
SECCIÓN I:

CAPITULO 1:

-INTRODUCCIÓN A LA FARMACOLOGÍA. MARCO CONCEPTUAL. DEFINICIONES.

-MÉTODOS DE CONTRALOR DE DROGAS Y MEDICAMENTOS.

-TERATOGENESIS.

Malgor-Valsecia

INTRODUCCIÓN

Farmacología, definida en forma general es la ciencia de las drogas. Justamente la palabra Farmacología deriva del griego "*Pharmakon*"= droga y "*Logos*"= conocimiento. En un sentido amplio y totalizador, Farmacología es una rama de las ciencias biológicas que estudia la acción de los agentes químicos sobre los seres vivos. En ese sentido la acción puede ser beneficiosa o dañina y el ser vivo puede ser animal o vegetal. La farmacología de esta manera tiene un amplísimo campo de acción y está relacionada con otras disciplinas como la bioquímica, la biofísica, la fisiología, la genética, la microbiología, la patología vegetal o animal y la química farmacéutica. Con esa amplia acepción una **droga o fármaco** es toda sustancia química capaz de inducir una reacción o cambio en el funcionamiento celular y los tejidos vivos.

En medicina sin embargo, debemos referirnos a Farmacología Médica, en un concepto más restringido y específico. A través de la historia de la Farmacología, parece claro que el fin de esta ciencia, orientado al campo médico, es la búsqueda, el hallazgo y la investigación de agentes químicos con acciones sobre los sistemas orgánicos del ser humano. Ello con el fin práctico de proveer de drogas o fármacos que puedan ser de utilidad para el tratamiento de enfermedades que afecten al hombre.

La Farmacología Médica, puede entonces definirse como la rama de las ciencias médicas que se ocupa del estudio de drogas o fármacos que se utilizan para el diagnóstico, la prevención o el tratamiento de las enfermedades del ser humano.

Más específicamente puede definirse también, como la rama de las ciencias biomédicas que estudia; el origen y química de las

drogas de utilidad en medicina, sus acciones farmacológicas, sus mecanismos de acción a nivel molecular o celular, la forma como las mismas pasan a través del organismo, sus efectos adversos y sus aplicaciones terapéuticas.-

La importancia del conocimiento de esta rama de las ciencias médicas puede fácilmente comprenderse si se considera que, en su relación profesional con el paciente el médico debe resolver en definitiva dos únicos y fundamentales problemas:

- 1.- Hacer el diagnóstico y
- 2.- Establecer la mejor terapéutica.

El campo de la clínica médica, clínica quirúrgica y especialidades, para cuyo conocimiento son necesarias las ciencias médicas básicas y preclínicas, otorgan al médico los recursos necesarios para hacer el diagnóstico.

La Farmacología por otra parte; otorga al médico las bases necesarias para llevar a cabo una terapéutica eficaz. Aunque el campo terapéutico es amplio, ya que la terapéutica puede ser quirúrgica, fisio y kinesiote-rápica, dietoterápica, etc., sin dudas la terapéutica farmacología es la de mayor importancia y extensión en medicina humana.

Es decir que en cualquier forma de terapéutica, es esencial el empleo de drogas aún en aquellas formas, como la quirúrgica o dietoterápica en las que primariamente se utilizan estos procedimientos.

Por eso el médico debe ineludiblemente conocer la Farmacología médica. Este profesional, el médico, es el único profesional que, a través de un instrumento con alcances legales como es la receta tiene la atribución de hacer que un ser humano, su paciente, reciba en su organismo una sustancia química, la

droga o fármaco, con la que posiblemente nunca estuvo en contacto y la reacción puede ser beneficiosa o perjudicial para el paciente. En ambos casos la responsabilidad del médico es inmensa y debe ser plenamente asumida por el mismo. Ya no puede aceptarse, ni moral ni jurídicamente, que el médico, a quien se otorgó esa atribución no conozca en detalles, que ocurre en el organismo de su paciente cuando administra una droga. El efecto perjudicial que eventualmente ocurra, puede ser debido a una terapéutica farmacológica incorrecta, ocasionada por la persistencia de la patología que afecta al paciente o la demora en obtenerse la curación. O directamente puede ocurrir efectos tóxicos dañinos al paciente por la aplicación de una prescripción irracional. En ambos casos, por omisión o ignorancia, la responsabilidad médica se pone en juego y debe ser asumida en plenitud.

En los últimos 40-50 años se ha producido un avance impresionante en farmacología y terapéutica. El incremento del promedio de vida y las expectativas de una vida mejor de las poblaciones, observado en ese tiempo, es en gran parte consecuencia del avance mencionado. Ha ocurrido una verdadera "explosión" de fármacos, evidenciada por la gran cantidad de drogas con potente actividad biológica con la que se cuenta en la actualidad y por la continua producción de nuevas drogas útiles para el tratamiento de las enfermedades. Sin embargo resulta paradójico comprobar que dicha profusión de drogas ha ocasionado grandes problemas de salud, los que son llamados ya, por algunos autores, "patología farmacológica". Esta novel patología, una forma especial de iatrogenia se origina principalmente en el desconocimiento de los aspectos fundamentales de la farmacología de las drogas utilizadas y su consecuencia, la aplicación de una terapéutica irracional. Las proyecciones y severidad de la iatrogenia farmacológica adquiere día a día mayor trascendencia requiriéndose acciones de fármaco vigilancia, investigación epidemiológica y difusión sanitaria para disminuir sus efectos.

Terapéutica racional: Es éste un concepto fundamental en medicina, que debe ser interpretado y comprendido perfectamente por todos los profesionales con atribuciones de realizar una prescripción o receta farmacológica. La terapéutica racional es un plan de tratamiento en una enfermedad determinada, basado en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y en la farmacología de las drogas a administrar (Stedman's Medical Di-

ctionary). Si no se emplea una terapéutica racional con frecuencia aparece la patología farmacológica. Veamos algunos ejemplos al respecto:

-Estudios epidemiológicos en el Hospital J. Hopkins de Estados Unidos, demostraron que el 5% de los ingresos a un hospital general están relacionados con reacciones adversas a las drogas (Seil.L.G.y col.; Bull. Jhons Hopkins Hosp. 119299, 1966).

-Cada paciente durante su estadía hospitalaria recibe, en hospitales generales como término medio 14 fármacos diferentes. (Cluff, L.E. y col. J.A.M.A. 188:976, 1964).

-El 30% de los pacientes internados sufren algún tipo de reacción adversa o efectos colaterales indeseables y el 10% de dichas reacciones revisten gravedad (Shapiro S., INT. J. Clin. Pharmacol. 7:178, 1973). Un 3% de las reacciones adversas graves, terminan con la vida del paciente intrahospitalario (Shapiro S., J.A.M.A., 216: 467, 1971).

El manejo incorrecto de la terapéutica farmacológica por parte del médico, además del innecesario riesgo y padecimientos a que los pacientes son sometidos, determinan adicionalmente un considerable incremento en los gastos del sistema de salud. Por ejemplo en los Estado Unidos, el sólo aumento de 1 día en la estadía hospitalaria (de 5 a 6 días) de los pacientes representa un gasto estimado en 3.500 millones de dólares anuales.-

FUNDAMENTOS DE UNA TERAPÉUTICA RACIONAL

- A) Conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad a tratar.
- B) Conocimiento amplio de la Farmacología de las drogas a prescribir.

El gasto médico se incrementa además en forma muy significativa, por el uso innecesario de fármacos que se realiza con frecuencia o por la utilización de fármacos de eficacia no comprobada, prescritos por los médicos. en nuestro país no existen estadísticas completas en lo referente al gasto en fármacos y drogas, la situación que ocurre en Estados Unidos puede sin dudas extrapolarse sin grandes diferencias. La realización de una terapéutica irracional determina así, un aumento artificial en los presupuestos de salud, una inadecuada distribución de los recursos como consecuencia y un deterioro de la eficacia del sistema de salud en perjuicio de la comunidad.-

Droga o Fármaco:

Puede ser definida de varias formas. Una forma general en el campo médico es la que establece que es toda sustancia química usada para la prevención, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades del hombre.

Desde el punto de vista biológico, una droga es toda sustancia química cuya acción es capaz de modificar, o interferir en el funcionamiento celular y producir un efecto o respuesta biológica de las células o tejidos. El mecanismo de acción de las drogas puede ser a través de la interacción con un receptor farmacológico, un efecto enzimático o por sus propiedades físico-químicas, etc, y las respuestas celulares pueden ser variadas, dependiendo del sistema celular o tejido (una relajación de un músculo liso, el incremento o la inhibición de una secreción glandular, etc.).-

El concepto de droga o fármaco incluye en medicina, a todas las sustancias químicas biológicamente activas:

- 1) *Autacoides*: son agentes producidos por el propio organismo como por ejemplo histamina, prostaglandinas, angiotensina, serotonina, etc.
- 2) *xenobióticos*: agentes químicos extraños al organismo que administrados son capaces de producir efectos biológicos.

Por *medicamento* se entiende la forma farmacéutica o principio activo debidamente acondicionado para su utilización por los pacientes. La droga o principio activo es así la parte constitutiva fundamental del medicamento o presentación farmacéutica, que a su vez facilita su administración a los pacientes (vehículos, excipientes, correctivos, etc).

Farmacología molecular: es el estudio de la acción de los fármacos a nivel molecular. Los fármacos son moléculas químicamente bien definidas. Introducidos en el organismo tienen la propiedad de atravesar las membranas siguiendo mecanismos establecidos, y llegar al nivel celular donde a su vez interaccionan con otras moléculas.

Para muchas drogas ya se han establecido en la actualidad los sitios de acción activos en la molécula, la forma de combinación con las otras moléculas celulares, y las características de la formación del complejo droga-componente celular y las acciones que se

desencadenan en el funcionamiento celular, como consecuencia de la formación del complejo mencionado y que constituyen en definitiva el efecto farmacológico. También se conocen en general, los cambios moleculares de la droga por la acción de enzimas (metabolización o biotransformación); las formas de transporte plasmático de las moléculas de los fármacos o sus metabolitos y los mecanismos de excreción o eliminación de los mismos.

Así la farmacología molecular es un conocimiento biológico en permanente expansión.

Farmacología celular: La unidad biológica de la materia viva es la célula, que está compuesta por una gran cantidad de moléculas, las funciones biológicas de la vida residen en la célula y los fármacos al interaccionar con la estructura molecular de la misma pueden modificar su funcionalismo, produciendo diferentes efectos celulares. El estudio de las acciones de los fármacos a este nivel constituye la farmacología celular.

SUBDIVISIONES DE LA FARMACOLOGÍA

Considerada la Farmacología como una Ciencia Médica relativamente independiente, la misma tiene a su vez varias ramas cuya importancia en la práctica de la terapéutica es variable. Estas ramas de la Farmacología son las siguientes:

1. Farmacognosia
2. Farmacotecnia y farmacia
3. Farmacocinética
4. Farmacodinamia
5. Farmacoquímica
6. Farmacogenética
7. Farmacología Clínica
8. Terapéutica
9. Posología
10. Toxicología

La clarificación de los aspectos fundamentales de cada rama de la Farmacología servirá sin dudas para orientar al médico, hacia los aspectos más importantes relacionados con la utilización clínica de los fármacos. Resulta claro en ese sentido, que en medicina, el estudio y conocimiento de la farmacología tiene como objetivo fundamental la realización de una terapéutica farmacológica racional. Del análisis de cada rama de la farmacología

surgirán los aspectos más importantes para la terapéutica.

FARMACOGNOSIA Es la rama de la Farmacología que estudia el origen de las drogas o fármacos. En tal sentido las drogas pueden tener el siguiente origen:

a)Drogas vegetales: La mayoría de los fármacos, aun hoy, se extraen o se originan en las plantas. Los principios activos se extraen de las raíces (ipécacuana, rawolfia); de los tallos (quinina); de las hojas (belladona, digital); de los frutos (opíáceos) o de las flores (menta). Los fármacos extraídos son luego aislados y purificados.

b)Drogas animales: El reino animal también provee de drogas útiles a la terapéutica. Ejemplos pueden ser la insulina, de origen porcino o bovino; diferentes hormonas (tiroideas, hipófisis, estrógenos, hormonas hipofisarias) etc.

c)Drogas minerales: Algunas drogas son minerales y poseen importantes efectos cuando son administradas al ser humano. Ejemplos pueden ser el carbonato de litio (usado como psicofármaco para el síndrome maniaco depresivo o en depresiones psíquicas endógenas), el azufre, el sulfato de magnesio, etc.

d)Drogas sintéticas: La síntesis química representa actualmente la principal fuente de drogas. Numerosas drogas tienen origen en el laboratorio químico-farmacológico como el ácido acetil salicílico, numerosos otros analgésicos antiinflamatorios (indometacina, diclofenac, piroxicam), también son sintetizados los psicofármacos neurolépticos (clorpromazina, haloperidol), ansiolíticos (diazepam), antihipertensivos (clonidina, metildopa). Prácticamente en todas las familias de drogas con acciones terapéuticas existen numerosos fármacos sintéticos, producidos directamente en el laboratorio. El conocimiento de la estructura química de agentes prototipos y de sus sitios de acción activos en la molécula, ha posibilitado el proceso de síntesis química de sucedáneos, cuyas propiedades con frecuencia superan a los agentes originales. Muchos fármacos son **semisintéticos**, son productos de modificaciones en la estructura química de las drogas naturales realizadas en el laboratorio bioquímico - farmacológico (etinilestradiol, glucocorticoides, algunos opíáceos).

Últimamente algunos fármacos (insulina, eritropoyetina, somatotrofina, interferón, etc.) son elaborados por *ingeniería genética*. Estos

agentes que en general son autacoides, idénticos químicamente a los producidos en el organismo humano, se denominan también recombinantes y resultan ser el producto de la síntesis proteica inducida por la incorporación del gen responsable en la estructura nuclear de microorganismos, como el colibacilo, o de otros organismos vivos. Para el médico el tema de farmacognosia es de interés secundario ya que la relación con la terapéutica no es muy estrecha.

Un conocimiento básico general puede ser de utilidad en su formación científica.

FARMACOTECNIA y FARMACIA: Esta rama de la Farmacología se ocupa de la síntesis, manufactura, preparación y expendio de drogas. Su ejercicio se encuentra regido por leyes específicas. Las formas farmacéuticas (pastillas, grageas, comprimidos, jarabes, aerosoles, supositorios, inyectables, cremas, pomadas, etc.) constituyen la forma en que la droga es incluida juntamente con vehículos, excipientes, correctivos, etc., en una preparación determinada, apta para su administración al paciente. Considerando el objetivo principal del Médico frente a los fármacos (la terapéutica) esta rama de la Farmacología tiene también un interés secundario.

En la actualidad el progreso de la industria farmacéutica, con un marcado desarrollo científico y tecnológico ha ido reemplazando progresivamente el ejercicio profesional de la farmacia en la preparación de los medicamentos, ofreciéndose al médico formas farmacéuticas y presentaciones medicamentosas con una tecnología de gran desarrollo que ofrece, en general, seguridad para la terapéutica.

FARMACOCINETICA: Comprende el estudio del paso de las drogas a través del organismo. Cinética implica movimiento, por lo que esta rama de la Farmacología se ocupa del estudio de como se mueven las moléculas de las drogas o sus metabolitos en el organismo. Sin duda esta parte de la Farmacología es de importancia fundamental para la comprensión y ejecución de una terapéutica racional. La farmacocinética incluye el conocimiento de los mecanismos de *absorción* de las drogas, como atraviesan los fármacos las membranas celulares desde las distintas vías de administración, los mecanismos de *transporte plasmático*, la *distribución de la droga en el organismo*, como las drogas se metabolizan o biotransformación y los mecanismos de eliminación o excreción.

El concepto de farmacocinética incluye también el conocimiento de parámetros tales como el *volumen aparente de distribución de una droga, que surge de relacionar la dosis administrada con la resultante concentración plasmática alcanzada por una droga, dato éste útil para calcular la dosis inicial de carga, de un fármaco determinado*. Otro concepto es el de clearance o aclaramiento de una droga que puede definirse como el volumen de plasma que es aclarado o eliminado de una droga por unidad de tiempo. También la **vida media plasmática** (*vida media de eliminación* ($T_{1/2}$) es el tiempo requerido para eliminar del organismo el 50% de la dosis de un fármaco administrado. Otro parámetro farmacocinético importante es la **biodisponibilidad** y corresponde a la cantidad de un fármaco o fracción de la dosis administrada, que llega a la circulación en forma inalterada.

Como se mencionó precedentemente y puede fácilmente comprenderse, el conocimiento de la farmacocinética de una droga es indispensable para poder llevar a cabo una terapéutica racional. Resulta por otra parte, obvio, que quien prescribe una droga tiene obligación de conocer los parámetros farmacocinéticos mas importantes de la misma, ya que a partir de la prescripción asume totalmente la responsabilidad de lo que ocurra con el paciente como consecuencia de la administración de un fármaco.

En consideración a estos conceptos, el estudio de la Farmacocinética y sus principales parámetros constituye una importante fracción de la farmacología médica.

SUBDIVISIONES DE LA FARMACOLOGÍA

1.FARMACOGNOSIA

Drogas vegetales

Drogas animales

Drogas minerales

Drogas sintéticas y semisintéticas

2.FARMACOTECNIA Y FARMACIA

Formas farmacéuticas

Industria farmacoquímica

3. FARMACOCINÉTICA

Absorción

Distribución

Metabolismo

Excreción

Volumen aparente distribución

Clearance

Vida media plasmática

Biodisponibilidad

4.FARMACODINAMIA

Efectos farmacológicos

Mecanismos de acción

5. FARMACOQUÍMICA

6.FARMACOGENÉTICA

7.POSOLOGÍA

8.FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Controlador de drogas y medicamentos. Desarrollo de nuevos fármacos. Ensayo clínico. Farmacovigilancia.

9.TERAPÉUTICA

10.TOXICOLOGÍA

FARMACODINAMIA: Esta rama de la farmacología comprende principalmente el mecanismo de acción de las drogas y los efectos *bioquímicos, fisiológicos o directamente farmacológicos* que desarrollan las drogas. El mecanismo de acción de las drogas se analiza actualmente a nivel molecular. Es decir que la farmacodinamia comprende el estudio de como una molécula de un fármaco, o sus metabolitos, interactúan con otras moléculas de los sistemas biológicos originando una respuesta (acción farmacológica).

En farmacodinamia es fundamental el concepto de **receptor farmacológico**. Esta estructura celular ha sido plenamente identificada para numerosas drogas y posiblemente la mayoría de los fármacos activos actúan a través de receptores específicos. Los receptores son estructuras celulares o intracelulares, en el citoplasma o núcleo celular. Las drogas actúan a través de sitios activos de sus moléculas combinándose químicamente o interaccionando con los receptores que también poseen sitios de unión específicos para cada molécula de droga. La unión de la droga con el receptor y la formación del complejo droga-receptor, origina la respuesta celular, que puede ser la activación de una enzima intracelular, la apertura o cierre de un canal operado químicamente, inhibición de un proceso metabólico intracelular, una redistribución intracelular de iones, un estímulo para la síntesis proteica y otros numerosos cambios que inducen respuestas celulares. El resultado de la influencia ejercida es, el efecto o la *acción farmacológica del fármaco*.

Principales parámetros farmacocinéticos:

- 1) Absorción.**
- 2) Transporte plasmático.**
- 3) Distribución.**
- 4) Metabolismo o biotransformación.**
- 5) Excreción o eliminación.**
- 6) Volumen aparente de distribución.**
- 7) Clearance.**
- 8) Vida media plasmática.**
- 9) Biodisponibilidad.**

Las drogas pueden también actuar por otros mecanismos que no incluyan la presencia de receptores, por ejemplo, algunas drogas son inhibidores enzimáticos, otros actúan por sus propiedades físico-químicas, poder osmótico, radiactividad, capacidad de formar quelatos, o uniones firmes con otras drogas o componentes químicos, e incluso algunos fármacos desencadenan sus acciones actuando en forma indirecta, como la tiramina y otros agentes que deben sus efectos al desplazamiento de los depósitos de catecolaminas que producen. Esta liberación de catecolaminas es la que produce indirectamente el efecto farmacológico.

La farmacodinamia es también una rama de la farmacología que interesa especialmente al médico. Sin dudas es fácil de comprender que el conocimiento profundo del mecanismo de acción de los fármacos, facilita ampliamente el manejo de las drogas y en consecuencia la realización de una terapéutica racional.

FARMACOQUIMICA: Es la rama de la farmacología que estudia la relación estructura química-acción farmacológica. Las drogas producen sus efectos y desarrollan sus mecanismos de acción de acuerdo con su estructura, los enlaces químicos entre las moléculas del fármaco y el receptor, por ejemplo, ocurren por afinidad química que solo se desarrolla entre receptores y fármacos con una estructura química definida. De ahí la relación entre la estructura química y la acción farmacológica desencadenada y porque drogas con una constitución similar también producen efectos semejantes.

En la actualidad el conocimiento profundo de la estructura química de las drogas y los sitios activos necesarios para las uniones con los componentes celulares ha permitido el desarrollo de numerosas nuevas drogas por síntesis química, muchas de ellas con mayor

actividad que el agente original. De la misma manera agentes farmacológicos naturales obtenidos de vegetales o animales cuya estructura química fue totalmente dilucidada, puede ser modificada parcialmente en el laboratorio bioquímico farmacológico, dando lugar a agentes con mayores acciones que la droga natural o con menos efectos indeseables, preservando la acción farmacológica útil (Drogas semisintéticas).

Un ejemplo clásico de la importancia del conocimiento de la estructura química en relación a los efectos farmacológicos-terapéuticos es el de los glucocorticoides suprarrenales. Pequeñas modificaciones químicas de la estructura del cortisol, que es la forma natural, como metilación, deshidrogenación o fluoración, producen profundas modificaciones en la acción farmacológica con incremento marcado de las acciones antiinflamatorias útiles y disminuye o desaparece el efecto mineralocorticoide, que generalmente es indeseable.

La farmacoquímica es una ciencia en permanente evolución y ha permitido a la industria farmacéutica el desarrollo de una gran cantidad de agentes sintéticos o semisintéticos de gran valor terapéutico. En farmacología médica sin embargo solo tiene una trascendencia relativa y en el estudio de las distintas drogas o familias de drogas la farmacoquímica solo será considerada en relación a la utilidad terapéutica que el conocimiento químico pueda poseer.

FARMACOGENÉTICA: Es la rama de la Farmacología que se ocupa del estudio de factores genéticos relacionados con la respuesta individual a las drogas o fármacos. La variación individual en la acción de los fármacos tiene en general un origen genético. En tal sentido y como una regla general, la variabilidad individual a los efectos de una droga es mayor en una población heterogénea, en la que las características individuales son controladas por numerosos genes (herencia multifactorial), que en una población homogénea, con un alto grado de endogamia, en la que las características individuales hereditarias son controladas por un único gen o un par de genes. En este caso el individuo tiene o carece de la característica individual, sin términos medios.

La función de los genes reside básicamente en orientar en las células la síntesis de *RNAm*

(*ácido ribonucleico mensajero*). El *RNAm* determina en los sitios celulares específicos la síntesis de determinadas cadenas polipeptídicas, su montaje en una secuencia definida y la formación de proteínas celulares específicas.

Con respecto a la acción de los fármacos y sus respuestas, varias estructuras de naturaleza proteica desempeñan un rol fundamental. De ellas por lo menos dos tienen una interrelación directa con las drogas; **el receptor farmacológico y las enzimas metabolizantes**. Es decir que estos dos factores importantísimos en la regulación de la acción de las drogas están determinados genéticamente. Por eso cualquier anomalía en la constitución o funcionamiento del aparato genético originará importantes alteraciones en la respuesta farmacológica. Así por ejemplo la metabolización de las drogas por el mecanismo de la acetilación tiene una determinación genética.

La acetilación, es un importante mecanismo metabólico por el cual muchas drogas son biotransformadas, perdiendo su acción farmacológica con formación de un metabolito inactivo de más fácil eliminación. En la acetilación interviene la enzima **N-acetiltransferasa**, cuya presencia en las células que intervienen tiene una determinación genética. Esto significa que la presencia de esta enzima en mayor o menor cantidad a nivel celular hepático por ejemplo, depende de un gen determinado. Variaciones en la constitución del aparato genético de las personas, en relación con la cantidad de N-acetiltransferasa presente en las células, han determinado que existen individuos que son **acetiladores rápidos** (40-50% de europeos blancos y posiblemente latinoamericanos del sur) y **acetiladores lentos** (10% de los japoneses). Los acetiladores rápidos tienen disponible una mayor cantidad de la enzima metabolizadora en comparación con los acetiladores lentos. Esta variación en la rapidez y extensión de la acetilación es una fuente de problemas terapéuticos. Así por ejemplo la administración de una droga que se metaboliza por acetilación, a un acetilador rápido resulta una rápida desaparición de los efectos farmacológicos, una menor respuesta terapéutica y resultados menos satisfactorios en el tratamiento de la enfermedad. Con frecuencia el metabolito acetilado posee mayores acciones tóxicas que la droga original (isoniazida, sulfa, etc.). Por eso en un acetilador rápido, estos tóxicos pueden ocurrir con mayor incidencia ya que se alcanzan mayores

concentraciones del metabolito en menor tiempo.

En los acetiladores lentos ocurre lo contrario. Con frecuencia se observan efectos tóxicos de sobredosis con el fármaco administrado por disminución del metabolismo. Sin embargo los efectos terapéuticos son plenos, debiendo disminuirse la dosis frecuentemente. El médico que es el responsable de la terapéutica debe, sin dudas, tener en cuenta esta variación en la respuesta farmacológica determinada genéticamente, evaluando críticamente las respuestas farmacológicas de las drogas que se metabolizan por acetilación atento a modificar coherentemente las dosis de las mismas.

Son numerosas las drogas que se metabolizan por acetilación, pudiendo mencionarse las siguientes de gran uso en terapéutica: Isoniazida, fenelzina, hidralazina, sulfonamidas, dapsona, sulfonilureas, etc.

Otras enzimas determinadas genéticamente y que pueden modificar la acción de los fármacos son las **metiltransferasas**. Siguiendo el mismo esquema anterior los individuos pueden clasificarse en **metiladores rápidos, lentos e intermedios**. Varias enzimas han demostrado la existencia de variaciones individuales determinadas genéticamente, por ejemplo: la COMT (catecol-o-metiltransferasa); la TPMT o tiopurinametiltransferasa; la fenol-O-metiltransferasa; la tiol-O-metiltransferasa (estudiada en la membrana de los eritrocitos) y la fenol-sulfo-metiltransferasa de las plaquetas.

La COMT, estudiada en niños y en adultos presenta un polimorfismo genético y una actividad bimodal. Esta es una enzima de gran actividad orgánica y de gran importancia clínica y fisiológica. Con respecto a la COMT, el 25% presenta una actividad rápida (metiladores rápidos) y un 50% una actividad intermedia (metabolizadores intermedios). La respuesta terapéutica a las drogas que se metabolizan por metilación, será sin lugar a dudas, variable en relación a su potencia farmacológica y a la duración de la acción, según la persona sea un metilador rápido, lento o intermedio.

Idiosincrasia: Los fenómenos de idiosincrasia o de intolerancia a las drogas se presentan en algunos pacientes en forma muy infrecuente. Estos fenómenos tienen también una base genética en su origen. Así por ejemplo debido a alteraciones genéticas se suele observar en algunos niños y en adul-

tos un déficit genético de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos, alterándose de esta forma la concentración de la glucosa, disminuyendo al mismo tiempo el glutatión reducido en estas mismas células. Ambas sustancias son necesarias para mantener en condiciones normales la membrana celular eritrocitaria.

Las personas deficitarias presentan glóbulos rojos fácilmente hemolizables y especialmente susceptibles a ciertos fármacos que actuando sobre la membrana celular del eritrocito pueden entonces desencadenar hemólisis y producir una anemia hemolítica de variada intensidad. Estas drogas pueden ser ,aspirina, sulfas, cloramfenicol, etc.

Otro fenómeno de idiosincrasia se puede observar en algunas familias en las cuales existe un déficit determinado genéticamente en la síntesis de la enzima pseudo-colinesterasa plasmática. Esta enzima es la encargada de metabolizar a la succinil colina que es un agente bloqueador neuromuscular y su falta impide entre otras cosas la recuperación de la actividad muscular respiratoria con la producción de una apnea prolongada que si no se asiste la respiración mecánicamente, puede llevar a la muerte del paciente.

El cuadro puede revertirse si se administra plasma fresco de otras personas normales que aportaría la enzima faltante. Son estos algunos ejemplos prácticos que nos indican la importancia de la genética en la respuesta individual a drogas y fármacos que debe ser siempre considerada por el médico que prescribe cualquier fármaco a su paciente.

TOXICOLOGÍA: La toxicología es una rama de la Farmacología que se ocupa básicamente de los efectos nocivos de las drogas. Es también la ciencia de los venenos es decir una rama que se ocupa específicamente de estudiar los efectos de sustancias que no tienen aplicación terapéutica y que por el contrario son nocivas y perjudiciales. En relación con los venenos, la toxicología selecciona los antídotos más adecuados, sus vías de administración y las dosis más efectivas. Debe considerarse que existen miles de drogas potencialmente venenosas en los hogares, supermercados, oficinas y que al entrar en contacto con el ser humano, ya sea al ingerirlos o a través de la piel, pueden ser tóxicos para el mismo. La toxicodinamia es, dentro de la toxicología la rama que se ocupa del estudio de los mecanismos de acción de los distintos tóxicos o venenos. El médico se

enfrenta con frecuencia con problemas de envenenamiento o intoxicaciones producidas por estos agentes que no son de uso terapéutico y que sin embargo afectan marcadamente a los pacientes. Es por ello necesario un conocimiento básico fundamental de las acciones de los principales venenos o tóxicos para poder brindar en su momento una acción terapéutica racional.

La toxicología incluye en la actualidad otros aspectos y los mismos se relacionan con los efectos tóxicos que pueden ocurrir por sobredosis de los fármacos en uso terapéutico y con los llamados efectos adversos o indeseables de la droga.

Efectos tóxicos de las drogas de uso terapéutico: ninguna droga es inocua por naturaleza. En dosis mayores a la normal cualquier fármaco útil en terapéutica puede desarrollar efectos tóxicos. Por eso es fundamental determinar la dosis terapéutica efectiva de los fármacos en uso clínico. La determinación de esta dosis es justamente el campo de la *Posología*.

Efectos adversos o colaterales indeseables de las drogas: Los efectos adversos son acciones farmacológicas propias de las drogas en uso. Son no deseados terapéuticamente pero inherentes a las drogas en uso. Los efectos adversos deben ser plenamente conocidos y valorados por el médico tratante ya que se presentarán casi inevitablemente. En algunas ocasiones, la intensidad de los efectos puede determinar la suspensión del tratamiento.

TERAPÉUTICA: La terapéutica es la rama de las Ciencias Médicas que se ocupa de todas las formas de tratamiento de las distintas enfermedades. En tal sentido la terapéutica puede ser: Dietoterápica, Fisioterápica, Kinesiterápica, Radioterápica, Quirúrgica, etc. Sin embargo la forma más común e importante de la terapéutica es la Farmacoterapéutica o Terapéutica mediante el uso de drogas. La Farmacoterapéutica estudia especialmente la aplicación de las drogas en las distintas enfermedades, su posología dependiendo de formas clínicas, el desarrollo de esquemas terapéuticos, la relación del uso de las drogas en ambientes hospitalarios o comunitarios y todos lo relacionado con la respuesta biológica de los pacientes a la droga utilizada. De lo expuesto resulta muy evidente que para llevar a cabo una terapéutica farmacológica racional es indispensable un conocimiento fundamental de la Farmacología de las drogas útiles para el tratamiento de las enfermedades.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La Farmacología Clínica es la ciencia que estudia la acción de las drogas en el hombre. La Farmacología comprende la acción de las drogas en todas las especies, incluso en el hombre. Los resultados de los estudios farmacológicos en los animales no siempre significan que puedan ser aplicados beneficiosamente en el hombre. Existen variaciones en las repuestas a las drogas con las diferentes especies.

La *Farmacología Clínica* estudia la utilidad de las drogas para el hombre además provee los métodos científicos para la evaluación de la toxicidad o potencia de nuevas drogas para uso humano. Por supuesto este campo se ve limitado por las dificultades inherentes a la experimentación sobre seres humanos. Es razonable entonces, comprender que el desarrollo de nuevas drogas y sus mecanismos básicos son necesarios para los conocimientos de los efectos de las drogas y para llevar a cabo una terapéutica racional.

El rol del farmacólogo clínico se ha ido incrementando en la actualidad, incluyendo entre sus funciones la de *Farmacovigilancia* por ejemplo, para promover el uso correcto de las drogas de acuerdo a sus indicaciones específicas. El farmacólogo clínico también analiza en los establecimientos asistenciales la **incidencia médico-social del uso indiscriminado de drogas** y el costo del mismo, además de la utilización de fármacos de eficacia no reconocida.

En la actualidad, la producción de nuevas drogas esta sujeta a métodos científicos perfectamente reglados y antes que una nueva droga sea usada clínicamente en gran escala, debe pasar por una serie de etapas experimentales claramente definidas y que tienen por objeto la caracterización definitiva de una nueva droga.

Como puede observarse toda droga debe pasar por cuatro etapas antes que su uso pueda generalizarse.

La etapa 1 : Es bioquímica, biofísica y farmacológica y en ella se hace el estudio general de las propiedades básicas de las drogas, en lo referente a vías y mecanismos de absorción, distribución, biotransformación y excreción. También se trata de determinar a nivel experimental, el mecanismo de acción, estableciéndose la dosis efectiva media, la máxima efectividad y la potencia de la droga.

La etapa 2: Se refiere sobre todo a toxicidad de las drogas. El estudio abarca lo referente a toxicidad aguda con la determinación de las dosis letal media, el índice terapéutico, de seguridad, etc. También abarca estudios referentes a toxicidad subaguda, crónica y especial, interesando sobre todo los efectos terapéuticos, cancerígenos y antifertilidad de las drogas.

En la siguiente tabla se encuentran esquematizadas las etapas mencionadas:

MÉTODO DE CONTRALOR DE DROGAS Y MEDICAMENTOS:

ETAPA 1

Farmacología básica experimental (Datos bioquímicos y farmacológicos)

ETAPA 2

a.Toxicidad aguda: DL50, DE50, Índice Terapéutico y de seguridad, etc.

b.Toxicidad subaguda

c.Toxicidad especial: 1>Efectos teratogénicos, 2>Efectos cancerígenos, 3>Efectos antifertilidad.

d.Toxicidad crónica.

ETAPA 3

Evaluación Clínica:

FASE 1: Personas normales

FASE 2: Enfermos individuales

FASE 3: Pacientes en grupos

ETAPA 4

a. Autorización para su uso generalizado a nivel comercial.

b.Información sobre reacciones adversas.

c.Estudios crónicos.

Estos estudios experimentales se deben realizar en animales de laboratorio, entre especies diferentes, de las cuales por lo menos una debe ser *no roedor*. En el presente, solamente 1 de cada 200 fármacos nuevos, cumplen los requisitos para continuar en las etapas siguientes.

La etapa 3: La droga llega al hombre siguiendo tres fases diferentes. En *fase 1* se observan las acciones farmacológicas y toxicológicas en voluntarios normales, comenzando con una dosis que representa el 10% de la dosis que tuvo sus efectos terapéuticos en la especie animal más sensible, e incrementando luego la dosis lentamente. En la

fase 2 la droga es administrada por primera vez a un paciente afectado con la enfermedad que se quiere curar para determinar su acción terapéutica útil. En esta fase se estudian siempre pacientes en forma individual, nunca más de un paciente por vez. Si se obtuvieran resultados favorables se pasa a la fase 3, la droga se administra a grupos de pacientes con dosis terapéuticas máximas, estudiando además las dosis tóxicas, efectos colaterales, etc.-

Por supuesto que se utilizan los métodos de evaluación estadística indicados.

Lo más importante es la *prueba doble ciego cruzada*, donde se administran placebos y droga activa cruzada. En esta prueba, ni el médico que hace el control clínico, ni el paciente saben si se está administrando placebo o droga activa.

El objetivo fundamental de esta fase es determinar claramente la real eficacia terapéutica de la droga.

La etapa 4: Si los resultados obtenidos son favorables, se solicita la autorización para su uso generalizado continuando la observación de las reacciones desfavorables a distancia y en estudios crónicos. En esta etapa los resultados se evalúan finalmente en grupos numerosos de pacientes tratados en diferentes condiciones. Completando de esta manera la caracterización de una determinada droga. Se estima actualmente que sólo 1 de cada 10000 fármacos nuevos, que iniciaron la etapa 1 alcanzan finalmente el uso masivo y sobrepasan la etapa 4.

TERATOGENESIS EXPERIMENTAL

Del cuadro general de contralor de drogas y medicamentos y con el objeto de ejemplificar acerca del tipo de metodología que se utiliza en el contralor de drogas, nos detendremos ligeramente en el tipo de investigaciones que se deben llevar a cabo buscando los posibles efectos teratogénicos de las drogas.

La búsqueda de métodos con técnicas científicas adecuadas para determinar la acción teratogénica de una nueva droga, posee una serie de problemas de difícil solución tanto que en la actualidad no existe aún un método que sea científicamente satisfactorio.

Para establecer el efecto teratogénico de una droga que será usada en clínica humana, la investigación fue orientada a buscar previamente estos efectos, en animales de experimentación. En la actualidad se siguen tam-

bién reglas experimentales preestablecidas. Esquematizaremos a continuación los lineamientos más importantes en Teratogénesis Experimental.

I. Elección de una especie animal susceptible:

Anomalías teratogénicas pueden ser provocadas experimentales en embriones de varias especies de aves y mamíferos. Por razones prácticas se usan con mayor frecuencia animales pequeños de laboratorio: ratas, ratones, conejos, hamsters y gallinas con menos frecuencia son usados cobayos, gatos, perros y excepcionalmente monos. El armadillo debido a su similitud placentaria con los primates es usado también con algunas ventajas. La reciente *explosión* de interés en los efectos teratogénicos de las drogas y la consecuente investigación de esos efectos en forma sistemática en diferentes especies animales, aporta sin duda una cantidad utilísima de información en Teratología. Sin embargo debe destacarse que *no puede predecirse con absoluta seguridad, a partir del efecto teratogénico de una droga en una especie animal, que efecto tendrá en otra especie.*

En ese sentido puede mencionarse por ejemplo a la cortisona que produce paladar hendido en ratones y conejos pero no en la rata. En esta misma especie, la rata la talidomida no produce efectos teratogénicos, que sí son producidos en ratones y conejos y también en otras especies.

II. Número de especies animales:

Debido a diferencias en la sensibilidad a los efectos teratogénicos de las drogas es importante investigar estos efectos en varias especies animales. De acuerdo a medidas de seguridad establecidas por Organismos Técnicos de Control en algunos países,. Francia por ejemplo, las drogas nuevas deben ensayarse en por lo menos tres especies diferentes de animales de experimentación. En algunos casos se ha demostrado incluso, una diferencia en la sensibilidad a teratógenos conocidos, en diferentes cepas de la misma especie animal.

En cualquier caso, se debe destacar que los resultados obtenidos no pueden extrapolarse a la clínica humana con absoluta seguridad, debiendo procederse con cautela en casos de resultados negativos obtenidos en otras especies.

III. Número de animales:

Usando teratógenos conocidos, la respuesta fetal al efecto es inconstante y el porcentaje

de malformaciones generalmente es muy alto. Por eso es esencial usar un número adecuado de animales de experimentación. Debe considerarse también el porcentaje de malformaciones espontáneas en la especie, en grupos controles testigos. Por lo expuesto el número de animales debe ser tal que permita un análisis estadístico adecuado en los grupos controles y a los que se administró la droga.

El comité de Expertos del Ministerio de Salud Pública de Francia, estableció que 50 animales sería la cantidad mínima a usar en cada grupo de animales.

IV. Dosis usadas:

Importancia de usar dosis pequeñas: Es importante determinar los efectos de las drogas con dosis pequeñas o similares a las que se utilizarán en clínica humana. Por otra parte en general, el incremento de la dosis alcanza niveles tóxicos en el feto antes de ser tóxica para la madre, provocando la muerte fetal con aparición del aborto o la reabsorción del embrión. La droga también debe ser ensayada en administraciones de tipo agudo y crónico.

Para ciertas drogas, el efecto teratogénico es mayor cuando se las administra súbitamente durante un período del embarazo, que cuando se realizan administraciones crónicas que comienzan antes del período de gestación. Esto es lo que ocurriría en ciertas especies de ratas y monos Rhesus, en las que se demostró que la talidomida produce un número mucho mayor cuando se administra la droga por un corto período de tiempo durante el embarazo, que en administraciones crónicas.

En algunos casos las dosis teratogénicas de una droga son diferentes a las terapéuticas. Puede mencionarse de nuevo a la talidomida que produce malformaciones en el perro y el conejo en dosis tan pequeñas que carecen de efecto sedativo.

Por esta razón, aparte de la administración aguda y crónica debe ensayarse la droga en diferentes dosis.

V. Elección de una vía apropiada de administración:

Es factible observar que el efecto teratogénico de una droga varía con la ruta de administración. Por ejemplo altas dosis de vitamina A, producen malformaciones cuando se administra por vía oral, este efecto no se ob-

serva cuando se administra por vía subcutánea o intraperitoneal. La droga debe ensayarse entonces por varias vías de administración y con mayor intensidad por aquellas vías por las que se hará la administración terapéutica.

VI. Observaciones durante el período adecuado del embarazo:

Las sustancias teratogénicas solamente tienen este efecto durante un período crítico de la embriogénesis es decir, el período de organogénesis que para el hombre se extiende desde el día 14 al 60 aproximadamente. Para cada especie animal, este período está perfectamente establecido de manera que la investigación de los posibles efectos teratogénicos de las drogas, debe efectuarse sobre todo en este período.

VII. Precauciones experimentales: Las investigaciones que se realicen acerca de ese problema tan importante como es el de determinar la posible acción teratogénica de una droga deben ser realizadas con las mejores condiciones técnicas experimentales. Existen muchos factores ajenos a la acción misma de la droga que son capaces de perturbar el desarrollo fetal y que por lo tanto deben ser eliminados en todos los experimentos. Por ejemplo: *Factores físicos:* la hipertermia y la hipotermia intensa son capaces de provocar malformaciones fetales, situaciones observadas en la rata; deficiencias vitamínicas, nutricionales o de ciertos minerales, son causa también de malformaciones fetales siendo numerosas las evidencias experimentales. Se han realizado observaciones en el cerdo con respecto a la hipovitaminosis A, demostrándose una acción teratogénica, hecho que fue confirmado en otras especies animales. Observaciones similares se realizaron en casos de deficiencia de vitamina B12, ácido pantoico, riboflavina, deficiencias de ciertos minerales como el magnesio, o de ciertos aminoácidos como el triptófano por ejemplo.

De la misma manera los animales de experimentación donde se controlará la posible acción teratogénica de una droga deben estar libres de infecciones sobre todo las causadas por virus como el de la rubéola por ejemplo y algunos agentes patógenos como el toxoplasma que provoca un alto índice de malformaciones fetales en la rata.

Los animales de experimentación debe ser controlados muy cuidadosamente para reali-

zar una evaluación exacta de la acción potencialmente teratogena de las drogas.

TERATOGENESIS EXPERIMENTAL

I. Elección de una especie animal adecuada

- Variaciones de sensibilidad en diferentes especies.
- Variaciones de sensibilidad en diferentes capas de la misma especie.

II. Número de especies animales

Tres como mínimo.

III. Número adecuado de animales

- Cincuenta como mínimo en cada grupo.
- Grupos controles.
- Grupos en tratamiento.

IV. Elección de una dosis adecuada

Importancia de las dosis pequeñas.
Dosis tóxicas.
Importancia de la administración aguda o crónica.

V. Elección de la vía apropiada de administración.

VI. Observaciones en el período adecuado de embarazo:

Período de organogénesis.

VII. Precauciones experimentales.

Factores físicos.
Deficiencias nutricionales.
Deficiencias vitamínicas.
Modificación del medio ambiente.
Observaciones clínicas.

Incluso modificaciones insignificantes, como alteraciones ambientales, o en la provisión de alimentos, o diversas situaciones de stress son capaces de provocar, actuando en el período preciso, malformaciones fetales.

El mismo tipo de investigaciones complejas se realizan en cada una de las etapas descritas buscándose que la utilización clínica de las drogas en el ser humano, tenga el máximo valor terapéutico y se cubran con seguridad todos los efectos perjudiciales indeseables que puedan ejercer al mismo tiempo.