

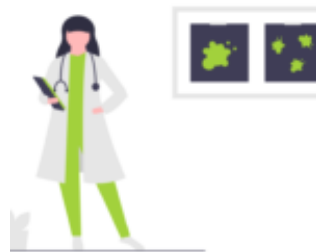
Farmacología

Módulo 1

Introducción a la Farmacología

La Farmacología (del griego *pharmakon* = medicamento, *logos* = estudio o tratado) es el estudio de los medicamentos. Un medicamento o fármaco es una sustancia química que interacciona con sistemas biológicos modificando su comportamiento (de forma favorable o desfavorable). Si la acción es desfavorable hacemos referencia a la toxicología y la acción de la sustancia química se asume como nociva. En contraste, cuando es favorable, nos referimos al efecto farmacológico (usualmente con fines terapéuticos). El concepto de Farmacología es amplio, y generalmente el interés se enfoca en fármacos que son útiles en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades humanas.

Antecedentes Históricos



La historia de la medicina comprende dos grandes épocas: la época empírico-mágica (anterior al siglo IV a.C.) y época técnica.

La introducción del concepto de *physis* (naturaleza) por los asclepiadas griegos divide ambas épocas, transformando la medicina en un saber técnico, (por causas), abandonando las concepciones mágicas y se considera la enfermedad como un desequilibrio, como una alteración de la armonía de la naturaleza (*discrasia*).

La medicina empírico-mágica (mesopotámica, egipcia, china) contribuyó con aportaciones notables a la terapéutica, tales como el opio, escila, mandrágora, heléboro, cáñamo y antimonio.

En la época técnica se destaca la labor de Dioscórides y Galeno, que en la Edad Media es conservada y transmitida por los árabes. En el Renacimiento se destaca la obra de Paracelso, creador de la iatroquímica, que resaltó la necesidad de retomar nuevamente las fuentes originales de la medicina mediante la observación directa de la naturaleza, oponiéndose a dogmas y autoridades. El concepto fundamental es la ***vis naturae medica- trix***. "el universo contiene remedios específicos para todas las enfermedades y los pone donde ésta se presenta. Donde están las enfermedades, allí están los remedios, y donde está la enfermedad y el remedio, allí está el médico". La obra de Paracelso es continuada por otros iatroquímicos: Van Helmont, Silvio, Willis, que simplificaron considerablemente la farmacoterapia galénica.

En el siglo XVI se introdujeron en Europa un número importante de drogas (fármacos) procedentes del Nuevo Mundo y se elaboran las primeras farmacopeas. En el siglo XVIII aparecen dos sistemas terapéuticos que tienen considerable influencia: ***la alopátia y la homeopatía***.

La alopátia consiste en el tratamiento sintomático con un remedio o agente terapéutico distinto a lo que produce la enfermedad y cuyo tratamiento se llevaba hasta que desaparecían los síntomas de la enfermedad, lo que en ocasiones implicaba la muerte del enfermo; en contraste, surgió el **sistema homeopático** de Hahnemann, basado en un principio terapéutico muy antiguo *similia similibus curantur* (Principio de similitud o semejanza), de los médicos hipocráticos, el cual consiste en provocar hechos semejantes a los síntomas para asemejar a la obra curativa de la naturaleza, con arreglo, a lo cual la diarrea habría de tratarse con un purgante.

La terapéutica galénica se basa en el principio *contraria contrariis curantur* (los contrarios se curan con los contrarios), donde, por ejemplo, la diarrea habría de tratarse con "estriñentes". **Hahnemann crea la doctrina de los semejantes** y afirma que, "*si un fármaco es capaz de producir a dosis altas una enfermedad, ese mismo medicamento es suficiente para curarla administrado en pequeñísimas cantidades, en dosis infinitesimales*".

Desarrollo de la Farmacología como ciencia



La Farmacología se desarrolló como ciencia en proporción directa al desarrollo de la Química, lo que ocurre a finales del siglo XVIII y comienzos del XIX, en que se aíslan los principales alcaloides y glicósidos. Francisco Magendie (1778-1850) escribió en 1821 un formulario en el que incluía las nuevas sustancias puras recién descubiertas, algo similar al *Index Merck*. Promulgó la validez y la exclusividad del experimento en orden al conocimiento científico de la naturaleza, aplicó los métodos físicos y químicos a la investigación fisiológica y farmacológica. Claude Bernard fue su mejor discípulo y su obra *Introducción al estudio de la Medicina experimental* es considerado un código del método experimental. Su trabajo sobre el lugar de acción del curare se considera una obra maestra.

El primer laboratorio de Farmacología experimental fue establecido en Dorpat (Estonia) por Rudolf Buchheim (1820-1879).

A principios del siglo XX toda la farmacopea tradicional fue puesta a prueba y pocos remedios superaron la prueba. Los resultados de este ejercicio fueron publicados en el libro "La terapéutica en veinte medicamentos" de Huchard.

La Farmacología experimental de Schmiedeberg consistía en estudiar la acción de los medicamentos sobre animales normales o trozos de órganos. Para convertir la Farmacología experimental en "Terapéutica experimental", debía provocar en el animal de experimentación una enfermedad lo más semejante a la padecida por el hombre y probar en esta situación experimental la eficacia de los diversos fármacos.

Este avance fue obra de Paul Ehrlich, cuya hipótesis de trabajo fue: "¿Es posible hallar un fármaco que se fije de un modo específico sobre el germen patógeno y lo mate dejando indemne al huésped?".

De este modo, obtuvo el Salvarsán o 606 en 1909 y el Neosalvarsán o 914 en 1912, primeros fármacos antisifilíticos verdaderamente eficaces.

El aislamiento de los antibióticos y quimioterápicos ha aportado de forma importante a la terapéutica. La Farmacología molecular se fundamenta en el concepto de "receptor" introducido por Langley en 1878 y precisado por Ehrlich en 1913.

Clark, en la década 1930-1940, analizó varios aspectos de la relación dosis-efecto, tiempo-concentración y estableció muchas de las actuales ideas de cinética de acción de fármacos y mecanismos de antagonismos.

Conceptos generales



Es común utilizar los términos fármaco, medicamento y droga de forma indistinta. Los **medicamentos**, son preparados farmacéuticos, que contienen principios activos y excipientes o coadyuvantes de formulación, los cuales se destinan para el tratamiento, alivio, diagnóstico o prevención de una enfermedad. Bajo este concepto, el efecto farmacológico se atribuye a los principios activos, también considerados como fármacos, en contraste con los excipientes, los cuales, en teoría, no generan modificaciones biológicas en el organismo, y su aporte se limita a la garantía de las características de estabilidad y preservación de las condiciones organolépticas, microbiológicas y de calidad, desde la perspectiva de un preparado farmacéutico.

Por su parte, el **fármaco** corresponde a la sustancia capaz de producir una modificación biológica a través de una acción química. Esta acción química se logra mediante la interacción con una molécula específica, la cual se denomina receptor. En la mayoría de las situaciones farmacológicas, el fármaco debe interactuar con el receptor para desencadenar una acción química que se traduce en un efecto farmacológico.

El concepto de **droga** usualmente representa una connotación negativa, debido a que es utilizado para referirse a sustancias de uso recreativo (psicotrópicas); En Norteamérica, el término droga (drugs) se utiliza para referirse en general a medicamentos y a las otras sustancias (psicotrópicas).

Factores que determinan el efecto de los fármacos

La capacidad de una sustancia de actuar como fármaco, se ve limitada por diversos factores, dentro de los cuales figuran: su naturaleza física, determinada por su estado (sólido, líquido o gaseoso), el tipo de molécula (carbohidrato, lípido, proteína o componentes de ellos), su característica química (ácido o base débil); esta, particularmente determina que estas sustancias sean capaces de ionizarse, liberando o aceptando un hidrógeno, lo que es fundamental para el comportamiento del fármaco en el organismo. Así mismo, la acción del fármaco también depende del tamaño de la molécula, en función a su capacidad de atravesar las membranas biológicas del organismo (estas tienen un efecto de barrera).

Además de tener una naturaleza y tamaño que le permitan acceder al organismo, el fármaco debe ser capaz de interactuar con su receptor, lo que puede ocurrir mediante la formación de enlaces (hidrofóbicos, electrostáticos y covalentes).

Cuando un fármaco interactúa con su receptor formando enlaces covalentes, éstos no se pueden romper nunca más, de modo que es una **interacción definitiva**. En contraste, las interacciones electrostáticas son fuerzas eléctricas que actúan entre el receptor y el fármaco y pueden ser muy poderosas, pero se pueden romper con facilidad, es decir, **no son definitivas**.

Por su parte, los enlaces hidrofóbicos son débiles y corresponden a la mayoría de las interacciones que establecen los medicamentos con sus receptores; esta "debilidad" está dada porque la unión es sólo probabilística (estimada), en cuyo caso, si el receptor es capaz de establecer esta interacción con fuerza, se establece que el receptor tiene alta afinidad por el fármaco, por tanto "no lo va a soltar con facilidad".

La afinidad del receptor por el fármaco se ve limitada por la estructura de este. La unión fármaco-receptor, comúnmente se relaciona con un sistema "llave-cerradura", en el cual, se hace necesario la especificidad de la estructura (del fármaco) para que de este modo pueda "calzar" en el receptor. Esto es particularmente frecuente con fármacos que presentan isómeros, que corresponden a una misma estructura, con cambios en la ubicación de los radicales, lo cual determina la forma en que se une el fármaco con el receptor y con ello, el efecto farmacológico. Por ejemplo, el fármaco carvedilol, tiene cuatro isómeros, cuatro formas distintas y solamente dos de ellas pueden generar el efecto farmacológico, las otras dos se antagonizan entre sí, es decir, compiten entre sí por unirse al receptor, con lo cual se anula el efecto.

Indicaciones

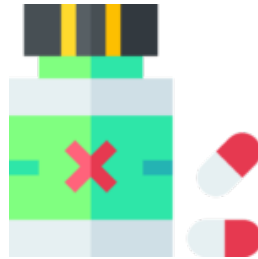


Las indicaciones corresponden a las condiciones en las cuales se autoriza el uso de un medicamento, en condiciones específicas, considerando los riesgos que representa el uso per se. Es decir, corresponde a una razón validada para emplear un determinado medicamento.

Esta validación proviene de los resultados de las investigaciones realizadas en la fase preclínica y clínica del medicamento. Las indicaciones son precisas y consideran el uso en situaciones puntuales y en población limitada. Es necesario que, al utilizar un medicamento, se conozca claramente cuáles son las indicaciones autorizadas en un territorio específico. El hecho de que un medicamento esté autorizado para determinadas condiciones en otro país no implica que ello sea generalizado en otros países. Para que un medicamento se le autorice su utilización en un país, debe demostrar dos condiciones *sine qua non*: eficacia y seguridad; para ello, la Autoridad Sanitaria de referencia, que en el caso de Colombia corresponde al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, es el responsable de autorizar la comercialización de medicamentos de uso humano y veterinario, para lo cual revisa detalladamente la información de seguridad y eficacia de los medicamentos, con base en lo cual autoriza a través de un Registro Sanitario, el uso de estos productos, especificando las indicaciones.

Los usos por fuera de las indicaciones autorizadas exoneran de toda responsabilidad en cuanto a la seguridad y eficacia tanto al titular del registro sanitario, como al INVIMA. Es así como manejar en la práctica clínica el concepto de indicación, aporta en gran medida al uso racional y adecuado de medicamentos en la población.

Contraindicaciones



Contrario al concepto de indicación, las contraindicaciones corresponden a situaciones específicas en las cuales no se debe utilizar un fármaco, ya que puede ser dañino para la persona. Al igual que las indicaciones, están claramente detalladas en la información del Registro Sanitario de cada medicamento, por lo cual, es menester de los profesionales sanitarios, los cuidadores, pacientes y otros actores del sistema sanitario, revisar y asumir esta información antes y durante el uso de cualquier medicamento, para con ello, garantizar el uso adecuado de los mismos.

Dosis



La dosis corresponde a la cantidad de principio activo de un medicamento (expresado en unidades de volumen o peso por unidad de toma en función de la presentación) que se administra de una vez. Es considerada como la cantidad de fármaco efectiva, capaz de generar un efecto farmacológico. La sobredosis es el uso por encima de la dosis máxima tolerada. Otro concepto de dosis incluye la cantidad de fármaco a la que se expone un individuo durante un período de tiempo. En ese sentido, la dosis es una medida de la exposición. Usualmente se expresa en miligramos (cantidad) por kilo (medida del peso corporal) por día (medida del tiempo). Ejemplo, 15mg/kg/día en cuyo caso debe dividirse por la frecuencia, según sea el fármaco.

Presentación Farmacéutica



La presentación farmacéutica corresponde a la forma en la que se dispone el medicamento, en su forma farmacéutica, para su comercialización o utilización. Esto incluye sus materiales de empaques primarios y secundarios.

Algunos ejemplos:

- Blíster por 10 tabletas.
- Blíster por 1 tableta.
- Caja por 10 ampollas.
- Caja por 10 blísteres cada uno por 10 tabletas Vial por 1g.
- Bolsa por 100 mL.
- Caja por 24 bolsas de 100 mL cada una.


La presentación farmacéutica garantiza además de la facilidad para comercializar el medicamento o tenerlo disponible para su uso, los aspectos de preservación de las especificaciones con las que fueron diseñados, con ello su integridad, inocuidad y calidad, por tanto, se debe respetar la presentación farmacéutica sin alterarla. Es importante mencionar que según el Decreto 677 de 1995, en Colombia, un medicamento se considera a "un preparado farmacéutico, que contiene uno o más principios activos y que puede contener excipientes (coadyuvantes de formulación), que se presenta bajo una forma farmacéutica y se destina al tratamiento, alivio, diagnóstico o prevención de una enfermedad en seres vivos (humanos y animales). Además de esto, los materiales de empaque (primarios y secundarios), etiquetas y rótulos, hacen parte integral de este, por cuanto garantizan su preservación y su uso adecuado". Lo anterior denota la importancia de la presentación farmacéutica.

Forma Farmacéutica

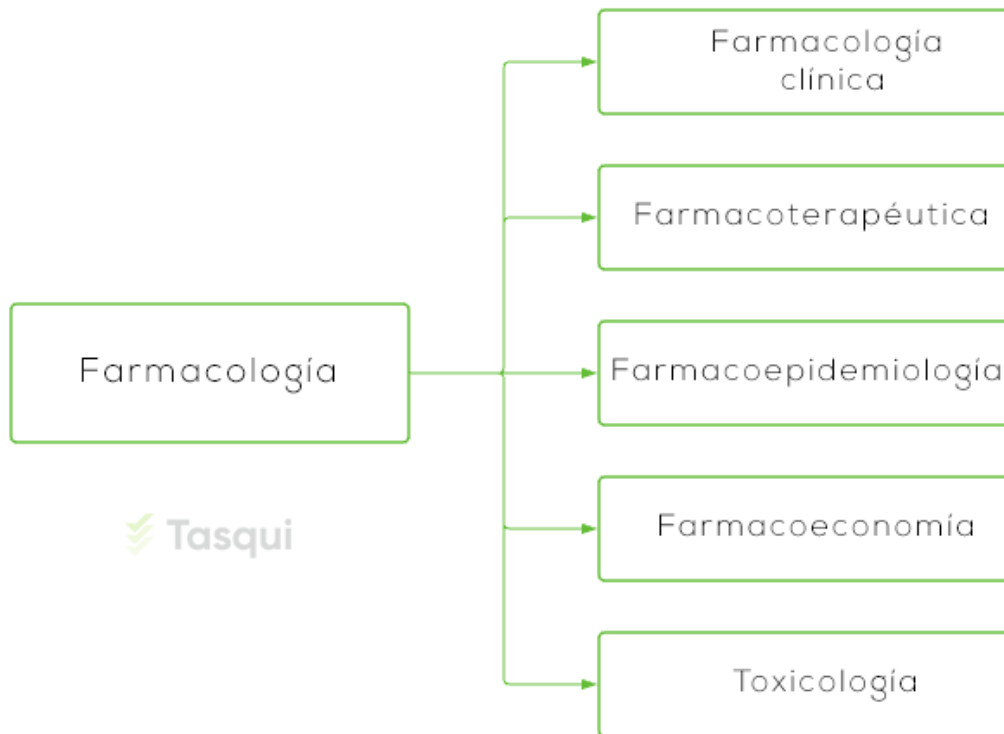
Es la forma en que se presenta un medicamento, en la cual se permite su dosificación y aplicación terapéutica. Es la disposición individualizada en la que se adaptan los medicamentos para facilitar la administración, enfocada a cumplir con la dosificación

ajustada a las necesidades individualizadas. La forma farmacéutica se establece en función de la vía de administración y la biodisponibilidad de los medicamentos.

Dentro de las principales formas farmacéuticas, encontramos:

Forma farmacéutica	Vía de administración
Polvos	Oral
Cápsulas	
Tabletas	
Comprimidos	
Grageas	
Jarabes	
Emulsiones	
Suspensiones	
Supositorios	Rectal
Aerosoles	Pulmonar
Vaporizaciones	
Pulverizaciones	
Cremas	Tópica
Lociones	
Emulsiones	
Pomadas	
Soluciones inyectables (Ampollas / viales)	Intramuscular / intravenosa / subcutánea
Polvos estériles para reconstitución	

Áreas de estudio de la Farmacología



El estudio del fármaco en sí mismo: Se enfoca al estudio del origen, síntesis, estructura química, propiedades fisicoquímicas.

La interacción del fármaco con los organismos vivos: Estudia las acciones moleculares y celulares y el efecto en los organismos completos, en términos sencillos, "lo que el fármaco le hace al organismo", (farmacodinamia), y el análisis de "lo que el organismo le hace al fármaco" (farmacocinética).

Farmacología clínica: Estudia las propiedades y efectos de los fármacos en individuos sanos y enfermos; para ello reúne los estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, de eficacia, de potencia, de reacciones adversas y de farmacovigilancia.

La farmacoterapéutica: Investiga el uso médico de los fármacos para tratar o prevenir enfermedades; para ello relaciona el mecanismo de acción, es decir, la farmacodinámica, con el evento o situación (fisiopatológico) que se desea modificar. Esta, cuantifica los beneficios y riesgos del uso del fármaco y establece las pautas

de uso racional y los esquemas de dosificación de los medicamentos, considerando la gran variabilidad en la respuesta entre distintos individuos.

La toxicología: Estudia los efectos nocivos de los fármacos, así como los mecanismos y circunstancias que favorecen su aparición.

La farmacoepidemiología: Estudia los efectos beneficiosos o perjudiciales de los fármacos en las poblaciones, explicando su respuesta de forma particular, incluyendo consideraciones farmacogenéticas. Por ejemplo, el hecho de que los japoneses se embriagan con pequeñas cantidades de alcohol, debido a características farmacogenéticas que les hacen producir menor cantidad de enzima metabolizadora de etanol.

La farmacoeconomía: Estudia el impacto del costo del medicamento con relación al costo de la enfermedad, desde el punto de vista individual y social; esto implica que también analiza el costo de desarrollar, elaborar y promover el medicamento.

Leyes generales de la Farmacología



Para producir su efecto terapéutico, el medicamento debe alcanzar su lugar de acción en una cantidad adecuada y en un tiempo determinado. Por tanto, el efecto farmacológico depende del comportamiento del principio activo en el organismo en proporción directa a la cantidad administrada.

La farmacocinética es el estudio *in vivo* de la absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y de la eliminación de un medicamento. Las cantidades del principio activo y de sus metabolitos se miden en la sangre, en los tejidos, la orina y las heces.

A través de algunos métodos se analizan los resultados experimentales para deducir de ellos el comportamiento del medicamento a corto y a largo plazo. El modelo constituye una representación simbólica y simplificada del organismo estudiado. Debe permitir una explicación coherente de los resultados experimentales y sobre

todo predecir el comportamiento del medicamento en condiciones aún no estudiadas.

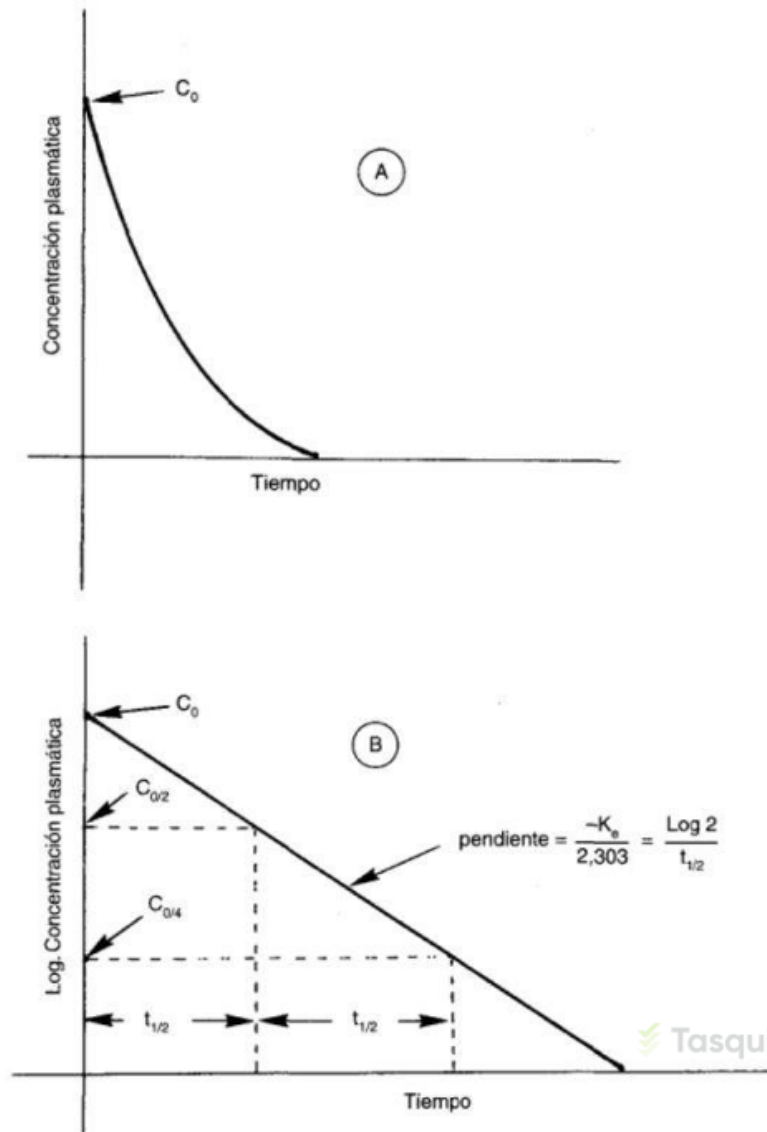
Compartimentos: El medicamento (y sus metabolitos) se distribuyen en uno o varios tejidos del organismo (por ejemplo: la sangre, el líquido intracelular, el tejido adiposo, el feto). Cualquier conjunto de tejidos de aspecto homogéneo (desde las consideraciones cinéticas) se denominan ***compartimentos***.

Desde el punto de vista matemático los compartimentos son homogéneos en cuanto a la distribución de las moléculas.

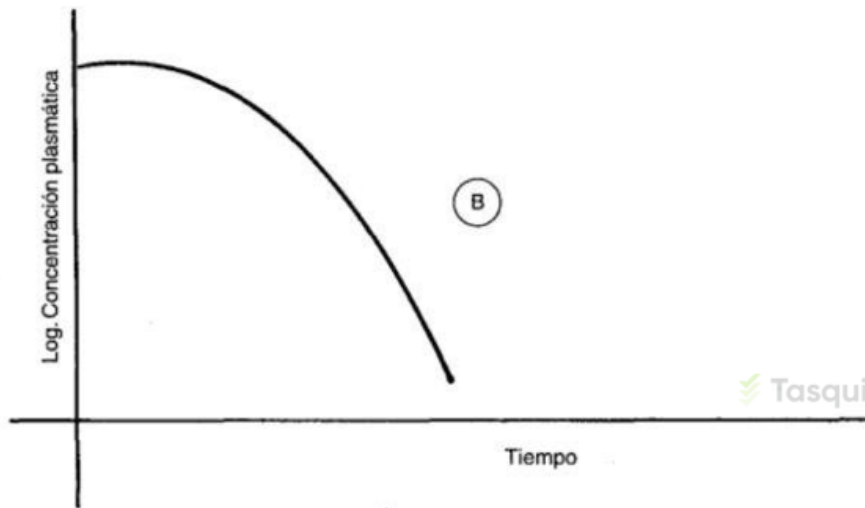
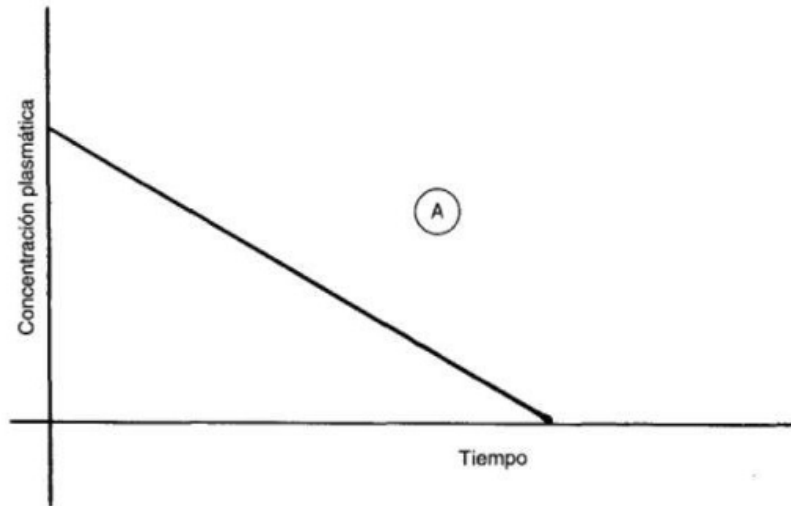
En ese sentido, un compartimento es "superficial" cuando se encuentra en equilibrio rápido con el compartimento central (sangre), o "profundo" cuando ese equilibrio es lento.

Constantes de velocidad: Los compartimentos se separan por diversas barreras, con lo que se demora la libre difusión de las moléculas (del fármaco y sus metabolitos). Las constantes de velocidad determinan las velocidades de los pasajes, basado en los principios de cinética química aplicada a la cinética de fármacos.

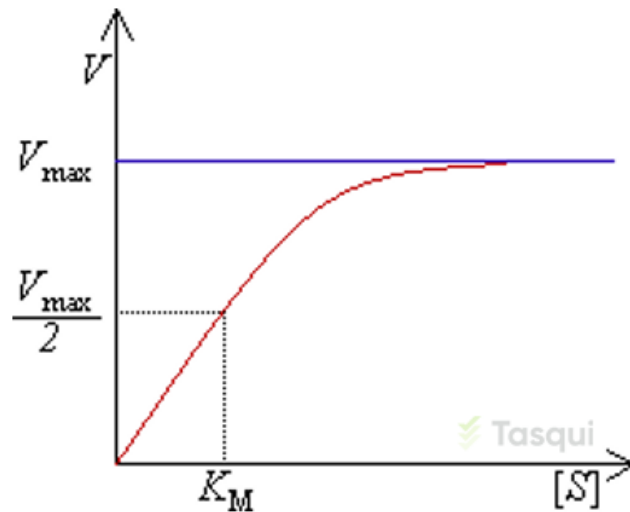
Cinética lineal o de primer orden: En este tipo de cinética la velocidad de paso de un compartimento a otro es proporcional en cada instante a la concentración de fármaco que no ha desaparecido todavía.



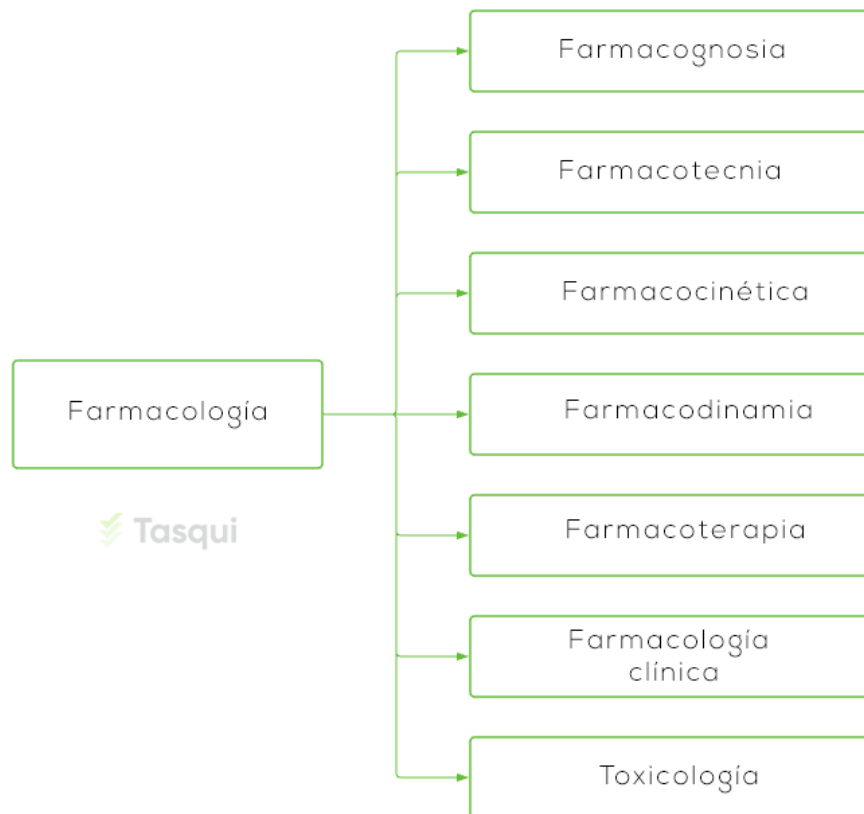
Cinética no lineal: Este tipo de cinética se presenta cuando las transferencias no son de primer orden. Se distingue **la cinética de orden cero**, cuando *la velocidad de transferencia (entre compartimentos) es constante e independiente de la concentración*, que ocurre, por ejemplo, cuando se saturan mecanismos de transporte o cuando se saturan enzimas encargados de metabolizar una determinada sustancia. Un ejemplo de este tipo de cinética es la que ocurre con el alcohol etílico (etanol), que se metaboliza en el organismo a una velocidad constante de 8-12 ml/hora.



Otro ejemplo de cinética no lineal **es la cinética dosis dependiente** (Michaelis-Menten), que es un caso intermedio entre las dos cinéticas anteriormente expuestas; describe la velocidad de reacción cuando la concentración del fármaco es mayor que la concentración de la enzima, y en condiciones de estado estacionario, esto es, cuando la concentración del complejo enzima-fármaco es constante. Son ejemplos característicos de esta cinética, la desaparición plasmática de fenitoína y salicilatos.



Ramas de la Farmacología



La Farmacología se subdivide en:

- **Farmacognosia:** Que describe los fármacos considerando su origen, características organolépticas, físicas y químicas.
- **Farmacotecnia:** Estudia la preparación de los medicamentos para su utilización terapéutica.
- **Farmacocinética:** Que estudia desde un punto de vista dinámico y cuantitativo los fenómenos de absorción, distribución, biotransformación y eliminación de los fármacos.
- **Farmacodinamia:** Que estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de los medicamentos, su mecanismo de acción y la correlación entre las acciones y efectos de los medicamentos y la estructura química.
- **Farmacoterapia** (Farmacología aplicada): Estudia las indicaciones, contraindicaciones, vías de administración, posología, incompatibilidades e interacciones.
- **Farmacología clínica:** Es el estudio experimental de los fármacos en el ser humano.
- **Toxicología:** Se ocupa de los efectos perjudiciales de los fármacos y otras sustancias químicas responsables de intoxicaciones domésticas, ambientales o industriales.