
CAPITULO 5:

FARMACOMETRIA.

CARACTERIZACION DE LOS EFECTOS DE LAS DROGAS.

FACTORES QUE MODIFICAN LA ACCIÓN DE LAS DROGAS

Malgor - Valsecia

Considerando la variación existente en la respuesta a la acción de las drogas, variación muy factible de observar en los pacientes, un método que nos permite caracterizar cuantitativamente los efectos de las drogas es la medición numérica del mismo y analizarlo en numerosos pacientes para determinar un promedio o media aritmética de dicho efecto.

FARMACOMETRIA: Consiste justamente en la medición numérica o matemática de los efectos de las drogas y parte del concepto estadístico de que es indispensable valorizar numérica o matemáticamente cualquier efecto biológico a fin de poder hallar concretamente una significación estadística de los resultados hallados.

CARACTERIZACION DE LOS EFECTOS DE LAS DROGAS: las drogas pueden ser así caracterizadas matemáticamente a fin de establecer una precisa valoración de los efectos desarrollados, excluyendo factores subjetivos que dependen usualmente de la percepción del que efectúa la medición y no de un valor numérico determinado.

DESVIACIÓN ESTÁNDAR (SD) Y ERROR ESTÁNDAR (SE): Una práctica muy común consiste en comparar los efectos de una droga con grupos controles de pacientes que no reciben el principio activo o a quienes se administra solamente solución fisiológica o un placebo sin efecto farmacológico. En tal caso es racional comparar promedios de varios tratamientos en cada grupo, y debe comenzarse por determinar la dispersión de los resultados obtenidos en cada grupo. Es decir, determinar en cuanto se aleja cada valor individual del promedio o media aritmética en cada grupo. La

desviación estándar (SD) es un valor que permite medir o mensurar la dispersión de los resultados.

Habitualmente se expresa con \pm (más-menos) a continuación de la cifra promedio de los resultados obtenidos. Por ejemplo:

grupo tratado: 4.6 ± 1.0

grupo control: 1.2 ± 0.5

Las últimas cifras ubicadas a continuación de \pm corresponden a la desviación estándar. La desviación estándar nos indica la dispersión hacia arriba o hacia abajo de los resultados de los promedios de cada grupo. Una SD de un valor grande comparado con el promedio indica una gran dispersión y poca confiabilidad en la valoración del efecto. Por el contrario una SD muy pequeña nos indica que los efectos individuales son muy parecidos a la cifra promedio y por lo tanto la administración de dicha droga merece confiabilidad.

La SD se obtiene aplicando la siguientes fórmula:

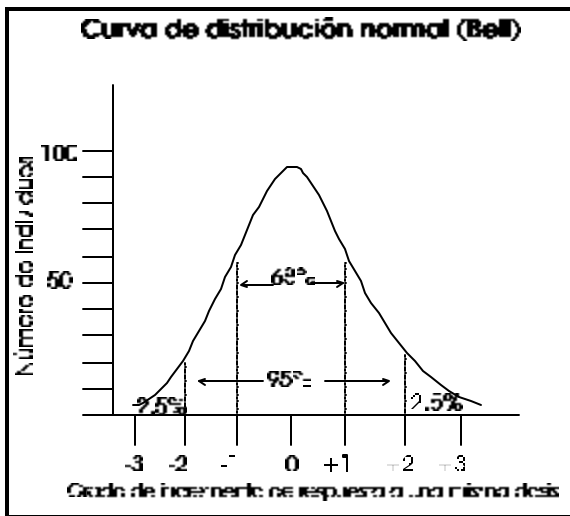
$$SD = \sqrt{\frac{\sum D^2}{n-1}}$$

SD: es la raíz cuadrada de la sumatoria de las diferencias entre cada valor individual y la media aritmética o promedio elevadas al cuadrado, dividido por el número de casos menos 1.

n: número de casos o valores individuales

D: diferencia entre cada valor individual y la media .

$$SE = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$



S D²: sumatoria de las diferencia elevadas al cuadrado.

Error estándar. (SE) tiene el mismo significado que la desviación estándar, pero se utiliza más frecuentemente ya que resulta de mayor practicidad para expresar los resultados. El SE se obtiene dividiendo el valor de la desviación estándar por la raíz cuadrada de n, es decir el número de valores individuales que componen cada grupo.

Test de significación estadística: En la caracterización de los efectos de las drogas habitualmente hay que comparar como ya se mencionara, dos o más grupos con diferentes tratamientos. El caso más simple sería comparar un grupo tratado con un grupo control, sin tratamiento. A fin de establecer la real valoración y el significado de las diferencias que pueden evidenciarse en los promedios de cada grupo se aplican tests estadísticos de significación que tienen por objetivo fundamental eliminar el azar en la evaluación de las diferencias observadas. Es decir que ante un efecto que se observa matemáticamente, en la diferencia numérica con el grupo control, debe asegurarse que dicha diferencia se debe al tratamiento aplicado y no al azar. Para ello se utilizan los mencionados tests estadísticos de significación. Por ejemplo el test de "t" Student, para comparar resultados apareados, de un tratamiento con su control, o el test de Dunnetts de comparaciones múltiples, de varios tratamientos con un solo grupo control. Hay también varios otros métodos estadísticos como el X² o el de Wilconson que se aplican

de acuerdo con el problema programado siguiendo normas matemático-estadísticas.

CARACTERIZACION DE LOS EFECTOS DE LAS DROGAS

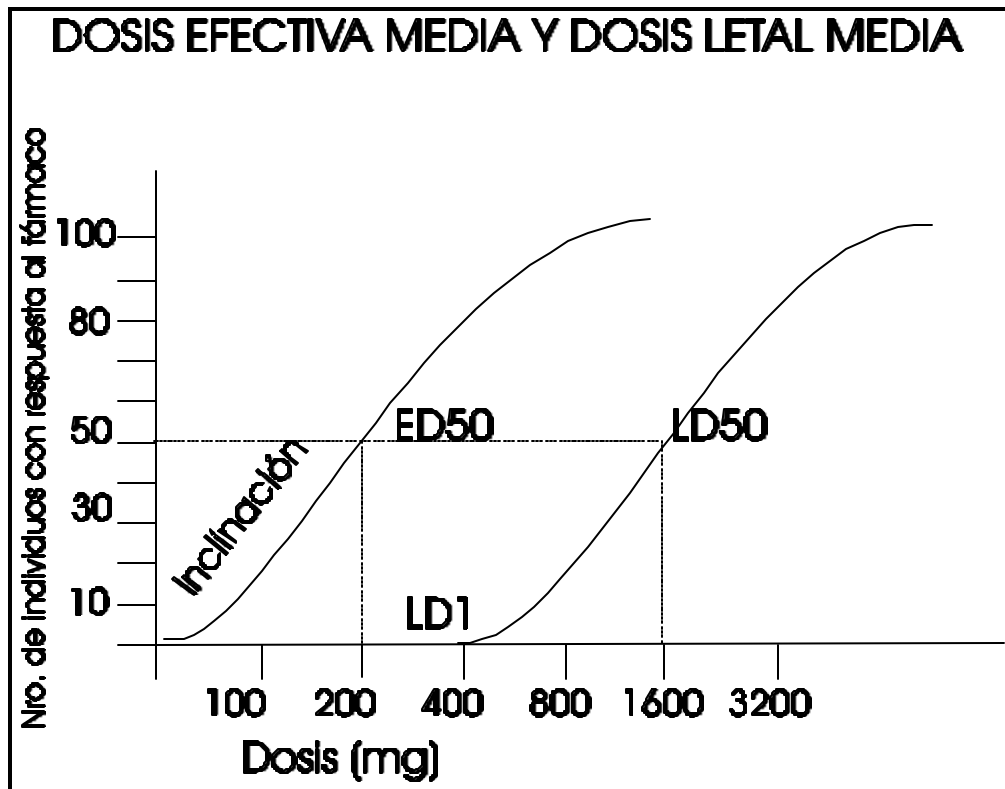
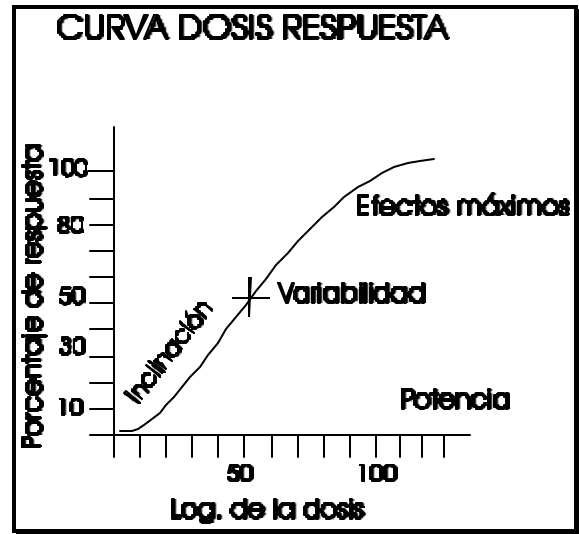
CURVA DE DISTRIBUCION NORMAL (Curva de Bell): La curva de distribución normal grafica lo que ocurre cuando se administra una droga a una población o aun grupo grande de individuos y se mide el efecto farmacológico en cada uno de ellos. Los diferentes individuos pueden responder con una diferente intensidad a una misma dosis de una droga.

Este factor de variación individual puede ser representado en sistemas de coordenadas cartesianas en curvas de distribución en las cuales el incremento de la intensidad de la respuesta a la misma dosis de la droga se indica en el eje horizontal o abscisa, mientras que en el eje vertical u ordenada se indica el número de individuos que responden con la misma intensidad de respuesta.

Como puede observarse en el gráfico el 67% de las personas responden con una intensidad de respuesta esperada o habitual. Es decir que **no** todas las personas que reciben una droga responderán con la intensidad esperada. El 28 % muestra una respuesta bastante diferente al promedio de la mayoría (un 14% con menor intensidad y otro 14% aproximadamente con mayor intensidad de respuesta). La variación biológica queda patentizada en la respuesta que se observa en el 5% del total de la población estudiada: la mitad de ellos (2,5%) son individuos resistentes o tolerantes a los efectos de esa droga de tal manera que la respuesta prácticamente no existe. Por el contrario el otro 2,5% son individuos marcadamente sensibles a la misma dosis de la droga, desarrollando efectos muy intensos propios de una sobredosis. Esta curva de distribución normal o de Gauss, debe ser siempre tenida en cuenta por el médico cuando administra una droga a sus pacientes. Podemos decir que seguramente en la mayoría encontrará los efectos deseados y esperados, pero que no debe asombrarse si un grupo de pacientes no responde a la droga o por el contrario observa un efecto de tal intensidad que debe disminuir la dosis administrada.

Curva dosis-respuesta: Una importante manera de conocer y caracterizar el efecto de una droga es la determinación de su curva dosis-respuesta. En esta caso, en la ordenada o eje de Y o eje vertical se especifica la intensidad del efecto farmacológico hasta su máxima expresión, relacionándola con la dosis o el logaritmo de la dosis en el eje de X o abscisa o eje horizontal. En general el incremento de la dosis produce un aumento paralelo en la intensidad de la respuesta, hasta un determinado límite que es el efecto máximo. En Biología la respuesta aumenta hasta ese punto máximo, después del cual el incremento de la dosis no va acompañado de un incremento de los efectos farmacológicos. El **efecto máximo** determina ante el aumento de la dosis, el **plateau** o la **meseta** de la curva. En caso de aumentar la dosis después del plateau pueden aparecer efectos tóxicos o la muerte sin au-

mentar la intensidad de los efectos farmacológicos.



En la curva dosis-respuesta se pueden estudiar o caracterizar los siguientes aspectos de importancia de la droga en estudio:

Inclinación: Significa el grado de incremento de la respuesta en relación al aumento de la dosis. La inclinación o pendiente representa habitualmente la parte central, lineal de la curva dosis-respuesta. Una inclinación muy vertical nos indica que los efectos iniciales y

los efectos máximos se pueden obtener con pequeñas variaciones de las dosis, esto significa peligrosidad en el manejo clínico de la misma con facilidad de llegar a niveles tóxicos con la droga en estudio. Por el contrario, una inclinación cercana a la línea horizontal, indica que solo se obtendrán variaciones importantes en el efecto farmacológico con incrementos muy marcados de las dosis. En este último caso la droga es poco peligrosa, pudiendo

dosificarse fácilmente. A fin de su representación gráfica la curva dosis respuesta suele representarse poniendo en abscisas el logaritmo de la dosis y en ordenadas el efecto farmacológico que indica claramente la inclinación o pendiente.

Variabilidad: Es muy difícil obtener efectos idénticos, con las mismas dosis aún en un mismo paciente. La mayor o menor respuesta en la curva dosis-respuesta, llevadas a cabo en distintos tiempos nos indicarán el grado de variabilidad de la respuesta de la droga. Una gran variabilidad en la respuesta nos indicará la dificultad para obtener efectos regulares y peligrosidad de la droga.

Potencia: La potencia de la acción farmacológica está determinada por la cantidad de la droga expresada en gramos, miligramos o microgramos, para la obtención del efecto deseado.

Efectos máximos: Mediante el análisis de la curva dosis-respuesta se determina también la dosis necesaria para la obtención de los efectos farmacológicos máximos. También éste es un dato de utilidad para conocer la dosis que no debe sobrepasarse ya que no irá acompañada de un incremento de los efectos farmacológicos deseados, pudiendo en cambio producir efectos tóxicos.

DOSIS LETAL MEDIA (LD₅₀). DOSIS EFECTIVA MEDIA (ED₅₀) E ÍNDICE TERAPEUTICO (IT)

La toxicidad de una droga puede medirse con el conocimiento de la dosis letal 50 (LD₅₀), que es la dosis capaz de provocar la muerte del 50% de los animales de laboratorio. La dosis efectiva 50 (ED₅₀) es por otra parte la dosis que produce los efectos deseados o terapéuticos en el 50% de los pacientes.

Índice terapéutico: Es la relación o el cociente entre la LD₅₀ y la ED₅₀. El índice terapéutico es una medida de seguridad en el manejo del fármaco en terapéutica clínica. Un índice terapéutico amplio indica seguridad y manejo relativamente sencillo, lo contrario indica peligrosidad. El **verdadero índice de seguridad**, es una expresión que aspira a conocer la seguridad de un fármaco en su manejo clínico, con mayor claridad que el índice terapéutico. El verdadero índice de seguridad es la relación entre la primera dosis que es capaz de provocar la muerte de un animal de laboratorio (LD₁) y la dosis que es capaz de provocar un 99% de los efectos deseados (ED₉₉). La seguridad

será mayor cuando la ED₉₉ de los pacientes esté más alejada de la LD₁.

FACTORES QUE MODIFICAN LA ACCIÓN DE LAS DROGAS

Como ya se mencionara existe una evidente variación individual en la respuesta a la acción de las drogas en los distintos pacientes. La respuesta puede ser diferente dependiendo de la situación especial del paciente, de su edad, sexo, presencia de enfermedad o tipo de patología que lo aqueja, raza o constitución genética del mismo. Por eso es muy importante el conocimiento de los múltiples factores que pueden modificar la acción farmacológica de las drogas con el objeto de llevar a cabo una terapéutica farmacológica racional y con mayor seguridad en el tratamiento de las enfermedades que afectan al ser humano. Los siguientes factores deben considerarse:

I. EDAD: Fármacos en el niño y en el recién nacido: La terapéutica farmacológica del recién nacido y del niño siguió durante mucho tiempo las reglas utilizadas para el tratamiento de los adultos, adaptando la posología al peso o a la superficie corporal del paciente. Esta conducta no dio resultados convenientes ya que sin duda el niño, sobre todo el recién nacido no es un adulto pequeño, sino un organismo con frecuencia inmaduro en sus funciones renales de excreción y hepáticas de metabolización de los fármacos, situación que se complica aún más por los problemas de competencia y de diferente constitución que con frecuencia ocurren a nivel de los receptores en el recién nacido. Algunos accidentes iatrogénicos ocurrieron después de la administración de algunas drogas (Sulfonamidas, cloramfenicol, menadiona o vitamina K2, tetraciclinas) y demostraron que en el recién nacido y el niño es necesario un enfoque farmacológico terapéutico diferente al del adulto.

La diferencia que se observa en la acción de los fármacos en los niños puede evidenciarse a través de parámetros farmacocinéticos, por ejemplo la **absorción** de las drogas puede alterarse debido al pH gástrico más alto, que tiende a normalizarse hacia los 3 años, y el vaciamiento gástrico más prolongado, unido a la inmadurez de las membranas de las mucosas gástricas e intestinales, la absorción es más irregular y menos predecible en niños que en adultos. Por lo tanto es aconsejable un control preciso de la dosificación y de las respuestas farmacológicas para llevar a cabo una terapéutica farmacológica racional.

De la misma manera la absorción cutánea es diferente ya que la absorción por piel es más intensa en los niños debido al delgado estrato córneo y al alto grado de hidratación. Ello puede ocasionar la absorción masiva del alcohol, hexaclorofeno, corticoides y la intoxicación consecutiva.

La **distribución y transporte** de las drogas en plasma también pueden presentar importantes diferencias con el adulto. En general, el recién nacido demuestra una menor capacidad de unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas, una menor concentración de albúmina, que determina ocasionalmente una interacción por competencia con el transportador. Por ejemplo sulfas con bilirrubina. En los niños se observa también una mayor permeabilidad capilar y un incremento de la difusión de drogas a las meninges y al SNC.

El **metabolismo** de los fármacos en el recién nacido puede también dificultarse debido a la inmadurez de los sistemas enzimáticos principalmente a nivel del sistema enzimático microsomal hepático. El metabolismo de los fármacos puede ser más lento, principalmente en las reacciones de oxidación, hidroxilación y glucuronoconjugación. De esta manera muchos fármacos incrementan la vida media plasmática sobre todo en los prematuros y recién nacidos. Ello puede observarse con el diazepam, fenobarbital, nortriptilina, teofilina, fenitoína, salicilatos, cafeína, cloramfenicol. Este antibiótico requiere para su metabolización la enzima hepática glucuronil transferasa, mecanismo mediante el cual el cloramfenicol conjugado se elimina fácilmente por vía renal. Al no existir suficiente cantidad de la enzima el cloramfenicol puede acumularse en plasma y llegar a niveles tóxicos fácilmente, esta intoxicación, conocida como **síndrome gris del recién nacido** puede provocar la muerte del niño.

Los mecanismos de **excreción** renal de las drogas también están disminuidos en el niño. Se estima que en el niño, hasta el primer año de vida la eficiencia en los mecanismos de filtración glomerular y secreción tubular activa están disminuidos en un 50% con respecto al adulto. De esa manera la excreción renal de muchas drogas como por ejemplo los antibióticos betalactámicos (penicilinas, ampicilina) y aminoglucósidos (gentamicina, amikacina) tienen un índice de eliminación renal claramente

te disminuido, debiéndose ajustar las dosis a dicha circunstancia.

Fármacos en geriatría: En la vejez las drogas pueden ejercer una acción inesperada debido a las dificultades que pueden existir para inactivarlas o para excretarlas. La actividad de los sistemas enzimáticos en general y los involucrados en la biotransformación declinan con la edad. Por ejemplo los mecanismos de inducción enzimática pueden disminuir marcadamente. Por otra parte la declinación de la función renal puede disminuir la metabolización y la excreción de muchas drogas respectivamente.

Las alteraciones orgánicas se producen con distinta rapidez e intensidad en distintos individuos, pero en general puede afirmarse que en los ancianos la masa hepática total se halla disminuida, constatándose disfunción de este órgano, también renal, cerebral o cardíaca en distintos niveles, afectándose consecutivamente la acción de los fármacos.

El tiempo de vaciamiento gástrico está disminuido en los ancianos y el pH aumentado, ello puede alterar la absorción y biodisponibilidad de las drogas.

La perfusión sanguínea en los distintos órganos también disminuye con la edad. Por ejemplo el flujo sanguíneo intestinal se reduce en un 40% en el anciano por lo que la absorción intestinal puede hacerse más lenta. El flujo sanguíneo hepático disminuido también puede afectar funciones de metabolización. Las oxidaciones, reducciones e hidrólisis disminuyen en el anciano, sin embargo debe considerarse especialmente que la glucurono conjugación, sulfo conjugación y acetilación no se afectan en los ancianos, por lo que las drogas que utilizan estas vías metabólicas serían de elección para estos pacientes.

La distribución de los fármacos también puede alterarse. La concentración de las proteínas sanguíneas sobre todo las albúminas disminuyen con la edad. Aunque ello no afecta el transporte plasmático puede tener importancia en lo referente a interacciones entre drogas a ese nivel.

Como consecuencia de las diferentes alteraciones que se van produciendo con la edad, la vida media plasmática de los fármacos tiende a prolongarse y en algunos casos significativamente. Así por ejemplo en ancianos, la vida

media de la ampicilina aumenta. Lo mismo ocurre con el diazepam cuya vida media puede prolongarse hasta 80 hs (adulto normal vida media aproximada de 20 hs), esto incrementa hasta niveles de sobredosis los efectos depresores sobre el sistema nervioso central que este agente posee. El cardiotónico digoxina también incrementa su vida media por lo que la aparición de arritmias cardíacas y extrasístolas, efectos colaterales tóxicos, aparecen con mayor facilidad. El aumento de la vida media de los antibióticos aminoglucósidos incrementan el riesgo de producir nefrotoxicidad. En los ancianos se ha demostrado también un aumento de la vida media del fenobarbital y otros barbitúricos, de la morfina, meperidina y otros opiáceos, tetraciclinas, etc.

De acuerdo a lo expuesto en los ancianos deben regularse las dosis administradas, de tal manera de espaciar las mismas o disminuirlas a fin de evitar el fenómeno de la acumulación, al que puede llegarse fácilmente si se administran las mismas dosis y los mismos intervalos que los utilizados para adultos jóvenes.

II. PESO CORPORAL: La mejor manera de administrar una droga a los pacientes es de acuerdo al peso corporal. Considerando que la distribución de la misma será proporcional a la masa corporal. En general las drogas deben dosificarse en μg , mg o gr por kg de peso corporal. Hay algunas fórmulas que permiten ajustar la dosis de acuerdo al peso sobre todo en niños, sin embargo estas reglas no son absolutas y solo pueden considerarse como guías y no como un dato preciso para obtener la dosis correcta. En el individuo obeso, drogas muy liposolubles pueden depositarse en el tejido adiposo modificando la acción de las mismas. Otras drogas son sin embargo en cierta forma independientes del peso corporal, por ejemplo, los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida o un bloqueador neuromuscular como la d-tubocurarina que se excretan por riñón prácticamente en forma casi inalterada, por lo cual su acción no se ve muy afectada por el peso corporal.

III. SEXO: Algunas drogas ejercen diferentes efectos según el sexo. Por ejemplo cuando se utilizan hormonas sexuales como fármacos, desencadenarán sus efectos de acuerdo al sexo. En el hombre puede observarse feminización con el uso de estrógenos para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico. En

la mujer puede ocurrir virilización por la administración de andrógenos para el tratamiento de neoplasias recurrentes de mamas. De la misma manera debe considerarse la administración de fármacos antiestrogénicos o antian-drogénicos por los efectos que los mismos desarrollarán. Del mismo modo, la administración de hormonas sexuales en niños en edad prepuberal desencadenarán efectos sexuales que deben considerarse especialmente.

Es común, la administración de andrógenos anabólicos en algunos padecimientos o en atletas para mejorar la performance deportiva. Los andrógenos anabólicos usados en forma indiscriminada producen importantes efectos en el organismo femenino y aún en el masculino debido a que inhiben la secreción de gonadotropinas.

IV. PRESENCIA DE ENFERMEDAD:

Algunas enfermedades pueden alterar los mecanismos de detoxificación del organismo y de este modo alterar las respuestas farmacológicas.

Insuficiencia hepática y renal: en estos estados patológicos se encuentran inhibida la biotransformación y la eliminación de los fármacos respectivamente, pudiendo llegar a niveles plasmáticos elevados y aún tóxicos. En estos casos se debe tener especial cuidado con la elección del preparado, en la dosificación y en los intervalos de administración del mismo.

V. FACTORES GENÉTICOS QUE MODIFICAN LA ACCIÓN DE LAS DROGAS

b. Idiosincrasia: Ocurre cuando una droga provoca una respuesta anormal o inusual, independientemente de la intensidad y la dosis. También tiene un origen genético. Por ejemplo aproximadamente el 10% de los hombres de raza negra desarrollan una anemia hemolítica grave cuando son tratados con el antipalúdico primaquina, o con sulfas o analgésicos antiinflamatorios debido a un déficit genético de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos.

Otro ejemplo: la succinilcolina agente bloqueador neuromuscular que produce relajación muscular útil en anestesiología, puede produ-

cir parálisis prolongada de los músculos respiratorios debido a un déficit genético de la enzima pseudocolinesterasa que es la encargada de metabolizar a la succinilcolina.

VI. TOLERANCIA: Es una disminución gradual del efecto de un fármaco luego de su administración repetida o crónica, que obliga a aumentar la dosis para obtener el efecto inicial.

Los mecanismos que participan en el desarrollo de la tolerancia no son del todo conocidos, en algunos casos se produce tolerancia **farmacocinética** metabólica por aumento de la síntesis de enzimas microsomales hepáticas (inducción enzimática) esto puede ocurrir con la administración crónica de fenobarbital, fenitoína, carbamacepina, etc.

Otro mecanismo importante sería la tolerancia **farmacodinámica** o también conocida como mecanismo de adaptación celular donde intervienen múltiples factores como por ejemplo, modificaciones a nivel del receptor farmacológico o alteraciones de la membrana celular o en el citoplasma, que producen disminución de los efectos iniciales. Este tipo de tolerancia se observa con la morfina y otros derivados opiáceos, también con el etanol y por este mecanismo explicarían en parte la dependencia que estos agentes producen, también algunos nitratos orgánicos producen tolerancia farmacodinámica.

-Tolerancia **cruzada**: Es el desarrollo de tolerancia no solamente para la droga que se está administrando, sino también para otras. Esto puede ocurrir en los alcoholistas cuando deben recibir anestésicos generales, en muchos casos hay necesidad de aumentar la dosis para obtener los efectos anestésicos debido al desarrollo de tolerancia cruzada.

VII. TAQUIFILAXIS: Es la disminución de la respuesta a una droga luego de la administración repetida en **cortos** períodos de tiempo, es decir es una forma de tolerancia aguda. Por ejemplo algunas aminas simpaticomiméticas de acción indirecta como la tiramina o la efedrina, que producen sus efectos a través de la liberación de noradrenalina. Cuando se administran repetidamente en cortos intervalos producen sus efectos con una eficacia decreciente, es decir se desarrolla una tolerancia aguda o taquifilaxia, probablemente por agotamiento del pool de noradrenalina que es desplazado por estos agentes para producir sus efectos hipertensores.

VIII. HIPERSENSIBILIDAD o ALERGIA

MEDICAMENTOSA: La reacción alérgica a drogas o sustancias químicas es una reacción adversa debida a una sensibilidad previa a una sustancia determinada o a otra con estructura química similar. Son reacciones mediadas por el sistema inmune. Las drogas son sustancias químicas de bajo peso molecular y para producir efectos de hipersensibilidad actúan como haptenos uniéndose a una proteína endógena para formar un antígeno o complejo antigénico que son capaces de estimular la síntesis de anticuerpos; la exposición siguiente a la droga desencadenará la reacción alérgica.

De acuerdo al mecanismo inmunológico implicado, las respuestas alérgicas se pueden dividir en 4 grupos:

Reacciones de tipo I: o anafilácticas, mediadas por anticuerpos IgE que liberan diversos mediadores como histamina prostaglandinas y leucotrienes, que producen vasodilatación, edema y respuesta inflamatoria. Puede ocurrir a nivel gastrointestinal, piel (urticaria, dermatitis) sistema respiratorio (rinitis, asma) y vasos sanguíneos (shock anafiláctico). Son reacciones de hipersensibilidad inmediata, en personas sensibilizadas luego del contacto con el antígeno se producen rápidamente.

Reacciones de tipo II: o citolíticas, son mediadas por IgG o IgM que poseen capacidad para activar el complemento, ocurren principalmente sobre células sanguíneas: por ejemplo la anemia hemolítica inducida por penicilina, anemia hemolítica autoinmune inducida por metildopa, granulocitopenia inducida por sulfas. Estas reacciones son reversibles después de un tiempo de suspendido el fármaco causante.

Reacciones de tipo III o de Arthus: son mediadas por IgG, a través de la formación del complejo antígeno anticuerpo complemento. Este complejo se deposita en el endotelio vascular produciendo una respuesta inflamatoria destructora conocida como enfermedad del suero. A diferencia de las reacciones de tipo II donde la inflamación es inducida por anticuerpos dirigidos contra antígenos tisulares. La enfermedad del suero tiene síntomas como artralgias, fiebre, erupciones urticarianas y linfadenopatía. Estas erupciones duran aproximadamente 6-12 días y remiten al suspender la droga. Las sulfas, penicilinas, yoduros y algunos anticonvulsivantes pueden producir

esta reacción. El síndrome de Stevens-Johnson, que pueden producir las sulfas, es una forma más grave de vasculitis inmune, con eritema multiforme, artritis, nefritis, miocarditis y alteraciones del sistema nervioso.

Reacciones de tipo IV o de hipersensibilidad retardada, están mediadas por linfocitos T sensibilizados y macrófagos. Cuando las células sensibilizadas se ponen en contacto con el antígeno se produce una reacción inflamatoria con liberación de linfocinas y activación de neutrófilos y macrófagos.

IX. PRESENCIA DE OTRAS DROGAS: La respuesta a la acción de una droga puede verse alterada por la presencia de otra droga. Muchas veces se consigue un mejor efecto terapéutico cuando la combinación es racional y necesaria, otras veces los efectos adversos son marcados como consecuencia de la interacción.

Cuando se administran 2 o más drogas puede ocurrir antagonismo o sinergismo de los efectos farmacológicos.

-Antagonismo: es la disminución de la respuesta de una droga por la presencia de otra. Puede ser de 3 tipos:

a) **Antagonismo fisiológico (no competitivo):** Es el que se observa cuando dos drogas producen respuestas farmacológicas diametralmente opuestas, por ejemplo la adrenalina incrementa la presión arterial y la acetilcolina la disminuye, los efectos son mediados por mecanismos diferentes (adrenalina: receptores alfa y beta adrenérgicos; acetilcolina: receptores colinérgicos), si estos agentes se administran conjuntamente no se producen cambios en la presión arterial por antagonismo de tipo fisiológico.

b) **Antagonismo químico (no competitivo):** Se produce cuando una droga es alterada químicamente o se combina químicamente con otra, pudiendo anular o disminuir sus efectos. Por ejemplo el antagonista de los metales pesados BAL o dimercaprol se combina químicamente formando quelatos con el mercurio o arsénico uniéndose a los grupos sulfidrilos de estos agentes, transformándolos así en compuestos no tóxicos y fácilmente excretables.

c) **Antagonismo farmacológico o competitivo:** Cuando un fármaco posee afinidad y carece de eficacia sobre el receptor se dice que es

antagonista, este agente es capaz de desplazar competitivamente al agonista del receptor, unirse al mismo y bloquearlo, es por ello que se denomina antagonismo competitivo o farmacológico y a los fármacos que actúan de este modo se los denomina bloqueadores de los receptores.

En farmacología existen numerosos agentes que producen antagonismo competitivo, por ejemplo: La histamina ocupa los receptores H1 y H2, la cimetidina es antagonista competitivo o bloqueador del receptor H2 y la difenhidramina es antagonista o bloqueador del receptor H1. La morfina es agonista de todos los receptores opiáceos, la naloxona es bloqueador o antagonista de los mismos.

-Sinergismo: es el aumento de la acción farmacológica de una droga por el empleo de otra. Se dice que el **sinergismo es de suma** cuando la respuesta farmacológica obtenida por la acción combinada de dos drogas es igual a la suma de sus efectos individuales. Por ejemplo aspirina + paracetamol. Cuando la respuesta farmacológica es mayor a la suma de las acciones individuales de dos drogas se dice que el **sinergismo es de potenciación**. Por ejemplo sulfametoxazol + trimetoprima, anticolinesterasas + ésteres de la colina (en este último caso la potenciación puede ser peligrosa).

FACTORES QUE MODIFICAN LA ACCIÓN DE LAS DROGAS

-EDAD: (Farmacología embrionaria, fetal, del recién nacido, Pediatría, del Adulto y Geriátrica)

-PESO CORPORAL

-SEXO

-PRESENCIA de ENFERMEDAD (insuficiencia renal o hepática)

-FACTORES GENÉTICOS (idiosincrasia y determinantes genéticos)

-TOLERANCIA Y TAQUIFILAXIS

-ANTAGONISMOS QUÍMICOS, FISIOLÓGICO Y COMPETITIVO O FARMACOLÓGICO

-SINERGISMO DE SUMA Y POTENCIACIÓN