración de la droga (Gradiente de concentración):** A mayor gradiente de concentración más rápido se produce la absorción.

- **Superficie de absorción:** A mayor superficie con la que se pone en contacto el medicamento mayor será la absorción.

- **Vías de Administración:** La selección correcta de la vía de administración influirá en la velocidad de absorción y en el éxito del tratamiento

- **FACTORES QUE PUEDEN AFECTAR LA ABSORCIÓN**

- **Tamaño de la Partícula y Formulación Farmacéutica:** Las formas farmacéuticas sólidas por la vía oral, deben desintegrarse y disolverse en los líquidos del tracto gastrointestinal como paso previo a la absorción. Formulaciones de liberación sostenida.

- **Presencia simultánea de alimentos y/o medicamentos:** LA absorción de los medicamentos administrados por vía oral puede aumentar, disminuir o no modificarse en presencia de alimentos. Algunos medicamentos pueden modificar también la absorción de otros.

**LA BIODISPONIBILIDAD:** Es la proporción del medicamento que pasa hacia la circulación sistémica y es distribuido hacia los sitios de acción después de ser administrados por vía oral, teniendo en cuenta la absorción y la degradación metabólica local.

La biodisponibilidad de un medicamento administrado por la vía oral depende de la fracción de fármaco absorbido y la fracción de fármaco que escapa al efecto del 1er paso. Si la capacidad metabolizadora o excretora del hígado para un determinado fármaco es elevada, la biodisponibilidad estará sustancialmente disminuida.

**Factores que influyen en la Biodisponibilidad:**

-Cuando la liberación del principio activo de la forma farmacéutica es lenta.

-Cuando el paso del medicamento por la mucosa gastrointestinal es lento y parte se pierde en las heces fecales

-Drogas que sufren gran efecto del 1er paso

**EFFECTO DEL 1ER PASO:** Es la biotransformación que sufre el medicamento en su paso por la mucosa intestinal y/o del hígado y que generalmente conlleva a la disminución de su efecto farmacéutico antes de alcanzar la circulación sistémica. Depende de la cantidad de principio activo y las características del mismo.

**DISTRIBUCIÓN**

**DISTRIBUCIÓN:** Mediante este proceso el fármaco se distribuye al organismo desde la corriente sanguínea hacia el líquido extravascular de modo reversible (distribución) o de modo irreversible (eliminación).

Los fármacos pueden encontrarse en la circulación fundamentalmente en forma libre o unidos a proteínas plasmáticas y hematíes alcanzándose un equilibrio entre ambas formas. La forma libre difunde desde la sangre hasta su sitio de acción e interactúa con estos para lograr un efecto farmacológico y llegar a los sitios de almacenamiento.

**Volumen de Distribución (VD):** Es el volumen de fluido al cual accede un fármaco, teniendo en cuenta la cantidad de medicamento en el organismo, o sea la dosis y la concentración.

**Sirve para poder calcular la dosis de ataque** cuando el paciente requiere de un efecto rápido del medicamento.

- Valor de Referencia. = 0,6 l/kg.
- Valor Mayor de 0,6 l/kg. = La concentración de los tejidos será alta y la concentración del plasma será baja.
- Valor entre 0,1 y 0,6 l/kg. = La concentración de los tejidos será baja y la concentración del plasma será alta.
- Valor de 0,1l/kg. = La transferencia a los tejidos está restringida.

## **FACTORES QUE MODIFICAN LA DISTRIBUCIÓN**

### **1- Características físico-químicas de las drogas**

- Drogas liposolubles atraviesan rápidamente las membranas al disolverse en ellas.
- Drogas pueden acumularse en los tejidos en mayores concentraciones que en el plasma (reservorio), prolongándose la acción de la droga.
- Drogas pueden unirse de forma importante a las p.p.

SOLO LA FRACCIÓN LIBRE DE UNA DROGA ES FARMACOLÓGICAMENTE ACTIVA

DROGAS DESPLAZAN A OTRAS DE SU UNION A P.P.

### **2- Gasto Cardíaco y Perfusión Vascular**

La distribución de una droga entre la sangre y los tejidos continúa hasta que se alcanza un EQUILIBRIO  
En aquellas patologías donde está disminuído el gasto cardíaco (ICC) también estará disminuída la velocidad de distribución.

### **3- Permeabilidad de las membranas a las drogas**

Si una droga no atraviesa libremente una membrana celular, su CAPTACION TISULAR es lenta, aunque exista una adecuada perfusión (captación de DIGOXINA por el corazón)

### **4- Relatividad partición de la droga e/ el tejido y la sangre.**

Si una droga tiene un alto coeficiente de partición tejido-sangre se demorará en alcanzar el equilibrio, ya que más droga debe llegar al tejido para que se alcance dicho equilibrio.

CADA DROGA SE DISTRIBUYE EN EL ORGANISMO DE UNA FORMA CARACTERÍSTICA

SE CALCULA POR EL VOLUMEN DE DISTRIBUCION APARENTE

### **Volumen de distribución aparente**

Alcanza altos valores para aquellas drogas que se concentran grandemente en los tejidos (Quinacrina)

Las drogas que se unen significativamente a p.p. tienen un Vd pequeño (Warfarina)

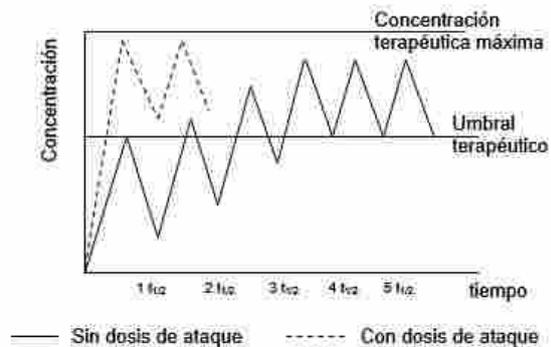
**Volumen de distribución (Vd)** Es la cantidad de medicamento que se distribuye a los tejidos y órganos, especialmente a aquellos donde debe ejercer sus efectos terapéuticos. No es un volumen real, porque el medicamento se comienza a metabolizar enseguida, pero se calcula con el **Vda.** (volumen de distribución aparente). Es el volumen de fluido al cual accede un fármaco, teniendo en cuenta la cantidad de medicamento en el organismo, o sea la dosis y la concentración.

#### Volumen de distribución aparente

$$Vd = \frac{\text{Cant. de droga en el org. dosis(mg/kg)}}{\text{Cant. de droga en el plasma } C_0(\text{mg/L})}$$

**Vd ↑** = Fármaco en altas concentraciones en tejidos - Ej. Claritromicina

**Vd ↓** = Fármaco se une mucho a PP - Ej. Clorpromacina



#### **Importancia Clínica de conocer el Vd.**

Permite calcular una dosis de ataque de un medicamento.

#### METABOLISMO

Proceso mediante el cual los medicamentos se transforman en sustancias más polares, más hidrosolubles para facilitar su eliminación. Generalmente conducen a la disminución de su efecto y su toxicidad.

#### **PROCESO DE BIOTRANSFORMACIÓN O METABOLISMO**

##### **Metabolismo Hepático:**

El fármaco es metabolizado en el hígado en sustancias más hidrosolubles y excretado por las vías Hepáticas mediante reacciones de 2 tipos.

**FASE I (No sintéticas):** Reacción de Oxidación (es la más frecuente), Reducción e Hidrólisis.

**FASE II (Sintética):** Reacciones de Conjugación: Glucuroconjugación, Acetilación, Sulfoconjugación, Metilación, conjugación con aminoácidos

**Reacciones de fase I.** En esta fase la reacción fundamental es la de oxidación, aunque también pueden ocurrir reacciones de reducción e hidrólisis.

El fármaco afectado por este proceso no siempre se inactiva, y puede transformarse en un metabolito activo.

Por ejemplo: diazepam --- nordiazepam --- oxacepam.

L- dopa --- dopamina.

Pueden formarse también metabolitos tóxicos. Por ejemplo, el paracetamol, en altas dosis, durante la oxidación produce epóxidos que pueden conducir a una necrosis hepática.

Los metabolitos que se producen como consecuencia de estas reacciones tienen pequeñas diferencias estructurales con el fármaco original, pero las acciones farmacológicas pueden ser totalmente diferentes.

**Reacciones de fase II.** Durante las reacciones de fase I el medicamento se hace más hidrosoluble, pero no siempre excretable o inactivo. Debido a esto, muchos fármacos pasan después a la fase II o sintética, en la que el fármaco o metabolitos producidos por reacciones de la fase I se conjugan con un sustrato endógeno como el ácido glucurónico, un aminoácido, un ion sulfato. El principal sitio de conjugación es el hígado, aunque puede ocurrir también en el intestino.

Los metabolitos formados a partir de estas reacciones aumentan su peso molecular y se dificulta su paso a través de la membrana, son inactivos y más polares, y se excretan con mayor facilidad por el riñón o a través del hígado por la bilis que los derivados de reacciones no sintéticas.

## **FACTORES QUE DETERMINAN CAMBIOS EN EL METABOLISMO**

- **Edad:** La función hepática y el metabolismo varían con la edad. En el anciano la biotransformación es más lenta por disminución en el flujo sanguíneo hepático.

- **Factores Genéticos:** Las velocidades con las cuales las personas metabolizan los medicamentos son variables.

Los acetiladores lentos son más propensos a presentar efectos adversos por incremento de las concentraciones del fármaco.

-**Inducción e Inhibición enzimática:** El sistema de las enzimas oxidasas catalizan reacciones que biotransforman una gran cantidad de fármacos, dando lugar a interacciones de inducción o inhibición.

## **EXCRECIÓN**

Es el proceso mediante el cual un fármaco o un metabolito se elimina del organismo sin que se modifique más su estructura química, lo cual ocurre mediante dos mecanismos fundamentales:

**1- EXCRECIÓN RENAL:** Los medicamentos pueden ser retirados de la circulación por:

\* Filtración glomerular: El fármaco en forma libre se elimina por filtración mientras que la forma unida a proteínas se mantiene en circulación donde parte de ella se disocia para restaurar el equilibrio.

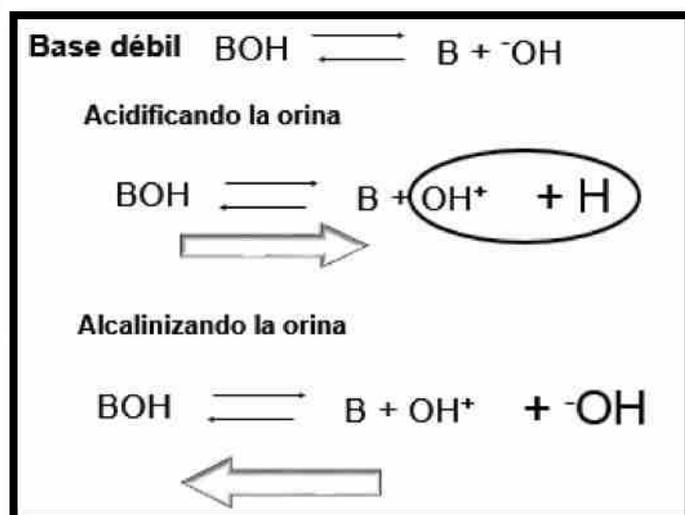
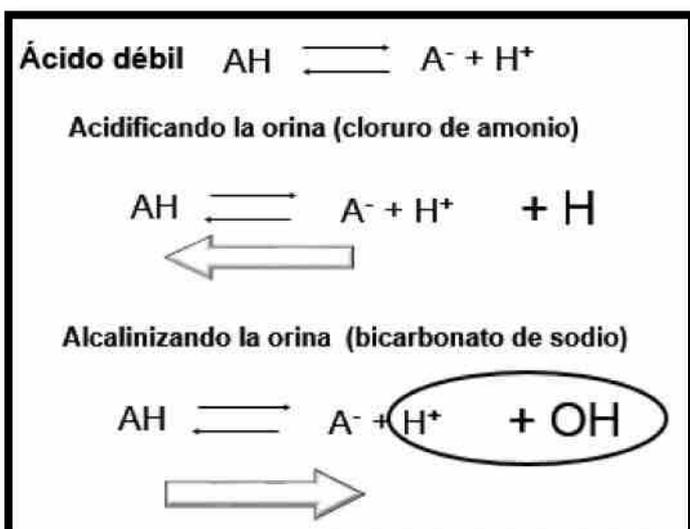
\* Secreción tubular activa: Los ácidos y bases débiles tienen sitios secretorios en células del túbulo proximal.

\* Reabsorción tubular pasiva: Proceso pH dependiente. Al alcalinizar la orina aumenta la excreción de ácidos débiles y al acidificar la orina aumenta la excreción de bases débiles.

**2- ELIMINACIÓN HEPÁTICA:** El fármaco es metabolizado en el hígado y excretado por las vías biliares.

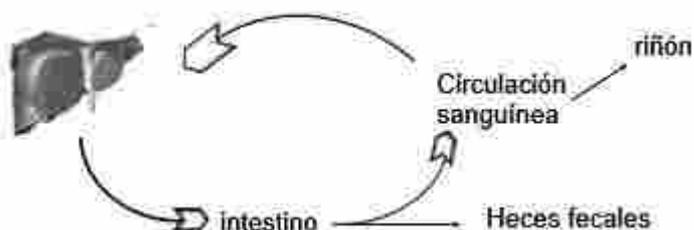
### **Excreción por la Bilis y Heces Fecales.**

Los metabolitos formados en el hígado y excretados por la bilis pueden eliminarse por las heces fecales o **Circulación Enterohepática.**



### Excreción por la bilis y las heces fecales

#### Circulación enterohepática



#### CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA

Drogas o sus metabolitos secretados por el TGI mediante excreción biliar, son reabsorbidos nuevamente estableciéndose una circulación enterohepática que prolonga sus efectos.

Ej : Digitoxina, Tetraciclinas

#### Tiempo de Vida Media

Es el tiempo que tarda la concentración de un fármaco en disminuir a la mitad de su valor inicial (dosis). Es útil para calcular cuánto tiempo tarda un medicamento en ser eliminado del organismo (da una idea del tiempo de permanencia de una droga en el organismo).

#### Importante para calcular los intervalos entre dosis.

La eliminación de un medicamento puede valorarse mediante dos mediciones:

**1- El Aclaramiento:** Se define como el volumen de plasma que es "depurado" de la sustancia por unidad de tiempo. Muestra la eficiencia del o los órganos para eliminar una sustancia de la sangre que fluye a través de los órganos.

El tiempo necesario para eliminar un fármaco del organismo depende del aclaramiento y del volumen de distribución.

**2- Tiempo de Vida Media:** Es el tiempo que tarda la concentración de un fármaco en caer a la mitad de su valor inicial (dosis). Es útil para calcular cuánto tiempo tarda un medicamento en ser eliminado del organismo.

**$T_{1/2} = 0.693$**

**Acl**

- Los medicamentos no tendrán efecto 2 ó 3 tiempos de vida media después de la última dosis.
- El medicamento se elimina totalmente a los 5 tiempos de vida media.
- El tiempo de Vida Media es directamente proporcional al volumen de distribución.

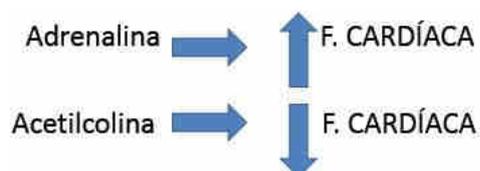
**\*Si se decide incrementar la dosis, transcurren aproximadamente 4 tiempos de vida media antes de que se alcance el nuevo estado de equilibrio. Lo mismo ocurre si se decide administrar una dosis menor.**

## RECEPTORES FARMACOLÓGICOS

**RECEPTORES FARMACOLÓGICOS:** Son sitios moleculares específicos situados en la membrana plasmática de las células efectoras a los que se unen las drogas para estimularlos o bloquearlos.

**DROGA AGONISTA:** Es la droga capaz de unirse al receptor e interactuar con él, produciendo una cadena de reacciones que lleven al efecto biológico deseado, que puede ser estimulante o inhibitorio.

Ejemplo:



### CARACTERÍSTICAS

1. **AFINIDAD:** Capacidad de la droga para formar el complejo con el receptor
2. **ACTIVIDAD INTRÍNSECA:** Efectividad de la droga para desencadenar las reacciones que lleven al efecto farmacológico

**DROGA ANTAGONISTA:** Es aquella que a través de diferentes mecanismos es capaz de impedir la acción de una droga agonista.

Tiene afinidad, pero carece de actividad intrínseca.

BLOQUEA la respuesta de la droga agonista.

\*\*\*Los fármacos antagonistas no tienen actividad intrínseca.

### TIPOS DE ANTAGONISMO:

**1-ANTAGONISMO QUÍMICO:** Se produce por neutralización de cargas. Resultado de la reacción química de dos sustancias, lo que origina la pérdida del efecto farmacológico de la sustancia activa. Ejemplo: Empleo de antiácidos en la neutralización de la secreción ácida gástrica:  $\text{Al(OH)}_3 + 3 \text{HCl} = \text{AlCl}_3 + 3 \text{H}_2\text{O}$ .

Ej: Heparina y Sulfato de protamina

**2-ANTAGONISMO FISIOLÓGICO:** Las drogas poseen acciones farmacológicamente opuestas actuando sobre diferentes sitios receptores.

Dos agonistas actúan en un mismo órgano efector a través de receptores diferentes, produciendo acciones opuestas que se contrarrestan.

El antagonismo fisiológico ocurre fundamentalmente en aquellos órganos que reciben doble inervación simpática y parasimpática.

Ejemplo de este tipo de antagonismo es lo que ocurre en el corazón, donde la noradrenalina provoca un aumento de la frecuencia cardíaca por estimulación de los receptores **adrenérgicos  $\beta_1$**  y la **acetilcolina** provoca una disminución de la frecuencia cardíaca por estimulación de los receptores **colinérgicos M2** localizados en el mismo órgano.

Ej.: Histamina y Salbutamol

**3-ANTAGONISMO FARMACOLÓGICO:** Las drogas poseen acciones farmacológicamente opuestas actuando sobre el mismo sitio receptor.

Salbutamol y Propranolol  $\beta_2$

**Tabla 6.2.** Clasificación general de los receptores

Receptores	Tipos	Subtipos
<b>Adrenérgicos</b>	Alfa ( $\alpha$ )	$\alpha_1$ (A, B, D) $\alpha_2$ (A, B, C)
	Beta ( $\beta$ )	$\beta_1, \beta_2, \beta_3$
	Dopaminérgicos (D)	$D_1, D_2, D_3, D_4, D_5$
<b>Colinérgicos</b>	Nicotínicos (N)	Nm, Nn
	Muscarínicos (M)	$M_1, M_2, M_3$ $m_1, m_2, m_3, m_4, m_5$
<b>De autacoides</b>	Histaminérgicos (H)	$H_1, H_2, H_3$
	Triptaminérgicos (5-HT) (o serotoninérgicos)	5-HT <sub>1</sub> (A,B,D,E,F) 5-HT <sub>2</sub> (A,B,C), 5-HT <sub>3</sub> , 5-HT <sub>4</sub> 5-HT <sub>5</sub> (A,B), 5-HT <sub>6</sub> , 5-HT <sub>7</sub>
	Angiotensina II (AT)	AT <sub>1</sub> , AT <sub>2</sub>
	Cininas (bradiquinina y calidina)	$B_1, B_2$
	Prostaglandinas (P)	DP, FP, IP, TP, EP (1,2,3,4)
	Leucotrienos (LT)	LTB <sub>4</sub> , LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> / LTE <sub>4</sub>
	Endotelinas (ET)	ET <sub>A</sub> , ET <sub>B</sub>
	Vasopresina (V)	$V_{1A}, V_{1B}, V_2$
<b>De opioides</b>	Mu ( $\mu$ )	$\mu_1, \mu_2$
	Kappa ( $\kappa$ )	$\kappa_1, \kappa_2, \kappa_3$
	Delta ( $\delta$ )	$\delta_1, \delta_2$
<b>Purinérgicos</b>	Adenosina (A o P <sub>1</sub> )	$A_1, A_2, A_3, A_4$
	ATP (P <sub>2</sub> )	$P_2$ (X, Y, Z)
	UTP (P <sub>2</sub> )	$P_2U$
	ADP (P <sub>2</sub> )	$P_2T$
<b>De neurotransmisores centrales aminoacídicos</b>	Glutamato y aspartato	Ionotrópicos (NMDA, AMPA) Metabotrópicos
	Ácido gammaaminobutírico Glicina	$GABA_A, GABA_B$
<b>De hormonas</b>	Hipotalámicas	
	Hipofisarias	
	Insulina	
	Glucagón	
	Glucocorticoides	
	Mineralocorticoides	
	Andrógenos	
	Estrógenos	
	Progesterona	

RECEPTOR	AGONISTA	ANTAGONISTA	ACCIÓN
<b>Receptores adrenérgicos (Alfa-<math>\alpha</math>)</b>			
<b>A1</b>	Metoxamina Fenilefrina (Fondo de Ojo → Contracción músculo radial del iris) Nafazolina	Prazosina Doxazosina (hiperplasia prostática benigna → Relaja músculo liso de la uretra).	-Contracción de músculo liso -Inotropo + -↓ edema de mucosa nasal
<b>A2</b>	Alfa-metil NA Clonidina	Yohimbina	-Inhibe la liberación de Noradrenalina, Ach, renina
<b>A1,2 Inespecífico</b>	Ad, NA (shock anafiláctico → vasoconstrictor.)	Fentolamina Butirofenonas	-Vasoconstricción -Contracción de esfínter y uréteres.
<b>Receptores Adrenérgicos (Beta <math>\beta</math>)</b>			
<b>B1</b>	Dobutamina (shock cardiogénico → inotropo+)	Atenolol (angina de pecho → ↓ consumo de O <sub>2</sub> ) Metopropol Practolol	-Inotropo + -Cronotropo + -Dromotropo + -Batmotropo+
<b>B2</b>	Salbutamol (asma bronquial → broncodilatador) Fenoterol (amenaza de aborto → ↓ contracción uterinas) Rimiterol Terbutalina	Butoxamina	-Vasodilatador músculo esquelético -Broncodilatador -Relajación uterina -Liberación de insulina
<b>B1,2 Inespecífico</b>	Adrenalina Isoproterenol	Propranolol (HTA → cronotropo -) Labetalol (HTA → vasodilatador) Timolol	-Cronotropo + -Broncodilatador
<b>Receptores Dopaminérgicos (D)</b>			
<b>D1,2,3,4,5</b>	Dopamina (Parkinson, Shock e Insuficiencia cardiaca → vasodilatador renal para ↑ diuresis) Ergotamina	Fenotiazinas/clorpromazina (Psicosis-Estimula D <sub>2</sub> en Sistema Límbico) (Vómitos-Estimula D <sub>2</sub> en ZQDEB) Butirofenonas/Haloperidol/D roperidol Bromocriptina	
<b>D2</b>	Bromocriptina	Metoclopramida Domperidona Fenotiazinas (puede provocar Parkinson) Butirofenonas	

<b>Receptores colinérgicos (muscarínicos)</b>			
<b>M1,2,3 inespecíficos</b>	Acetilcolina Carbacol	Atropina (Diarrea → ↓ peristaltismo) Homatropina Escopolamina Propantelina (Úlcera péptica → ↓ secreción gástrica) Trihidexifenidilo (Parkinson → Anticolinérgico)	-Contracción Musculo Liso -↓ FC y TA -↑ secreciones
<b>M1</b>	Pilocarpina (glaucoma → Contracción pupilar) Muscarina	Pirenzepina	Ídem.
<b>M2</b>	Betanecol (ileo paralítico, atonía vesical → ↑ peristaltismo y relaja esfínter digestivo)		Ídem.
<b>M3</b>	-	-	-Contracción músculo liso -↑ secreciones
<b>Receptores colinérgicos (nicotínicos)</b>			
<b>nicotínicos</b>	Ach Carbacol	D-tubocuranina Propantelina	
<b>G-autónomo</b>		Trimetafán (HTA → interrumpe transmisión ganglionar) Mecamilamina	-Transmisión ganglionar
<b>Placa Neuromuscular</b>	Nicotina	Pancuronio (acto quirúrgico → relajante músculo esquelético) Vecuronio	-Contracción músculo esquelético
<b>Receptores histaminérgicos (H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>)</b>			
<b>H<sub>1</sub></b>	Histamina	Difenhidramina Dimenhidrinato Meclizina	-↑ de la permeabilidad capilar -↑ de las secreciones bronquiales -Broncoconstricción
<b>H<sub>2</sub></b>	Histamina	Cimetidina Ranitidina Famotidina	-↑ de las secreciones gástricas

**VOCABULARIO:**

**ZQDEB** → zona quimiorreceptora emética bulbar

Cronotropo: Frecuencia cardíaca      +↑      -↓      Dromotropo: Velocidad de contracción cardíaca

Inotropo: Contractilidad miocárdica      Batmotropo: Excitabilidad cardíaca

## REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS.

### REACCIÓN ADVERSA

Es cualquier respuesta nociva que no fuera buscada y que aparece con la dosis normalmente utilizada en el hombre, para tratamiento, profilaxis o diagnóstico de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica.

Se consideran reacciones adversas aquellas derivadas de los fármacos prescritos o dispensados de manera inapropiada o innecesaria. El abuso de drogas, los efectos inducidos por consumo accidental o con propósitos suicidas, no es considerado como reacción adversa. Son más frecuentes en los niños, ancianos y mujeres

#### Tipos de Reacciones Adversas:

**Tipo A:** Aquellas que son originadas por exageración del efecto de un fármaco. Son predecibles o al menos esperables. La intensidad se relaciona con la dosis administrada y su tratamiento requiere ajuste de dosis.

**Tipo B:** Tienen una posible base farmacogenética. Dentro de esta se incluyen las reacciones de hipersensibilidad y de idiosincrasia. No son predecibles a priori y no hay relación entre la dosis y la intensidad de la respuesta.

**Tipo C:** Son los efectos indeseados asociados a tratamientos prolongados.

**Tipo D:** Son las retardadas, es decir, aquellas que aparecen meses o años después de retirado el fármaco.

#### **FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR REACCIONES ADVERSAS:**

- Edades extremas de la vida
- Embarazo
- Lactancia
- Enfermedades asociadas (Insuficiencia Renal Crónica, Asma Bronquial, Diabetes Mellitus...)
- Polimedicación

#### **CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSA:**

1. Hipersensibilidad
2. Idiosincrasia
3. Intolerancia
4. Iatrogenia medicamentosa
5. Efecto colateral
6. Efecto tóxico
7. Efecto paradójico
8. Efecto de rebote
9. Efecto teratogénico
10. Taquifilaxia
11. Tolerancia
12. Farmacodependencia
13. Reacción de Herxheimer
14. Resistencia o inmunidad medicamentosa
15. Reacción por la interacción Fármaco-  
Infección viral

### 1-Reacción de Hipersensibilidad:

Respuesta inusual tras la administración de un medicamento después de haberse puesto en contacto con concentraciones normales de este en ocasiones anteriores (contactos sensibilizantes)- A la respuesta adversa se le llama: (contacto desencadenante)

#### CARACTERÍSTICAS

- NECESIDAD DE contacto sensibilizante y desencadenante.
- La intensidad de la reacción no depende de la dosis.
- Presenta una base inmunológica.
- Aparición inmediata o tardía.
- A veces la exposición previa no es conocida.

#### Tipos de Hipersensibilidad:

<u>Tipo I</u> - Anafiláctica o hipersensibilidad inmediata	Reacción antígeno-anticuerpo y liberación de sustancias alergenas. (Shock anafiláctico, edema angioneurótico.) Ej. Penicilinas, cefalosporinas, yodo, ASA
<u>Tipo II</u> -Citotóxica	Reacción antígeno anticuerpo en la superficie celular (sanguíneas)- (Anemia hemolítica, Púrpura trombocitopénica (PT), agranulocitosis.) Ej. Penicilina, quinina, cloranfenicol, barbitúricos
<u>Tipo III</u> - Por complejo antígeno anticuerpo.	El medicamento permanece mucho tiempo en circulación- (glomerulonefritis y vasculitis alérgicas). Ej. Cloranfenicol, tiacidas, salicilatos
<u>Tipo IV</u> - Celular o hipersensibilidad tardía.	Depende de la inmunidad celular. Linfocitos T son sensibilizados y producen reacción inflamatoria hística.- (Dermatitis de contacto, dermatitis atópica). Ej. Cloranfenicol, anestésicos locales, sulfonamidas, barbitúricos, tetraciclina, neomicina.

### 2-Reacción de Idiosincrasia:

Respuesta atípica a una droga, utilizada en dosis apropiada, que ocurre cuando el medicamento se administra por primera vez a un paciente. Está muy relacionada con deficiencias enzimáticas condicionadas genéticamente

Ej. Crisis hemolítica por primaquina, ASA y cloranfenicol en pacientes con déficit de glucosa-6-P-deshidrogenasa.

Apnea por succinilcolina en personas con déficit de pseudocolinesterasa.

### 3-Reacción de Efecto Colateral:

Reacción que depende del mecanismo de acción del medicamento, aparece casi siempre cuando es administrado y la intensidad es dependiente de la dosis.

Ej. - Adrenalina- antiasmático– HTA y taquicardia

- Atropina- sequedad de la boca, constipación, retención urinaria.

- Fenotiacinas- Efectos extrapiramidales

#### **4-Reacción de Efecto Tóxico:**

Puede aparecer si la dosis es suficientemente alta por efecto tóxico directo del medicamento o sus metabolitos. Depende de: dosificación, tiempo de exposición, estados patológicos, susceptibilidad del enfermo.

Ej. - Nefrotoxicidad y ototoxicidad por aminoglucósidos

- Gingivitis hipertrófica e hiperplásica por Fenitoína

- Hipoglicemia por Insulina

- Intoxicación digitalica por digitoxina

#### **5-Reacción de Efecto Paradójico:**

Efecto opuesto al esperado o habitual, que clínicamente es igual o parecido al cuadro patológico para el que se utilizó el medicamento.

Ej. - Broncoespasmo por broncodilatadores

- Extrasístoles por antiarrítmicos

- Fiebre por antimicrobianos

#### **6-Reacción de Efecto de Rebote:**

Inversión rápida y notable del efecto terapéutico inicial por la supresión brusca del medicamento. Se manifiesta con síntomas más intensos que los que presentaba el paciente. En ocasiones se trata administrando el mismo medicamento que se retiró.

Ej. – Antihipertensivos - Propranolol → Crisis hipertensivas

- Descongestionantes nasales

- Cimetidina- úlceras múltiples y sangramientos

#### **7-Reacción de Efecto Teratogénico**

Malformaciones o anomalías provocadas en el feto por la administración de medicamentos a la madre durante la gestación.

Ej. - Talidomida- amelia y focomelia

- Diazepán- labio leporino y hendidura del paladar

- IECA- Captopril – retardo del crecimiento, muerte fetal

- Fenitoína- defectos craneofaciales (Síndrome de hidantoína fetal)\*\*

\*\*Síndrome de hidantoína fetal - defectos craneofaciales, hipoplasias ungueal y digital, anomalías del crecimiento y deficiencia mental. Estos efectos forman el cuadro definido de dismorfogénesis.

### **8-Reacción de Taquifilaxia:**

Disminución rápida de la respuesta a una droga cuando se administra repetidamente.

Ej. Efedrina como antiasmático

### **9-Reacción de Tolerancia:**

Disminución gradual de la respuesta a una droga administrada por un tiempo prolongado.

Ej. Barbitúricos, diazepam, antihipertensivo

### **10-Reacción de Intolerancia:**

Respuesta exagerada que ocurre con dosis muy pequeñas del fármaco, (hipersusceptibilidad). No es alérgica y algunos plantean que tiene origen genético.

Ej. Intolerancia - al yodo o analgésicos.

### **11-Reacción de Herxheimer:**

Cuando se usan antimicrobianos que provocan la muerte de gran cantidad de microorganismos y estos pueden liberar toxinas que causan efectos tóxicos.

Ej. - Tto. de la fiebre tifoidea con cloranfenicol

- Tto. de la meningitis tuberculosa avanzada

### **12-Reacción de Resistencia o inmunidad medicamentosa:**

Pérdida total de la respuesta terapéutica primaria, incluso las dosis muy elevadas se toleran sin manifestaciones de toxicidad.

Ej. Citostáticos

### **13-Reacción por la interacción Fármaco-Infección viral.**

Se refiere a la aparición de reacciones adversas por medicamentos en pacientes con enfermedades virales.

Ej. -Síndrome de Reyé por ASA (aspirina) en niños con varicela.

-SIDA: Aumentan R. Adversas por medicamentos

-Erupciones cutáneas por Ampicilina en pacientes con Mononucleosis Infecciosa

### **14-Reacciones de Farmacodependencia:**

El paciente se habitúa, no puede dejar de usarla, y su supresión puede provocarle trastornos físicos o psíquicos.

Es un trastorno conductual que aparece como resultado de las acciones biológicas en el hombre después de la exposición repetida o continuada a diferentes sustancias que ocasiona la pérdida del control sobre el consumo de dichas sustancias.

## Mecanismo General de la Dependencia

Los efectos reforzadores, de gran parte de las sustancias adictivas están relacionados con sistemas dopaminérgicos que se originan en el área tegmental ventral y que se conectan con el haz proencefálico medial.

### Principales Farmacodependencias:

- Alcohol
- Tabaco
- Cocaína
- Marihuana
- Opioides (Heroína)
- Anfetaminas
- Alucinógenos (LSD, Metanfetaminas)
- Trihexifenidilo

### SÍNDROME DE ABSTINENCIA

Cuando el paciente está habituado al medicamento y este se **reduce**, se **descontinúa** o su efecto se **contrarresta** con un antagonista.

Incluye cuadro clínico en dependencia de la droga.

Ejemplos: Alcohol, Morfina

### **15-Reacción por Iatrogenia Medicamentosa:**

Daño que se produce por el empleo inadecuado de un medicamento.

Ejemplos:

- Indicar ASA en un paciente ulceroso.
- Empleo de Propranolol en un asmático.
- Empleo de Clorpromazina en paciente con Enfermedad de Parkinson.

### **FACTORES DETERMINANTES DE LAS REACCIONES ADVERSAS:**

- **inherentes al paciente**

**-Edad:** Puede alterar la farmacocinética de los fármacos. Niños y ancianos son más susceptibles en relación con el adulto joven.

**-Sexo:** Las mujeres embarazadas pueden responder más intensamente a las drogas simpaticomiméticas, porque las hormonas sexuales inhiben su captación extraneuronal.

**-Estado Nutricional:** Los compuestos polares se distribuyen menos en el tejido adiposo que los no polares.

**-Equilibrio Ácido-Básico:** Algunas drogas para ser eliminadas adecuadamente depende del Ph. urinario.

**Ej:** la alcalinización de la orina facilita la excreción de los barbitúricos.

**-Predisposición genética:** Algunos pacientes presentan déficit enzimático que implican la aparición de reacciones adversas.

**Ej:** Anemia hemolítica por déficit de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa al recibir medicamentos oxidantes.

- **inherentes al fármaco**

- Características fisicoquímicas
- Farmacocinética y farmacodinamia
- Formulación (Formas Farmacéuticas)
- Dosis y vía de administración
- Esquemas de administración de los medicamentos.

- **enfermedades intercurrentes**

1- Enf. que requieren TERAPÉUTICA MÚLTIPLE

(Insuficiencia cardíaca, Infecciones severas)

2- Enfermedades CONCOMITANTES

(Enf. Alérgicas o del tejido conectivo en ptes. Diabéticos o hipertensos)

3- Enfermedades que afectan la FARMACOCINÉTICA de las drogas

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**

Es la modificación que sufre la acción de un medicamento por la presencia simultánea de otro.

También: Sustancias fisiológicas endógenas (enzimas, hormonas)

Sustancias no medicamentosas (alimentos, bebidas)

Pueden ocasionar:

1- Aumento del Efecto Terapéutico (Sinergismo, Potenciación)

2- Disminución del Efecto Terapéutico (Antagonismo)

3- PROVOCAR DE EFECTOS ADVERSOS

### **Tipos de Interacciones medicamentosas**

#### **-Interacciones de tipo Fisicoquímica o Farmacéutica:**

Cuando los fármacos se mezclan para ser administrados puede inactivarse o precipitar, aunque también pueden ocurrir interacciones dentro del organismo.

Ej. Inactivación de la carbenicilina por la gentamicina

Hidrocortisona y heparina

Fenitoína con Dextrosa al 5%

#### **-Interacciones de tipo Farmacodinámico**

-Interacciones de tipo mixto

-Interacciones de tipo Farmacocinético

**Absorción-** Antiácidos con tetraciclina

**Distribución-** Unión a PP, warfarina y salicilatos

**Metabolismo-** Estimulación o bloqueo de las enzimas hepáticas

**Excreción-** Compiten por la excreción renal. Tiacidas,  
probenecid, clorpromacina

### Interacciones de carácter Farmacodinámico

Interacciones entre agonistas y antagonistas en los receptores o sistemas fisiológicos.

## **FARMACOVIGILANCIA:**

Conjunto de métodos que tiene como objetivo la identificación y valoración cuantitativa del riesgo que representa el uso agudo o crónico de un medicamento, en el conjunto de la población o en subgrupos específicos.

Es una de las principales actividades de la farmacoepidemiología cuyo objetivo es definir, identificar, cuantificar y prevenir las reacciones adversas a los medicamentos para alertar, informar e implementar medidas que protejan a la población.

### **Métodos de la Farmacovigilancia**

**1- Reporte de casos en revistas médicas:** Fue el primer método empleado en la Farmacovigilancia.

**2- Reportes espontáneos de sospecha de reacciones adversas (RERA):** La reacción adversa se refleja en un modelo impreso que recoge los datos básicos referidos al paciente, al fármaco y a la posible reacción adversa.

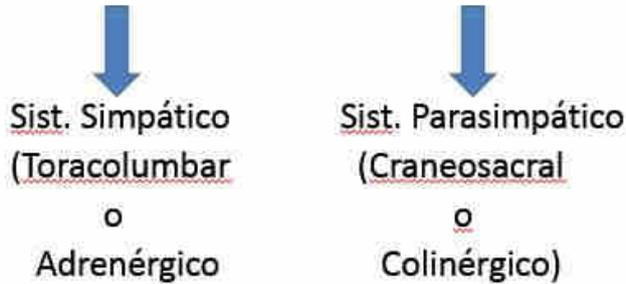
**3- Estudios de caso control:** Estudio retrospectivo donde se identifican pacientes que han sufrido de una enfermedad o posible reacción adversa y se compara en cuanto al uso previo de un medicamento con un grupo que no presente dicha enfermedad o reacción adversa, pero que coincida con los demás aspectos: edad, sexo, etc, y que constituyen los controles del estudio. Se pueden identificar las reacciones adversas tardías.

**4- Estudios de cohorte:** Estudio prospectivo, se siguen en el tiempo personas expuestas y no expuestas al medicamento.

**PRINCIPIOS DE LA NEUROTRANSMISIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO**

**CONSIDERACIONES ANATOMOFISIOLÓGICAS**

**Sistema Nervioso Autónomo**



**INACTIVACIÓN DE LA ACETILCOLINA:**



**NEUROTRANSMISIÓN EN EL SNC**

**NEUROTRANSMISORES**

- |                       |             |
|-----------------------|-------------|
| Dopamina              | Histamina   |
| Noradrenalina         | Endorfinas  |
| Acetilcolina          | Encefalinas |
| Serotonina            |             |
| GABA (Inhibitorio)    |             |
| Glicina (Inhibitorio) |             |

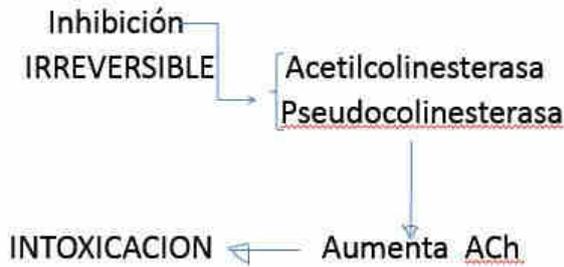
**PASOS INVOLUCRADOS EN EL MECANISMO DE LA NEUROTRANSMISIÓN:**

1. Biosíntesis del Neurotransmisor
2. Almacenamiento del Neurotransmisor
3. Liberación por medio de impulsos nerviosos
4. Interacción con receptores e inducción de respuesta
5. INACTIVACION del Neurotransmisor
6. Repolarización de la célula efectora.

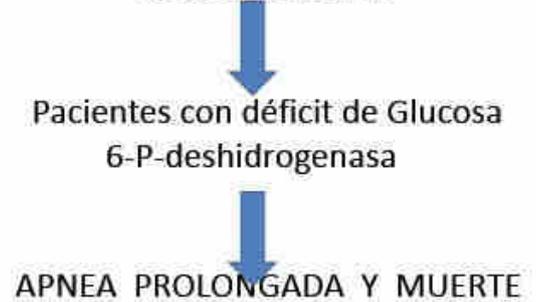
**CARACTERÍSTICAS DE LA N-T EN SISTEMA COLINÉRGICO**

<b>ACETILCOLINESTERASA</b>	<b>PSEUDOCOLINESTERASA</b>
. En células postsinápticas de tejidos ricos en inervación, en las neuronas y en Placa Neuromuscular	. En Plasma e Hígado
. Hidroliza más rápido a la Ach que a los demás esteres de la colina	. Mayor afinidad por la Butirilcolina, Succinilcolina y Procaína que por la Ach

APLICACIONES TERAPÉUTICAS  
ORGANOFOSFORADOS



APLICACIONES TERAPÉUTICAS  
SUCCINILCOLINA



OTRAS APLICACIONES TERAPÉUTICAS

1. Ileo Paralítico (Neostigmina)
2. Glaucoma
3. Miastenia gravis
4. Enfermedad de Alzheimer (Tacrina y Metrifonato)

**CARACTERÍSTICAS DE LA N-T EN SISTEMA ADRENÉRGICO**

INACTIVACIÓN

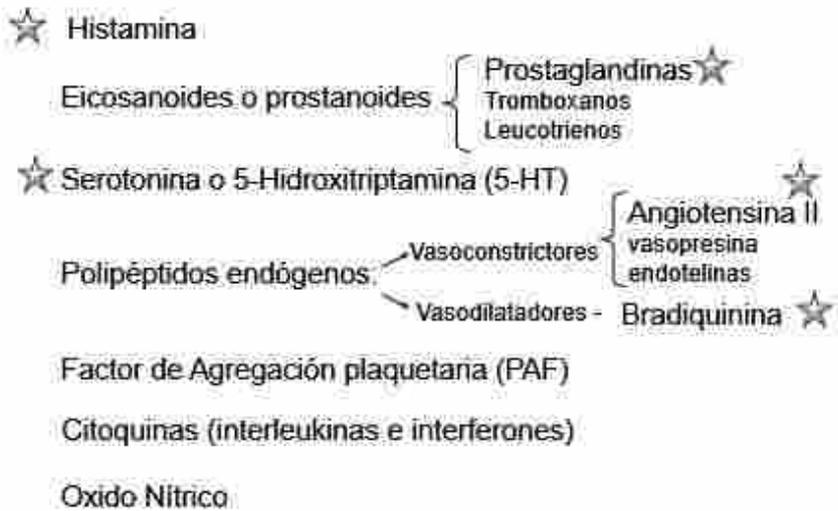
<p>INACTIVACION ENZIMÁTICA</p> <p><b>MAO:</b> Metabolismo intraneuronal Mantiene los niveles del N-T en los nervios simpáticos</p> <p><b>MAO-A</b> (En hígado, TGI)      <b>MAO-B</b> (En cerebro, plaquetas, TGI)</p>	<p>INACTIVACION NO ENZIMÁTICA</p> <p>1. <b>Captación I</b> o intraneuronal Bloqueado por: Antidepresivos Tricíclicos (Amitriptilina, Imipramina, Desipramina) Cocaína Clorpromazina</p> <p>2. <b>Captación II</b> o extraneuronal: Bloqueado por: Hidrocortisona Progesterona Aminofilina</p> <p style="text-align: center;">APLICACIONES TERAPEUTICAS</p> <p>1. <b>Captación I</b> Interacción de la <u>Guanetidina</u> con los <u>Antidepresivos Tricíclicos</u></p> <p>2. <b>Captación II</b> Mejoría clínica de algunas embarazadas asmáticas</p>
--	---

## MEDIADORES QUÍMICOS (AUTACOIDES)

Comprenden un grupo numeroso de sustancias endógenas con estructura química y efectos farmacológicos diversos que participan en numerosos procesos fisiológicos y patológicos del organismo.

### PRINCIPALES MEDIADORES QUÍMICOS

El organismo dispone de muchas moléculas que se sintetizan en células tanto nerviosas como no nerviosas y que ejercen su influencia sobre otras células próximas o distantes. Muchas de estas moléculas influyen a través de sus correspondientes receptores sobre un ambiente cercano y restringido al lugar en el que son sintetizadas y liberadas.



Luego son moléculas que comunican información o que regulan funciones locales, de ahí que suelen llamarse MEDIADORES QUÍMICOS.

A este grupo de mediadores pertenecen la Histamina, la serotonina, los prostanoides (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), los polipéptidos endógenos, el factor de agregación plaquetaria, citoquinas y el óxido nítrico.



La histamina se localiza en casi todos los tejidos (de ahí su nombre que proviene del griego histos, que significa tejido).

Se almacena asociada a la heparina en gránulos, en el interior de los mastocitos y basófilos, especialmente en los pulmones, la piel y el TGI.

Entre sus acciones se encuentran la contracción de muchos músculos lisos como los bronquiales e intestinales y la relajación de otros, como los de los vasos sanguíneos

En los seres humanos participa en la estimulación cardíaca, es un mediador importante en las reacciones alérgicas e inflamatorias inmediatas y tiene una importante función en la secreción gástrica

Como agente diagnóstico se utiliza en las pruebas funcionales respiratorias, en aerosoles para inducir hiperreactividad bronquial y en pruebas de sensibilidad cutánea.

Como agente terapéutico no se utiliza.

Las acciones de los **antihistamínicos H<sub>1</sub>** se derivan del bloqueo de las acciones de la histamina sobre los músculos lisos, la permeabilidad vascular, al bloqueo de receptores 5 HT, los adrenérgicos  $\alpha$  1 y los muscarínicos tanto en el SNC como periférico. Los usos clínicos fundamentales son en las reacciones alérgicas como rinitis, urticaria, picaduras de insectos, dermatitis.

En la Enfermedad de Parkinson son eficaces debido a sus acciones antimuscarínicas.

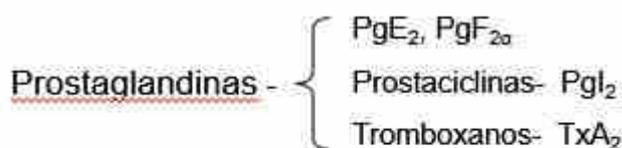
En el tratamiento del vómito son eficaces por las acciones anticolinérgicas.

Los **antihistamínicos H<sub>2</sub>**: Constituyen un valioso potencial terapéutico en el tratamiento de la úlcera péptica gastroduodenal y la dispepsia porque reducen la acidez gástrica por bloquear las acciones de la histamina endógena sobre los receptores **H<sub>2</sub>** . Pueden combinarse con otros medicamentos como los IBP y el protector de la mucosa, sucralfato, en el tratamiento erradicador del Helycobacter pilori .



## EICOSANOIDES

Se engloba bajo esta denominación a un conjunto de sustancias de acciones fisiológicas diversas o incluso contrapuestas, que son sintetizadas a partir de ácidos grasos poliinsaturados esenciales de los cuales, el más abundante en el ser humano es el **ácido araquidónico**.



Leucotrienos.

Lipoxinas, entre otras.

El ácido araquidónico se ingiere en la dieta o se deriva del metabolismo del ácido linoleico y se almacena formando parte de los fosfolípidos de las membranas.

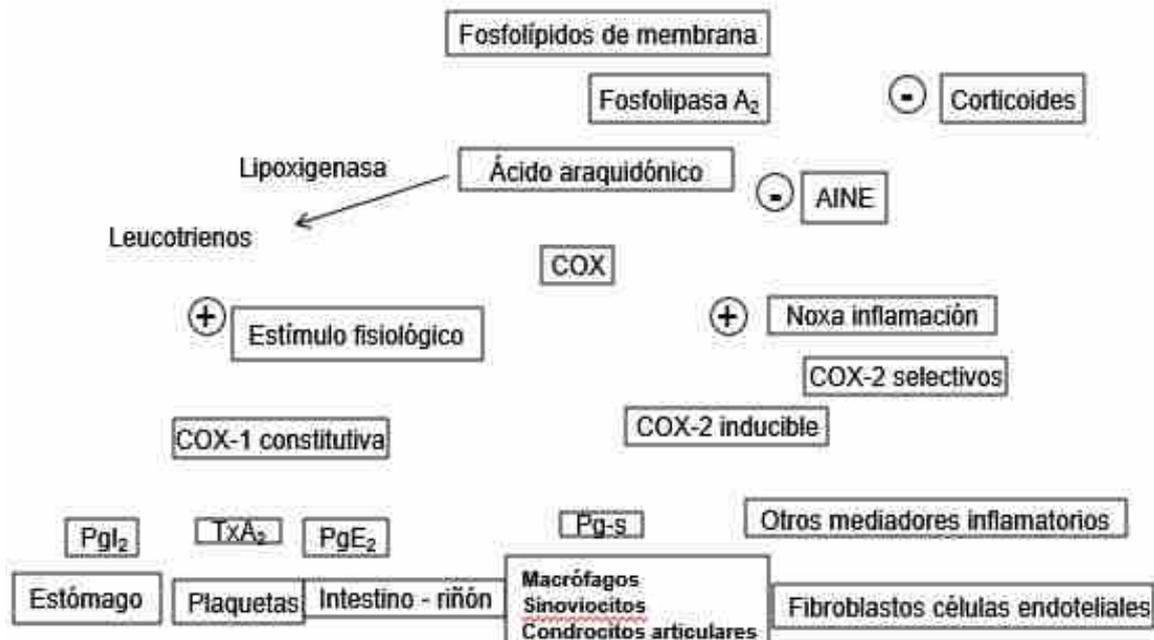
Su liberación se produce como respuesta a un diverso número de estímulos físicos, químicos o mecánicos y se metaboliza inmediatamente mediante la acción de tres sistemas enzimáticos principales:

1-La vía de la ciclooxygenasa, de cuya actividad proceden los **PROSTANOIDES**.

2-La vía de las lipooxygenasas que median la producción entre otras sustancias de los Leucotrienos y Lipoxinas.

3-La vía de las epoxigenasas que originan los productos a partir del Citocromo P-50.

#### SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS. FUNCIÓN DE LA CICLOOXIGENASA.



A partir de los fosfolípidos de las membranas por acción de la enzima fosfolipasa A2 se sintetiza el **ácido araquidónico** precursor de los **eicosanoides**.

Una de las enzimas que interviene en este proceso es la **Ciclooxygenasa**, con sus dos isoformas, **la COX 1** que es una enzima constitutiva responsable de la generación de tromboxanos, prostaciclina y prostaglandinas; reguladoras de procesos fisiológicos básicos como la citoprotección gastrointestinal, la RVP, el flujo sanguíneo renal, la excreción renal de sodio y renina y la agregación plaquetaria; y **la COX 2**, que es una enzima constitutiva en pocos tejidos e inducible en las células inflamatorias por lo que se hace responsable de eventos relacionados con los procesos inflamatorios y el control del crecimiento celular.

Los glucocorticoides inhiben la síntesis de prostaglandinas al inhibir a la enzima fosfolipasa A2 en la síntesis del ácido araquidónico.

Los AINEs inhiben la síntesis de prostaglandinas al inhibir a la enzima ciclooxigenasa. Hay fármacos que actúan de manera selectiva sobre la COX 1 y la COX 2.

## IMPORTANCIA CLINICA DE LOS EICOSANOIDES

1-En el **sistema reproductor y neonatología** se utiliza en la dismenorrea, donde hay un incremento de la síntesis de prostaglandinas en el endometrio, produciendo contracciones uterinas con dolor abdominal, El uso de los AINES al inhibir la síntesis de prostaglandinas, alivian estos síntomas.

Se utilizan también en el aborto ya que son capaces de inducir el parto en cualquier etapa de la gestación, en la facilitación del trabajo de parto por aumentar las contracciones uterinas.

Tiene efectos sobre el feto y el recién nacido manteniendo la permeabilidad del conducto arterioso durante el embarazo.

2-En el **sistema cardiovascular y renal**, las prostaglandinas disminuyen la resistencia coronaria y periférica. El tratamiento con AINES disminuye la eficacia de los fármacos antihipertensivos.

En enfermedades como la ICC, Nefrosis, el flujo sanguíneo depende de las prostaglandinas. Por este motivo el uso de AINES suprime el filtrado glomerular al inhibir la síntesis de prostaglandinas renales, permitiendo que sustancias vasoconstrictoras como al Angiotensina II actúe sin ser contrarrestada.

3-En el **sistema Gastrointestinal** actúan sobre la secreción gástrica y la absorción intestinal inhibiendo la secreción de HCl.

4-En el **aparato respiratorio** juegan un papel importante los leucotrienos que son la causa del asma por encima de las prostaglandinas, ellos tienen un poder broncoconstrictor muy superior al de la histamina, además de aumentar la secreción de la mucosa bronquial.

5-Los **Efectos hematológicos** están asociados a la liberación de prostaciclina y tromboxanos, compuestos involucrados en la hemostasia. La prostaciclina es el más potente inhibidor de la agregación plaquetaria con acción vasodilatadora, por el contrario el TX A<sub>2</sub> es un potente agregante plaquetario, vasoconstrictor, sintetizado fundamentalmente en las plaquetas.

6-En la **respuesta inflamatoria** hay un aumento de la concentración local de prostaglandinas, las cuales desempeñan un importante papel en las reacciones inflamatorias sistémicas, en la fiebre inducida por pirógenos se produce un aumento de la síntesis de Pg E<sub>2</sub>, lo cual parece ser la causa del aumento de la temperatura.

### Usos

#### Pgs

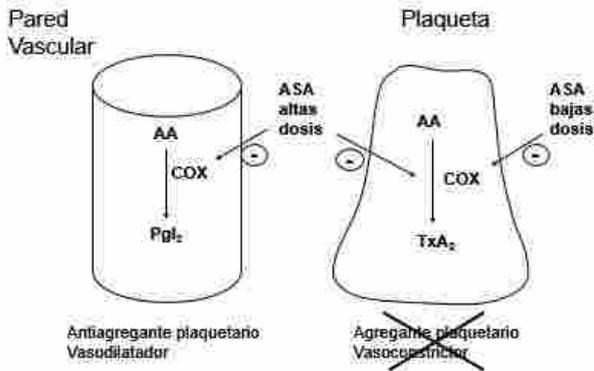
- Citoprotectoras de la mucosa gástrica (misoprostol -PgE<sub>1</sub>)
- Para provocar abortos (misoprostol- análogo sintético de PgE<sub>1</sub>)
- Para facilitar el trabajo de parto (PgE<sub>2</sub>, PgF<sub>2α</sub>)

### Usos de antagonistas

#### AINE

- Antiagregantes plaquetarios (ASA- bajas dosis)
- Analgésico
- Antipirético
- Antiinflamatorios
- Tratamiento de la persistencia del conducto arterioso en recién nacidos (indometacina)
- Producen efectos adversos por bloqueo de las Pgs. (úlceras, disminución del flujo sanguíneo renal, retención de sodio y agua)

## Efecto antiagregante plaquetario



## ANGIOTENSINA II

El Sistema Renina Angiotensina Aldosterona es uno de los principales reguladores de la presión sanguínea y de la homeostasis hidroelectrolítica.



La Angiotensina II es un potente vasoconstrictor

En la actualidad está totalmente demostrada la existencia del Sistema Renina Angiotensina en diversos tejidos del corazón, pulmones, cerebro y se le atribuye una importante función en el control cardiovascular. La sobreactividad de este sistema puede provocar HTA, IC y trastornos de la homeostasia hidroelectrolítica.

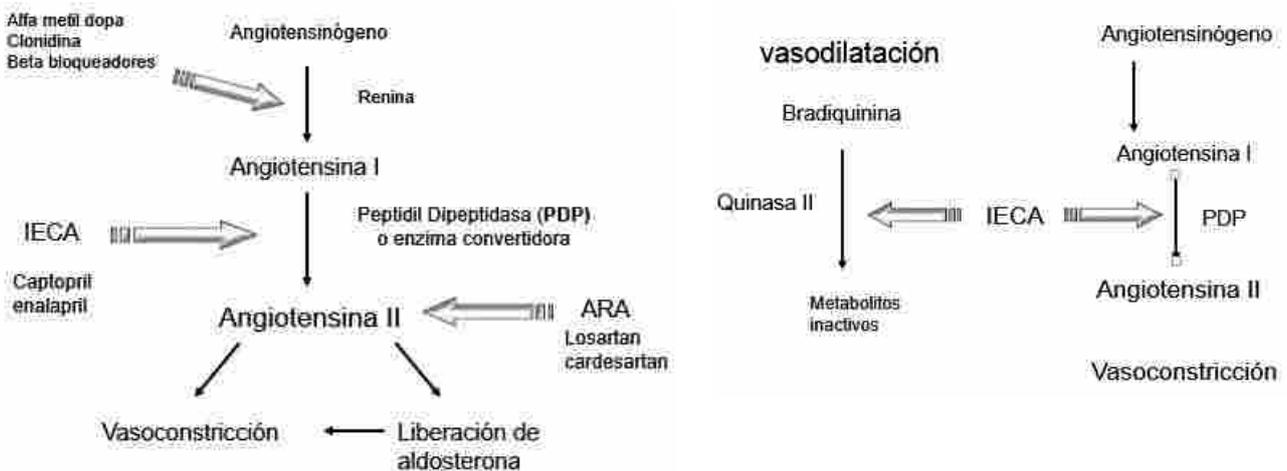
## APLICACIONES CLÍNICAS DEL BLOQUEO FARMACOLÓGICO DEL SISTEMA RENINA - ANGIOTENSINA

Existen fármacos capaces de bloquear el sistema renina angiotensina a diferentes niveles: bloqueando a la enzima convertidora de la Angiotensina I en Angiotensina II (IECA) y más recientemente los que bloquean los receptores de la Angiotensina II (ARA II)

Su eficacia terapéutica se ha demostrado en el tratamiento de la HTA, de la Insuficiencia Cardíaca, en el postinfarto agudo de miocardio, en la Hipertrofia Ventricular Izquierda y para detener la progresión de la insuficiencia renal crónica.

Entre los **IECAS** se encuentran el Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril, etc.

Entre los **ARA II** se encuentran el losartán, el cardesartán, valsartán, etc.



## ACCIONES DE LOS IECA

- Disminuyen la Hipertensión arterial
- Mejoran la Insuficiencia cardíaca
- Retardan la Progresión de la nefropatía en diabéticos

Los IECA en la nefropatía diabética aumentan el flujo plasmático renal por disminución de su resistencia vascular, sin incrementar la filtración glomerular.

Influyen en la remodelación cardíaca, proceso de suma importancia en la HTA.

En el fallo cardíaco congestivo mejoran la función de la bomba reduciendo la precarga y la postcarga. Mejoran la supervivencia de los pacientes con Insuficiencia cardíaca.

La ventaja de los ARA II con relación a los IECA consiste en la menor frecuencia con que se presentan los efectos adversos, por lo que resultan una alternativa para los pacientes en los que el uso de los IECA está contraindicado.

## SEROTONINA

Más del 90 % de la serotonina se encuentra en las células enterocromafines del tracto digestivo, existe cierta cantidad en las células nerviosas del plexo mientérico, donde actúan como neurotransmisor excitatorio.

En la sangre está presente en altas concentraciones en las plaquetas donde se acumula por un sistema de transporte activo y de donde es liberada cuando se produce la agregación plaquetaria en sitios de daño hístico.

En la periferia la Serotonina participa en la peristalsis, el vómito, la agregación plaquetaria, es un indicador de la inflamación, sensibiliza los nociceptores y participa en el control microvascular.

En el SNC interviene en el control del apetito, el sueño, el estado de ánimo, la temperatura corporal, las alucinaciones, el comportamiento estereotipado, la percepción del dolor y el vómito.

## IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA SEROTONINA

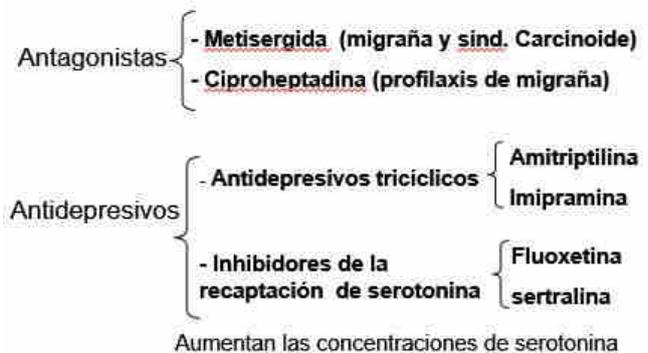
Las condiciones clínicas que se asocian con trastornos de la Serotonina incluyen:

- La migraña.
- La depresión, la ansiedad.
- El síndrome serotoninérgico (consumo de fármacos que aumentan los niveles de serotonina)
- El síndrome carcinoide (Tumor de células enterocromafines provocando cólicos y diarreas, enrojecimiento y estenosis de las válvulas cardíacas)



En la **Migraña**. Se ha comprobado un agudo incremento en la excreción urinaria de su metabolito principal, así como una disminución de su concentración en sangre con depleción plaquetaria de dicha sustancia.

En la **depresión** se ha comprobado que la 5-HT como la noradrenalina, participan en los cambios del estado de ánimo y las emociones, han surgido los fármacos antidepresivos que inhiben la recaptación de ambos neurotransmisores, son ellos los ADT y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).



El **síndrome serotoninérgico** se presenta en personas que consumen dos ó más fármacos que aumentan los niveles de Serotonina en el SNC.

El **síndrome carcinoide** Constituye un trastorno asociado con tumores malignos de células enterocromafines. Estos tumores secretan sustancias al torrente sanguíneo, entre las cuales se encuentra la serotonina, que produce efectos indeseables como enrojecimiento, diarreas, etc. También puede provocar estenosis de las válvulas cardíacas que puede resultar en insuficiencia cardíaca.

### Bradiquinina

- Vasodilatación
- Aumento de la permeabilidad vascular
- Producción de dolor



#### Su excesiva producción produce

Diarreas en trastornos gastrointestinales

Estimula la secreción nasofaríngea en la rinitis alérgica

Participa en la producción del dolor en la pancreatitis aguda

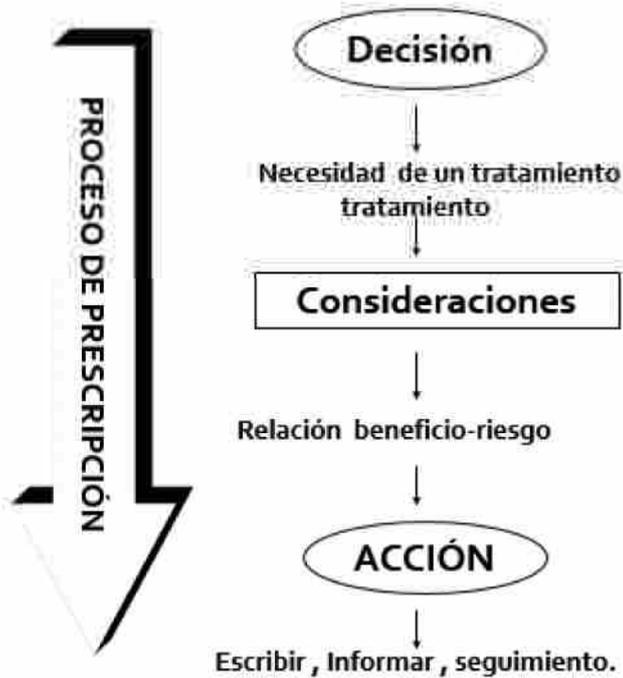
Antagonista – aprotinina (trasyol) en pancreatitis aguda

La acción vasodilatadora de la **BRADIQUININA** se debe a la generación de prostaciclina y a la liberación de óxido nítrico. La excesiva producción de bradiquinina es un factor que puede provocar diarreas en muchos trastornos gastrointestinales y estimula la secreción nasofaríngea en la rinitis alérgica

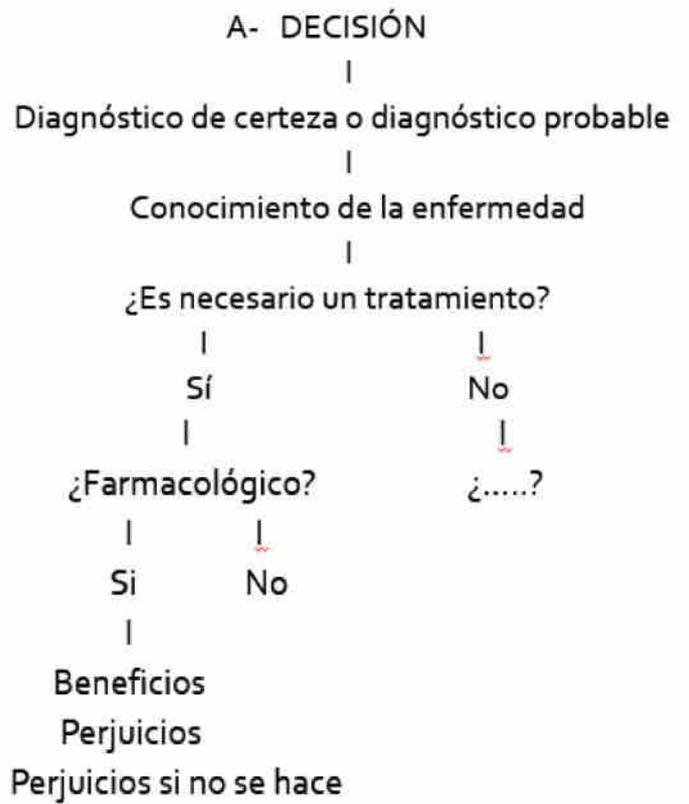
El **FACTOR DE ACTIVACIÓN PLAQUETARIA** se libera de muchas células inflamatorias neutrófilos, partículas ozonizadas, eosinófilos, macrófagos, mastocitos, basófilos y plaquetas estimuladas con trombina. Entre sus acciones están la vasodilatación, aumenta la permeabilidad vascular, activa leucocitos y plaquetas. Está implicado en el proceso de hiperreactividad bronquial y en la fase tardía del Asma.

AUTACOIDES	LOCALIZACIÓN	PROCESO PATOLÓGICO	ANTAGONISTAS
Histamina	Piel TGI Pulmones SNC	Enrojecimiento de la piel Broncoconstricción Anafilaxia Estados alérgicos Aumento de la secreción gástrica	Antihistamínicos H1- Difenhidramina Meclizine H2- Cimetidina Ranitidina Famotidina
Serotonina	Células enterocromafines	-Migraña -Síndrome carcinoide (cólicos y diarreas) -Sínd. Serotoninérgico - <u>Depresión</u> (Disminución de serotonina)	Metisergida Ciproheptadina <u>ADT</u> <u>Inhibidores de la recaptación</u> (fluoxetina, sertralina) (NO son antagonistas)
Angiotensina	Sistema renina angiotensina	Hipertensión arterial - vasoconstricción - Liberación de aldosterona	IECA- Captopril Enalapril Lisinopril ARA- losartan cardesartán
Bradiquinias	Sangre y tejidos (Actúan a través de las Pgs)	- Dolor- Pancreatitis aguda - Procesos anafilácticos - Síndrome carcinoide	Aprotinina (trasyolol) Icatibant
Prostaglandinas	Tejidos Líquidos corporales	-Contracción uterina (misoprostol) -Permeabilidad del conducto arterioso -Protección de la mucosa gástrica (misoprostol) -Agregación plaquetaria -Fiebre -Inflamación	ASA Indometacina Otros AINE Dipirona Ibuprofeno Naproxeno Diclofenaco

**BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA. PRESCRIPCIÓN Y USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS**



**PROCESO DE LA PRESCRIPCIÓN**



**B. CONSIDERACIONES**



**C- ACCIÓN**

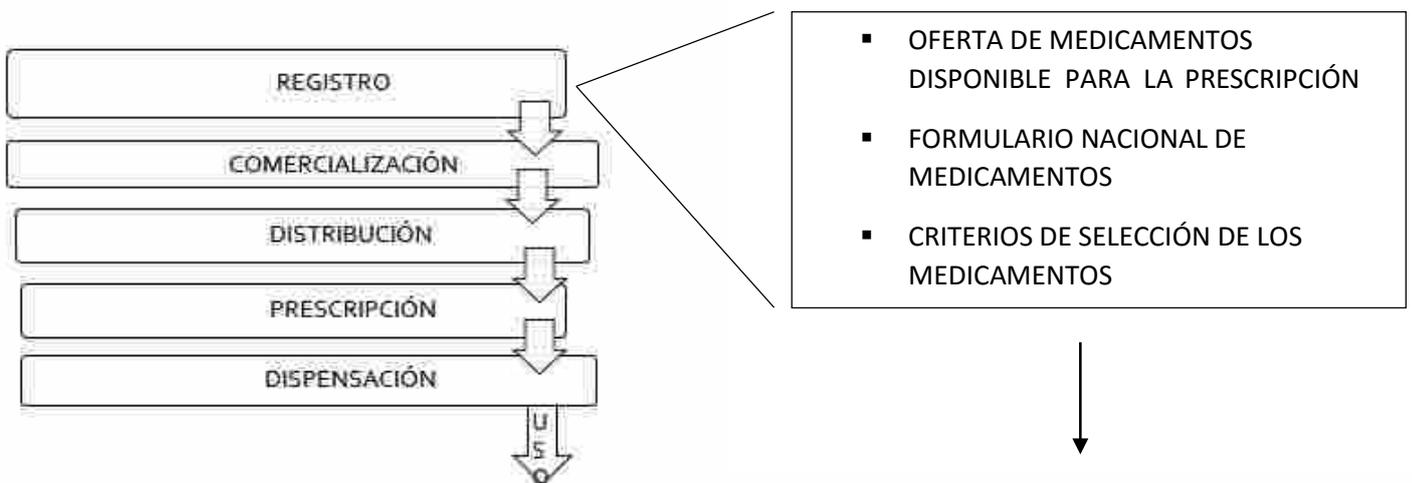


## PROCESO DE LA PRESCRIPCIÓN

En cada PRESCRIPCIÓN se reflejan:

- 1- Los medicamentos disponibles
- 2- La información difundida sobre ellos
- 3- Las condiciones en las que se desarrolla la atención médica

## CADENA DEL MEDICAMENTO



### MEDICAMENTOS INÚTILES

- 1- Su eficacia terapéutica no ha sido demostrada
- 2- Combinaciones irracionales inadecuadas (relación beneficio-riesgo, inaceptable)
- 3- Medicamentos “me too”

**MEDICAMENTOS ESENCIALES:** Permiten poner en marcha una estrategia global que asegure un Uso Racional de Medicamentos

### USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

- Obtener el mejor efecto
- Con el menor número de medicamentos
- Durante el tiempo más corto posible y con un costo razonable



**CAUSAS DE LA PRESCRIPCIÓN IRRACIONAL DE MEDICAMENTOS**

- Formación inadecuada en farmacología
- Medicina de complacencia
- No considerar evidencia científica
- Dudas en el diagnóstico
- Falta de educación continuada

**CONSECUENCIAS DEL USO IRRACIONAL DE MEDICAMENTOS**

- Manejo clínico inapropiado del paciente
- Exposición innecesaria a efectos adversos
- Excesivo gasto, afectando presupuesto de salud pública
- Uso excesivo de medicamentos
- Excesivo gasto personal

**FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA CALIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN**

- Formación del médico
- Oferta de medicamentos
- Fuentes de información consultadas
- Eventuales deficiencias del sistema de salud

**SITUACIONES ESPECIALES DE PRESCRIPCIÓN**

- Embarazo
- Lactancia
- Pediatría
- Ancianos

<b>RECETA MÉDICA + MÉTODO</b>		
Pasos para conformar la receta médica		
Impresión diagnóstica: (para los antibióticos)		
Nombre de la Institución	Especialidad	
Recipes (Cuerpo de la receta) <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Nombre del Fármaco (Dipirona)</li> <li>✓ Presentación (300 mg)</li> <li>✓ Cantidad total necesaria (20)</li> <li>✓ Forma farmacéutica (tab)</li> </ul>		
Fecha	Cuño del médico y de la Institución	Firma del médico
Nombre del paciente		
Historia Clínica	Sala	Cama

## **BIBLIOGRAFÍA**

1-Conferencias Orientadoras de Farmacología en formatos \*.ppt y pdf. Avaladas por el Departamento de Farmacología de la Facultad de Ciencias Médicas Manuel Fajardo. Curso 2014-2015.

2-Morón Rodríguez FJ, Levy Rodríguez M, Álvarez Corredera M, Borroto Regalado M, Cruz Barrios MA, Salazar Domínguez LE, et al. Farmacología General. La Habana: ECIMED; 2002. ISBN: 959-212-070-6.

3- Morón Rodríguez FJ, Groning Roque E, Borroto Regalado M, Hernández Rodríguez A, Calvo Barbado DM, Jiménez López G, et al. Farmacología Clínica. La Habana: ECIMED; 2009. ISBN: 978-959-212-382-3