

**CAPITULO 1:**

INTRODUCCION A LA FARMACOLOGIA. MARCO CONCEPTUAL. DEFINICIONES.

SUBDIVISIONES DE LA FARMACOLOGÍA

METODOS DE CONTROL DE DROGAS Y MEDICAMENTOS.

TERATOGENESIS.

**CAPITULO 2:**

FARMACOCINETICA.

Absorción de las drogas

Vías de administración de las drogas

Transporte y distribución

Metabolismo o biotransformación

Excreción

Parámetros farmacocinéticos

**CAPITULO 3:**

FARMACODINAMIA. El receptor farmacológico

REGULACIÓN DE RECEPTORES

MECANISMOS DE ACCIÓN NO MEDIADOS POR RECEPTORES

**CAPITULO 4:**

-INTERACCIONES ENTRE DROGAS.

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS A NIVEL DE LA ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y TRANSPORTE

INTERACCIONES A NIVEL DEL METABOLISMO. INDUCCIÓN ENZIMÁTICA

INHIBICIÓN ENZIMÁTICA

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

**CAPITULO 5:**

-FARMACOMETRIA

CURVA DE DISTRIBUCIÓN NORMAL. CURVA DOSIS RESPUESTA. DL50, DE50

FACTORES QUE MODIFICAN LA ACCIÓN DE LAS DROGAS

**CAPITULO 6:**

-INTRODUCCION al SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO . NEUROTRANSMISORES

DIVISIÓN SIMPÁTICA O ADRENÉRGICA

DIVISIÓN PARASIMPÁTICA O COLINÉRGICA

TRANSMISIÓN NEUROHUMORAL

RECEPTORES MUSCARÍNICOS SUBTIPOS

RECEPTORES NICOTÍNICOS SUBTIPOS

CLASIFICACIÓN DE DROGAS PARASIMPATICOMIMÉTICAS o COLINÉRGICAS Y PARASIMPATICOLÍTICAS O ANTICOLI-NÉRGICAS

CLASIFICACIÓN DE DROGAS ADRENÉRGICAS O SIMPATI-COMIMÉTICAS

CLASIFICACIÓN DE DROGAS SIMPATICOLÍTICAS O ADRENOLÍTICAS

UBICACIÓN DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS Y NICOTÍNICOS

UBICACIÓN DE RECEPTORES ADRENÉRGICOS

**CAPÍTULO 7**

DROGAS PARASIMPATICOMIMÉTICAS O COLINÉRGICAS

ACCIONES FARMACOLOGICAS

USOS TERAPÉUTICOS

EFFECTOS ADVERSOS

INTOXICACIÓN POR ÓRGANOS FOSFORADOS

**CAPÍTULO 8**

DROGAS PARASIMPATICOLÍTICAS O ANTICOLINÉRGICAS

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

EFFECTOS ADVERSOS

INTOXICACIÓN ATROPÍNICA

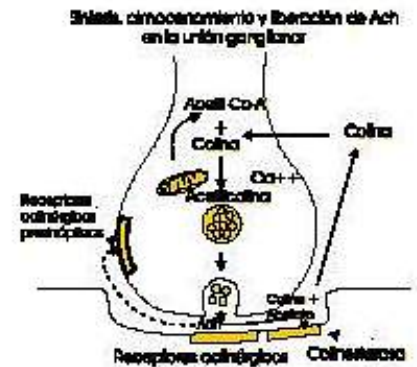
**CAPITULO 9**

FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA ADRENÉRGICO O SIMPATI-CO .

# FARMACOLOGÍA MÉDICA

L.A.MALGOR  
M.E.VALSECIA

## Volumen I



## FARMACOLOGIA GENERAL Y DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

<b>SÍNTESIS DE NEUROTRANSMISORES ADRENÉRGICOS</b>
<b>COMPOSICIÓN DEL GRÁNULO ADRENÉRGICO</b>
<b>LIBERACIÓN DE NEUROTRANSMISORES E INTERACCIONES</b>
<b>RECEPTORES ADRENÉRGICO</b>
<b>MECANISMOS DE ACCIÓN</b>
<b>BIOTRANSFORMACIÓN NEUROTRANSMISORES</b>
<b><u>CAPÍTULO 10</u></b>
<b>DROGAS ADRENÉRGICAS O SIMPATICOMIMÉTICAS</b>
<b>ACCIONES DE LA ADRENALINA Y NORADRENALINA</b>
<b>FARMACOLOGÍA DE LOS PRINCIPALES AGENTES ADRENÉRGICOS</b>
<b>USOS TERAPÉUTICOS</b>
<b><u>CAPÍTULO 11</u></b>
<b>DROGAS SIMPATICOLÍTICAS O ADRENOLÍTICAS</b>
<b>FÁRMACOS SIMPATICOLÍTICOS PRESINÁPTICOS</b>
<b>FÁRMACOS SIMPATICOLÍTICOS POSTSINÁPTICOS</b>

---

## SECCIÓN I:

### CAPITULO 1:

-INTRODUCCIÓN A LA FARMACOLOGÍA. MARCO CONCEPTUAL. DEFINICIONES.

-MÉTODOS DE CONTRALOR DE DROGAS Y MEDICAMENTOS.

-TERATOGENÉESIS.

---

### 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 kinesioterápica, dietoterápica, etc., sin dudas la terapéutica farmacológica 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. Johns 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 Estados 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) *Autocoides*: 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 interactúan 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 interactuar 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 (ipecacuana, 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 opiáceos).

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

agentes que en general son autocoides, 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 más 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 farmacocinética**

### 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 que latos, 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 respuestas 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 CONTROL 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 teratógenicos, 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 teratogénicos 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 teratogénicos 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 periodo esta 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 pantoténico, 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.

---

## CAPITULO 2:

### FARMACOLOGÍA GENERAL: FARMACOCINETICA

---

#### Malgor - Valsecia

---

**FARMACOCINETICA** (Paso de las drogas a través del organismo)

Es la rama de la Farmacología que estudia el paso de las drogas a través del organismo en función del tiempo y de la dosis. Comprende los procesos de absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y excreción de las drogas.

La **Farmacocinética** incluye el conocimiento de parámetros tales como el **Volumen aparente de distribución** de una droga, que surge de relacionar la dosis administrada con la concentración plasmática alcanzada, dato útil para calcular la dosis inicial de carga. Otro parámetro es el **clearance** o aclaramiento de la droga, que puede definirse como el volumen de plasma que es aclarado o eliminado de una droga en la unidad de tiempo.

También la *vida media plasmática* o vida media de eliminación de una droga ( $T_{1/2}$ ) es el tiempo requerido para eliminar del organismo el 50% de la dosis de un fármaco. También es importante la **biodisponibilidad** que es la cantidad de droga que llega a la circulación en forma inalterada, luego de los procesos de absorción.

El conocimiento de los mecanismos desarrollados por las drogas en su paso por el organismo es de gran importancia en terapéutica. En la actualidad no puede admitirse que el médico tratante, administre una droga a su paciente con la finalidad de controlar o curar la enfermedad que este padece y desconozca los mecanismos precisos por los que atraviesa esa droga en el organismo y las reacciones que desencadena.

Sólo podrá llevarse a cabo una terapéutica racional, científica y segura para el paciente si el médico conoce con claridad los mecanismos por los cuales una droga determinada se absorbe, circula en sangre y se distribuye, las formas como cumple su efecto farmacológico

en el sitio de acción, los mecanismos de biotransformación o metabolización y como se eliminan y excretan sus metabolitos o la misma droga inalterada. Únicamente así podrá comprenderse los beneficios de la **Terapéutica Farmacológica** y muchos de sus mecanismos intrínsecos, las interacciones de muchas drogas entre sí, y por lo tanto podrá **manejarse** con solvencia la terapéutica en beneficio del enfermo.

Como fuera explicado con anterioridad, el conocimiento de la Farmacología en la actualidad se realiza a nivel molecular. Los fármacos son moléculas químicamente bien definidas que introducidas en el organismo llegan finalmente a nivel celular, donde a su vez interaccionan con otras moléculas para originar una modificación en el funcionamiento celular (efecto farmacológico).

Las drogas introducidas por las distintas vías de administración cumplen en el enfermo las siguientes etapas básicas de la farmacocinética:

1. **Absorción**
2. **Circulación y distribución**
3. **Metabolismo o biotransformación**
4. **Excreción.**

El paso de las drogas a través del organismo implica además conocer con cierta profundidad las vías de administración de los fármacos y los mecanismos de acción de los mismos (Farmacodinamia).

#### **Paso de las Drogas a través de las Membranas Biológicas:**

Es indispensable conocer la estructura de la membrana celular debido a su estrecha e importante relación con la farmacocinética, que implica el pasaje de las drogas a través de las membranas.

La membrana celular consiste en una capa bimolecular de lípidos, con moléculas de proteínas intercaladas, que adquiere un espesor de 75 a 80 Å.

Los componentes de la membrana celular son básicamente proteínas (52%), lípidos (40%) e hidratos de carbono (8%) y su estructura juega un rol muy importante en farmacología, como veremos, por lo cual resulta conveniente analizar resumidamente sus componentes.

**a. Lípidos de la membrana:** En la membrana existe un predominio de lípidos polares que son aquellos que poseen un extremo polar hidrofílico y un extremo o cola hidrofóbica, que se acomodan formando una estructura de bicapa. Las moléculas de agua orientan a las moléculas lipídicas de tal manera que la cola hidrofóbica queda sustraída del contacto con el agua. Los constituyentes lipídicos de la membrana, sobre todo los lípidos polares, son característicos de cada tipo de membrana o del órgano o tejido de que se trate y se hallan determinados genéticamente.

#### LÍPIDOS POLARES

##### 1-Fosfoglicéridos

**Fosfatidiletanolamina**  
**Fosfatidilcolina**  
**Fosfatidilserina**

##### 2-Esfingolípidos

**Esfingomielina**  
**Cerebrósidos**  
**Gangliósidos**

#### LÍPIDOS NO POLARES

**1-Triacilglicéridos (triglicéridos)**  
**2-Colesterol**

Los lípidos polares, sobre todo los fosfoglicéridos forman una bicapa para separar dos componentes acuosos: el extracelular y el intracelular. Existen diferencias de distribución de los lípidos de membrana y aún entre las capas de una misma membrana. En la capa externa se encuentra sobre todo la fosfatidilcolina y la esfingomielina, mientras que en la capa interna **predomina la fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina.**

Los lípidos no polares como el **colesterol**, sin carga, se ubican entre las cadenas de los fosfolípidos manteniéndolos unidos en forma más flexible, intervienen en la modulación de la función lipídica y en la determinación de la

tensión superficial (por ej. forma bicóncava de los eritrocitos).

La cantidad de colesterol y la naturaleza de los ácidos grasos presentes en los fosfolípidos no es la misma en todas las membranas, lo cual le otorga propiedades específicas.

El estado semifluido es consecuencia de la presencia de un mínimo de ácidos grasos saturados, lo que le otorga a la membrana flexibilidad, maleabilidad y resistencia.

**b. Proteínas de la membrana:** Las proteínas que forman parte de las membranas están fijadas a los fosfolípidos que la constituyen. Las proteínas son de distinta naturaleza en membranas de diferentes organelas, por ej. membrana plasmática y membrana mitocondrial, lo que junto con otros constituyentes, le otorga a cada membrana sus características propias. Según su localización en relación a la doble capa lipídica se pueden describir dos tipos de proteínas de membrana: Las proteínas **integrales**, atraviesan las membranas de un lado a otro; otras son las proteínas **periféricas**. Si es una membrana plasmática pueden ser externas (1), internas (2) o asociadas a una proteína integral (3).

#### IMPORTANCIA DE LOS COMPONENTES DE LA MEMBRANA CELULAR EN FARMACOLOGÍA:

**Fosfolípidos:** Los fosfolípidos desempeñan importantes funciones como barrera semipermeable de la membrana celular. También son importantes precursores de autacoides como: prostaglandinas, leucotrienes, lipoxinas y lipoxenos.

Los fosfolípidos de membrana son capaces de sufrir **metilaciones** a través de metiltransferasas de membrana, las cuales transfieren grupos metilo a la fosfatidiletanolamina hasta convertirla en fosfatidilcolina, produciendo con estos cambios, cierta fluidez en la membrana y la fosfatidiletanolamina que estaba en la cara interna de la membrana se convierte en fosfatidilcolina en la cara externa, pudiendo regular proteínas de membrana como son los receptores.

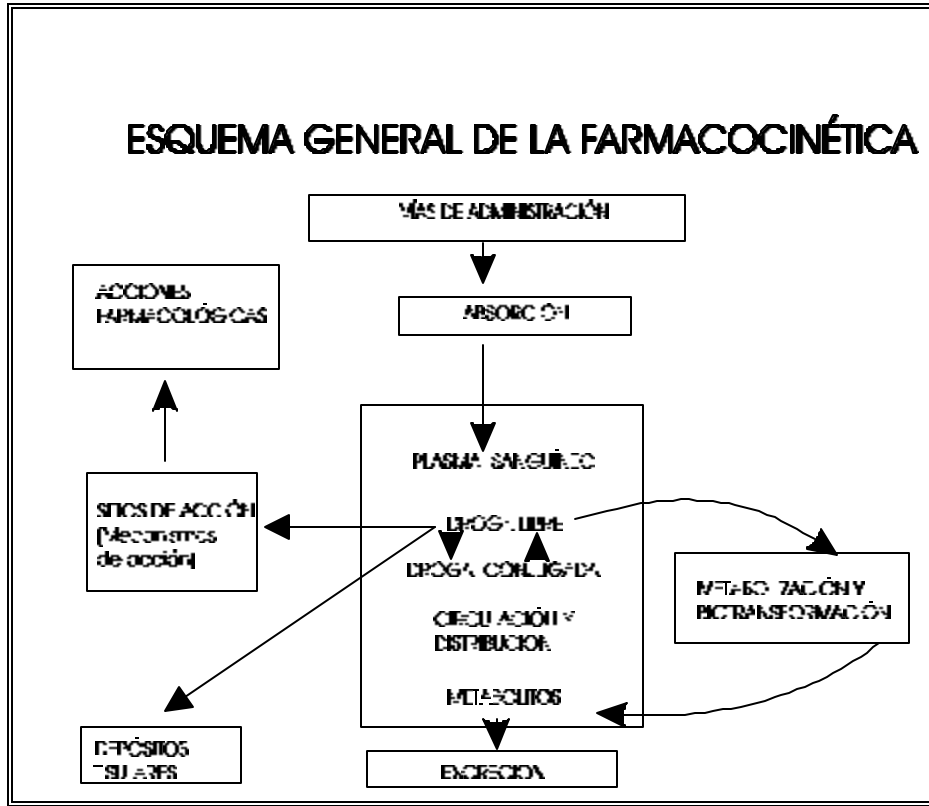
Por ejemplo, los agonistas beta adrenérgicos al unirse al receptor, estimulan la metilación de fosfolípidos y se potencia el acoplamiento agonista-receptor. Al mismo tiempo, el aumen-



to de metilación de fosfolípidos incrementa el número de receptores disponibles al ponerlos al descubierto.

La metilación de fosfolípidos también incrementa las corrientes de calcio. El calcio favorece la activación de fosfolipasa A2 que libera ácido araquidónico de los fosfolípidos. El ácido araquidónico es el principal precursor de pro-

taglandinas y leucotrienes y para la síntesis de Diacilglicerol e Inositol 3-fosfato (IP3) cuando interviene la enzima Fosfolipasa C. Las prostaglandinas y leucotrienes son mediadores fundamentales del dolor, la fiebre y la inflamación, algunas drogas como los AINES (analgésico, antiinflamatorios no esteroides), actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, siendo éste su mecanismo de acción.



**Glucolípidos y Glucoproteínas:** Estas sustancias son importantes en farmacología debido a que modulan las propiedades de los receptores y sirven de enlace entre la molécula y el receptor.

**Proteínas de membrana:** 1-*Proteína receptor:* Estas proteínas son de gran importancia en Farmacología. Son receptores de drogas, hormonas y neurotransmisores, como por ej. el receptor colinérgico, histaminérgico, adrenérgico, etc. Estos receptores poseen especificidad, eficacia y reversibilidad. Cuando una droga agonista se liga al receptor, el complejo formado desencadena una serie de eventos intracelulares, generando acciones que constituyen el efecto farmacológico de la droga.

2-*Proteína bomba:* Estas proteínas permiten el transporte de moléculas en contra de un

gradiente de concentración, posibilitando en algunos casos una composición intracelular marcadamente diferente al medio extracelular, por ej. bomba de yoduros, de cloruros, de hidrogeniones, ATPasa Na<sup>+</sup> k<sup>+</sup>, ATPasa Ca<sup>++</sup>, etc.

Algunos agentes como los cardiotónicos, de gran utilidad terapéutica, inhiben la ATPasa de Na-k, impidiendo el bombeo de Na fuera de la célula. Esta mayor concentración de Na intracelular iniciaría un mecanismo, en los cardiocitos, de intercambio de Na intracelular por Ca extracelular, determinando la producción de un efecto inotrópico positivo, de gran valor en la insuficiencia cardíaca congestiva.

3-*Proteína enzima:* Estas enzimas muchas veces son estimuladas o inhibidas por fármacos. Por ej. la Fosfolipasa A2 es inhibida por

los glucocorticoides impidiendo la síntesis de prostaglandinas y leucotrienes.

Este efecto interviene en el complejo mecanismo de acción antiinflamatorio y antialérgico. La cicloxigenasa es una enzima que cicliza y oxigena al ácido araquidónico para la producción de prostaglandinas. La aspirina y análogos (AINES) al inhibirla desarrollan sus efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroides.

Otra enzima, la **adenilciclase**, puede ser activada por agentes simpaticomiméticos como el salbutamol o el isoproterenol, que al actuar sobre el receptor beta adrenérgico producen un incremento del 2º mensajero AMP cíclico; la misma enzima también puede ser inhibida por agentes simpaticolíticos como el propranolol, inhibiendo la producción del 2º mensajero.

*4-Proteína canal:* Algunos agentes pueden interactuar con estas proteínas, por ej. los bloqueadores de los canales lentos de calcio como la nifedipina o el diltiazem, que al inhibir el funcionamiento de estos canales producen un efecto relajante sobre el músculo liso, acción vasodilatadora, antiarrítmica, etc.

## ABSORCION DE LAS DROGAS

Para que una droga cumpla su acción farmacológica en el sitio de acción es necesario que sufra los mecanismos de la absorción. Esto implica obligadamente el pasaje de dicha droga a través de membranas biológicas semipermeables para finalmente alcanzar la sangre. Desde la sangre se distribuyen, circulan, se metabolizan y finalmente los metabolitos o moléculas de la misma droga inalterada sufren el proceso de la excreción. Sólo una parte muy limitada de la terapéutica corresponde a drogas que actúan localmente (Terapéutica local), sobre todo en dermatología por aplicación tópica para efectos locales en piel y mucosas o en gastroenterología con fármacos que actúan en la luz intestinal como los antiácidos.

Los fármacos oftalmológicos aplicados por vía tópica se emplean principalmente por sus efectos locales. La absorción sistémica que se debe al drenaje a través del conducto lacrimonasal, en general no es deseado y el compuesto absorbido no está sometido a la eliminación por el primer paso hepático. Por esta razón pueden producirse efectos farmaco-

lógicos indeseados. Para el resto de la terapéutica, es imprescindible que se alcance una concentración adecuada en los sitios de acción y el primer paso en el proceso farmacocinético es el de la **absorción**.

Es sumamente importante conocer los mecanismos por los cuales las drogas atraviesan las membranas celulares ya que de dichos procesos dependerá, que la droga adquiera finalmente la concentración más conveniente en los sitios de acción.

Los procesos de absorción de las drogas comprenden los siguientes mecanismos:

<p><b>a-Absorción pasiva o transporte pasivo.</b> <b>b-Filtración o difusión acuosa o absorción convectiva.</b> <b>c-Transporte activo.</b> <b>d-Difusión facilitada.</b> <b>e-Pinocitosis.</b> <b>f-Absorción por asociación de pares de iones.</b></p>
--

**a.Absorción o transporte pasivo:** Las moléculas de las drogas atraviesan las membranas por transporte pasivo siguiendo básicamente los siguientes parámetros:

**I.Principio o ley de difusión de Fick:** Según este principio, cuando un sustrato alcanza una concentración equivalente o similar a ambos lados de una membrana semipermeable se interrumpe el transporte neto.

**II.Coeficiente de partición lípido/agua o grado de liposolubilidad:** La inmensa mayoría de las drogas son ácidos o bases débiles que cuando están en solución pueden atravesar las membranas celulares de acuerdo con su grado de liposolubilidad. Las moléculas de drogas se disuelven en las porciones lipídicas de las membranas y de esa manera llegan fácilmente al medio intracelular tratando de igualar las concentraciones con el medio extracelular. De acuerdo con este parámetro, la mayor o menor facilidad para la difusión pasiva de las drogas depende entonces de su grado de liposolubilidad.

## pH DE LOS FLUIDOS CORPORALES

FLUIDO	PH
--------	----

Jugo gástrico	1.0-3.0
Duodeno	5.0-6.0
Intestino delgado	8
Intestino grueso	8
Plasma sanguíneo	7.4
LCR	7.3
Orina	4.0-8.0

### III. Gradiente de concentración a través de la membrana:

A mayor concentración en un lado de la membrana, mayor facilidad para el pasaje de la droga a través de la misma. El gradiente de concentración, en este caso constituye también un parámetro que determina la velocidad de la absorción.

De acuerdo con estos parámetros y principios, la difusión pasiva de las drogas se realiza de acuerdo con el grado de liposolubilidad y el gradiente de concentración, considerando que las drogas en solución y ante la presencia de una membrana semipermeable siguen el principio de Fick. En el caso de la absorción por las mucosas digestivas o por cualquiera de las vías parenterales, la concentración a ambos lados de la membrana no podrá nunca alcanzarse porque en el lado interno de la membrana está la sangre que se lleva por distribución todas las moléculas que atraviesan las membranas por difusión pasiva.

Sin embargo, debe destacarse que las drogas, a pesar de ser liposolubles, deben poseer también un grado de hidrosolubilidad, no muy bajo, puesto que es necesario que los fármacos, estén primero en solución acuosa para tener acceso a las membranas lipoideas.

#### Influencia del pH en los procesos de absorción pasiva de las drogas:

La mayoría de las drogas son ácidos o bases débiles, que en solución se encuentran en forma ionizada y no ionizada. La porción **no ionizada** de las drogas es usualmente liposoluble y por lo tanto puede atravesar las membranas por difusión pasiva. La fracción ionizada, por su escasa solubilidad en lípidos, no puede atravesar las membranas celulares o lo hace escazamente.

La distribución de la fracción ionizada de una droga, que no puede atravesar las membranas y de la fracción no ionizada, que **si** pasa las membranas por difusión pasiva, está determinada por el **pKa de la droga**, que es el grado de ionización de la misma a un pH determina-

do, y por el **gradiente de pH** de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbach.

El pKa de una droga es el pH al cual una droga tiene la mitad de sus moléculas disociadas o ionizadas y la mitad de sus moléculas sin disociar. Un ácido débil aumentará el número de sus moléculas sin disociar a medida que el pH del medio tienda a incrementar la acidez, es decir a ser inferior a su pKa y por el contrario ese ácido débil aumentará la proporción de moléculas disociadas a medida que el pH del medio sea superior a su pKa. Lo contrario ocurre con una base débil. De lo expuesto surge claramente que el pH de la solución en la que está disuelta la droga tiene gran importancia para los procesos de absorción pasiva de la misma. Por eso los ácidos débiles se absorben bien en el estómago, donde el pH es ácido, y las bases se absorben mejor en el intestino donde el pH es alcalino.

Son ácidos débiles los salicilatos, los derivados del dicumarol, los diuréticos tiazídicos, las penicilinas, cefalosporinas y antibióticos betalactámicos, los barbitúricos, los derivados de la naftiridina como el ácido nalidíxico, la norfloxacin, el metotrexato y numerosas drogas más.

Son bases débiles los alcaloides en general, los antihistamínicos H1, la anfetamina, las xantinas como la cafeína o la teofilina, la mepredina, la imipramina, la amitriptilina, la efedrina, el trimetoprim, la isoniazida, la entromicina, la metildopa, el metoprolol, el propranolol, la procaina, la morfina, la noradrenalina y otras.

El concepto del pKa de las drogas y su relación con los procesos de absorción de las mismas, lejos de ser un concepto puramente académico, tiene importantes implicancias clínicas.

De acuerdo a lo explicado, un ácido débil como el ácido acetilsalicílico (aspirina) se absorbe mejor en medio ácido. Por lo tanto, la absorción ocurre principalmente en la mucosa gástrica. El pH del jugo gástrico es normalmente de 1.4 a 2.0. En esas condiciones la aspirina se encontrará prácticamente sin disociarse, en forma no ionizada en alta proporción (entre un 90 a 99%) y conserva inalterada su liposolubilidad. La liposolubilidad y el gradiente de concentración positivo determinan la absorción.

Las bases débiles que estén muy disociadas en el medio gástrico, prácticamente no se

absorben en estómago. Sí se absorben fácilmente en intestino, donde el pH es de 6.6 a 7.4 lo que determina la no ionización de la base débil.

Como dijimos, estos conceptos tienen importantes implicancias clínicas. Si por ejemplo administramos un ácido débil como la aspirina, juntamente con un fármaco antiácido la absorción de la aspirina se dificultará. Lo mismo puede ocurrir con cualquier otro ácido débil. A veces se utiliza este conocimiento con fines terapéuticos. Por ejemplo en el tratamiento de la intoxicación barbitúrica. El ácido barbitúrico en una orina ácida se encuentra no ionizado en su mayor parte y por eso sufre el proceso de reabsorción tubular con facilidad.

He aquí algunos ejemplos de pKa:

Acidos débiles	pKa
A.salicílico	3.00
A.acetilsalicílico	3.49
Furosemida	3.90
Ibuprofen	4.40
Levodopa	2.30
Acetazolamida	7.20
Sulfadiazina	6.50
Ampicilina	2.50
Clorotiazida	6.80
Paracetamol	9.50
Cloropropamida	5.00
Cromoglicato	2.00
A.etacrínico	3.50
Alfa metil DOPA	2.20
Fenobarbital	7.40
Warfarina	5.00
Teofilina	8.80
Fenitoína	8.30

Bases débiles	pKa
Reserpina	6.60
Amfetamina	9.80
Procaína	8.80
Efedrina	9.36
Atropina	9.65
Diazepam	3.30
Hidralazina	7.10
Pindolol	8.80
Propranolol	9.40
Salbutamol	9.30
Alprenolol	9.60
Terbutalina	10.1
Amilorida	8.70
Clorfeniramina	9.20

Difenhidramina	9.00
Cloropromazina	9.30
Clonidina	8.30
Cocaína	8.50
Ergotamina	8.20
Isoproterenol	6.30
Morfina	7.90
Scopolamina	8.10
Tioridazina	9.50

Como se debe facilitar su excreción tratándose de una intoxicación, una medida terapéutica racional es alcalinizar la orina con bicarbonato de sodio. En una orina alcalina el barbitúrico se disocia en alta proporción, se dificulta la reabsorción y se acelera la eliminación.

Debe destacarse que en algunos casos el pH no ejerce influencia importante en la eliminación de algunos ácidos o bases débiles. Un ejemplo es la penicilina en su eliminación urinaria. Las formas ionizadas y no ionizadas de este antibiótico son muy solubles en agua y por lo tanto se excreta con rapidez y en forma independiente del pH por la orina.

De cualquier manera son excepciones, ya que lo habitual es que el pH sea un factor importante en los procesos de absorción pasiva.

**b.Filtración o absorción convectiva o difusión acuosa:** Consiste en el pasaje de las drogas a través de los canales o poros de las membranas celulares, siendo imprescindible que las moléculas poseen un **tamaño adecuado** para atravesar los canales y que sean **hidrosolubles**.

#### CARACTERÍSTICAS DE LA ABSORCIÓN PASIVA

- Principio o ley de difusión de Fick
- Liposolubilidad o coeficiente de partición lípido agua
- Gradiente de concentración a través de la membrana
- Influencia del pH en los procesos de absorción de las drogas:  
  - pKa de bases débiles y de ácidos débiles

El pKa de una droga es el pH en el cual las concentraciones de las formas ionizadas y no ionizadas son iguales.

Si las drogas poseen esas condiciones la difusión por filtración dependerá de la **presión hidrostática y la presión osmótica** a ambos lados de membrana. En general, muy pocas drogas pueden atravesar las membranas por filtración acuosa habiéndose estimado que solamente aquellas que poseen un peso molecular no mayor a 100 o 200 y son hidrosolubles, podrían hacerlo, como ejemplo la urea, varios iones, moléculas de agua, el litio, etilenglicol, metanol, etc. Las células endoteliales de los capilares sanguíneos tienen grandes poros o canales entre las células los que permiten el paso de moléculas de mayor tamaño (de un peso molecular de 20.000 a 30.000 daltons). Sin embargo no todos los capilares poseen estos canales.

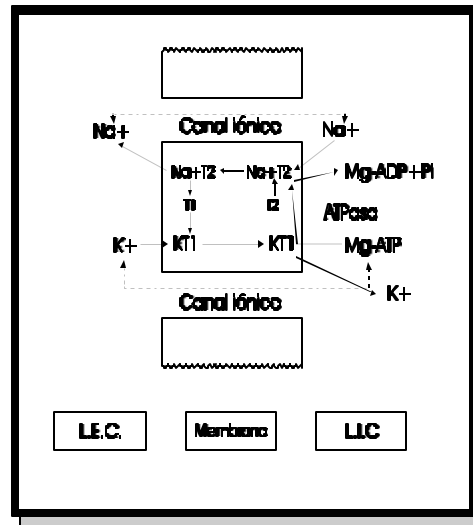
**c. Absorción por transporte activo:** El mecanismo de absorción por transporte activo difiere de los anteriores en las siguientes características: usualmente se lleva a cabo en contra de un gradiente de concentración y mediante la participación de *transportadores específicos*. Estos transportadores son componentes de la membrana celular de naturaleza proteica o fosfolipídica que forman un complejo con la droga a transportar, difundiendo hacia el lado opuesto de la membrana donde el transportador libera el fármaco. Posteriormente vuelve hacia la superficie original de la membrana para repetir el transporte.

Otras características del transporte activo son: la **selectividad**, porque el transportador es específico para una substancia o un grupo de substancias emparentadas químicamente, y no para otras; la **saturabilidad**, ya que no existen cantidades ilimitadas del transportador y trae finalmente aparejado un elevado **gasto de energía**, que proporciona el ATP biotransformado por la enzima ATPasa, que está presente en la membrana.

La "bomba de sodio" es un proceso de transporte activo muy importante, imprescindible para la normal biología celular. La electronegatividad del interior de las células, de la que depende el estado polarizado y la excitabilidad nerviosa y muscular, sólo es posible por la acentuada diferencia de iones de Na y K entre el fluido intersticial y el líquido intracelular. La bomba de sodio es la encargada de expulsar de la célula los iones de Na que continuamente, y a través de los canales iónicos, tratan de penetrar al medio intracelular.

En la figura siguiente, T1 y T2 son los transportadores específicos del Na y K, que en realidad parece ser la misma molécula, con ligeras diferencias químicas. La salida de Na va seguida de un movimiento inverso de K (si no hay potasio en el medio extracelular la salida de sodio resulta prácticamente bloqueada).

Todo el proceso requiere energía que proviene del ATP hidrolizado a ADP por medio de la ATPasa, con liberación de la energía y en presencia de concentraciones adecuadas de Mg.



### CARACTERÍSTICAS DEL TRANSPORTE ACTIVO

- 1-En contra de un gradiente de concentración.
- 2-Transportadores específicos.
- 3-Selectividad.
- 4-Saturabilidad.
- 5-Gasto de energía.

El transporte activo es de menor cuantía e importancia que los procesos de difusión pasiva para la absorción de las drogas. Sin embargo tiene relevancia en las membranas neuronales (reabsorción axonal y granular del sistema adrenérgico), en los plexos coroideos, en los túbulos renales (reabsorción activa y secreción tubular) y en los hepatocitos entre otras estructuras orgánicas.

d. **Difusión facilitada:** Es un proceso de transporte activo con **selectividad** y **saturabilidad**, pero que **se realiza a favor de un gradiente de concentración** y **no requiere gasto de energía**. Es un proceso más rápido que la difusión simple. La glucosa, algunos aminoácidos y pirimidinas se mueven a través de las membranas siguiendo este proceso.

e. **Pinocitosis:** Es otro proceso de pasaje de sustancias a través de las membranas, en el cual la membrana celular puede englobar ciertas partículas líquidas que entran en contacto con ella, formando una **vesícula pinocitósica**. Algunos fármacos de PM muy alto (más de 1000) solo pueden entrar a la célula por pinocitosis o sea atrapados por movimientos ameboides de la membrana, solo es importante para muy pocos fármacos (algunos polipéptidos).

f. **Absorción por Asociación de Pares de Iones:** Ciertos iones orgánicos pueden asociarse transitoriamente a la forma **ionizada** de una droga para formar complejos *no* cargados (como no ionizados) liposdubles, capaces de absorberse por difusión pasiva. Cationes orgánicos se unen así a aniones formando un **par iónico**. Así se explicaría la absorción de compuestos altamente ionizados como los ácidos sulfónicos (ácidos) y los compuestos de amonio cuaternario (básicos) a través de la mucosa intestinal formando un complejo neutro de ion apareado que pasa por difusión pasiva la membrana lipoide.

#### FACTORES QUE MODIFICAN LA ABSORCIÓN:

**1-Solubilidad:** es más rápida la absorción cuando la droga está en solución acuosa, menor en oleosa y menor aún en forma sólida.

**2. Cinética de Disolución de la Forma Farmacéutica del Medicamento.** De la misma depende la Velocidad y la Magnitud de la Absorción del principio activo.

**2-Concentración de la droga:** a mayor concentración, mayor absorción.

**3-Circulación en el sitio de absorción:** a mayor circulación, mayor absorción.

**4-Superficie de absorción:** a mayor superficie, mayor absorción, por ej. mucosa respiratoria o peritoneal de gran superficie, gran absorción.

**5-Vía de administración:** También influye la absorción.

#### II VIAS DE ADMINISTRACIÓN DE LAS DROGAS. CARACTERÍSTICAS DE LOS PROCESOS DE ABSORCIÓN:

**1.APARATO DIGESTIVO:** Es la más antigua vía de administración de fármacos, la más segura, económica y frecuentemente la más conveniente. La droga puede administrarse por:

**-A. Vía oral:** absorbiéndose las drogas a través de:

- Mucosa oral.
- Mucosa gástrica.
- Mucosa del intestino delgado.

**-B. Vía rectal:** Absorbiéndose las drogas a través de la mucosa rectal.

El paso de las drogas por difusión pasiva a través de la membrana epitelial digestiva no ofrece dificultades con las sustancias liposolubles. En el caso de drogas ácidas o básicas, solamente la fracción no ionizada atravesará la membrana lipoidea. La fracción ionizada se distribuirá como dijimos, de acuerdo con el pKa de la droga y el pH a uno y otro lado de la membrana.

A nivel del estómago, el pH con fuerte carácter ácido facilita la disociación de las drogas y por lo tanto su absorción a través de la mucosa gástrica se ve dificultada.

La absorción a través de los mecanismos de transporte pasivo a nivel de intestino delgado se ve facilitada para numerosas drogas debido a las características del pH a ese nivel.

#### -A. Vía oral

-a. **Mucosa bucal:** La absorción a través de la mucosa **sublingual**, sigue los mismos principios de absorción que a través de membranas lipóideas. La absorción es rápida y la droga pasa a la circulación general por las venas lingual y maxilar interna que desembocan en la vena yugular. Esta vía evita el pasaje de la droga a través del hígado.

Se evita también la posible destrucción de algunas drogas por el jugo gástrico u otros jugos digestivos. La única desventaja es el gusto de las drogas, frecuentemente amargo e incluso irritantes. Existen algunos preparados para administración sublingual como por ejemplo nitroglicerina, nitrito de amilo, nifedipina sublingual, etc.

-b. **Mucosa gástrica:** Tiene también el carácter de membrana lipóidea, que puede ser fácilmente atravesada por difusión pasiva por sustancias muy liposolubles como el alcohol por ej. y un número no muy escaso de drogas en forma **no** ionizada. El obstáculo a nivel de la mucosa gástrica es el pH del jugo gástrico que favorece la disociación o ionización y por lo tanto se dificulta la absorción. Drogas con carácter ácido pueden absorberse a este nivel. Por ej. ácidos débiles como los salicilatos o barbitúricos, que están **no** ionizados en el estómago se absorben fácilmente.

-c. **Mucosa intestinal:** Es un órgano vital en los procesos de absorción (centro fisiológico de la absorción). Todos los fármacos, salvo los de carácter ácido o básico fuerte, se absorben con facilidad a través de la mucosa intestinal. Bases débiles como la morfina, quinina, efedrina, tolazolina, que no se absorben a nivel gástrico por el alto grado de ionización, lo hacen en el intestino delgado. Algunos fármacos como los compuestos de amonio cuaternario, curare, estreptomina etc., que **no** son liposolubles y se encuentran muy ionizados, *no se absorben*. Lo mismo pasa con el succinilsulfatiazol, que aunque *no* ionizado a nivel intestinal, es poco soluble en lípidos y por lo tanto su absorción es escasa, prácticamente nula, por lo que se los utiliza para que cumplan su acción localmente en la luz intestinal. Medicamentos de naturaleza polipeptídica (insulina, hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis, etc.) no pueden administrarse por vía oral

ya que en la luz intestinal serán hidrolizados por los fermentos digestivos.

-B. **Vía Rectal (mucosa rectal):** Es una vía útil en casos de vómitos, estados nauseosos o inconsciencia. La absorción se hace a través de las *venas hemorroidales* superiores, medias e inferiores, solo las primeras vierten la sangre al sistema porta, mientras que las dos últimas desembocan directamente en la vena cava inferior, de tal manera que una buena parte de las drogas absorbidas rectalmente escapan a la influencia hepática.

Los fármacos administrados por esta vía también escapan a la influencia de los jugos digestivos. La absorción, sin embargo es frecuentemente irregular e incompleta por la retención y mezcla del agente con las materias fecales que impiden el contacto con la mucosa rectal.

**2. Vía parenteral:** La administración de drogas por medio de inyecciones es frecuentemente una necesidad para el tratamiento del paciente. Ofrece ciertas ventajas sobre la vía digestiva:

- La absorción del fármaco es rápida, segura y completa.
- La dosis efectiva puede calcularse con más exactitud.
- Se evita la influencia de los jugos digestivos y el primer paso por el hígado.
- Es de gran utilidad en emergencia por su rapidez.
- En pacientes en estado de inconsciencia, coma o con vómitos, náuseas intensas o diarreas, la vía parenteral permite una correcta administración de las drogas.

La vía parenteral ofrece también algunas **desventajas:** se debe observar una estricta antisepsia; es frecuentemente dolorosa, se necesita un personal técnico (no es común que el paciente se inyecte a sí mismo los medicamentos); hepatitis y otras enfermedades virales como el SIDA pueden transmitirse por agujas o jeringas no descartables, también debe considerarse que esta vía es más costosa para el paciente.

La absorción de drogas liposolubles por vía subcutánea o intramuscular, se realiza por difusión simple atravesando la pared capilar. La rapidez de la absorción dependerá del total de la superficie de absorción y de la solubilidad

del fármaco en el líquido intersticial. Drogas no liposolubles pueden ingresar a la circulación por filtración a través de los poros de la membrana capilar. Moléculas más grandes como proteínas por ej., pueden absorberse por vía linfática, o sufrir el proceso de fagocitosis.

La vía parenteral comprende las siguientes rutas:

#### **-a. Vía Subcutánea:**

La absorción se realiza a través del tejido celular subcutáneo, hacia los vasos sanguíneos, por difusión simple. Por esta vía pueden administrarse fármacos hidrosolubles, en solución oleosa, o en forma sólida, en suspensiones o en comprimidos de implantación o pellets. En este último caso la absorción será sumamente lenta, situación que en ocasiones es útil al paciente. El estado de la circulación local, en el tejido celular subcutáneo es un importante factor. La vasodilatación local incrementará la absorción y por el contrario, la vasoconstricción la retarda grandemente. Por eso es frecuente la administración de adrenalina con anestésicos locales para retardar su absorción y prolongar su acción anestésica local. La mayor distribución del líquido inyectado en el tejido celular subcutáneo, se puede obtener disminuyendo la viscosidad de la sustancia fundamental del tejido conectivo. La administración de la enzima hialuronidasa provoca el desdoblamiento del ácido hialurónico en ácido glucurónico y glucosamina, obteniéndose el efecto referido.

#### **-b. Vía Intravenosa :**

Es extremadamente rápida. La concentración en sangre se obtiene con rapidez y precisión. Ciertas sustancias irritantes y soluciones hipertónicas solo pueden ser administradas por esta vía, debido a que las paredes de los vasos sanguíneos son relativamente insensibles y la droga se diluye en la sangre.

*Desventajas:* Reacciones adversas a las drogas ocurren más frecuentemente y son más intensas que cuando se utiliza cualquier otra vía. No se pueden administrar soluciones oleosas.

#### **-c. Vía Intramuscular:**

Drogas en solución acuosa se absorben rápidamente por esta vía, no así en soluciones oleosas o suspensiones que lo hacen lentamente. La penicilina se administra frecuentemente en esta forma. Sustancias irritantes que no se pueden administrar por vía s.c. pueden hacerse por esta vía.

#### **-d. Vía transdérmica:**

Consiste en la aplicación de fármacos sobre la piel para obtener efectos sistémicos, dando niveles sanguíneos adecuados y en tiempos prolongados, por ej. parches o discos de nitroglicerina, estrógenos, fentanilo y otras drogas.

#### **-e. Vía Intradérmica :**

Se usa para administrar ciertas vacunas y para testificación con alérgenos. Admite solo un pequeño volumen, la absorción es lenta.

#### **-f. Vía Intrarterial:**

Ocasionalmente una droga es inyectada intrarterialmente para localizar su efecto a un órgano o tejido en particular, para alcanzar altas concentraciones o evitar efectos tóxicos generales. De esta manera se usan a veces las drogas antineoplásicas. Para tratar tumores o neoplasias localizadas como así también para inyectar agentes diagnósticos, como Hypaque con el objeto de visualizar posibles obstrucciones circulatorias. Requiere gran cuidado.

**-g. Vía Intratecal:** (o intrarraquídea): Esta vía se utiliza cuando se desea un efecto local y rápido a nivel de las meninges o al eje cerebrospinal, o cuando se administran sustancias que no atraviesan la barrera hematoencefálica, como algunos antibióticos (penicilina) o anestésicos locales en el caso de anestesia raquídea. Las drogas se inyectan en el espacio subaracnoideo usualmente entre los espacios intervertebrales L1 y L2. Los fármacos deben ser solubles en agua y antes de inyectarlos debe extraerse el mismo volumen de LCR, para no aumentar la presión del mismo que puede causar fuertes cefaleas. Ventajas: Puede actuarse sobre meninges y LCR. Desventajas: Técnicas y posibles efectos adversos de las drogas (convulsiones).

**-h. Vía intraperitoneal:** Ofrece una extensa superficie de absorción. Se usa casi exclusivamente en trabajos experimentales con animales de laboratorio por el gran riesgo de infecciones y adherencia que encierra. Se recurre a la diálisis peritoneal en casos de insuficiencia renal aguda.

#### **-i. Vía subconjuntival**

#### **-j. Vía intravítrea**

**3. Absorción por vía respiratoria:** Los vapores de líquidos volátiles y gases anestésicos pueden ser administrados por vía pulmonar, el



acceso a la circulación es rápido, debido a la gran superficie de absorción que ofrecen los alvéolos y por la gran vascularización del sistema. La absorción se realiza por difusión pasiva de drogas liposolubles. Los gases anestésicos se absorben de acuerdo a las presiones parciales de los gases a cada lado de la membrana. Algunos medicamentos pueden ser administrados a través de inhalaciones, pulverizaciones, vaporizaciones y por aerosoles. En general, salvo para la anestesia general, las drogas que se administran por vía respiratoria cumplen un efecto local para el tratamiento del asma bronquial, rinitis alérgica, etc. En tal sentido es común la administración de drogas como salbutamol, bromuro de ipratropium, beclometasona, y otros.

**4.ABSORCION POR APLICACION TOPICA:** Muchas drogas pueden absorberse a través de las distintas membranas mucosas, como la mucosa bucal, gingival, nasal, conjuntival, vaginal, rectal y uretral. Estas drogas se absorben por difusión pasiva y generalmente para lograr una acción local. La piel es también una vía de absorción aunque pocas drogas la pueden atravesar con facilidad. Los compuestos muy liposolubles como los insecticidas organofosforados, la atraviesan con mayor facilidad. Algunas drogas también pueden administrarse por **iontoforesis** en este caso se utiliza una corriente galvánica para facilitar la absorción de fármacos a través de la piel. El efecto es local y tiene cierta difusión en Kinesioterapia, para el tratamiento de afecciones articulares o musculares. El procedimiento consiste en la utilización de dos electrodos (polos positivos y negativos) y la droga en solución ionizada se coloca debajo de uno de los electrodos. La puesta en marcha del sistema induce a los aniones a atravesar los tejidos hacia el polo positivo y a los cationes hacia el polo negativo, alcanzando así concentraciones útiles en las estructuras afectadas. Se utilizan corticoides, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos y otros. El *ultrasonido*, que es otro procedimiento kinesioterápico, puede utilizarse para facilitar la absorción transdérmica de las drogas. El ultrasonido causa una hipertermia en tejidos profundos, músculos o articulaciones, que puede incrementar la difusibilidad, la solubilidad de las drogas y provocar vasodilatación e incremento de los flujos sanguíneos, todo lo cual facilitaría la absorción de los fármacos.

## VIAS DE ADMINISTRACIÓN

### 1. VIA DIGESTIVA

- a. **VIA ORAL :**  
Mucosa oral  
Mucosa Gástrica.  
Mucosa Intestinal.
- b. **VIA RECTAL**  
Mucosa rectal.

### 2. VIA PARENTERAL

- a. Via s.c.
- b. Via i.v.
- c. Via i.m.
- d. Via i.d.
- e. Via i.a.
- f. Via i.t.
- g. Via i.p

### 3. VIA RESPIRATORIA.

- a. Mucosa Alveolar y Bronquiolar.
- b. Mucosa Bronquial.

### 4. VIA TÓPICA

- a. Mucosa Nasal.
- b. Mucosa Conjuntival.
- c. Mucosa Vaginal.
- d. Mucosa Uretral.
- e. Piel - IONTOFORESIS.

## TRANSPORTE Y DISTRIBUCIÓN DE LAS DROGAS EN EL ORGANISMO.

Una vez que el fármaco sufrió los procesos de la absorción, ingresa a la sangre y en el plasma sanguíneo se liga a proteínas en parte y el resto circula en forma de moléculas libres. La unión a las proteínas es usualmente lábil y reversible, generalmente a través de enlaces iónicos, puentes o enlaces de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals y raramente enlaces covalentes. La fracción ligada a las proteínas guarda siempre un equilibrio con la fracción libre. Debe considerarse que solo esta fracción

de moléculas libres puede atravesar las membranas que separan los distintos compartimientos, por lo que de ella dependen los efectos terapéuticos. Cuando moléculas de la fracción libre salen del plasma y se distribuyen en el organismo, una fracción equivalente de moléculas se desliga de las proteínas y pasa a reemplazar a las moléculas de la fracción libre. De esa manera la proporción fracción ligada/fracción libre se mantiene constante aunque la concentración total vaya disminuyendo progresivamente en el plasma.

Las drogas que son ácidos débiles en general se unen en el plasma a la **albúmina**. En cambio las moléculas de drogas que son de carácter básico, se transportan habitualmente ligadas a la **glucoproteína ácida alfa-1**. Estas drogas bases débiles son algunas muy importantes como el propranolol, la lidocaína, la quinidina, el prazosin, imipramina, metadona, verapamilo y otras. Algunas otras drogas se transportan en plasma unidas a globulinas, aunque esta unión no es muy frecuente.

Usualmente el fármaco reacciona con la proteína transportadora en varios puntos de su molécula a través de los distintos tipos de enlace mencionados. El grado o proporción de fijación a las proteínas depende de cada droga en particular y constituye una característica de la misma. Generalmente el porcentaje de moléculas que circulan como fracción ligada a proteínas es mucho mayor que el correspondiente a la fracción libre. Así por ej.:

La fenilbutazona se fija en un 98% a las proteínas plasmáticas.

La cloropropamida se fija en un 80% a las proteínas plasmáticas.

El tiopental se fija en un 65% a las proteínas plasmáticas.

El barbital se fija en un 5% a las proteínas plasmáticas.

La antipirina no se fija a las proteínas plasmáticas.

La vida media plasmática depende parcialmente de la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas ya que la fracción ligada no puede atravesar las membranas, no filtra por los glomérulos y no está expuesta a los mecanismos de la biotransformación. La capacidad de fijación a las proteínas no es ilimitada: se saturan

y luego aparecen los signos de intoxicación. La concentración de proteínas en plasma es otro factor importante, en hipoalbuminemias por ej. pueden aparecer manifestaciones de sobredosis con dosis terapéuticas de un ácido débil, situación esta a tener en cuenta en patologías como la nefrosis y hepatopatías graves.

El transporte plasmático es también un punto importante en el fenómeno de las interacciones entre drogas. Cuando se administran dos o más drogas es relativamente frecuente que las mismas interactúen a nivel del transporte. Esto puede ocurrir cuando dos drogas que utilizan el mismo transportador plasmático compiten por el mismo lugar de los procesos de la absorción. En tal sentido aquella droga que posea mayor afinidad y/o se encuentre en mayor concentración desplazará a la segunda del sitio de unión y consecuentemente la fracción libre de esta última droga se incrementará en el plasma.

Como de esta fracción dependen las acciones farmacológicas el resultado es que puede llegarse a niveles tóxicos de la droga con mayor facilidad utilizando la misma dosis terapéutica que usualmente no desencadena estos efectos. Es decir que el fenómeno de intoxicación aparece como consecuencia de una interacción entre drogas. El aspecto de las interacciones será desarrollado más adelante, pero como puede observarse el transporte plasmático constituye también un parámetro farmacocinético importante en terapéutica farmacológica.

### **Importancia de los niveles plasmáticos de las drogas**

La fracción de drogas fijadas a las proteínas plasmáticas se encuentra prácticamente sin actividad o farmacológicamente inerte. Los efectos farmacológicos dependen, como dijimos de los niveles de la fracción de moléculas libres que es la que puede pasar las membranas, llegar a los sitios de acción, biotransformarse y excretarse.

Como esta fracción guarda un equilibrio con la fracción ligada, la determinación de los niveles plasmáticos totales puede tener utilidad terapéutica. En general, se considera que el efecto biológico está en relación con la concentración del fármaco en plasma.

Los recientes avances en bioquímica farmacológica han hecho posible determinar las con-

centraciones plasmáticas de numerosos fármacos, lo que no significa que sea necesaria la realización de estas determinaciones para todas las drogas. Cuando el efecto farmacológico es fácilmente mensurable en la clínica es innecesario habitualmente la determinación de los niveles plasmáticos del fármaco. Por ej. drogas antihipertensivas, hipoglucemiantes orales, diuréticos, anticoagulantes, analgésicos, hipolipemiantes y la mayoría de los agentes antibacterianos no necesitan habitualmente monitorización de los niveles plasmáticos ya que sus efectos son fácilmente observables.

#### **Indicaciones para la determinación de las concentraciones plasmáticas de un fármaco:**

1. En casos en que la droga se emplee como profiláctico de algún padecimiento o enfermedad y el efecto farmacológico no sea observable, como por ejemplo los agentes antiepilépticos y los antiarrítmicos.
2. Margen terapéutico estrecho como por ej. los digitálicos y la gentamicina. La toxicidad de estas drogas se alcanza con dosis muy similares a la terapéutica.
3. Para el diagnóstico de fenómenos tóxicos que pueden ocurrir con el uso de drogas como la teofilina o los mismos digitálicos.
4. Para relacionar la dosis administrada con los niveles plasmáticos en casos de mala absorción gastrointestinal, o metabolismo del primer paso o posibles variaciones del flujo sanguíneo hepático (antidepresivos tricíclicos o propranolol).
5. En casos de sospecharse el desarrollo de tolerancia (barbitúricos, opiáceos y otras drogas).
6. En casos de sobredosificación o abuso de fármacos por parte del paciente, sobre todo cuando el pronóstico y el tratamiento se relacionan con el nivel sanguíneo después de la sobredosificación, como por ej. con el paracetamol, barbitúricos o el etanol.
7. En casos de sospecha de una interacción farmacológica.
8. En casos de presumirse falta de cumplimiento de la prescripción.

9. Para valorar la respuesta clínica terapéutica en casos de insuficiencia hepática o renal.

El conocimiento de la concentración plasmática de los fármacos solo puede ser realmente útil en terapéutica cuando la misma se lleva a cabo en combinación con una valoración clínica exhaustiva del paciente.

#### **Depósito de drogas en el organismo**

Algunos fármacos poseen mayor afinidad por algunos componentes tisulares, fijándose a los mismos en mayor concentración, constituyendo prácticamente depósitos de esas drogas en el organismo. Las drogas pueden depositarse en:

1. Proteínas plasmáticas e hícticas: en ocasiones la afinidad de las drogas a proteínas plasmáticas o hícticas es muy alta pudiendo servir como depósitos de las mismas. Por ej. la quinacrina se fija a proteínas del hepatocito alcanzando una concentración miles de veces superior a la del plasma.
2. Tejido conectivo: Algunas drogas se fijan a los grupos fuertemente iónicos de los mucopolisacáridos del tejido conectivo que actúa así como un depósito del fármaco.
3. Huesos y dientes: Algunos agentes como los metales pesados y las tetraciclinas se fijan intensamente a los huesos y a los dientes, posiblemente por quelación con el ion calcio.
4. Tejido lipoideo: Drogas muy liposolubles pueden almacenarse en tejido lipoideo. Este tejido puede alcanzar en personas obesas un gran volumen, pudiendo representar en ese caso hasta un 50% del peso corporal. Aún en personas delgadas o en caso de desnutrición, el tejido graso puede representar el 10% del peso corporal. Los barbitúricos, la fenoxibenzamina, la dibencilina y el DDT se acumulan en tejido graso.
5. Otros tejidos: El antimicótico griseofulvina se acumula especialmente en la piel, por lo que es útil en micosis cutáneas aún cuando se administre por vía gastrointestinal. El antihipertensivo guanetidina tiene gran afinidad por el corazón y el músculo estriado, el antiarrítmico amiodarona tiene afinidad por fluidos oculares.

#### **Barreras naturales:**

Los fármacos en su distribución y circulación encuentran algunos tejidos por los que resulta muy difícil su pasaje. Especialmente interesan las siguientes barreras:

**1. Barrera hematoencefálica:** Está localizada entre el plasma sanguíneo de los vasos cerebrales y el espacio extracelular del encéfalo. El paso de las drogas en el cerebro aunque está sujeto a las mismas leyes que rigen el pasaje de drogas a través de otras membranas biológicas, presenta claras diferencias, ya que muchas drogas atraviesan con mucha dificultad o directamente no atraviesan esta barrera, alcanzando niveles de concentración muy diferentes a otros órganos o tejidos.

Desde el punto de vista microscópico-histológico se han demostrado algunas diferencias en la estructura de los capilares cerebrales. Así, por ej. las células endoteliales poseen uniones intercelulares muy íntimas, más estrechas que en otros capilares y se observa un mayor número de mitocondrias, indicando presuntamente una mayor actividad enzimática. Los capilares cerebrales tampoco demuestran la existencia de vesículas pinocitóticas y se encuentran rodeados en forma muy estrecha por células especiales de la glía llamadas astrocitos. Para que un fármaco llegue al espacio intersticial del neuroeje debe atravesar estas estructuras diferentes de otros endotelios, lo que determina la existencia de dicha barrera.

A raíz de la existencia de la barrera hematoencefálica se han planteado algunos problemas terapéuticos. Por ej. la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que debe administrarse L-Dopa para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La L-dopa se asocia habitualmente con inhibidores de la dopa-decarboxilasa como la benzeracida o la carbidopa que no atraviesan la barrera hematoencefálica y solo actúan a nivel periférico, impidiendo la conversión de L-dopa en dopamina periférica lo cual es útil en terapéutica, ya que evitan efectos adversos provocados por esta catecolamina a nivel periférico. Los fármacos que tienen un grupo amonio cuaternario, como algunos agentes anticolinesterasa de acción reversible o los anticolinérgicos como la butilscopolamina no pueden atravesar la barrera hematoencefálica en cambio la atropina y escopolamina la atraviesan con mayor facilidad. Algunos antihistamínicos como la terfenadina no atraviesan o lo hacen con dificultad la barrera hematoencefálica, por lo que no desarrollan somnolencia. Algunos antibióticos también

presentan dificultades para atravesar esta barrera.

Se denomina *ruptura* de la barrera hematoencefálica al incremento de la permeabilidad de la misma, puede producirse por: hipercapnia, convulsiones repetidas, infecciones virales o bacterianas, HTA, meningitis leucémica, irradiación con rayos X. Esta ruptura es importante para explicar la patogenia del edema cerebral.

### **2. Barrera sangre líquido cefalorraquídeo**

Esta localizada a nivel de los plexos coroideos e impide el paso de ciertas drogas al LCR. Los capilares de los plexos coroideos son similares a los capilares extracraneales, pero se encuentran recubiertos por células epiteliales que posiblemente sean responsables de las diferencias en la absorción. En general los antibióticos solo alcanzan un porcentaje de la concentración plasmática cuando se administran por otra vía que no sea la intratecal. En tal sentido la inflamación de las meninges puede modificar el pasaje de drogas a través de la misma.

### **3. Barrera placentaria**

El conocimiento de este punto es de gran importancia desde el momento que muchas drogas administradas a la madre pueden ejercer efectos en el feto. Es especialmente importante la administración de cualquier droga en el período de la organogénesis que comprende en forma práctica el primer trimestre del embarazo, ya que los fármacos liposolubles, no ionizados pasan con facilidad y por difusión pasiva la barrera placentaria, por ej. la morfina, anestésicos gaseosos, líquidos volátiles, salicilatos sulfamidas, benzodiazepinas, neurolépticos, el alcohol, etc. La glucosa y otras hexosas atraviesan la placenta por difusión facilitada, los iones y aminoácidos por transporte activo, las inmunoglobulinas y proteínas por pinocitosis. Los amonios cuaternarios no atraviesan la placenta.

### **4. Barrera hematoocular**

En el ojo el epitelio de los procesos ciliares es una barrera difícil de atravesar, por ello la mayoría de los fármacos, no alcanzan niveles terapéuticos en humor acuoso ó vítreo, cuando se administran por vía parenteral.

### **Redistribución de los fármacos:**

Algunos fármacos sobre todo aquellos muy liposolubles y que atraviesan con facilidad las membranas por difusión pasiva, sufren el proceso de redistribución. Por ej. el tiopental sódico

co, barbitúrico de acción ultracorta, que después de su administración i.v. alcanza rápidamente elevadas concentraciones en tejidos cerebrales, por su gran afinidad a los fosfolípidos del cerebro, su difusibilidad y por el gran flujo sanguíneo cerebral. El efecto farmacológico se desarrolla entonces intensamente, mientras que en otros tejidos como el músculo estriado, hígado, riñón y tejido adiposo aún no se inicia o completa la distribución ya que el pasaje a estos tejidos ocurre en forma mucho más lenta. A medida que el tiopental va pasando a estos tejidos los niveles plasmáticos disminuyen y el fármaco comienza a salir del tejido cerebral. De esa manera el efecto farmacológico desaparece luego de algunos minutos, mientras el tiopental se *redistribuye* en los tejidos mencionados. Es decir que se ha desarrollado una distribución primaria selectiva y posteriormente una *redistribución*. La biotransformación del fármaco es relativamente lenta y se inicia recién luego de estabilizado el proceso de distribución.

### METABOLISMO O BIOTRANSFORMACION DE LAS DROGAS

Los fármacos para ser eliminados del organismo deben ser biotransformados o metabolizados en compuestos polares. En general los compuestos xenobióticos (Fármacos y tóxicos) sobre todo aquellos con actividad farmacológica, tienden a ser muy lipofílicos y se encuentran no ionizados al pH fisiológico es por ello que su excreción por vía renal es muy dificultosa porque aunque por el tamaño molecular pueden atravesar las membranas por filtración glomerular, sufren un intenso proceso de reabsorción tubular.

Los mecanismos de biotransformación o metabolización originan modificaciones de las drogas llamados metabolitos, que son usualmente sustancias más hidrosolubles, menos lipo-

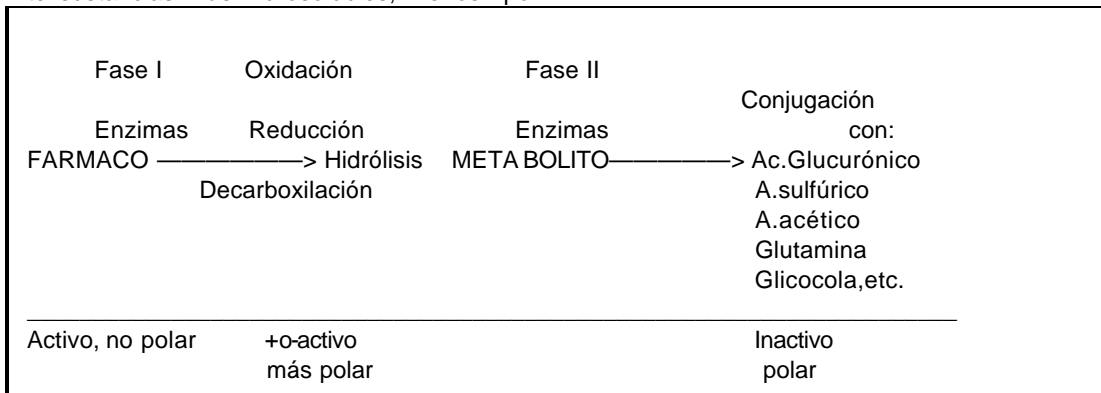
solubles, más polares y se encuentran más ionizadas que el fármaco original. Por ello generalmente total o parcialmente (carecen) de actividad biológica, no se ligan eficientemente a las proteínas plasmáticas, son menos difusibles y se eliminan con mayor facilidad por riñón.

Las reacciones de metabolización pueden ser divididas en dos grupos fundamentales:

**1.Reacciones no sintéticas:** Incluyen la oxidación, reducción y la hidrólisis. Mediante estas reacciones se origina generalmente un metabolito con disminución de la actividad farmacológica o completamente inactivo. Raramente la biotransformación da lugar a reactivación de la droga administrada, actuando el fármaco como una prodroga como ocurre con el analgésico-antiinflamatorio Sulindac que es una droga precursora con débil actividad farmacológica y que en el organismo se biotransforma a sulfuro de sulindac que es la droga activa. También el antiepiléptico primidona que se oxida en el organismo o fenobarbital que es el fármaco activo.

**2.Reacciones sintéticas:** Son también llamadas reacciones *conjugación* que ocasionan casi invariablemente la inactivación de las drogas.

Mediante este proceso la droga activa se combina con ácido glucurónico (glucuronconjugación), con ácido acético (acetilación) con grupos metilos (metilación), con ácido sulfúrico (sulfoconjugación) o con glicocola que es un aminoácido que interviene en la formación de ácido hipúrico a partir del ácido benzoico. Las conjugaciones constituyen procesos fundamentales en la biotransformación.



El metabolito formando generalmente adquiere las características de convertirse en un compuesto polar más hidrosoluble y fá-

cilmente eliminable. El mecanismo íntimo de las conjugaciones es relativamente complejo, por ej. se requiere la previa activación

del ácido glucurónico del compuesto uridindifosfoglucurónico el que luego por medio de la enzima glucoroniltransferasa se acopla a la molécula del fármaco. La sulfoconjugación requiere también la previa activación del sulfato en presencia de ATP y luego la enzima sulfatidiltransferasa lo incorpora a la molécula aceptora. El proceso de acetilación que interviene en la metabolización de las sulfas y la isoniacida se lleva a cabo con la intervención de la enzima N-acetil-transferasa; en la metilación intervienen varias metiltransferasas.

Habitualmente la biotransformación ocurre en dos fases o etapas. La primera comprende la acción de las enzimas sobre el fármaco y la segunda la acción de conjugasas sobre los metabolitos formados en la primera fase.

Las oxidaciones son las reacciones de metabolización no sintéticas más frecuentes y pueden producirse sobre una gran variedad de fármacos. Por ej. la oxidación de la cadena lateral de los derivados del ácido barbitúrico (pentobarbital, fenobarbital, tiopental, etc.), formando un ácido y un alcohol.

La *hidroxilación* de ciclos aromáticos como en el caso del ácido salicílico. La *O-desalquilación*, consiste en la separación de grupos alquilo unidos al oxígeno, mecanismo mediante el cual la fenacetina se transforma en aldehído acético y N-acetilparaminofenol, de esta misma manera la codeína se transforma en morfina. Otro mecanismo es la *N-desalquilación* por el cual se separan los grupos metilo, etilo y butilo unidos a un átomo de nitrógeno. Por ejemplo la transformación de la aminopirina en aminoantipirina y dos moléculas de aldehído fórmico.

La *desaminación oxidativa* es regulada por enzimas específicas. Por ej. la monoaminoxidasa (MAO) desamina la feniletilamina, la tiramina, la dopamina, la noradrenalina, la adrenalina, la normetafredina y la 5-hidroxitriptamina o serotonina entre otras aminas biógenas. La diaminoxidasa desamina a la histamina.

Finalmente un mecanismo oxidativo es también la formación de *sulfóxidos*, proceso por el cual se transforman los neurólépticos,

derivados de la fenotiazina como la clorpromazina y análogos.

Las *reducciones* son también importantes en los procesos de biotransformación de los fármacos. Por ej. la *nitrorreducción*, es decir la sustitución de un grupo -NO<sub>2</sub> por el NH<sub>2</sub> es un proceso que metaboliza al anti biótico cloramfenicol previamente a la conjugación con ácido glucurónico. Otro ej. es el de la *azorreducción* que desdobla compuestos portadores de un grupo azo (-N=N-), por ej. la sulfocrisoidina que se transforma en el organismo en sulfanilamida y triaminobenzeno. La sustitución por un hidrógeno de un halógeno unido a un átomo de carbono es otro ej. de reducción. Las acetonas cíclicas como la progesterona se biotransforman reduciéndose a un alcohol que es el pregnanodiol, principal metabolito urinario de la hormona.

La *hidrólisis* es un proceso inverso a la conjugación mediante el cual la molécula de una droga se fracciona en dos o más partes. Es frecuente para la metabolización de los ésteres y las amidas como la acetilcolina, el ácido acetilsalicílico, la procainamida, la diacetilmorfina o la acetanilida. El desdoblamiento de los ésteres es regido por esterases específicas como la acetilcolinesterasa abundantes en plasma e hígado. La hidrólisis de las amidas es un proceso más lento que habitualmente ocurre con una participación hepática muy importante. Por ser más lento el efecto de la procainamida es de mayor duración que el de la procaina.

#### **Sistema enzimático microsomal hepático:**

Es un sistema enzimático del hepatocito responsable de la mayoría de las metabolizaciones o biotransformaciones de los xenobióticos. Su nombre se relaciona con las fracciones subcelulares que se obtienen en estudios in vitro para la realización de estudios enzimáticos.

La fracción microsomal se obtiene por homogenización del hígado en un medio isotónico, generalmente sucrosa, y posterior centrifugación diferencial en frío. Con esta técnica es posible aislar distintas fracciones de las células. Primero precipitan las fracciones más pesadas, fracción nuclear, mitocondrias pesadas, mitocondrias livianas y finalmente los microsomas, quedando una fracción soluble sin partículas precipitables.

La fracción microsomal representa el retículo endoplasmático liso y rugoso que es un organoide presente en el citoplasma que participa en la síntesis proteica y en el transporte intracelular. Los ribosomas que lo componen son gránulos de ribonucleoproteínas o glóbulos de ARN. La síntesis de enzimas que participan en las conjugaciones y oxidaciones se lleva a cabo en el sistema enzimático microsomal del hepatocito. En cambio las reducciones y las hidrólisis se llevan a cabo con enzimas no microsomales y microsomales.

Las oxidaciones por ej. se llevan a cabo con la participación de oxidasas de función mixta o monooxigenasas. La droga liposoluble atraviesa la membrana celular del hepatocito y se une al citocromo P-450. Este es una hemoproteína y constituye la oxidasa terminal. Se llama así porque se absorbe a 450 nm en la región visible del espectro magnético. En presencia de un sistema NADPH2 la reacción se acelera y con la intervención de la enzima citocromo P-450 reductasa se libera  $O_2$  molecular que oxida a la droga al mismo tiempo que se reduce el citocromo P-450.

Existen numerosos citocromos P450, cada uno de ellos determinados genéticamente por un gen específico. Cada citocromo es específico para determinado sustrato y también en su inductibilidad por drogas o xenobióticos.

Las enzimas microsomales son inducibles, es decir que la síntesis de las mismas se incrementa por acción de las drogas que serán biotransformadas. Este fenómeno se denomina *inducción enzimática* y explica numerosos casos de tolerancia a drogas.

Existen dos tipos de inducción enzimática

- tipo fenobarbital** en la cual el fármaco inductor estimula la síntesis del citocromo P-450 y la citocromo P-450 reductasa. Como consecuencia prolifera el retículo endoplasmático del hepatocito y la síntesis proteica.
- tipo hidrocarburos policíclicos carcinógenos** (3-metilcolantreno o 3-MC), de menor extensión o importancia. En este caso se estimula la síntesis de otros citocromos, principalmente el citocromo P-448, actualmente llamado citocromo P450 IA, con lo que también se incrementa el metabolismo de ciertos fármacos específicos.

En ambos casos de inducción enzimática la síntesis proteica, en general, se incrementa, lo que puede demostrarse con la administración previa de inhibidores de los ácidos nucleicos como la puromicina, por ejemplo.

Las enzimas metabolizadoras de drogas pueden también sufrir el proceso de **inhibición enzimática**. En este caso la actividad del sistema enzimático resulta inhibida por el fármaco que puede interferir competitivamente o no competitivamente la unión de los sustratos (drogas) al citocromo P450 e impedir así la reducción de este.

La inducción e inhibición enzimáticas son fenómenos farmacológicos que pueden adquirir gran importancia en prescripción terapéutica y por lo tanto deben ser evaluados ante la necesidad de efectuar una determinada prescripción.

Como se mencionó anteriormente las enzimas metabolizadoras están determinadas genéticamente por lo que las variaciones en la constitución del aparato genético de los distintos individuos puede ocasionar variaciones en la capacidad de biotransformación por parte de los sistemas enzimáticos puestos en juego. En la metabolización de muchas drogas interviene la enzima N-acetiltransferasa que existe en mayor o menor cantidad según la constitución genética del individuo.

**Acetiladores rápidos:** son los que poseen una mayor disponibilidad de enzimas. Se observan variaciones étnicas: 40-60% de los europeos y africanos son acetiladores rápidos, mientras que el 90% de los japoneses son lentos. La variación en la rapidez de la acetilación varía la respuesta a la acción de un fármaco. Por ejemplo: **La isoniazida**, agente anti-TBC, demuestra menores efectos en pacientes tuberculosos que son acetiladores rápidos, sobre todo en TBC pulmonar abierta tratada con dosis semanales, por lo que debe aumentarse la dosis. Además estos pacientes presentan un incremento en la incidencia de hepatitis colestásica, efecto adverso que se produce por la presencia del metabolito acetilado, que está en altas concentraciones en los acetiladores rápidos. En cambio, en los **acetiladores lentos** se pueden observar efectos de sobredosis por disminución del metabolismo y aparición de una mayor

una mayor predisposición al efecto adverso de las neuropatías periféricas.

**La hidralazina** es un fármaco antihiper-tensivo que en los acetiladores lentos (poca metabolización) produce una mayor incidencia de efectos colaterales como el síndrome lupus eritematoso. Por el contrario en los acetiladores rápidos se observa una pérdida de la acción antihipertensiva.

Efectos similares, referidos a sus acciones específicas, se observan con otras drogas que se metabolizan por acetilación como por ejemplo con las sulfas, la dapsona, la fenel-zina y otras.

Las metiltransferasas son otras enzimas también determinadas genéticamente, que hacen que los pacientes puedan ser clasificados como **metiladores rápidos, lentos e intermedios**. Siguiendo el mismo esquema anterior los metiladores rápidos demuestran una menor duración del efecto farmacológico y una menor intensidad de los mismos. En cambio los metiladores lentos desarrollan una respuesta terapéutica mayor y una mayor incidencia de efectos adversos. Reacciones similares, por distinta constitución genética entre individuos diferentes, pueden también observarse con la intervención de otras enzimas metabolizadoras modificándose la potencia farmacológica y la duración de la acción de otras drogas.

### EXCRECIÓN DE LAS DROGAS

Las drogas son eliminadas del organismo inalteradas (moléculas de la fracción libre) o modificadas como metabolitos activos o inactivos. En lo que hace a la excreción de los fármacos el riñón es el principal órgano excretor.

*Excreción renal:* Las drogas se excretan por filtración glomerular y por secreción tubular activa siguiendo los mismos pasos y mecanismos de los productos del metabolismo intermedio. Así, las drogas que filtran por el glomérulo sufren también los procesos de la reabsorción tubular pasiva. Por filtración glomerular solo se eliminan las drogas o los metabolitos no ligados a las proteicas transportadores (fracción libre). Muchos ácidos orgánicos, como los metabolitos glucuronados de la penicilina, o las cefalosporinas, o los diuréticos tiazídicos, son secretados activamente por el mismo sistema encarga-

do de secretar activamente productos naturales como el ácido úrico. En cambio las bases débiles como la histamina o los ésteres de la colina son secretadas por otro sistema específico para las mismas.

En los túbulos proximal y distal las formas no ionizadas de ácidos o bases débiles son reabsorbidas pasiva y obligadamente. Cuando el fluido tubular se hace más alcalino, los ácidos débiles se excretan más fácilmente y esto disminuye la reabsorción pasiva. Lo inverso ocurre con las bases débiles. Por eso en algunas intoxicaciones, como en el caso de una intoxicación barbitúrica, puede incrementarse la eliminación del fármaco tóxico varias veces, alcalinizando la orina y forzando la diuresis.

**Excreción fecal y biliar:** Algunas drogas se excretan por las heces en una proporción variable, en forma inalterada, cuando escapan a los procesos de la absorción gástrica o intestinal. Muchos metabolitos de fármacos que se originan en el hígado se eliminan por la bilis, se reabsorben en el intestino (circulación enterohepática) siendo eliminados finalmente por la orina y parcialmente por las heces.

**Excreción por otras vías:** Son cualitativamente poco importantes. Algunas de drogas o sus metabolitos son excretadas por la saliva. Las mismas son habitualmente deglutidas y reabsorbidas a nivel gástrico o intestinal.

La excreción por la leche puede ser importante en la mujer que amamanta por la posibilidad de producir efectos colaterales en el lactante. La mayoría de las fármacos que ingiere la madre pasan también al niño en proporciones variables. El niño, sobre todo el recién nacido es más susceptible que los adultos a la mayoría de los drogas. Los riñones y el hígado son inmaduros, la capacidad metabolizadora es inferior a la de la madre, pudiendo producir acumulación y toxicidad con más facilidad. Drogas que son importantes por su excreción láctea y los efectos en el niño son por ej. el etanol, los ansiolíticos, (diazepam y análogos), los derivados del cornezuelo de centeno, los anticoagulantes orales, los anticonceptivos, diversas hormonas, las sulfamidas, los derivados del nitrofurano, las quinolonas y otras.



La excreción por la vía pulmonar es la más importante para la eliminación de los gases anestésicos.

Finalmente muchas drogas aparecen en la secreción sudoral, aunque esta vía no es habitualmente importante como sistema excretor de fármacos.

## PARAMETROS FARMACOCINÉTICOS

### -Volumen aparente de distribución: (Vd)

Es un parámetro farmacocinético que relaciona la dosis administrada con la concentración plasmática resultante. Es un concepto teórico ya que para la determinación del Vd se considera al organismo como un único compartimiento homogéneo en el que se distribuye el fármaco.

$$VD = \frac{\text{dosis}}{\text{concentración plasmática}}$$

ó

$$VD = \frac{\text{Cant.fármaco en el organismo}}{\text{Concentr.plasm. del fármaco}}$$

El conocimiento del Vd es importante para calcular la **dosis inicial de carga** de una droga determinada y la **vida media** de eliminación de la misma.

Cuando se administran por vía i.v., algunas drogas se distribuyen rápidamente pasando del compartimiento intravascular al espacio intersticial y a los tejidos orgánicos, como la lidocaína por ej. que en minutos alcanza un equilibrio entre plasma y espacio extravascular. Otras como la digoxina demoran horas (6 a 8 hs) para alcanzar ese equilibrio. Así el volumen de distribución es un dato útil como indicativo de la distribución del fármaco en los diversos compartimientos. La digoxina en realidad se distribuye más en tejidos adiposo y muscular, por lo que si se determina su concentración plasmática luego de administrar una dosis determinada puede dar un volumen de distribución mucho mayor que lo posible desde el punto de vista fisiológico. Ello indica distribución en los tejidos más que en el plasma.

**Vida media plasmática:** (o vida media de eliminación). Es el tiempo necesario para eliminar el 50% del fármaco administrado del organismo. También puede definirse como el

tiempo que tarda la concentración plasmática en reducirse a la mitad.

**Clearance o depuración:** Es la depuración o eliminación de una droga por unidad de tiempo. Es generalmente constante dentro de las concentraciones terapéuticas.

**Clearance sistémico o total:** Es el índice o la depuración de una droga por unidad de tiempo, por todas las vías.

El CI no indica cuanto es la cantidad de droga que se elimina sino el volumen de plasma que es eliminado de la droga por minuto.

CI renal + CI hepático + otros CI = CI sistémico.

**Clearance hepático:** es la eliminación de una droga por biotransformación metabólica y/o eliminación biliar. Las drogas que poseen gran clearance hepático como: Clorpromazina, imipramina, diltiazem, morfina, propranolol, en ellas es importante el flujo sanguíneo hepático, toda modificación a este flujo, modifica el clearance.

También es importante el funcionalismo del hepatocito (insuficiencia hepática).

Tener en cuenta que cuando la capacidad metabólica es grande, el clearance es igual al flujo sanguíneo (70 ml/min). Por ej. cuando la capacidad metabólica es pequeña el clearance depende de la proporción de la fracción libre circulante, que será la metabolizada.

La **inducción enzimática** incrementa el clearance.

**Clearance renal:** Es la cantidad de plasma depurado por unidad de tiempo, de la droga. Interviene la filtración glomerular, la secreción activa y la reabsorción. Por **filtración** solo pasa la fracción libre no ligada a proteínas. Por ende el clearance depende de la proporción de fracción libre de la droga. La **secreción activa** depende de las proteínas transportadoras, las enzimas que intervienen y el grado de saturación de los transportadores. El número de nefronas funcionantes es también importante para la determinación del clearance renal ( tener cuidado en la insuficiencia renal). -

**Concentración estable o “steady state”:**

Los parámetros farmacocinéticos (vida media, Vd, Cl) determinan la frecuencia de la administración de los fármacos y las dosis para alcanzar el estado de concentración estable o steady state de una droga.

Es importante considerar que el efecto farmacológico o la acción terapéutica depende que la droga alcance y mantenga una concentración adecuada en el sitio de acción y ello depende del estado de concentración estable.

**Biodisponibilidad:** Fracción de la dosis administrada y que llega al plasma y está disponible para cumplir el efecto farmacológico.

La Biodisponibilidad de los medicamentos es actualmente una de las propiedades fundamentales de la calidad de los mismos, ya que las diferencias en la cantidad absorbida de un fármaco y/o en la velocidad de absorción, conducen a rendimientos terapéuticos distintos.

La Biodisponibilidad es así, una garantía farmacéutica necesaria, al igual que la pureza de la droga y su valoración biológica, y por lo tanto debe ser objeto del **control de calidad** a que deben someterse todos los medicamentos.

De poco vale que una determinada forma farmacéutica de un fármaco, satisfaga las exigencias farmacotécnicas convencionales, si el fármaco no se libera a la velocidad y en la cantidad precisa, para facilitar la absorción y obtener la respuesta terapéutica deseada.

Para los medicamentos que se administran por vía oral, en formas sólidas (comprimidos, grageas, etc.) que es la forma mas habitual y conveniente de administrar fármacos, **la cinética de disolución** es un aspecto importante en la biodisponibilidad. Regulando las características cinéticas del proceso de disolución de un medicamento o de su principio activo desde la dosificación, es posible controlar la cinética del proceso de absorción y así regular la evolución plasmática del principio activo en el organismo, es decir su biodisponibilidad.

Por ello en Farmacotecnia es importante conocer los factores de los que depende la disolución del medicamento y su cinética,

para correlacionarlos con los parámetros farmacocinéticos ocurrirán “in vivo”.

**Bioequivalencia.** Dos formulaciones o dos medicamentos con el mismo principio activo pero de distinto origen que presenten la misma biodisponibilidad son **bioequivalentes o equivalentes biológicos**. Es decir que para que dos medicamentos que contienen el mismo principio activo, sean bioequivalentes, deben poseer una velocidad de absorción y una extensión o magnitud de la absorción, similares. El efecto farmacoterapéutico será también similar y en la práctica podrán utilizarse indistintamente.

Por lo tanto, la bioequivalencia es también un parámetro objeto del **control de calidad**

VIAS DE ADMINISTRACIÓN
<b>1. VIA DIGESTIVA</b>
<p>a. <b>VIA ORAL :</b>  Mucosa oral  Mucosa Gástrica.  Mucosa Intestinal.</p> <p>b. <b>VIA RECTAL</b>  Mucosa rectal.</p>
<b>2. VIA PARENTERAL</b>
<p>a. Via s.c.  b. Via i.v.  c. Via i.m.  d. Via i.d.  e. Via i.a.  f. Via i.t.  h. Via i.p</p>
<b>3. VIA RESPIRATORIA.</b>
<p>c. Mucosa Alveolar y Bronquiolar.  d. Mucosa Bronquial.</p>
<b>4. VIA TÓPICA</b>
<p>f. Mucosa Nasal.  g. Mucosa Conjuntival.  h. Mucosa Vaginal.  i. Mucosa Uretral.  j. Piel - IONTOFORESIS.</p>

---

## CAPITULO 3:

### FARMACOLOGIA GENERAL: FARMACODINAMIA

Malgor-Valsecia

---

La Farmacodinamia comprende el estudio de los mecanismos de acción de las drogas y de los efectos bioquímicos, fisiológicos o directamente farmacológicos que desarrollan las drogas.

El mecanismo de acción de las drogas se analiza a nivel molecular y la **FARMACODINAMIA** comprende el estudio de como una molécula de una droga o sus metabolitos interactúan con otras moléculas originando una respuesta (acción farmacológica).

En farmacodinamia es fundamental el concepto de **receptor farmacológico**, estructura que ha sido plenamente identificada para numerosas drogas. Sin embargo los receptores no son las únicas estructuras que tienen que ver con el mecanismo de acción de las drogas. Los fármacos pueden también actuar por otros mecanismos, por ej. interacciones con enzimas, o a través de sus propiedades fisicoquímicas.

#### El receptor farmacológico:

La gran mayoría de los fármacos cumplen su mecanismo de acción a través de la interacción con los receptores de fármacos. Estas estructuras son moléculas, generalmente proteicas, que se encuentran ubicadas en las células y que son estructuralmente específicas para un autoide o una droga cuya estructura química sea similar al mismo.

La molécula de la droga que luego de los procesos de absorción y distribución llega al espacio intersticial tienen afinidad por estas macromoléculas receptoras y por ello se unen formando un complejo fármaco-receptor. Las uniones químicas de las drogas con el receptor son generalmente lábiles y reversibles. Mediante la combinación química de la droga con el receptor, este sufre una transformación configu-

racional que ya sea por si misma o a través de una inducción de reacciones posteriores con la intervención de los llamados segundos mensajeros origina una respuesta funcional de la célula que es en definitiva el efecto farmacológico. A través del mecanismo mencionado la droga puede provocar efectos tales como: la contracción de un músculo liso o la relajación del mismo, el aumento o la inhibición de la secreción de una glándula, alteración de la permeabilidad de la membrana celular, apertura de un canal iónico o bloqueo del mismo, variaciones del metabolismo celular, activación de enzimas y proteínas intracelulares, inhibición de las mismas, etc.

**Ubicación celular de los receptores:** Los receptores pueden estar ubicados en la membrana celular o intracelularmente.

Los receptores de membrana son macromoléculas proteicas que se ubican entre los fosfolípidos de la membrana generalmente sobresaliendo en el lado externo o interno de la misma. Los receptores están además en estrecha relación con otros componentes intracelulares como enzimas, adenilciclasa, por ej., a la que activan para generar un cambio funcional en la célula. También pueden estar en contacto con canales iónicos los que como consecuencia de la interacción droga-receptor se abren produciendo la despolarización o hiperpolarización de la célula. A veces la droga forma un complejo con proteínas bomba, como la bomba de sodio potasio ATPasa, la que resulta inhibida como consecuencia de la interacción. Así actúan los digitálicos y la bomba de Na-K-ATPasa sería el receptor farmacológico. Un buen ejemplo de como actúa un receptor de membrana es el receptor beta adrenérgico. La formación del complejo agonista-receptor, con la intervención de la proteína G reguladora de nucleótidos de guanina produce la activación de la enzima adenilciclasa y en consecuencia incremento del

AMPC intracelular. El AMPc es un segundo mensajero que se ha originado a consecuencia de la interacción del agonista con el receptor. Una vez formado el AMPc actúa intracelularmente estimulando proteinkininas específicas dependientes del mismo. Estas enzimas y otras proteínas ocasionan el cambio del funcionamiento celular y el efecto farmacológico correspondiente.

La interacción agonista-receptor puede también causar la activación de otros segundos mensajeros, actualmente bien definidos, como el inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) y el diacilglicerol (DAG). Por ej. esto ocurre con la activación del receptor adrenérgico alfa-1, es así como la unión del agonista con el receptor alfa-1, con la intervención de la proteína G reguladora, produce la activación de la enzima fosfolipasa C dando origen a los segundos mensajeros mencionados. El IP3 es un segundo mensajero movilizador de calcio intracelular, principalmente del retículo endoplasmático lo que provoca en general un incremento del calcio citosólico y se estimularían así funciones celulares dependientes del calcio, la activación de calmodulinas y otras enzimas.

El DAG también activa proteinkininas las que promueven fosforilaciones de otras proteínas específicas, como enzimas, proteínas reguladoras ligadas a canales iónicos, etc. Como consecuencia de la acción del primer mensajero y la intervención de la proteína G se desarrolla la respuesta celular correspondiente, por ej. la contracción o relajación de un músculo liso, estímulo o inhibición de secreciones celulares endocrinas o exocrinas, movilización de hormonas y autocoides, etc. que como dijimos constituyen el efecto farmacológico.

Los **receptores intracelulares** se ubican en el citoplasma celular o en mitocondrias o incluso en el núcleo de la célula. La presencia de receptores citosólicos se ha demostrado para las hormonas esteroideas como los glucocorticoides, estrógenos, andrógenos, etc. Con respecto a los estrógenos por ej. estos receptores fueron demostrados en células del útero, vagina, glándulas mamarias, hipotálamo, hipófisis, etc. Como todos los esteroides los estrógenos atraviesan la membrana celular fácilmente debido a su elevada liposolubilidad y se ligan al receptor formando un complejo receptor-esteroide que origina un cambio conformacional que facilita la traslocación del complejo al compartimiento nuclear. En el núcleo se liga a la cromatina nuclear a través de un sitio aceptor

en la misma uniéndose con gran afinidad. La presencia de este complejo en el núcleo estimula la actividad de RNA-polimerasa, con la consiguiente transcripción del DNA y formación de RNAm que pasan al citoplasma donde su traducción origina la síntesis de proteínas estructurales, enzimáticas o de secreción que caracterizan al tejido en cuestión y que dan origen al efecto fisiofarmacológico.

El mecanismo de acción de las hormonas tiroideas T3 y T4 implica la existencia de receptores específicos para T3 en el núcleo y en las mitocondrias.

Las moléculas libres de T3 interactúan con dichos receptores originando los efectos específicos sobre el crecimiento, desarrollo y el metabolismo. Se estima que los efectos metabólicos sobre el consumo de oxígeno ocurren debido a la interacción de las hormonas tiroideas sobre los receptores de las mitocondrias. Los efectos anabólicos se relacionan con los receptores nucleares, la síntesis de RNAm y formación de proteínas citoplasmáticas.

**Receptores presinápticos:** Los receptores responsables de los efectos farmacológicos directos son generalmente postsinápticos, es decir que se ubican en la célula efectora ya sean de membrana o intracelulares. En farmacología sin embargo han adquirido gran importancia los llamados receptores presinápticos o autorreceptores. Estos receptores se ubican en la membrana axonal presináptica y su activación por autocoides, neurotransmisores o fármacos provoca una inhibición o una liberación del neurotransmisor almacenado en el axoplasma, determinando así una regulación, de la liberación del mencionado neurotransmisor.

Estos receptores presinápticos han adquirido en los últimos años importancia en terapéutica farmacológica ya que muchas drogas actuarían a través de la interacción con dichos receptores. (alfa-, clonidina, beta bloqueantes, etc.). -

### **Características de la interacción Fármaco-Receptor.**

Dos parámetros son fundamentales en la acción del fármaco con el receptor:

#### **1- AFINIDAD.**

#### **2- EFICACIA o ACTIVIDAD INTRINSECA.**

La capacidad de unión o fijación del fármaco al receptor está determinada por la afinidad. En

cambio la capacidad para producir la acción fisiológico-farmacológica después de la fijación o unión del fármaco se expresa como eficacia o actividad intrínseca.

Cuando como consecuencia de la unión del fármaco con el receptor se generan algunos de los mecanismos descritos y se crea un estímulo se dice que el fármaco posee afinidad y eficacia o actividad intrínseca.

Tanto la afinidad como la eficacia están determinadas por las propiedades moleculares de la droga, pero en general las características estructurales químicas que determinan la eficacia o actividad intrínseca son diferentes de las que determinan la eficacia por el receptor. Es por eso que un fármaco puede poseer afinidad pero carecer de actividad específica.

La intensidad del efecto farmacológico se relaciona con varios factores: Cuando el número de receptores ocupados por la droga es mayor, la intensidad de la respuesta es también mayor. Esto parece ser verdad, pero sin embargo, generalmente existe en la célula un número disponible de receptores, mucho mayor para algunas drogas la ocupación del 1-5% de los receptores disponibles ya determina una respuesta celular máxima. Otro factor que modifica la intensidad del efecto puede ser la cinética de recambio de los receptores.

Como son de naturaleza proteica los receptores están en permanente producción o síntesis, ubicación en los sitios celulares, regulación y destrucción o biotransformación.

**Fármaco agonista:** es aquel que posee afinidad y eficacia.

**Antagonista:** Fármaco dotado de afinidad pero no de eficacia.

**Agonista parcial:** Posee afinidad y cierta eficacia.

**Agonista-antagonista:** dos fármacos tienen afinidad y eficacia, pero uno de ellos tiene mayor afinidad, entonces ocupa el receptor, tiene eficacia (es agonista) pero bloquea la acción del segundo fármaco (es antagonista).

**Agonista inverso:** Tiene afinidad y eficacia, pero el efecto que produce es inverso al del agonista.

## REGULACION DE LOS RECEPTORES

Los receptores regulan o desencadenan efectos fisiológico-farmacológicos a través de la unión con ligandos o moléculas que poseen **afinidad** por el receptor y a raíz de la propagación de señales que determinan el efecto, con participación frecuente de segundos mensajeros intracelulares (eficacia o *actividad específica*).

Los receptores además de regular o modular funciones, son a su vez objeto de mecanismos de regulación o autorregulación de su actividad.

Progresos recientes, sobre todo en receptores de membrana han demostrado que la unión de un agonista con un receptor que origina una respuesta celular, puede, si la activación es frecuente y continua, producir cambios en el tipo de unión química ligando-receptor, en el número de receptores disponibles y en la afinidad del agonista con el receptor. Como consecuencia, dichos cambios producen un estado de desensibilización conocido como **“down regulation”** o **regulación en descenso** que modula la respuesta celular ante la sobreestimulación y sobreocupación de receptores. Es decir son mecanismos de defensa celular que se desencadenan ante la gran sobreestimulación y sobreocupación de los receptores, y poseen actualmente importantes implicancias terapéuticas. En otros casos ocurre lo contrario. Ante la utilización continua o frecuente de fármacos antagonistas, o ante la carencia o ausencia de ligandos agonistas, ocurre un fenómeno de supersensibilidad, llamado también **“up regulation”** o **regulación en ascenso**. En este caso puede ocurrir un aumento del número de receptores disponibles, un incremento de la síntesis de receptores o aumento de la afinidad por los agonistas. También constituye un mecanismo de defensa celular autorregulatoria, para mantener funciones esenciales.

Por lo tanto, la regulación de los receptores debe ser considerada en la actualidad, como un mecanismo importante a tener en cuenta en la respuesta celular a un agonista determinado. En terapéutica farmacológica debemos considerar no solamente el efecto que se desencadenará como consecuencia de la interacción fármaco-receptor, sino también la autorregulación de los receptores ya que la respuesta farmacológica también depende de este mecanismo.

## HOMOESPECIFICIDAD Y HETEROESPECIFICIDAD EN LA REGULACION DE RECEPTORES

**Regulación homoespecífica:** En este tipo de regulación un fármaco o ligando puede a través

de la interacción con su receptor, regular la función, las propiedades y/o el número del receptor específico. Por ej. un fármaco como el factor de crecimiento epidermal (EGF), que ha sido bien estudiado, produce ante la activación persistente de los receptores una regulación en descenso (Down regulation) de los receptores, y como consecuencia una disminución o pérdida del efecto. En este caso la presencia continuada del ligando determina una disminución progresiva del número de receptores sensibles. Se presume que lo mismo ocurre con numerosos fármacos utilizados en terapéutica.

**Regulación heteroespecífica:** un agente como la acetilcolina puede activar varios subtipos de receptores colinérgicos que son intrínsecamente diferentes, como los receptores nicotínicos del músculo estriado o los muscarínicos de la terminación neuroefectora del parasimpático. Asimismo fue demostrado que la histamina en concentraciones apropiadas, relativamente bajas ( $10^{-6}M$ ) activa sus propios receptores: H1 y H2. En cambio en concentraciones altas ( $10^{-4}M$ ) la histamina es también capaz de activar otros receptores como los colinérgicos mencionados precedentemente.

Así, un mismo fármaco (acetilcolina) puede activar varios receptores diferentes y un receptor (colinérgico) puede ser activado por dos o más fármacos o ligandos. La regulación heteroespecífica ocurre cuando la activación de un sistema receptor determinado, produce la regulación o cambios en otro sistema receptor. Esta regulación también se denomina **trans-regulación**. Es un fenómeno indirecto. Puede ocurrir a través de mecanismos localizados en una misma membrana celular, o como consecuencia de mecanismos que se desarrollan a niveles más o menos remotos del sitio inicial de la interacción droga-receptor. Por ej. la insulina, provoca sobre los receptores específicos del "Factor de crecimiento insulínico II" (Insulin Growth Factor II o IGF-II), un marcado incremento de la afinidad para el IGF-II, sin aumentar su número.

"In vitro" se ha demostrado que el polipéptido vasoactivo intestinal (VIP) incrementa la afinidad de los receptores muscarínicos a la acetilcolina, en glándulas salivales de gato. También el antidepressivo tricíclico IMPRAMINA incrementa la afinidad de los receptores de **serotonina**, en membranas sinápticas del cerebro de ratas.

También se observó que el GABA modula la afinidad de los receptores de las **benzodiazepinas**.

### **Mecanismos la regulación de los receptores:**

A nivel de los receptores sus funciones pueden autoregularse o controlarse de las siguientes maneras:

1)**En el propio receptor:** A través de una modificación estructural del mismo o por cambios en el tipo de unión o enlace químico entre la droga y el receptor. Por ej.: el receptor beta pierde progresivamente sus sensibilidad en un proceso de regulación ante la presencia persistente de un agonista porque sufre una **fosforilación** por la acción de dos kinasas: la proteinkinasa C y una Kinasa modulada por el AMPc (proteinkinasa A), de esta manera en el propio proceso de activación del receptor beta se genera AMPc intracelular, el que a su vez induce dicha kinasa específica, que fosforila al receptor y determina una pérdida de su sensibilidad.

Un mecanismo similar ocurre con la proteinkinasa C. Este proceso de "down regulation" por pérdida progresiva de la afinidad de los receptores por los agonistas específicos está bien demostrado en exposiciones prolongadas con estimulantes beta adrenérgicos en las vías aéreas respiratorias (down regulation de la acción broncodilatadora).

2)**Internalización de los receptores:** Es un proceso dinámico característico de los receptores de membrana. A través de la interacción de los agonistas que ocurre naturalmente puede internalizarse, y de esa manera incrementar la degradación metabólica intracelular del receptor. El resultado final es una disminución del número de receptores. Este fenómeno también se demostró con receptores beta adrenérgicos y también un mecanismo de "down regulation".

Radioligandos lipofílicos marcados como [ $^{131}P$ ]indolol o [ $^3H$ ] Alprenolol, unidos a los receptores beta demuestran fácilmente la internalización de los mismos. En este caso la administración de radioligandos hidrofílicos que no pueden atravesar la membrana celular demuestran una clara disminución del número de receptores de superficie.

Los receptores internalizados pueden metabolizarse por la acción de enzimas lisosomales o sufrir un proceso de **reciclaje**, incorporando moléculas de aminoácidos si se habían perdido, luego se **externalizan** hacia la membrana celular recobrando su actividad.

3) El proceso de down regulation puede también desarrollarse por una modificación o alteración de los mecanismos "**post-receptor**", que son activados como; consecuencia de la interacción fármaco-receptor. Por ej. la actividad de fosfodiesterasa o fosfatasa pueden incrementarse regulando la presencia del segundo mensajero AMPc, generado luego del proceso inicial de activación del receptor beta y de la adenilciclasa.

4) La actividad de los receptores puede también sufrir un incremento, es decir un fenómeno contrario al de la regulación en descenso llamado **UP REGULATION**. Este proceso puede ocurrir por aumento de la sensibilidad o afinidad del receptor o por el aumento del número de receptores. Este fenómeno ocurre generalmente luego del uso prolongado de antagonistas competitivos. Por ej. el uso crónico del propranolol en el tratamiento de la hipertensión arterial puede ocasionar una supersensibilidad de los receptores o un aumento del número de los mismos, y ante la supresión brusca del fármaco ocurrir un efecto hipertensor "rebote" adverso para el paciente.

### **Implicancias Terapéuticas de la Regulación de los Receptores**

La regulación de los receptores puede tener en el futuro importantes aplicaciones terapéuticas. Un ejemplo de lo manifestado es la reciente incorporación del agente **BUSERELIN**, un análogo del factor de liberación de gonadotrofinas (GRF) que se utiliza actualmente para el tratamiento del carcinoma de próstata avanzado (inoperable). El 80% de los carcinomas prostáticos, tienen dependencia hormonal, es decir que tendrán una respuesta favorable ante la privación o la supresión de la testosterona.

El GRH secretado por el hipotálamo estimula la síntesis y liberación de las gonadotrofinas folículoestimulante y luteinizante. Estas hormonas en los testículos estimulan la producción de testosterona. El GRH se fija a receptores de membrana en células hipofisarias activando la síntesis y liberación de gonadotrofinas pero es inmediatamente degradado y el efecto desaparece muy rápidamente.

En cambio el Buserelín que es un análogo del GRH se fija a los receptores durante un tiempo prolongado ya que es resistente a la degradación enzimática. El estímulo persistente que se origina sobre los receptores, produce una intensa liberación inicial de gonadotrofinas y el desarrollo de "down regulation" de los receptores de un nivel tal que determina la desaparición de los receptores de la membrana de las células hipofisarias. La administración continuada del buserelín determina así la supresión de la secreción de gonadotrofinas y por lo tanto de testosterona, efecto este útil en la terapéutica del carcinoma de próstata.

La administración continua de Buserelín mantiene por "down regulation" la situación creada, anulándose la secreción hormonal androgénica que es el efecto deseado. Debe considerarse que durante los primeros 10 días de tratamiento con buserelín, se producirá por el contrario un aumento de la secreción de gonadotrofinas y testosterona por estimulación de los receptores hipofisarios y posteriormente una supresión de esas hormonas por el mecanismo mencionado.

### **Otros mecanismos de Acción no mediados por receptores**

#### **1)Efectos sobre enzimas:**

Algunas drogas actúan modificando reacciones celulares que son desarrolladas enzimáticamente, interaccionando sobre dichas enzimas. En tal sentido es muy común el desarrollo de **Inhibición enzimática** como mecanismo de acción de muchas drogas.

Las siguientes enzimas son importantes en lo que respecta a mecanismos de acción por estas drogas:

**Acetilcolinesterasa:** Es inhibida en forma reversible por la **neostigmina**, fisostigmina y otros agentes, desencadenándose efectos parasimpaticomiméticos que son útiles en determinadas situaciones patológicas (íleo paralítico o atonía intestinal postoperatoria, por ej.). Esta enzima puede ser inhibida también en forma irreversible por los compuestos organofosforados siendo este el mecanismo de la intoxicación por organofosforados.

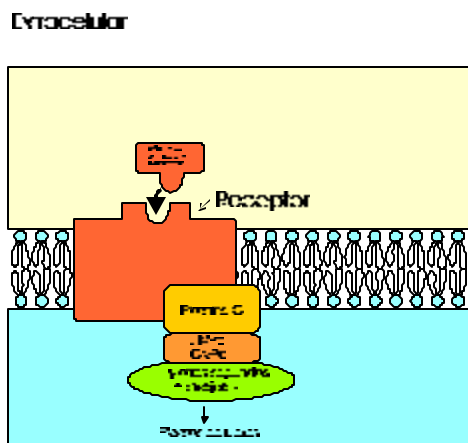
**Aldehído deshidrogenasa:** Es una enzima inhibida por el **disulfiram**, un disuasivo alcohólico. (Esta enzima también es inhibida por la

cefoperasona y el metronidazol). Al inhibir la enzima que cataliza la reacción que transforma el **acetaldehído** en ácido acético y agua, se acumula entonces acetaldehído provocando síntomas y signos muy molestos.

El acetaldehído se forma por acción de otra deshidrogenasa sobre el alcohol o etanol.

**Transpeptidasa bacteriana:** Resulta inhibida por las penicilinas y las cefalosporinas. La transpeptidasa es indispensable para la síntesis de la pared bacteriana (en la etapa final de la síntesis). Al interferirse la síntesis de la pared bacteriana, como el medio intracelular bacteriano es muy hipertónico ingresa líquido a la célula bacteriana, se producen protoplastos y finalmente destrucción bacteriana. Así la penicilina es finalmente bactericida.

**Figura 1: Esquema de receptor de membrana y 2os. mensajeros**



**Cicloxigenasa o prostaglandinsintetasa:** Esta enzima es inhibida por las drogas analgésicas, antipiréticas o antiinflamatorias no esteroideas como la aspirina, indometacina, etc. inhibiéndose la síntesis de prostaglandinas, autacoides responsables de la inflamación, dolor y fiebre.

**Fosfolipasa A2:** Esta enzima es inhibida por los glucocorticoides y de esta manera se evita la producción de prostaglandinas y leucotrienes, que son los responsables de la inflamación, broncoconstricción, etc.

**Monoaminoxidasa (MAO):** Importantísima enzima que interviene en la metabolización de las catecolaminas, produciendo metabolitos deaminados. Es inhibida por las IMAO, psicofármacos antidepresivos o por los neurolepticos; tranquilizantes mayores.

**DOPA-decarboxilasa:** Enzima necesaria para la transformación de dopa a dopamina. La dopa-decarboxilasa es inhibida por la Carbidopa y la Benzerazida, útiles en la enfermedad de Parkinson.

**Tirosina-hidroxilasa:** Enzima necesaria para la transformación de la tirosina (hidroxifenilalanina) en DOPA (dihidroxifenilalanina) y así continúa la síntesis de catecolaminas. Es inhibida esta enzima por la **alfa-metil tirosina** provocando efectos simpaticolíticos.

**Dihidrofolicoreductasa:** es inhibida por trimetoprima, que así tiene una acción secuencial potenciando la acción de las sulfonamidas sobre la síntesis del ácido fólico necesario para bacterias sensibles.

**ATPasa Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> cardíaca:** Esta enzima es inhibida por los digitálicos o agentes cardiotónicos, siendo este uno de los efectos responsables de la acción inotrópica positiva que presentan los digitálicos.

**ATPasa de H<sup>+</sup>:** La bomba de hidrogeniones de la mucosa gástrica es inhibida por el omeprazole, de este modo este agente actúa como antisecretor gástrico, siendo de utilidad para el tratamiento de la úlcera gástrica.

**2) Acción de Drogas dependientes de sus Propiedades Físico-Químicas no específicas:**

a) **Drogas que actúan por sus propiedades osmóticas:** **Manitol:** Diurético osmótico, expansor plasmático.

b) **Radioisótopos y material radiopaco.**

c) **Agentes quelantes:** Son agentes que desarrollan fuertes uniones con algunos cationes metálicos. Por ej: BAL o dimercaprol se une al mercurio o al plomo produciendo quelación y de esta manera se eliminan estos agentes en caso de intoxicación con los mismos.

3) **Efectos de tipo Indirecto:** Tiramina, Efedrina, Amfetamina: Producen desplazamiento del pool móvil de catecolaminas, desde el axoplasma al espacio intersináptico.

Guanetidina, Reserpina: Producen depleción de catecolaminas.



**Farmacodinamia o Mecanismos de acción de las drogas:**

**1.El receptor farmacológico**

Receptores de membrana  
Receptores citosólicos o intracelulares  
Receptores nucleares

Receptores postsinápticos  
Receptores presinápticos

**Interacción droga receptor**

Afinidad

Eficacia

**Regulación de receptores**

En ascenso (up regulation)  
En descenso (down regulation)

**2. Mecanismos de acción no mediados por receptores:**

Efectos enzimáticos  
Efectos osmóticos  
Radioisótopos  
Quelación  
Efectos indirectos

**CAPITULO 4:  
FARMACOLOGIA GENERAL:  
INTERACCIONES ENTRE DROGAS**

**Malgor-Valsecia**

Se denomina interacción farmacológica a la modificación del efecto de una droga por otra droga administrada antes, durante o después de la primera droga. Numerosas investigaciones han demostrado que una droga puede alterar la farmacocinética o farmacodinamia de otra droga. Por ello, podemos decir que uno de los factores que alteran la respuesta a fármacos sería la administración conjunta de dos o más drogas. Sin embargo, en algunas enfermedades es necesario el empleo simultáneo de dos o más fármacos como por ejemplo: hipertensión arterial, TBC, lepra, SIDA, insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones mixtas, etc.

Otras veces el paciente padece dos o más enfermedades, lo cual determina que para un correcto tratamiento reciba varios fármacos al mismo tiempo como ocurre en diabetes + hipertensión. En estos casos la prescripción de varios fármacos es útil y racional (el paciente puede recibir un hipoglucemiante oral + uno o dos antihipertensivos como tiazidas y beta-bloqueantes).

Muchas veces se prescriben varias drogas en forma irracional, sin objetivos claros (por ejemplo pacientes que reciben 2 o 3 benzodiazepinas semejantes para el tratamiento del insomnio y la ansiedad) y como sabemos la frecuencia de reacciones adversas se incrementa en forma desproporcionada con el aumento del número de drogas administradas al paciente (en este caso puede aparecer amnesia, confusión mental, sedación excesiva, etc.)

También se debe tener en cuenta la tendencia al empleo de la *polifarmacia* o *perdigonada* terapéutica que sería la situación creada por la industria farmacéutica, en la cual varias drogas son combinadas en una cápsula comprimido o ampolla y donde las dosis quedan fijas no pudiendo modificarse la posología de las mismas (antibióticos + analgésicos o anti-

piréticos o mucolíticos o expectorantes, etc.). Además muchas veces no están bien estudiadas las interacciones de sus componentes de tal manera que la asociación puede reducir, anular o invertir el efecto farmacológico deseado.

No todas las interacciones farmacológicas son **adversas**, existen combinaciones útiles y racionales como podemos observar en el siguiente cuadro:

Enfermedad	Combinación de droga	Efecto
Hipertensión arterial	Tiazida + $\beta$ Bloqueante	Potencia el efecto antihipertensivo.
Infecciones urinarias	Sulfmetoxazol +TMP	Potencia efecto antimicrobiano
TBC	Rifampicina Isoniazida Etambutol	Prevención resistencia
Asma bronquial	Salbutamol+Beclometasona	Potencia acción farmacológica

Para su mejor estudio podemos clasificar a las interacciones farmacológicas en:

*INTERACCIONES FARMACOCINETICAS E INTERACCIONES FARMACODINAMICAS.*

**INTERACCIONES FARMACOCINETICAS**

**1- A nivel de la absorción:**

- a. Por quelación o combinación química
- b. Alteración de la motilidad gastrointestinal
- c. Modificación del pH
- d. Cambios del flujo sanguíneo

## 2- A nivel del transporte y distribución.

### 3- A nivel del metabolismo o biotransformación:

- a. Inducción enzimática
- b. Inhibición enzimática

### 4- A nivel de la excreción renal:

- a. A nivel de la reabsorción tubular
- b. A nivel de la secreción tubular

## A.INTERACCIONES FARMACODINAMICAS

### 1- A nivel del receptor farmacológico

### 2- A nivel de efectos farmacológicos

## INTERACCIONES FARMACOCINETICAS

**1-INTERACCIONES A NIVEL DE LA ABSORCIÓN:** existen muchos ejemplos de como algunas drogas pueden modificar la absorción de otras, favoreciendo o perjudicando los efectos terapéuticos, podríamos enumerarlas de la siguiente manera:

**1-a.Por alteración de la motilidad gastrointestinal:** Los agentes catárticos aceleran el paso de los medicamentos en la luz intestinal dificultando la absorción.

Por el contrario los agentes anticolinérgicos (atropina y análogos) retardan el tránsito gastrointestinal, favoreciendo en algunos casos la absorción. Sin embargo si a través de esta acción se dificulta la vaciamiento gástrico prolongando la permanencia de la droga en el estómago, la absorción intestinal se dificulta. Además al disminuirse el peristaltismo, puede disminuir marcadamente la capacidad de *mezcla* o disgregación de la forma farmacéutica, dificultándose la absorción, reduciéndose en definitiva la biodisponibilidad de la droga. Además de los agentes anticolinérgicos (tipo atropina), muchos agentes antihistamínicos poseen acciones similares, también los agentes antiparkinsonianos y antidepressivos. Estos últimos, pueden retardar la absorción de analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroides (AINE). Por todo lo expresado, en terapéutica múltiple debe considerarse si alguno de los agentes a administrar posee accio-

nes que pudieran modificar la motilidad gastrointestinal.

### 1-b.Por combinación química o quelación:

La absorción de algunas drogas puede alterarse por estos mecanismos. La colestiramina (agente hipocolesterolémico) puede sufrir combinación química en la luz intestinal con corticoides, digitálicos, T3 o tiroxina; disminuyendo la absorción de los mismos.

Los cationes bivalentes como el calcio, magnesio, aluminio, bismuto pueden formar quelatos con las tetraciclinas (antibiótico de amplio espectro) reduciendo su absorción y sus efectos antimicrobianos.

El carbón activado forma quelatos con la aspirina, impidiendo la absorción de esta última; esta interacción es útil en intoxicaciones con drogas tipo aspirina.

**1-c.Por cambios en el pH gástrico:** las formas no ionizadas de las drogas son generalmente liposolubles y se absorben por difusión pasiva con facilidad, por ello las drogas ácidos débiles y las bases débiles se absorben mejor en medios que poseen un pH similar a su pK o en relación con el mismo. Los antiácidos (hidróxido de aluminio, OHMg, etc) modifican el pH gástrico y dificultan la absorción de las drogas tipo aspirina que son ácidos débiles, debido a que el cambio de pH facilita la ionización y por lo tanto se dificulta la absorción.

El ketoconazol es un ácido débil que se absorbe bien solamente a pH ácido, es por ello que los antihistamínicos bloqueadores H2 como cimetidina o ranitidina al neutralizar el pH gástrico dificultan la disolución y subsecuente absorción de ketoconazol.

**1-d.Por cambios en el flujo sanguíneo:** Por ejemplo el alcohol es un agente que aumenta el flujo sanguíneo gástrico y por ello aumenta la absorción de la aspirina a este nivel, con incremento de la toxicidad de ambos agentes sobre la mucosa gástrica.

En otros casos la administración conjunta de un vasoconstrictor como la noradrenalina con un anestésico local (lidocaína) prolonga los efectos anestésicos locales de este último agente debido a la disminución del flujo sanguíneo local, efecto útil y buscado en terapéutica.

## **2-INTERACCIONES A NIVEL DEL TRANSPORTE Y DISTRIBUCION:**

Una vez absorbidas muchas drogas forman complejos con proteínas plasmáticas, unión de tipo físico que es reversible y guarda equilibrio con la droga que circula libre, que es la farmacológicamente activa. Es decir que la droga ligada a las proteínas (inactiva) se va liberando a medida que la droga libre disminuye. En general las drogas ácidas se ligan a la albúmina (que es la proteína con mayor capacidad de unión) y las básicas se ligan a la  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida. Numerosos fármacos como sulfamidas, trimetoprima, piroxicam, minociclina deben la larga duración de sus efectos a la alta capacidad de conjugación con las proteínas plasmáticas.

Los fármacos de carácter ácido tienen gran tendencia a la conjugación. Si dos o más de ellos se administran juntos, el que tenga mayor afinidad o esté en mayor concentración desplazará al otro de la molécula proteica soporte. Los agentes como las mencionadas sulfas + trimetoprima, anticoagulantes tipo dicumarol, analgésicos pirazolónicos, salicilatos, fenamatos, oxicams, derivados del ácido propiónico y algunas benzodiazepinas poseen alta unión a proteínas plasmáticas pudiendo desplazar a otras drogas.

El desplazamiento de la unión proteica incrementará la concentración de la droga libre con lo que el efecto farmacológico aumentará proporcionalmente. Por ejemplo, la administración de piroxicam puede incrementar 3-4 veces la concentración plasmática de la sulfamida libre en plasma, lo mismo ocurre con la administración conjunta de anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales, metotrexato, antidepresivos tricíclicos y fenitoína.

Estas interacciones adquieren gran importancia clínica, sobre todo cuando se desplaza de su unión plasmática a los agentes hipoglucemiantes orales o a los anticoagulantes orales, debido a que se incrementa el riesgo de hipoglucemia severa o hemorragias, respectivamente.

## **3-INTERACCIONES A NIVEL DEL METABOLISMO:**

Como sabemos el metabolismo de la mayoría de las drogas se realiza en el hígado a través de las oxidasas de función mixta dependientes del citocromo P450 (enzimas microsomales que forman una familia de isoenzimas). Muchas veces ocurren interacciones

entre drogas que estimulan su propio metabolismo o el metabolismo de otras drogas, así la eficacia terapéutica y/o la toxicidad de una droga puede modificarse por la administración de otra droga. Estos efectos pueden ocurrir por inducción de las enzimas metabolizadoras de las drogas o por inhibición de las mismas.

### **Características de las enzimas microsomales hepáticas:**

Los microsomas son estructuras subcelulares que se obtienen por homogenización y centrifugación diferencial en frío. Representan al retículo endoplásmico del hepatocito que constituyen un 20% de la masa celular total. El retículo endoplásmico es el lugar de síntesis de las enzimas microsomales, estas enzimas poseen características que las hacen diferentes a las enzimas del metabolismo intermedio.

**a-La actividad** de las enzimas microsomales, está dirigida básicamente a la biotransformación de drogas o fármacos (xenobióticos) y no a sustancias del metabolismo intermedio.

**b-Son de baja especificidad:** pueden biotransformar una gran cantidad de fármacos incluso no similares químicamente, esto es importante, debido a que sería imposible la existencia de una enzima para cada droga (a diferencia de las enzimas del metabolismo intermedio que son sustrato específicas).

**c-Son de baja velocidad de biotransformación**(probablemente por su baja especificidad), a diferencia de las enzimas del metabolismo intermedio como por ejemplo la acetilcolinesterasa que hidroliza la acetilcolina en milisegundos.

**d-Solo actúan o biotransforman fármacos muy liposolubles** que pueden atravesar fácilmente la membrana celular del hepatocito y las membranas del retículo endoplásmico.

**e-Las enzimas microsomales son inducibles** es decir que tienen la capacidad de ser estimuladas en su síntesis por los mismos agentes que sufren la biotransformación. La función principal de estas enzimas es metabolizar fármacos y algunas hormonas, por ejemplo hormonas esteroideas, transformando estas sustancias y/o conjugación en compuestos más polares, menos liposolubles (o más hidrosolubles) es decir metabolitos que tienen menor actividad farmacológica o la han perdido

completamente y que son fácilmente excretados por el riñón.

### \*INDUCCION ENZIMATICA

Es un fenómeno que adquiere importancia en la actualidad por las implicancias terapéuticas que posee. El fenobarbital y el 3-metilcolantrene (3-MC) son típicos inductores enzimáticos. Ambos son inductores de oxidasa de función mixta. La inducción enzimática prolongada va acompañada de una hipertrofia del retículo endoplásmico liso y rugoso del hepatocito que es el sitio de la síntesis enzimática microsomal.

**Inducción tipo fenobarbital:** El fenobarbital es el prototipo de los agentes inductores enzimáticos, induce la síntesis del citocromo P450, que es una oxidasa terminal y la más importante del sistema enzimático microsomal hepático ( $\rho$ =pigmento; 450 = 450 nanómetros en la banda de absorbancia), también induce la síntesis de la citocromo P450 reductasa y del sistema NADPH.

El sistema funciona a través de la activación oxígeno molecular por el citocromo P450 (semejante al transporte de electrones en la cadena respiratoria), para incorporarlo a la droga que se transformará en un metabolito oxidado con pérdida de agua.

En realidad se produce un proceso de óxido-reducción (función mixta), este es el sistema de enzimas que contiene citocromo P450, oxida las moléculas por una variedad de reacciones que incluyen hidroxilaciones aromáticas, N-desmetilaciones, O-desmetilaciones y sulfoxidaciones. Los productos de estas reacciones son más polares y más fácilmente excretados por el riñón.

**Inducción tipo 3-metil-colantrene (3MC):** este hidrocarburo policíclico halogenado (cancerígeno) induce la síntesis del llamado citocromo P448, actualmente denominado citocromo P450-I-A-2, es también inducido por omeprazole (inhibidor de la bomba de hidrogeniones, antiulceroso) y por el DDT. Esta enzima activa menos reacciones de transformación que el citocromo P450 para la biotransformación de xenobióticos, pero no nos detendremos aquí en esos detalles.

El fenómeno de la inducción enzimática eleva la actividad metabolizante de los microsomas

hepáticos, tiene un efecto anabolizante en el hígado (aumenta de peso) por aumento de la síntesis de enzimas microsomales.

La inducción enzimática puede ser:

- a.DIRECTA O AUTOINDUCCION
- b.CRUZADA O HETEROINDUCCION

**AUTOINDUCCION:** se ha observado que algunas drogas administradas crónicamente tienen la propiedad de estimular su propio metabolismo a través del fenómeno de autoinducción enzimática, esta sería una forma de *tolerancia farmacológica* (necesidad de aumentar la dosis para obtener el mismo efecto farmacológico), debido a una más rápida biotransformación por incremento de las enzimas microsomales.

Entre las drogas que estimula su propio metabolismo (autoinducción) encontramos el fenobarbital, clorpromacina, hexobarbital, difenilhidantoína, fenilbutazona, rifampicina, difenhidramina, y muchos otros fármacos.

**HETEROINDUCCION:** La administración continua de una droga puede inducir en los microsomas hepáticos las enzimas capaces de biotransformar otras drogas (inducción enzimática cruzada o hetero-inducción). El efecto farmacológico, la eficacia terapéutica y/o la toxicidad de una droga pueden así modificarse si se administra conjuntamente con otra droga.

Como vimos, cuando se inducen las enzimas que metabolizan una droga, ésta es metabolizada más rápidamente, disminuye la concentración plasmática de la misma y los metabolitos se forman con mayor rapidez.

El fenobarbital es uno de los más potentes inductores enzimáticos, es capaz de inducir su propio metabolismo (autoinducción) y el metabolismo de otras drogas (heteroinducción) con dosis tan pequeñas como 60 mg/día.

Es frecuente en el tratamiento de la epilepsia asociar fenobarbital + fenitoína, el fenobarbital acelera su propia biotransformación y la de fenitoína, disminuyendo a veces peligrosamente el poder antiepiléptico de estas drogas.

También es muy conocida la interacción (fenobarbital + dicumarol), el fenobarbital incrementa tanto el metabolismo del dicumarol (anticoagulante oral) que es necesario aumentar la dosis de este último para obtener un óptimo efecto anticoagulante.

Los barbitúricos (tipo fenobarbital) por el efecto de inducción enzimática disminuyen las acciones psicofarmacológicas de los agentes antidepressivos tricíclicos.

El fenobarbital estimula el metabolismo de la *digitoxina a digoxina*, con disminución de los niveles sanguíneos, de la vida media y de la acción farmacológica, lo cual obliga a aumentar la dosis del glucósido cardíaco digitoxina. Cuando se asocian fenitoína (antiepiléptico) con digitoxina se produce el mismo efecto descrito anteriormente.

Las enzimas microsomales biotransforman numerosas drogas como por ej.: Barbitúricos (fenobarbital, tiopental); Benzodiazepinas (diazepam); AINE (aspirina y análogos), antihistamínicos, tranquilizantes mayores, hipoglucemiantes orales, anticonvulsivantes, alcaloides, hormonas.

Como vimos las oxidasas de función mixta también pueden ser inducidas por rifampicina, carbamacepina, fenitoína, ingestión crónica de alcohol, exposición ocupacional a insecticidas como el DDT, etc.

**INDUCCIÓN ENZIMÁTICA:**

**-DIRECTA O AUTOINDUCCIÓN**

- RIFAMPICINA
- CARBAMACEPINA
- FENOBARBITAL
- FENITOINA
- DIAZEPAM
- CLORPROMACINA

**- CRUZADA O HETEROINDUCCIÓN**

FENOBARBITAL	ANTICONCEPTIVOS
_____	FENITOINA
RIFAMPICINA	BENZODIAZEPINAS
_____	ASPIRINA
CARBAMACEPINA	DIGOXINA
	ETOSUCCIMIDA
	ANTICOAGULANTES

El fenobarbital o cualquier otro inductor enzimático puede disminuir los niveles plasmáticos de muchas drogas, como por ej.: warfarina, digitoxina, quinidina, ketoconazol, metronida-

zol, ciclosporina, dexametasona, prednisona, analgésicos, tranquilizantes. Todas estas interacciones tienen significancia clínica.

Existen considerables "variaciones individuales" en cuanto a la inducción del metabolismo enzimático de drogas. En algunos pacientes el fenobarbital produce una marcada aceleración del metabolismo de otras drogas, mientras que en otros puede haber solo una pequeña inducción.

**INHIBICIÓN ENZIMÁTICA**

Si la forma activa de una droga es aclarada principalmente por biotransformación hepática, la inhibición de su metabolismo por otra droga (inhibición enzimática), lleva a una disminución de su aclaramiento (clearance), prolongación de su vida media (t 1/2) y acumulación de la droga durante el mantenimiento de la administración conjunta. La excesiva acumulación por inhibición del metabolismo puede producir efectos adversos severos.

Existen numerosos ejemplos demostrativos en los cuales algunas drogas pueden disminuir el metabolismo de otras, prolongando los efectos farmacológicos.

La **cimetidina**, agente antiulceroso antagonista de los receptores H2 de la histamina, es un potente inhibidor del sistema enzimático microsomal hepático, es decir que tiene la capacidad de inhibir el metabolismo oxidativo de numerosas drogas por ejemplo: teofilina, warfarina, quinidina, nifedipina, lidocaína, fenitoína, benzodiazepinas, propranolol. Las reacciones adversas pueden ser severas como resultado de la administración conjunta de cimetidina con estas drogas.

Como vimos, la cimetidina es un potente inhibidor enzimático, además reduce el flujo sanguíneo hepático, en cambio ranitidina y famotidina, que son también agentes anti-H2 no producen inhibición enzimática microsomal hepática o alteración del metabolismo de otras drogas apreciable en clínica. Aunque conservan la propiedad de enlentecer el flujo sanguíneo hepático.

La eritromicina (antibiótico macrólido) puede inhibir el metabolismo de numerosas drogas como por ejemplo: ciclosporina (inmunosupresor), warfarina (anticoagulante), carbamacepina (antiepiléptico), triazolam (benzodiazepina) y teofilina (antiasmático).

Se han observado numerosos efectos adversos, algunos muy severos, como consecuencia de estas interacciones.

La biodisponibilidad de estas drogas es alterada de acuerdo a la concentración plasmática, la dosis y la duración de la administración de la eritromicina por ejemplo.

El mecanismo de esta inhibición se debería a que la eritromicina se biotransforma a un metabolito nitroso que es capaz de unirse e inhibir al citocromo P450.

El cloramfenicol, antibiótico útil en salmonelosis y en infecciones severas a haemophilus, también es un potente inhibidor enzimático, lo mismo que el tiamfenicol y la fosfomicina. Estos antibióticos son capaces de inhibir el metabolismo de antiepilépticos como el fenobarbital, primidona, carbamacepina fenitoína, pudiendo producir reacciones adversas como confusión mental, sedación excesiva, trastornos de conducta y del estado de ánimo, debido al aumento de la concentración plasmática de los anticonvulsivantes y debido a la inhibición del metabolismo.

El **cloramfenicol** también puede inhibir el metabolismo del tiopental sódico, agente inductor de la anestesia general, incluso si la última administración del antibiótico ocurrió 24 hs antes, se conserva el efecto inhibidor enzimático, esto podría llevar a una prolongación del tiempo de sueño anestésico incluso llegando a niveles tóxicos peligrosos como depresión respiratoria y cardiovascular. (Malgor L.A.; Valsecia M.; "Interacciones entre drogas de acción hipnótica y agentes antibacterianos", Res. SAFE, Pag.83, 1977 / "Demos-tración in vitro" de la inducción e inhibición enzimáticas producidas por el fenobarbital y el cloramfenicol sobre los efectos del tiopental", Res. SAFE, pag.19, 1979)

La **ciclosporina** (inmunosupresor) puede inhibir también el metabolismo de otras drogas como por ejemplo el de lovastatina, se observaron efectos tóxicos de lovastatina en pacientes con trasplantes cardíacos que recibieron ciclosporina y lovastatina conjuntamente.

El **disulfiram** (antabús) es un disuasivo alcohólico. Este agente altera profundamente el metabolismo del etanol. Su mecanismo de acción: inhibidor enzimático que provoca un bloqueo en la biotransformación del etanol.

Cuando se ingiere etanol al pasar por el hígado sufre oxidación por la enzima **alcohol deshidrogenasa** y se produce **acetaldehído**. Este metabolito es inmediatamente oxidado por la enzima **aldehído deshidrogenasa** a **ácido acético** que se elimina sin inconvenientes del organismo.

se oxida a:	inhibido por disulfiram	
ETANOL----->ACETALDEHIDO----->A. ACÉTICO		
CH3CH2OH	CH2CHO	CH3COOH
(alcohol deshidrogenasa)	(aldehído deshidrogenasa)	

Cuando se administra disulfiram, éste inhibe la enzima **aldehído deshidrogenasa** y se acumula **acetaldehído** en sangre, llegando a niveles tóxicos capaces de producir los siguientes síntomas y signos conocidos como efecto **ANTABUS**: si el paciente recibe disulfiram y luego ingiere alcohol, a los 5-10 minutos comienza a sentir rubor y calor en la cara y extremidades y una intensa cefalea pulsátil, vasodilatación general, luego aparecen dificultades respiratorias, temblor, náuseas, vómitos intensos, dolor precordial, vértigo, debilidad, intensa hipotensión arterial que puede llegar al shock. Estos efectos pueden durar 30 minutos hasta varias horas, luego de las cuales el paciente queda exhausto varias horas hasta volver a la normalidad. A veces la prueba puede ser muy grave, pudiendo ocurrir arritmias cardíacas, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva aguda o incluso la muerte.

En otros países (EUROPA) es frecuente el uso de disulfiram para el tratamiento del alcoholismo crónico. El enfermo es claramente alertado acerca de los intensos efectos tóxicos que sufrirá si ingiere alcohol. Además recibe intenso apoyo psicoterapéutico. El disulfiram que ingiere el paciente le sirve como disuasivo alcohólico, en caso de intentar ingerir alcohol.

Los **INHIBIDORES DE LA MONOAMINO-OXIDASA (MAO)** son un grupo de agentes útiles en el tratamiento de la depresión psíquica, son inhibidores de la enzima MAO que interviene en la desaminación oxidativa de las aminas biógenas (dopamina, noradrenalina, 5-hidroxitriptamina), de este modo estas aminas aumentan su concentración, sobre todo intracelularmente. Si se administran conjuntamente un agente IMAO con otros agentes simpaticomiméticos o que provoquen libera-

ción endógena de catecolaminas como las anfetaminas o se ingieren quesos tipo gruyere o camembert que contienen alta concentración de tiramina, se puede producir una crisis hipertensiva severa (síndrome del queso), capaz de provocar una hemorragia cerebral..

Los IMAO inhiben también otras aminooxidasas, interfiriendo de este modo con la biotransformación de otras drogas, potenciando sus efectos. Esto puede ocurrir con las acciones depresoras sobre el SNC que poseen los barbitúricos, hipnoanalgésicos opioides como la meperidina, etanol, antiparkinsonianos, antidepresivos tricíclicos como imipramina o amitriptilina, con los cuales nunca deben combinarse.

El **ácido valproico**, es un antiepiléptico de primera elección en el petit mal o crisis de ausencia, este agente es también un inhibidor enzimático que puede interactuar con otras drogas dificultando su biotransformación, como por ejemplo fenobarbital, fenitoína o clonazepam, este efecto puede ser beneficioso en terapéutica anticonvulsivante ya que podría retardar la aparición de tolerancia por parte de estos últimos agentes que son inductores de su propio metabolismo.

**INTERACCIONES A NIVEL DE LOS MECANISMOS DE LA EXCRECIÓN** (clearance renal): La excreción de los fármacos ocurre principalmente a nivel renal, pudiendo ocurrir interacciones farmacológicas en este sitio también.

**a-Interacciones en los mecanismos de reabsorción tubular. Modificación del pH urinario:** El grado de ionización de muchos fármacos depende del pH del medio en que se encuentran. Solo se reabsorben las formas **NO** ionizadas de las drogas, es por ello que el pH de la orina a nivel tubular es importante para la excreción de muchas drogas.

La alcalinización de la orina favorece la eliminación de las drogas ácidas como la aspirina, sulfonamidas y barbitúricos. Esta interacción se vuelve útil en terapéutica, cuando existe una intoxicación aguda con aspirina o barbitúricos se alcaliniza la orina con bicarbonato de sodio y de este modo se favorece la excreción del agente intoxicante. Si la intoxicación es con bases débiles (morfina, cocaína, anfetaminas o quinidina, etc.) la acidificación de la orina con cloruro de amonio favorece la eliminación.

**b-Interacciones a nivel de la secreción tubular.** En los túbulos renales existen mecanismos de transporte que facilitan la secreción de drogas ácidas o básicas, siendo éste el mecanismo usual para la eliminación de drogas. Las interacciones se producen a este nivel generalmente por competición con el mecanismo de transporte activo que facilita la secreción de fármacos.

Existen algunas drogas que pueden interferir con la secreción tubular de otras drogas. Por ejemplo el **PROBENECID** es un agente que inhibe el transporte tubular de ácidos orgánicos. Fue descubierto por Bayer y col., quienes trataban de hallar una droga que retrasara la eliminación de la penicilina para prolongar su corta vida media. La penicilina y otros ácidos orgánicos que se excretan por secreción tubular principalmente, se ven inhibidos en este mecanismo y permanecen más tiempo en plasma. Actualmente se utiliza este mecanismo de interacción de Probenecid con Azidotimidina (AZT), para prolongar la vida media de este agente antiretroviral y los intervalos entre las dosis en el tratamiento del SIDA.

Los salicilatos (aspirina), la fenilbutazona y el probenecid inhiben competitivamente el mecanismo de transporte a nivel tubular (sistema de secreción). Por ejemplo la aspirina, disminuye el clearance renal del metotrexato (antineoplásico) pudiendo llegar este último agente a niveles tóxicos y producir mayores efectos depresores a nivel de médula ósea. Los analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los diuréticos tiazídicos por el mismo mecanismo pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio.

La **cimetidina** inhibe el sistema de secreción tubular impidiendo el clearance de cocaína y de su metabolito activo la N-acetilprocainamida (antiarrítmico).

## INTERACCIONES FARMACODINAMICAS

**A-Interacciones a nivel del receptor farmacológico:** A nivel del receptor dos o más drogas pueden actuar como agonistas o como antagonistas.

Se denomina **agonista** a aquella droga que posee afinidad y eficacia en su interacción con el receptor. **Antagonista** es la droga que posee afinidad pero carece de eficacia o actividad intrínseca en su interacción con el receptor, es



decir que son drogas antagonistas aquellas que unidas al receptor, lo ocupan, lo bloquean, sin desencadenar ningún efecto. Este tipo de antagonismo se llama farmacológico o competitivo, por ejemplo: el diazepam es agonista del receptor BZ, el flumazenil es el antagonista del mismo receptor.

Acetilcolina (agonista del receptor muscarínico) Atropina (antagonista del mismo receptor) Morfina, fentanilo, meperidina (agonistas opioides), Naloxona, naltrexona (antagonistas opioides).

Las interacciones a nivel del receptor farmacológico constituyen la base de la utilización terapéutica de numerosas drogas.

### **B-Interacciones de efectos farmacológicos:**

Este tipo de interacción ocurre cuando dos o más fármacos actuando por diferentes mecanismos y tal vez sobre diversos receptores producen efectos que pueden sumarse o antagonizarse entre sí.

Los agentes AINEs como indometacina, piroxicam, ibuprofeno (pero no el sulindac) disminuyen el efecto diurético de la furosemida (diurético de alta eficacia) y antagonizan o declinan el efecto antihipertensivo de bloqueadores beta adrenérgicos, tiazidas, inhibidores de convertasa de angiotensina y otras drogas por inhibir la síntesis de prostaglandinas renales. La elevación de la presión puede ser leve o severa en paciente hipertensos cuando se administran conjuntamente los AINEs con estos antihipertensivos.

Los ansiolíticos benzodiazepínicos como el diazepam, se potencian con otros depresores del SNC que actúan a través de otros mecanismos u otros receptores como son los opioides, tranquilizantes mayores, antidepressivos, etanol, antihistamínicos, etc.

En otros casos se pueden ver potenciados los efectos tóxicos de algunas drogas al ser administradas conjuntamente o pueden aparecer efectos imprevistos. Una interacción peligrosa es la que producen los diuréticos tiazídicos (pérdida de potasio) y la aparición de toxicidad por los digitálicos.

En otros casos la administración de furosemida (diurético de alta eficacia) junto con gentamicina (antibiótico aminoglucósido) aumenta el riesgo de nefrotoxicidad de ambos agentes.

También la administración de aminoglucósidos junto con bloqueadores neuromusculares pue-

de hacer evidente el efecto bloqueante neuromuscular que poseen los aminoglucósidos produciéndose sinergismo, pudiendo ser riesgoso en postoperatorios debido a la aparición de apneas.

Muchas veces las interacciones farmacodinámicas también son benéficas para el paciente y son útiles en terapéutica. Por ejemplo, en la medicación antihipertensiva son muy frecuentes las asociaciones de fármacos que actuando por mecanismos completamente diferentes conducen a la obtención del mismo efecto (interacciones beneficiosas) Se pueden asociar diuréticos tiazídicos + betabloqueantes; o sino bloqueadores  $\alpha_1$  adrenérgicos como el prazosin + un musculotrópico como el diazóxido, en este caso se observa sinergismo de suma o aditivo.

En las crisis severas de anafilaxia donde existe gran liberación de histamina (mediando sus efectos a través de receptores H1 y H2), prostaglandinas, leucotrienes, lipoxenos, MIF, y otros factores que son capaces de producir vasodilatación, hipotensión y broncoconstricción severa, se utiliza la adrenalina que por otro mecanismo produce vasoconstricción (receptores alfa adrenérgicos) y broncodilatación (receptores beta adrenérgicos). Este tipo de antagonismo se llama fisiológico porque los fármacos actúan sobre receptores diferentes y por distintos mecanismos.

**EN CONCLUSIÓN:** podemos decir que existe un número infinito de interacciones farmacológicas y que las mismas constituyen uno de los problemas de la terapéutica. Todo esto se ve potenciado con el empleo de la polifarmacia o con la automedicación del paciente.

Existen tantas interacciones medicamentosas que resultaría imposible describirlas todas, además la mayoría carece de importancia clínica. Para el médico, son importantes las que modifican la eficacia y/o la toxicidad del tratamiento, por ello se insistió en determinados grupos de drogas: HIPOGLUCEMIANTES, ANTICOAGULANTES, DIGITALICOS, AMINOGLUCOSIDOS, que pueden sufrir frecuentes interacciones y a menudo peligrosas.

El médico tampoco debe olvidarse de las interacciones beneficiosas donde se aumenta la actividad terapéutica o se disminuye la toxicidad de las drogas, las cuales son interacciones buscadas o proyectadas.

## INTERACCIONES

### Referencias Bibliográficas:

Alvarez, A:P;; Fischbein,A.; Anderson, K.; Kappas,A.

Alterations in drug metabolism in workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Cl.Pharm.and Ther.*Vol 22,Nº 2,140-46, 1977

Malgor, L. A., Valsecia M. E., Blanc C. Interacciones de drogas hipnóticas y agentes antibacterianos. *Res. Soc. Arg. de Farmacología Experimental.* Pag.83, 1977

Malgor L.; Valsecia M. Demostración "in vitro" de la inducción e inhibición enzimáticas producidas por el Fenobarbital y Cloramfenicol sobre los efectos del hexobarbital. *Re. SAFE* pag.19, 1979

Diaz,D.; Fabre,I.; Daujat,M.; Saint Aubert,B.; Bories P.; Michel H.; Maurel P. Omeprazole is an aryl hydrocarbon-like inducer of human hepatic cytochrome P450. *Gastroenterology*, 1990,99:737-747.

Guenguerich, Peter. Characterization of human microsomal cytochrome P450 enzymes. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1989, 29 : 241-64.

Nebert Daniel; Gonzalez, Frank. P450 genes, structure, evolution and regulation. *Ann. Rev. Biochem.* 1987 56:945-93

Lu,A.; West,S.; Multiplicity of mammalian microsomal cytochromes. *Pharmacological Reviews.* Vol 31, Nº 4 277-291, 1980.

Park, Kitterinham. Las reacciones adversas y el metabolismo de los medicamentos. *Adverse drug reaction Bulletin.* Nº 22, Feb. 1987.

Geoffrey Farral, Murray,M. Human cytochrome P450. Isoforms. Their genetic heterogeneity and induction by omeprazole. *Gastroenterology.* 1990, 99:885-889.

Fabré. *Terapéutica Médica.*1984.

Litter Manuel. *Farmacología experimental y clínica.* 7 edic. 1986.

Velazquez. *Farmacología.* 16 edic. 1992.

Goodman y Gilman. *Las bases Farmacológicas de la terapéutica.* 8ª edición.1990.

Harrison.Principios de Medicina Interna. 11ª edición.1987.

## FARMACOMETRÍA

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

-Klaasen Curtis D. "Principios de Toxicología", en Goodman y Gilman, Ed.Médica Panamericana, 8ª edición, 1991.

-Ross Elliott "Farmacodinamia: Mecanismo de acción de los fármacos y relación entre su concentración y efecto". en Goodman y Gilman, Ed.Médica Panamericana, 8ª edición, 1991.

-Nies Alan "Principios de Terapéutica" . en Goodman y Gilman, Ed.Médica Panamericana, 8ª edición, 1991.

---

## 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:  $4.6 \pm 1.0$   
grupo control:  $1.2 \pm 0.5$

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:

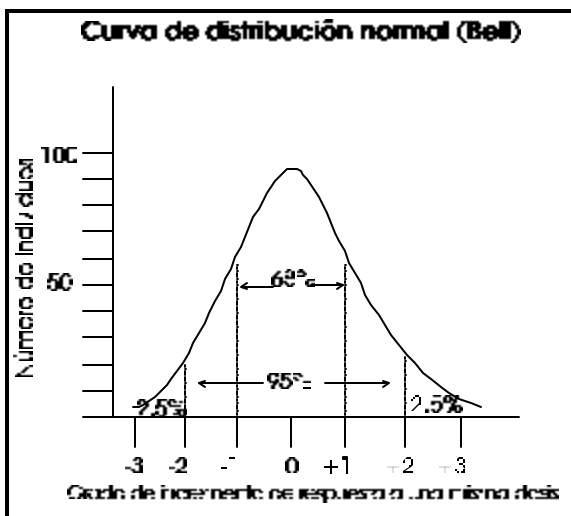
$$SD = \sqrt{\frac{\sum D^2}{n-1}}$$

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 D<sup>2</sup>: 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 X<sup>2</sup> o el de Wilconson que se aplican

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

### CARACTERIZACION DE LOS EFECTOS DE LAS DROGAS

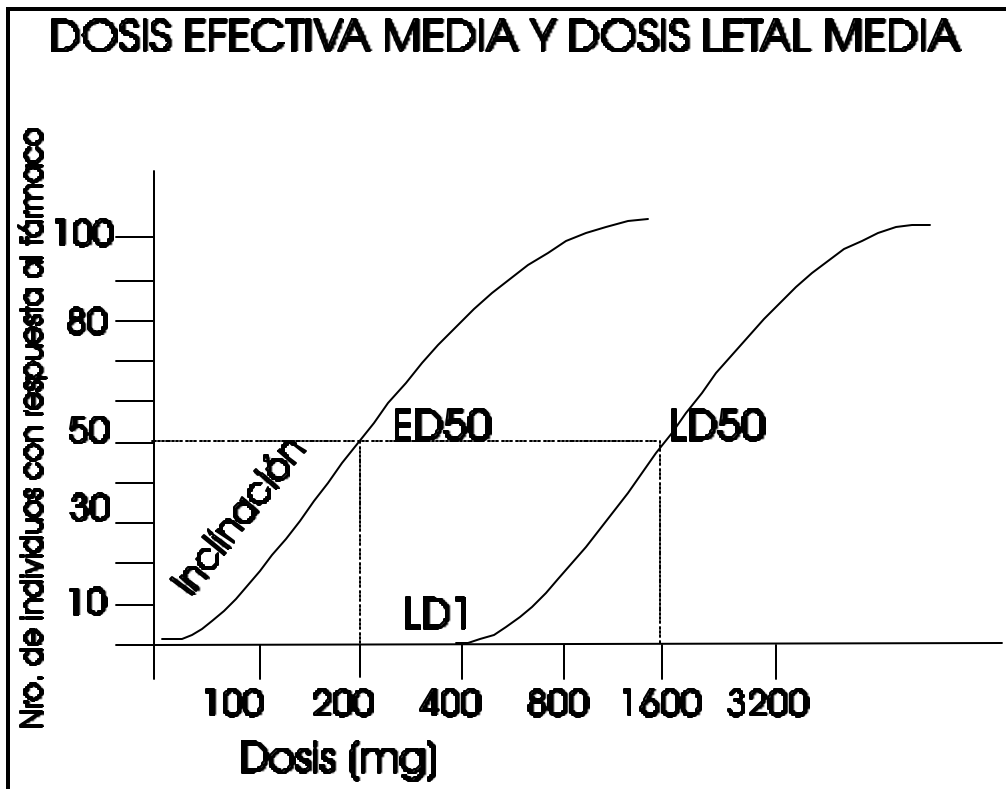
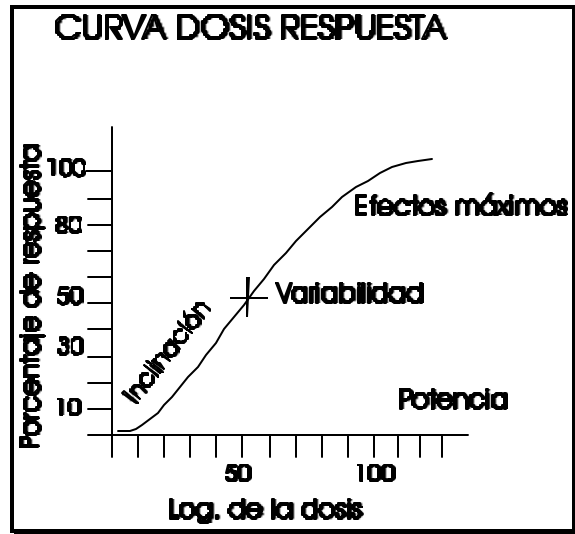
**CURVA DE DISTRIBUCION NORMAL** (Curva de Bell): La curva de distribución normal grafica lo que ocurre cuando se administra una droga a una población o aun grupo grande de individuos y se mide el efecto farmacológico en cada uno de ellos. Los diferentes individuos pueden responder con una diferente 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 (LD<sub>50</sub>). DOSIS EFECTIVA MEDIA (ED<sub>50</sub>) E ÍNDICE TERAPEUTICO (IT)**

La toxicidad de una droga puede medirse con el conocimiento de la dosis letal 50 (LD<sub>50</sub>), que es la dosis capaz de provocar la muerte del 50% de los animales de laboratorio. La dosis efectiva 50 (ED<sub>50</sub>) 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 LD<sub>50</sub> y la ED<sub>50</sub>. 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 (LD<sub>1</sub>) y la dosis que es capaz de provocar un 99% de los efectos deseados (ED<sub>99</sub>). La seguridad

será mayor cuando la ED<sub>99</sub> de los pacientes esté más alejada de la LD<sub>1</sub>.

#### **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 extrasistolias, 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  $\mu\text{g}$ , 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 antiandrogénicos 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 sulfhidrilos de estos agentes, transformandolos 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**

## FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

### -INTRODUCCIÓN. CONCEPTOS GENERALES

**-TRANSMISIÓN NEUROHUMORAL EN EL SNA: Síntesis y liberación de neurotransmisores. Transmisión ganglionar. Interacciones con los receptores postsinápticos. Receptores nicotínicos, subtipos. Biotransformación de los neurotransmisores.**

**-TRANSMISIÓN NEUROEFECTORA EN EL SISTEMA PARASIMPÁTICO. UBICACIÓN DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS Y NICOTÍNICOS Y RESPUESTA DE LOS ÓRGANOS EFECTORES A SU ESTIMULACIÓN. RECEPTORES MUSCARÍNICOS SELECTIVOS.**

Malgor - Valsecia

---

### CONCEPTOS GENERALES

El sistema nervioso puede ser dividido esquemáticamente en dos grandes componentes: El Sistema Nervioso Central (**SNC**) y el Sistema Nervioso Periférico (**SNP**). El SNC incluye las estructuras nerviosas del cerebro y de la médula espinal, situadas dentro del cráneo y del conducto raquídeo respectivamente y el SNP a todos los axones aferentes y eferentes del SNC y a las neuronas localizadas por fuera de esas estructuras centrales. El SNP puede a su vez, ser dividido en dos grandes secciones: **El sistema nervioso somático (SNS)**, voluntario, que inerva exclusivamente al músculo esquelético y cuyos axones emergen del SNC y siguen sin interrupción hasta hacer sinapsis en las uniones neuromusculares; y el **Sistema nervioso autónomo (SNA)**, cuyos axones luego de abandonar el sistema nervioso central hacen sinapsis en neuronas periféricas, formando los ganglios autónomos. Los axones de estas neuronas ganglionares, inervan a su vez a las células efectoras, constituyendo las uniones neuroefectoras.

El SNP conduce impulsos nerviosos aferentes y eferentes de importancia capital para el desarrollo y mantenimiento de funciones orgánicas generales de comunicación, integración y respuesta apropiada. Las fibras aferentes al SNC conducen información iniciada en receptores sensoriales y orgánicos, por ejemplo receptores para la luz, tacto, dolor, presión, olfato, gusto, temperatura, sonido, presión de los

vasos sanguíneos (barorreceptores), receptores de distensión de vísceras, receptores sensibles a cambios químicos (quimiorreceptores), del valor de CO<sub>2</sub> sanguíneo o del pH, etc. hacia las estructuras correspondientes del SNC. De esa manera el SNC recibe constantemente un número enorme de estímulos-información desde la periferia y desde órganos internos.

Esos estímulos son analizados, integrados, frecuentemente almacenados como información codificada, interconectados en distintas regiones nerviosas, para producir finalmente una respuesta apropiada que es dirigida por vías eferentes del SNS voluntario y del SNA involuntario, hacia los órganos efectoras correspondientes. El SNC actúa coordinando numerosas funciones orgánicas, determina directamente el funcionamiento de órganos y sistemas indispensables para la vida, y tiene a su cargo a través de estas funciones y otras más específicas los atributos esenciales del ser humano como el conocimiento, las emociones, el pensamiento, la conducta, memoria y aprendizaje, etc.

### NEUROTRANSMISORES

Se estima que en el SNC existen aproximadamente 10 mil millones de neuronas, que se comunican entre sí y con las células efectoras, mediante la liberación de agentes químicos conocidos como neurotransmisores. La presencia de estos neurotransmisores, el conocimiento de su estructura química, del proceso

de su síntesis neuronal y de su mecanismo de acción a nivel molecular, la presencia de receptores específicos y de los sistemas enzi-

<b>NEUROTRANSMISORES</b>	
<b>A. Aminoácidos biogénicos:</b>	
	Adrenalina
	Noradrenalina
	Dopamina
	5-Hidroxitriptamina
	Acetilcolina
	Histamina
<b>B. Aminoácidos</b>	
	GABA
	Glicina
	A. Glutámico
	A. Aspártico
<b>C. Nucleótidos</b>	
	Adenosina
	ATP
<b>D. Polipéptidos</b>	
	Encefalinas
	Endorfina
	Dinorfina
	Bradiquininas
	CCK
	Sustancia P
	Sustancia K
	VIP
	Somatostatina
	Secretina

máticos que intervienen en la biotransformación y excreción de los neurotransmisores, ha producido en los últimos años un avance científico espectacular en la Farmacología y la terapéutica de numerosas patologías relacionadas con las funciones que cumplen dichos agentes.

Los neurotransmisores y moduladores de la actividad del SN, tanto central como periférico, son numerosos, de naturaleza química variada y con seguridad no fueron aún totalmente individualizados. Pueden ser **aminas biogénicas** como la acetilcolina, noradrenalina, adrenalina, dopamina, 5-hidroxitriptamina o serotonina, histamina. O **aminoácidos** como el ácido gamma amino butírico (GABA), o la glicina (de actividad inhibitoria en membranas neuronales postsinápticas), aspartato, glutamato, que son neurotransmisores de actividad excitatoria o **polipéptidos** como la sustancia P y las encefalinas y endorfinas.

La neurotransmisión química de los impulsos nerviosos, constituye así un mecanismo fundamental en la fisiología del SN en general, y determina la posibilidad de interactuar mediante el uso de numerosas drogas a distintos niveles, con los neurotransmisores para modifi-

car las funciones y desarrollar efectos. La interacción puede ocurrir a nivel de los procesos de síntesis, a través de las acciones moleculares del neurotransmisor con su receptor, o alterando su biotransformación. Las acciones químicas se desencadenan a raíz de la modificaciones inducidas, constituyendo la base de la farmacología actual del SN y determina la necesidad de su conocimiento por parte del profesional médico para la aplicación de una terapéutica científica y racional.

En esta circunstancia se estudia principalmente la farmacología (parcialmente la fisiología y bioquímica) del SNP. Dentro de este sistema, el SNS voluntario dirige la actividad del músculo estriado y por lo tanto el interés del médico estará orientado a la Farmacología de la Unión Neuromuscular, a través del análisis de las drogas o agentes bloqueadores neuromusculares, o al estudio de estimulantes de la neurotransmisión, agentes útiles en algunas enfermedades de la unión neuromuscular como la miastenia gravis.

El SNA, tiene marcadas diferencias con el SN voluntario, su complejidad determina que todos los órganos y sistemas orgánicos, están bajo su influencia y por lo tanto su campo de acción es amplísimo, las principales diferencias entre ambos sistemas puede apreciarse en la tabla 1:

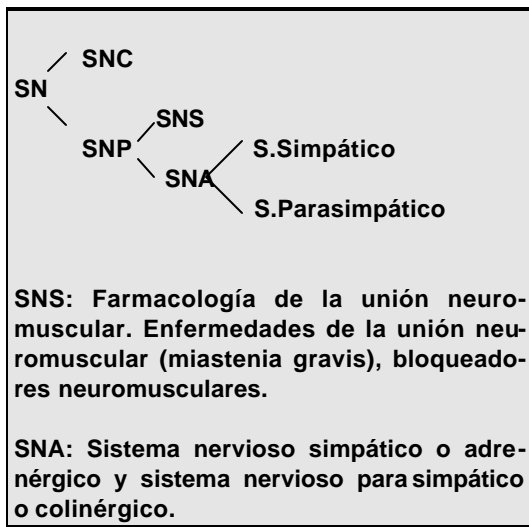
EFFECTORES	AUTÓNOMO	SOMÁTICO
	Todos los órganos y sistemas orgánicos, menos músculo esquelético	Exclusivamente músculo esquelético
SINAPSIS DISTALES	Ocurren en el ganglio autónomo	Ocurren dentro del SNC
PLEXOS PERIFÉRICOS	Forma plexos periféricos	Nunca forma plexos
MIELINA	Los axones postganglionares son amielínicos	Los nervios motores son mielínicos.
SECCIÓN DE UN NERVIO	No origina la cesación total de actividad del órgano efector (músculo liso o glándula)	Origina parálisis del músculo inervado

**TABLA 1:** Diferencias estructurales entre SNS y SNA

El estudio de la farmacología será dividido en dos grandes capítulos: a- Farmacología del sistema nervioso autónomo y b) Farmacología del sistema nervioso somático.

## FARMACOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El sistema nervioso autónomo regula o modula importantes funciones orgánicas, esenciales para el desarrollo de una vida normal. Por ejemplo, desarrolla influencias trascendentes en funciones tales como: La respiración, el funcionamiento vascular y cardíaco, las secreciones de glándulas endocrinas y exocrinas, la actividad de los músculos lisos, el metabolismo intermedio, la temperatura corporal, etc.



Las funciones del SNA por lo tanto son muy amplias, su farmacología es sumamente rica y sus aplicaciones terapéuticas son numerosas. Un concepto claro de la anatomía, bioquímica y fisiología del SNA es indispensable para un estudio racional de las drogas autonómicas por lo que se desarrollarán breves nociones a continuación.

### CONSIDERACIONES ANATOMICAS

Existen dos grandes divisiones en el SNA: el **Sistema Simpático o Adrenérgico**, toracolumbar, por su ubicación anatómica y el **Sistema Parasimpático o Colinérgico**, craneosacral, por su origen. La primera neurona autónoma tiene su origen en el SNC y sus axones abandonan el mismo formando las llamadas **fibras preganglionares**, hacen sinapsis con otras neuronas, ya fuera del SNC y forman así los **ganglios autónomos**. Los axones de estas neuronas ganglionares constituyen así las fibras **postganglionares** que terminan

haciendo sinapsis con las células **efectoras** (unión neuroefectora). En general las fibras preganglionares son mielínicas y las postganglionares son amielínicas, aunque existen algunas excepciones. Ambas divisiones del SNA, SIMPÁTICO Y PARASIMPÁTICO, son diferentes en sus características anatómicas, en sus funciones y en los neurotransmisores liberados en las uniones neuroefectoras. Sin embargo no deben ser considerados sistemas antagónicos, sino complementarios en el desarrollo de las funciones de numerosos órganos o sistemas. Por ejemplo la luz pupilar se regula merced a la acción del simpático, que produce midriasis por constricción del músculo radial y del parasimpático que produce miosis, por contracción del músculo circular. Ambos sistemas funcionan coordinada y automáticamente para una correcta función ocular.

### DIVISION SIMPÁTICA O ADRENERGICA

Las neuronas preganglionares del sistema simpático se encuentran en la columna intermedio lateral de la médula espinal. Se calculan aproximadamente 150.000 a 200.000 neuronas en el hombre, estas neuronas están a su vez inervadas por axones descendentes que transcurren entre los fascículos anterolaterales de la médula y que se originan en el hipotálamo, núcleos del bulbo y otros núcleos centrales. Las fibras preganglionares salen por las raíces anteriores de la médula y hacen sinapsis con neuronas que forman ganglios simpáticos. Las salidas simpáticas se extienden desde el octavo segmento cervical al 2° o 3° segmento lumbar. Estos axones preganglionares corren por un corto trecho con los nervios raquídeos mixtos y en seguida se separan formando los ramos comunicantes blancos, mielínicos que van a los ganglios simpáticos. Muchos axones hacen allí sinapsis, pero otros, pasan por el ganglio sin hacerla para formar la cadena paravertebral simpática. Las neuronas ganglionares dan origen a los axones amielínicos postganglionares que forman los ramos comunicantes grises que se dirigen a las células efectoras. Otros axones postganglionares transcurren también en la cadena paravertebral hacia arriba o hacia abajo de su origen, antes de hacer sinapsis con otras neuronas ganglionares.

Los ganglios simpáticos pueden ser divididos en los siguientes grupos

**a-Ganglios vertebrales o paravertebrales** son 22 pares dispuestos a ambos lados de la

columna vertebral interconectados entre sí por la cadena simpática vertebral.

b- **Ganglios prevertebrales** que se encuentran en abdomen y pelvis, cerca de la superficie anterior de la columna vertebral y que son los ganglios celiaco (solar), ganglio cervical superior e inferior, mesentérico inferior y aórtico renal.

c- **Ganglios terminales:** Escasos en número y generalmente localizados cerca de los órganos que inervan, principalmente la vejiga y el recto. Existen también ganglios intermediarios variables en número y localización.

Los axones postganglionares hacen las uniones neuroefectoras en órganos del tórax, abdomen, cabeza, cuello, pelvis y miembros. La médula suprarrenal es embriológica anatómica y funcionalmente homóloga a un ganglio simpático.

#### **DIVISION PARASIMPATICA COLINÉRGICA O**

Esta división tiene su origen principalmente en el cerebro medio o mesencéfalo, la médula oblongata y la porción sacra de la médula espinal, por lo que el sistema parasimpático es craneosacral por su origen.

La salida mesencefálica origina el III par craneal o motor ocular común y la salida bulbar o de la médula oblongata origina los pares craneales VII o facial, IX o glossofaríngeo, y X o neumogástrico o vago.

Los axones preganglionares del motor ocular común nacen en los cuerpos celulares del núcleo de Edinger-Westphal y hacen sinapsis en el ganglio ciliar de la órbita. Las fibras postganglionares inervan el músculo circular de la pupila y el músculo ciliar.

Las neuronas del núcleo salival superior dan origen al VII par o facial cuyos axones forman la cuerda del tímpano que hacen sinapsis en ganglios de las glándulas submaxilares y sublinguales y el nervio petroso superficial mayor que contribuye a la sinapsis del ganglio esfenopalatino. Los axones preganglionares del IX par o glossofaríngeo se originan en el núcleo salival inferior y hacen sinapsis en el ganglio ótico. Las fibras postganglionares de los nervios facial y glossofaríngeos llevan las influencias parasimpáticas a glándulas salivales, lacrimales, mucosas de la nariz y faringe y vasos sanguíneos de las estructuras mencionadas del cráneo.

El núcleo vagal motor dorsal del piso del cuarto ventrículo contiene las neuronas preganglionares del X par o nervio vago o neumogástrico. Las fibras o axones preganglionares tienen un gran recorrido y hacen usualmente sinapsis en ganglios que se encuentran en contacto directo con células efectoras a inervar. Así por ejemplo en el corazón las neuronas postganglionares vagales están cerca del nódulo sinusal y aurículo ventricular, en el pulmón en las proximidades del hilio pulmonar, etc. El nervio vago lleva la inervación parasimpática a los órganos del cuello, tronco y abdomen.

Finalmente la sustancia gris lateral de los segmentos sacrales 2°, 3° y 4° de la médula espinal y las neuronas que asientan en ella, dan origen a las fibras preganglionares parasimpáticas de los nervios pélvicos, hacen sinapsis en ganglios yacentes en la vecindad de la vejiga, recto, órganos sexuales, estructuras pelvianas, de los vasos sanguíneos de los miembros inferiores, etc. Los axones postganglionares llevan las influencias parasimpáticas a los órganos mencionados.

#### **TRANSMISIÓN NEURONAL**

##### **1. ETAPAS DE LA TRANSMISIÓN NEURONAL EN EL SNA:**

- I. Conducción axonal
- II. Síntesis, almacenamiento y liberación del neurotransmisor en la terminal presináptica.
- III. Interacción del neurotransmisor con el receptor postsináptico.
- IV. Iniciación de la actividad y una conducción axonal postsináptica.
- V. Destrucción del neurotransmisor en la unión neuroefectora.
- VI. Síntesis, almacenamiento y liberación del neurotransmisor en la unión neuroefectora.
- VII. Receptores colinérgicos
- VIII. Receptores adrenérgicos.

**I. CONDUCCIÓN AXONAL:** La conducción de los impulsos electroquímicos a través de las fibras nerviosas se lleva a cabo a través de la llamada "TEORÍA DE MEMBRANA DE LA CONDUCCIÓN AXONAL NERVIOSA". Según esta teoría, la conducción nerviosa se realiza a través de la diferencia en la permeabilidad de la membrana de la célula nerviosa para las iones sodio y potasio.

En reposo el interior del axón es electronegativo con respecto al exterior, creándose así un potencial de membrana estimado en -70 mv (milivoltios), llamado también potencial de reposo. Este potencial es mantenido por la bomba de sodio mediante la cual el sodio es bombeado al exterior axonal desde el axoplasma de tal manera que la concentración de sodio es 10 a 14 veces mayor en el exterior axonal que en el interior. La concentración de potasio es sin embargo mayor en el interior, unas 35-40 veces más que en el exterior. Esta situación se mantiene por la bomba de sodio con gasto de energía proveniente del ATP y la activación de la ATPasa por el sodio en el interior y por el K en el exterior axonal.

La estimulación nerviosa produce un brusco y temporario incremento de la permeabilidad para el sodio, que ingresa rápidamente al axoplasma por apertura de canales específicos invirtiendo la electronegatividad interna con una tendencia a la electropositividad.

Dicha inversión provoca la pérdida del estado polarizado, es decir se produce despolarización. El neurotransmisor acetilcolina cuando se libera se une al receptor colinérgico formando un complejo neurotransmisor-receptor y a través de dicho mecanismo produce la apertura de canales de Na-K operados químicamente. La apertura de canales de sodio permite la entrada de sodio y salida de potasio y comienza a descender la electronegatividad de -70 mv en el espacio intracelular. Cuando se arriba a -65 aproximadamente se abren canales de Na y K operados por cambios de voltaje. Estos canales son muy numerosos y están ubicados en el axón, al comienzo, causando una despolarización prolongada e intensa.

La despolarización en un sitio de la membrana origina el mismo proceso en el sitio inmediato vecino que nuevamente aumenta bruscamente la permeabilidad al Na, se invierten las cargas eléctricas del interior y exterior y así se inicia una onda de despolarización que se propaga, es el llamado impulso nervioso.

Existe un umbral de estimulación llamado **potencial de acción**, por debajo del cual los cambios de permeabilidad no ocurren. Alcanzando dicho umbral el potencial de acción se propaga. Asimismo existe un **período refractario** de 0.5 a 2.5 mseg (milisegundos) de duración, durante el cual la fibra nerviosa está transmitiendo el impulso nervioso y es inexcitable. Dicho tiempo se utiliza en el proceso de **repolarización**. En este proceso el ingreso

de sodio se detiene y la membrana recupera su impermeabilidad para este ion. El potasio sin embargo continua su difusión a través de los poros recuperando la electronegatividad.

En las fibras mielinizadas, con nódulos de Ranvier cada mm aproximadamente, la conducción es saltatoria, haciéndose a través de dichos nódulos.

**La tetrodotoxina** es una toxina producida por un escorpión y por el pez Orbe, produce un bloqueo de la conducción axonal impidiendo el incremento de la permeabilidad axonal al sodio, bloquea y ocupa los canales de sodio operados por voltaje.

**La saxitoxina**, producida por algunos moluscos y mariscos, tiene un efecto similar bloqueando el proceso de despolarización.

En cambio, **la batrachotoxina**, alcaloide esteroideo producido por una rana sudamericana, produce una despolarización persistente, lo que induce una parálisis en la conducción axonal por aumento selectivo de la permeabilidad de la membrana al sodio.

## BLOQUEAN LA CONDUCCIÓN AXONAL

TETRADOTOXINA (de escorpión, y pez Orbe) y SAXITOXINA (de moluscos): bloquean canales de sodio operados por voltaje y por lo tanto el potencial de acción propagado.

BATRACHOTOXINA: (rana Sudamericana) produce despolarización axonal persistente.

## INTERFIEREN CON LA CAPTACIÓN COLÍNICA

HEMICOLINIO (HC-3) : Bloquea la captación colínica ocupando su mecanismo de transporte activo, poco a poco produce la depleción de acetilcolina.

TRITILCOLINA ( y ésteres del ácido trimetoxibenzoico): Inhiben el transporte activo por el mismo mecanismo. Además bloquean los receptores nicotínicos. Puede formarse un falso neurotransmisor con tritilcolina.

## INTERFIEREN CON LA LIBERACIÓN DE ACETILCOLINA

TOXINA BOTULÍNICA: Impide la liberación de acetilcolina por bloqueo de la exocitosis.

BUNGAROTOXINA: (de una serpiente de Taiwan): y  $\alpha$  LATROTOXINA (de la araña viuda negra): producen fusión y movilización de vesículas sinápticas y liberación masiva de acetilcolina. Depleción de acetilcolina.

## II. SÍNTESIS Y LIBERACIÓN DEL NEUROTRANSMISOR

Las fibras axonales pre-ganglionares en ambos sistemas, simpático y parasimpático, secretan como agente neurotransmisor la acetilcolina a nivel preganglionar. La neurotransmisión sináptica es un proceso mediante el cual el impulso nervioso es enviado a través del espacio intersináptico hasta la membrana neuronal de la neurona postsináptica por la acción de un neurotransmisor. En este caso el proceso significa esencialmente una transmisión química, en lugar de conducción eléctrica.

El neurotransmisor acetilcolina se sintetiza en la terminal axonal y se deposita en vesículas sinápticas.

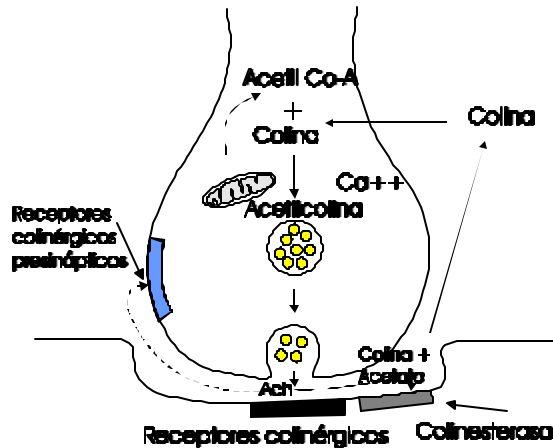
**Síntesis de la acetilcolina:** se realiza en la terminación axonal por la unión del grupo aceto de la acetilcoenzima A, con la colina. La acetilcoenzima A se produce en las mitocondrias de la terminal axonal por unión de la Co-A con grupos acetilos del adenil acetato (ATP + acetato) gracias a la acción de acetil-kinasa. En algunas especies los precursores pueden ser piruvato o citrato. La **colina** que ingresa desde el líquido extracelular al axoplasma por transporte activo (captación colínica) se transforma en acetilcolina, previa transferencia de grupos aceto de la acetil-Co-A por acción de la enzima colinacetilasa o colinacetiltransferasa. La **colinacetilasa** es sintetizada en los ribosomas del cuerpo neuronal, en el retículo endoplásmico granular de la neurona. Tiene un PM de 68,00 y migra a través del axoplasma hasta la terminación donde se liga laxamente a las vesículas sinápticas.

El proceso de captación colínica puede hacerse de dos formas, un proceso de **baja afinidad** que ocurre en toda la superficie de la neurona y otros tejidos y otro de **alta afinidad** que opera químicamente en la terminación y provee la colina necesaria para la síntesis del neurotransmisor. El proceso de captación colínica de alta afinidad es un proceso de

transporte activo, sodio dependiente y que puede ser bloqueado por el hemicolinio (HC-3) y por varios antiparkinsonianos.

El hemicolinio que tiene dos moléculas similares a la acetilcolina, compite con ésta por el transportador en el proceso de absorción activa de la colina e impide el transporte al axoplasma. Así, poco a poco la colinacetilasa se encuentra sin sustrato para formar acetilcolina.

### Síntesis, almacenamiento y liberación de Ach en la unión ganglionar



La trietilcolina y ésteres del ácido trimetoxibenzoico como el troxonium y el troxopirrolium, también producen una inhibición del transporte activo de la colina, además bloquean al receptor nicotínico en el ganglio autónomo.

La trietilcolina puede incluso ser acetilada por la colinacetilasa y liberada como falso neurotransmisor.

La captación colínica sería el mecanismo regulador de la síntesis de acetilcolina. La colina proviene principalmente de la hidrólisis o biotransformación de la acetilcolina por la acetilcolinesterasa. La concentración de acetilcolina en el plasma es de 1  $\mu\text{g/ml}$ . Además se ha demostrado que la síntesis de acetilcolina se estimula con el ion  $\text{Na}^+$ , que ingresa al axón en el proceso de la despolarización, siendo necesario  $\text{O}_2$  para la síntesis.

**Almacenamiento de la acetilcolina:** Luego de la síntesis la acetilcolina se almacena en **vesículas sinápticas** éstas son formadas en el cuerpo neuronal y transportadas, principalmente vacías hasta la terminal axonal. Estas vesículas no son metabólicamente homogéneas. Existen 2 pools de vesículas: 1) Las que están más cerca de la membrana neuronal,



que tiene la capacidad de captar más fácil y rápidamente las moléculas recién sintetizadas de acetilcolina ante la estimulación, también llamado pool de fijación laxa y 2) Las vesículas más alejadas de la membrana neuronal, de fijación "firme" que poseen esas propiedades pero menos activamente y serían el verdadero depósito. En las vesículas coexisten la acetilcolina más una proteína llamada vesiculina, más proteoglicanos y también ATP. Las vesículas poseen un diámetro de 20 a 40 nm y en cada vesícula se almacenan entre 2.000 a 40.000 moléculas de acetilcolina y se estima que solo en una placa motora entran alrededor de 300.000 vesículas de acetilcolina.

La acetilcolina, entonces, es sintetizada en el axoplasma neuronal y forma un **depósito de acetilcolina libre citoplasmático**. En reposo sin embargo la mayor parte de las moléculas se depositan en vesículas sinápticas (aproximadamente el 80% de las moléculas de acetilcolina se depositan en vesículas).

Las vesículas sinápticas no pueden ponerse en contacto, ni con la membrana axonal debido a un mecanismo de **repulsión electrostática**, ya que están cargadas negativamente, ni con la superficie interna de la membrana axonal.

**Liberación de la acetilcolina:** La llegada del potencial de acción o la despolarización de la membrana postsináptica produce una liberación sincronizada del contenido de numerosas vesículas. El  $Ca^{++}$  juega un rol fundamental en el proceso de liberación del transmisor. La despolarización en la terminal axonal produce un brusco incremento en la entrada de  $Ca^{++}$  a través de canales de  $Ca^{++}$  voltaje dependientes, provocando una disminución en la repulsión electrostática de las vesículas. Esto provoca la adhesión de las vesículas entre sí y a la membrana axonal facilitándose la liberación y el proceso de **exocitosis**, el contenido vesicular se libera al espacio intersináptico junto con la proteína vesiculina. Las vesículas que liberan acetilcolina por exocitosis se secretan rápidamente con acetilcolina libre del pool citoplasmático.

En estado de reposo, existe un proceso de liberación **cuántica** de acetilcolina proveniente del pool de acetilcolina libre citoplasmática. Por este mecanismo se liberan en forma tónica continua, pequeñas cantidades de acetilcolina que no se incrementan con la estimulación y que no producen actividad postsináptica

propagada, producen sin embargo pequeñas reacciones eléctricas postsinápticas, llamadas potenciales de placa miniatura, necesarias para mantener la capacidad de respuesta fisiológica en el órgano efector.

Con respecto a las vesículas que liberan acetilcolina, se sabe que liberan agua por un proceso osmótico, se vuelven más pequeñas y densas, luego de 24 hs. las vesículas hacen un **reciclaje** se recargan de agua, de más moléculas de acetilcolina, aumentan de tamaño y adquieren las mismas características que las vesículas de reserva.

Algunos falsos neurotransmisores como el hemicolinio, trietilcolina y otros análogos de colina, pueden también ser captados en las terminales colinérgicas y luego ser liberados. La toxina botulínica provoca un bloqueo selectivo de la liberación de acetilcolina, el cuadro clínico desarrollado provoca la muerte por parálisis respiratoria.

La beta-bungarotoxina, serpiente de Taiwan, y la producida por una alfa-latrotoxina (de la araña viuda negra) producen profundos efectos en las vesículas sinápticas. Causan en primer lugar una movilización y fusión de vesículas entre sí y la membrana, liberando acetilcolina, aparecen despolarizaciones y luego la terminal axonal queda sin vesículas con bloqueo de la conducción y transmisión postsináptica.

Cuando la acetilcolina es liberada al espacio intersináptico se hidroliza rápidamente por la acetilcolinesterasa, el grupo acetato y la colina se preservan y son recaptados para formar nuevas moléculas de acetilcolina citoplasmática, es el proceso de recaptación activa. Tanto la colina como el grupo acetilo utilizan transportadores específicos.

### III- INTERACCION DEL NEUROTRANSMISOR CON EL RECEPTOR POSTSINÁPTICO

La acetilcolina liberada se combina para ejercer su acción con un receptor específico en la membrana neuronal postsináptica o en la célula efectora. A nivel del ganglio autónomo, la activación de los receptores colinérgicos de la neurona postsináptica produce un brusco incremento en la permeabilidad al sodio, en realidad apertura de canales de sodio y pérdida progresiva de electronegatividad interna del axón. Estos canales de sodio son operados químicamente y se encuentran en estrecha re-

lación con el receptor. Como resultado de la activación de este, el canal de sodio sufre un cambio conformacional que permite la apertura del mismo y el ingreso masivo de sodio. Cuando la electronegatividad disminuye a -60 o -65 mV se permeabilizan los canales de sodio operados por cambio de voltaje, que son mucho más numerosos y entonces se inicia el **potencial de acción propagado excitatorio**.

La iniciación de un **potencial de acción inhibitorio** se inicia cuando la interacción del neurotransmisor con el receptor origina un cambio de permeabilidad a iones más pequeños como el  $K^+$  o el  $Cl^-$ , incrementando la electronegatividad interna, iniciando un potencial de acción inhibitorio propagado. También como en el caso anterior, la interacción neurotransmisor-receptor origina la apertura de canales específicos de cloruro o de potasio. En algunas neuronas, en el SNC por ej., algunos neurotransmisores son capaces de originar acción inhibitoria por interacción con receptores presinápticos que modulan, disminuyendo la liberación del neurotransmisor excitatorio. Un ejemplo podrían ser los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos presinápticos del piso el cuarto ventrículo y la acción simpaticolítica de algunas drogas como la clonidina al activar estos receptores.

Se pueden distinguir por lo menos 2 tipos de receptores colinérgicos, aunque el único neurotransmisor para ellos es la acetilcolina, ellos son muscarínicos y nicotínicos.

**RECEPTORES MUSCARINICOS:** son aquellos ubicados en las terminales neuroefectoras postsinápticas del parasimpático y cuya estimulación por la acetilcolina y otros agentes colinérgicos reproduce las acciones del parasimpático. La **muscarina** es un alcaloide producido por un hongo tóxico, la amanita muscaria, y cuyo efecto es el mencionado, es decir estimulación de los receptores postsinápticos de la unión neuroefectora del parasimpático, por ello dichos receptores fueron llamados muscarínicos.

#### **RECEPTORES MUSCARINICOS SELECTIVOS**

Se ha demostrado que los receptores colinérgicos muscarínicos tienen una heterogeneidad dependiente del lugar donde se encuentran localizados. Es biológicamente razonable pensar que los receptores muscarínicos localiza-

dos en corazón, cuya activación provoca entre otras cosas una disminución de la frecuencia cardiaca, debe ser por ejemplo intrínsecamente diferente a los receptores ubicados en células parietales de la mucosa gástrica responsables de la secreción de ácido clorhídrico y pepsina.

Y lo mismo puede pensarse de todos los otros receptores muscarínicos ubicados en distintos órganos o tejidos y cuya activación desencadena funciones totalmente diferentes. En la actualidad ha podido demostrarse claramente la existencia de por lo menos cuatro subtipos de receptores muscarínicos selectivos, en base a estudios con agentes antagonistas específicos. Estos 4 subtipos, fueron incluso aislados por clonación molecular y serían los siguientes:

#### **RECEPTOR MUSCARINÍCO M1 (Gástrico):**

Este receptor ha sido totalmente caracterizado en la actualidad. El receptor M1 humano es una glicoproteína que tiene 460 aminoácidos en su estructura. El receptor M1 porcino es muy similar al humano ya que solo se diferencia del mismo en la constitución de 5 aminoácidos; este receptor esta ubicado en la célula parietal de la mucosa gástrica. Su activación estimula la secreción de ácido clorhídrico y pepsina. El receptor M1 es bloqueado específicamente por el agente pirenzepina. En tal sentido la pirenzepina tiene 25 veces mas afinidad por el receptor M1 que por el receptor M2. A su vez el receptor M1 tiene una afinidad mucho menor por el antagonista selectivo de los receptores M2 cardiacos el AFDX-116. Los receptores M1 también fueron hallados en ganglios autonómicos, en el SNC y en algunas glándulas exocrinas.

#### **RECEPTOR MUSCARINÍCO M2 (Cardiaco):**

Este receptor es un polipéptido de 466 a.a. Ha sido caracterizado completamente ,predomina en miocardio y se diferencia del M2 porcino en 12 a.a. Los receptores M2 tienen la mas alta afinidad por el antagonista cardioselectivo AFDX 116 (dietil aminometil-pi-peridinilacetil-dihidro-piridolbenzodicepina-ona), lo que define su función cardiaca específica. De los cuatro subtipos de receptores muscarínicos definidos el M2 es el que menor afinidad posee por la pirenzepina. La activación de los M2 desencadena bradicardia por hiperpolarización secundaria a apertura de canales de potasio en el nódulo sinoauricular y/o auriculoventricular. El efecto inotrópico negativo posiblemente se relaciona además con cierre de canales de

calcio en la miofibrilla del miocardio. Ambos efectos moleculares se relacionan a su vez con la inhibición de la adenilciclase consecutiva a la activación de receptores M2. Ello trae aparejado una disminución del AMPc intracelular y de la activación de proteinkinasa dependientes de AMPc, lo que provoca apertura de canales de potasio por un lado y cierre de canales de calcio por otro. Este receptor también fue aislado en algunos músculos lisos.

**RECEPTOR MUSCARÍNICO M3 (muscular liso):** Este receptor es un polipéptido de 479 a.a. Ha sido determinada su presencia en músculo liso gastrointestinal y en vías aéreas superiores. Los receptores M3 son sensibles al 4-DAMP (Difenil-acetoximetil-piperidina) y hexahidrosiladifenidol, antagonistas anticolinérgicos con mayor afinidad que otros agentes anticolinérgicos como AFDX-116 y pirenzepina. Este receptor aparentemente cumple su función ligado al sistema adenilciclase AMPc, inhibiendo la adenilciclase y al AMPc al ser activado.

La presencia de este tipo de receptor M3 en músculos lisos puede tener importancia en la terapéutica del asma, ya que los anticolinérgicos broncodilatadores que existen en la actualidad (Bromuro de Ipratropio, atropina) no son antagonistas selectivos y por lo tanto bloquean todos los subtipos de receptores muscarínicos. Parece que también existen en algunas glándulas secretorias.

**RECEPTORES MUSCARINICOS M4 (glandular):** es el receptor de mayor tamaño. Su estructura consiste en una cadena de 590 a.a. Este receptor es posiblemente el mas abundante en los tejidos de glándulas exocrinas, habiéndose determinado con claridad en el páncreas exocrino. Se estima que las secreciones glandulares externas se producirían principalmente por la activación de este receptor. El mecanismo de acción de este receptor después de su activación se relacionaría con un incremento de la hidrólisis de fosfatidilinositol y/o fosfoinositoles y la movilización intracelular de calcio.

Los cuatro subtipos de receptores muscarínicos selectivos, además de la ubicación periférica descrita, han sido determinados en corteza cerebral y en todo el SNC.

La información referente a los receptores muscarínicos selectivos es aún incompleta y fragmentaria. Algunos autores aceptan que exis-

ten 5 subtipos diferentes y no es tan fácil su sistematización para establecer funciones específicas. Estamos sin duda ante el advenimiento de importantes hallazgos científicos que repercutirán favorablemente en el manejo de la terapéutica farmacológica.

## **RECEPTORES MUSCARINICOS PRESINÁPTICOS:**

Se han descrito también en las terminales muscarínicas receptores presinápticos o autorreceptores, cuya función es regular o modular la liberación de acetilcolina en dichas terminales. El receptor presináptico es estructuralmente semejante al M2 descrito anteriormente. Su activación constituye un mecanismo de autorregulación negativa, inhibiendo la liberación de acetilcolina.

La existencia de estos receptores pueden tener importantes implicancias terapéuticas en el tratamiento del asma bronquial, por ej., ya que la activación de los mismos traería aparejada la disminución de la liberación de acetilcolina y un potencial efecto broncodilatador. En la fisiopatología del asma, además se ha incriminado la disfunción de receptores colinérgicos pre y postsinápticos como contribuyentes en la génesis de los procesos de broncoconstricción.

De la misma manera existe en la actualidad evidencias acerca de la existencia de déficit en la neurotransmisión colinérgica central en padecimientos psiquiátricos como la enfermedad de Alzheimer o demencia senil. De la misma manera, la pérdida de la integridad de la función colinérgica central parece ser de particular importancia en los disturbios del aprendizaje y memoria. En los estudios necróscopos de cerebro de pacientes con Alzheimer se ha demostrado una falta de la enzima colinacetilasa, lo que indicaría una disminución de la síntesis de acetilcolina central en estos pacientes y una falta de receptores presinápticos de tipo M2. Ambos déficit guardan una correlación directa con la severidad de la demencia y con los hallazgos neurohistológicos. En los cerebros de estos pacientes los receptores M1 postsinápticos se encuentran preservados o se demostraron en "up regulation".

En la actualidad se aceleran estudios bioquímicos para la síntesis de fármacos agonistas o antagonistas muscarínicos que pasen fácilmente la barrera hematoencefálica y que puedan ser utilizados terapéuticamente.

## **MECANISMOS DE ACCIÓN DE RECEPTORES MUSCARINICOS**

La activación de receptores muscarínicos desencadena mecanismos complejos, no bien determinados hasta la fecha, y que son diferentes según sea el tejido o célula que se encuentre bajo la influencia colinérgica.

Ha sido postulado que el receptor muscarínico, la proteína G reguladora y un canal iónico se encuentran estrechamente ligados o integrados en la membrana celular. Por ej., la activación de receptores M2 (cardíacos) produce inhibición de la adenilciclasa, disminución del AMPc y de la actividad de proteinkinasa dependiente de AMPc. Ello determina la apertura de canales de potasio en el nódulo S-A, en nódulo A-V y en aurículas con la generación de hiperpolarización y bradicardia consecutiva. Por ese mismo mecanismo los canales de calcio sufren un cambio conformacional de cierre, que se relaciona con el efecto inotrópico negativo.

En otras células o tejidos la activación de receptores muscarínicos altera los niveles intracelulares de otros segundos mensajeros como el GMPc, IP3 o DAG (diacilglicerol), relacionados con la regulación de la proteína Gi (inhibitoria) o Gs (estimuladora). Por alguno de esos mecanismos puede ocurrir la apertura o cierre de algún canal iónico (GMPc) interferencia con la actividad de enzimas como la fosfodiesterasa o proteinkinasa (GMPc, AMPc, DAG) o produciendo la liberación de calcio intracelular depositado (IP3). Los canales de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, y en general de todos los cationes pueden ser así modulados.

Las modificaciones intracelulares desencadenadas originan finalmente el efecto fisiofarmacológico.

**RECEPTORES NICOTINICOS:** Son los que están ubicados en el ganglio autónomo, tanto del simpático como del parasimpático y en la placa neuromuscular. La **nicotina**, alcaloide del tabaco, estimula ambos tipos de receptores y de allí su denominación.

**SUBTIPOS DE RECEPTORES NICOTINICOS:** Los receptores nicotínicos han sido ampliamente estudiados. Son proteínas pentaméricas compuestas por 2 a 4 subunidades y múltiples regiones que se ubican alrededor de una canal interno, las subunidades determinan

las características del receptor y las propiedades de afinidad a determinados ligandos. Es decir que los receptores nicotínicos no son idénticos sino que poseen cierta heterogeneidad. Algunos de estos receptores tiene 4 subunidades (receptor muscular) y otros solo 2 subunidades (receptores nicotínicos del SNC). Actualmente se ha aislado el DNA y los DNA complementarios que permiten la clonación de los genes de cada subunidad del receptor. Ello ha permitido un acabado conocimiento de la secuencia de aminoácidos, las propiedades más importantes y las características fundamentales de cada receptor nicotínico.

El receptor se dispone en la membrana celular postsináptica con una exposición extracelular y otra intracelular. El sitio de unión con el fármaco agonista del receptor está estrechamente ligado al canal iónico de Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>. La acción del agonista produce apertura del canal, por un rápido y específico cambio conformacional y un movimiento de sodio al interior y potasio al exterior. El receptor nicotínico tiene un PM de 250.000 daltons.

Ha sido demostrado que los receptores nicotínicos del ganglio autónomo son diferentes de los de la placa neuromuscular ya que existen variantes en la sensibilidad a los fármacos estimulantes y bloqueadores de dichos receptores. En tal sentido puede comprobarse que ciertos agentes como el hexametonio, pentolinio, trimetaphan y otros fármacos gangliopléjicos bloquean selectivamente los receptores nicotínicos del ganglio autónomo y no tienen ningún efectos sobre los receptores de la placa neuromuscular. Los gangliopléjicos se unen y ocupan el receptor colinérgico nicotínico sin desencadenar actividad específica, de tal manera que la acetilcolina no puede actuar a ese nivel por el bloqueo producido. Debe enfatizarse que los receptores colinérgicos muscarínicos no son afectados por los agentes gangliopléjicos lo que demuestra con claridad las diferencias estructurales entre ambos tipos de receptores colinérgicos. Los receptores muscarínicos son bloqueados por la atropina.

Los receptores colinérgicos nicotínicos de la placa neuromuscular, aunque estimulados por la nicotina, al igual que los del ganglio autónomo, no son bloqueados por los gangliopléjicos como el hexametonio. Estos receptores nicotínicos de la placa neuromuscular son bloqueados por la dtubocurarina (curare), gallamina, decametonio y otros curarizantes que producen un bloqueo de la transmisión neuro-

muscular al impedir la acción despolarizante de la acetilcolina. Por otra parte estos agentes bloqueadores neuromusculares no afectan para nada la actividad de los receptores muscarínicos. Resulta interesante observar que la acetilcolina estimula a los tres tipos de receptores colinérgicos (que producen acciones de la acetilcolina) o los antagonistas del receptor son capaces de distinguir entre estos 3 tipos de receptores y actuar solo en algunos de ellos. La acetilcolina también estimula receptores específicos ubicados en ciertas estructuras sensoriales como los receptores sensibles a los cambios en la presión arterial (barorreceptores) y a ciertos agentes químicos (quimiorreceptores). Estos receptores son de tipo nicotínico y pueden ser bloqueados por el hexametonio. Otros receptores nicotínicos también están localizados en el SNC y médula espinal.

Algunas diferencias pueden también existir en los receptores muscarínicos, en lo que respecta a variaciones en la sensibilidad.

#### RECEPTORES NICOTINICOS PRESINAPTICOS

Recientemente se demostraron receptores nicotínicos presinápticos, tanto en terminaciones colinérgica muscarínicas como nicotíni-

cas. La activación de los receptores nicotínicos presinápticos induce una autorregulación positiva de la liberación de la acetilcolina. De esta manera el fenómeno de la regulación presináptica de la liberación del neurotransmisor colinérgico se completa ya que como vemos, la activación del receptor muscarínico presináptico induce una autorregulación negativa.

#### IV. BIOTRANSFORMACIÓN DEL NEUROTRANSMISOR

La acetilcolina que es el neurotransmisor que se libera en el ganglio autónomo tanto del simpático como del parasimpático, es metabolizada o biotransformada muy rápidamente por la acetilcolinesterasa.

Esta enzima que está presente en grandes cantidades en todas las terminales colinérgicas, se sintetiza principalmente en el hígado y posee una compleja estructura formada por oligómeros simples (subunidad catalítica) y estructuras moleculares complejas. La acetilcolinesterasa es una de las enzimas más eficientes que se conoce ya que provoca la biotransformación del neurotransmisor en forma inmediata, menos de un miliseg. en la placa neuromuscular. La acetilcolinesterasa es una molécula de gran tamaño comparada con la acetilcolina, posee dos sitios activos donde se liga la acetilcolina para su degradación.

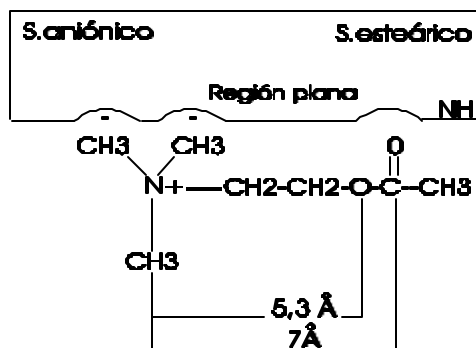
#### RECEPTORES COLINÉRGICOS

TIPO	LOCALIZACIÓN	ACTIVADO por	BLOQUEADO por
RECEPTOR NICOTÍNICO	Ganglio autónomo	Acetilcolina Lobelina OMPP - TMA	Hemicolinio Pentolinio Trimetaphan Clorison- damina
	Unión neuromuscular	Acetilcolina	d-tubocurarina galla- mina
	Baro y quimiorreceptores	Acetilcolina	Hexametonio pentolinio
RECEPTOR MUSCARÍNICO (en general)	Unión neuroefectora postganglionar	Acetilcolina y ésteres de la colina: carbacol, betancol, metacolina Anticolinesterasas reversibles. Alcaloides colinomiméticos: pilocarpina, muscarina	Atropina
RECEPTORES MUSCARÍNICOS SELECTIVOS	M1: gástrico (gl. de secreción gástrica, células parietales)	Acetilcolina, carbacol, betancol	Pirenzepina

M2: cardíaco	Acetilcolina Metacolina	Metocramina AFDX-116
M3: Muscular liso músculo liso G-I	Acetilcolina Betancol Carbacol	Secoverina
M4: Glandular Glándulas lagri-males. Páncreas	Acetilcolina	4-DAMP Difenilacetoximetil-piperidina
SNC: M1 y M4	Acetilcolina	4-DAMP

El sitio **aniónico** posee una carga negativa posiblemente a raíz de la presencia en dicho lugar de aminoácidos electronegativos como el ácido aspártico y glutámico. El sitio **esteárico** tiene otros componentes donadores de electrones como el aminoácido lisina. (VER GRÁFICO)

#### Acetilcolinesterasa



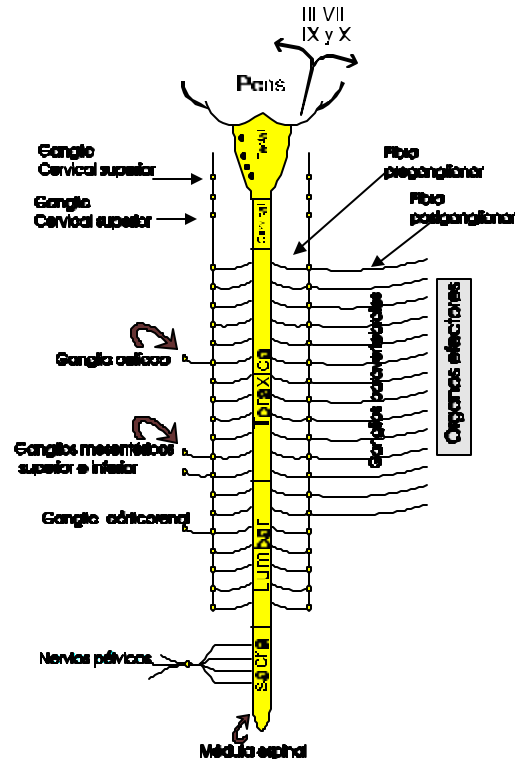
La molécula de acetilcolina es atraída por fuerzas electromagnéticas hacia los mencionados sitios de la enzima. El N cuaternario que posee la colina, de carga positiva es atraído con intervención de fuerzas de Van der Waals al sitio aniónico de la molécula, en tanto que el oxígeno carbonílico del grupo acilcarbano se fija al sitio esteárico por puentes o enlaces de hidrógeno. El carbono posiblemente interactúa con una de las varias áreas dadoras de electrones como el grupo NH<sub>2</sub> de la lisina. A su vez la cadena CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> de la molécula de acetilcolina también se une a una región plana de la enzima por fuerzas de Van der Waals. Se ha determinado que entre el N cuaternario y el C del oxígeno carbonílico existe una distancia de 7 Å, que sería la distancia de separación de ambos sitios en la molécula de acetilcolinesterasa. El complejo enzimasustrato reacciona rápidamente produciendo por hidrólisis liberación de la colina. La enzima queda en principio acetilada, mientras la colina vuelve al espacio intersináptico para sufrir el proceso de captación colínica. La enzima acetilada reacciona con H<sub>2</sub>O produciendo ácido acético libre y enzima regenerada, lista para reaccionar con otras moléculas de acetilcolina.

#### V. SÍNTESIS, ALMACENAMIENTO Y LIBERACIÓN DEL NEUROTRANSMISOR EN LA UNIÓN NEUROEFECTORA

En el sistema colinérgico o parasimpático el neurotransmisor que se libera en la unión neuroefectora es la acetilcolina. Su síntesis, almacenamiento y liberación, siguen las pautas que ya fueron explicadas en la unión ganglionar.

En el sistema simpático o adrenérgico los neurotransmisores que se liberan son las catecolaminas: Noradrenalina, adrenalina y dopamina. Su síntesis, almacenamiento y liberación serán explicados en el tema: drogas que afectan el sistema simpático.

#### ESQUEMA ANATÓMICO DEL SNA



## SECCIÓN II:

---

### CAPITULO 6 - CONTINUACIÓN

#### FARMACOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

-CLASIFICACIÓN DE DROGAS PARASIMPATICOMIMETICAS Y PARASIMPATICOLITICAS

-UBICACIÓN DE LOS RECEPTORES MUSCARINICOS Y NICOTINICOS Y RESPUESTA DE LOS ÓRGANOS EFECTORES A SU ESTIPULACIÓN

-CLASIFICACIÓN DE DROGAS ADRENERGICAS Y ANTIADRENERGICAS Y RESPUESTA DE LOS ÓRGANOS EFECTORES A SU ESTIPULACIÓN

-SUBTIPOS DE RECEPTORES MUSCARINICOS (ACTUALIZACIÓN)

-FARMACOLOGIA DEL SISTEMA SIMPATICO O ADRENERGICO

-AGENTES SIMPATICOMIMETICOS

---

#### Malgor-Valsecia

---

#### CASIFICACIÓN DE DROGAS PARASIMPATICOMIMETICAS O COLINERGICAS

**I. ESTERES DE LA COLINA:** (Colinérgicos de acción directa sobre los receptores de células efectoras)

Acetilcolina  
Metacolina  
Carbacol  
Betancol

**II. INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA o agentes anticolinesterasa** (colinérgicos de acción indirecta, potencian la acetilcolina endógena)

**A. De acción reversible**

Neostigmina (Prostigmin)  
Fisostigmina (Eserina)  
Piridostigmina (Mestinon)  
Edrofonio (Tensilon)  
Ambenonium (Mytelase)

**B. De acción irreversible** (compuestos organofosforados)

Ecotiofato (Fosfolina)  
Diisopropilfluorofosfato (DFP)  
Tetraetilpicrofosfato (TEPP)  
Tabun, Sarin, Soman (Gases nervinos, de guerra)  
Malathion  
Parathion  
Paraoxon

**III. ALCALOIDES COLINOMIMETICOS** (de acción directa en receptores colinérgicos de células efectoras)

Pilocarpina (del *Pilocarpus Jarobando*)  
Muscarina (de la *Amanita Muscaria*)  
Arecolina

#### CLASIFICACIÓN DE DROGAS ANTICOLINERGICAS O PARASIMPATICOLITICAS

**I. NATURALES**

Atropina (D-I-hiosciamina)  
Scopolamina (Hioscina)

**II. SEMISINTETICAS Y SINTÉTICAS:**

**a. Anticolinergicos Generales**

Metilnitrato de atropina  
Tanato de Atropina (Atratanic)  
Metil-bromuro de Scopolamina  
Butilscolamina (Buscapina)  
Metilbromuro de homatropina (paratropina)  
Difenamil (Pantral)  
Propinoxato (Sertal)  
Octatropina (Espasmo-dioxadol)  
Clidinio (Librax)  
Metascopolamina (Mascopil)  
Metantelina (Banthine)  
Propantelina (Probanthine)  
Mepenzolato (Centril)  
Trimebutina (Miopropan)  
Pipoxolan (Espasmolit)  
Adifenina (Espasmo-Cibalena)  
Valetamato (Epidosan)

**b. DE USO OFTALMOLOGICO**

Eucatropina (Eufталmina)  
Ciclopentolato (Cyclogil)  
Tropicamida (Midriaticum Alconmydril)

**c. Antisecretor Gástrico**

Pirenzepina (Bisvanil, Ulcosan)

**d. Antiasmático, broncodilatador**

Ipratropio, bromuro (Atrovent)

**e. Espasmolíticos Urinarios**

Prifinio (Riabal)  
Flavoxato (Bladuril)

**f. Anticolinérgicos antiparkinsonianos centrales**

Trihexifenidilo (Artane)  
Biperideno (Akineton)  
Orfenadrina (Distalene)

**CLASIFICACIÓN DE DROGAS  
ADRENERGICAS O  
SIMPATICOMIMETICAS**

**1. ESTIMULANTES ADRENERGICOS  
ALFA: (Predominantemente)**

Noradrenalina (Levofed)  
Metaraminol (Aramina)  
Etilfenadrina (Effortil)  
Fenilfedrina (Neosinefrina)  
Nafazolina (Dazolin, Privina)  
Xilometazolina (Otrivina)  
Foledrina (Veritol)  
Tiramina  
Metoxamina

**2. ESTIMULANTES ADRENERGICOS  
ALFA Y BETA:**

Adrenalina  
Dopamina (Inotropin)  
Efedrina  
Anfetamina (Actemina)  
Metanfetamina (Metedrine)

**3. ESTIMULANTES ADRENERGICOS BETA  
(predominantemente)**

**a. Estimulantes beta 1 y beta 2:**

Isoproterenol (aleudrin)  
Isoxuprina (duvadilan)  
Bametano (Vasculat)

**b. Estimulantes beta 1 (Predom.)**

Dobutamina (Dobutrex)

**c. Estimulantes beta 2 (Predom.)**

Orciprenalina (Alupent)  
Salbutamol (Ventolin)  
Fenoterol (Berotec)  
Terbutalina (Bricanil)  
Clenbuterol (Clebumar)  
Procaterol (Bron novo)

**4. SIMPATICOMIMETICOS  
ADRENERGICOS O PSICOMOTORES (Ac-  
ción predominante en SNC)**

Amfetamina (Benzedrina, Actemin)  
Dextroanfetamina (Dexedrina)  
Metanfetamina (Metedrine)  
Fentermina (Omnibex)  
Clorfentermina (Presate)  
Dietilpropion (Alipid)  
Fenfluramina (Ponderal)  
Fenmetrazina (Preludin)  
Fendimetrazina (Obehistol)  
Mefenorex (Pondinol)  
Penproporex (Lineal)  
Mazindol (Diminex)

**CLASIFICACIÓN DE DROGAS  
SIMPATICOLITICAS O ADRENOLITICAS.**

**I. SIMPATICOLITICOS PRESINAPTICOS.**

**a. Axoplasmáticos:**

\*Reserpina (Serpasol)  
Deserpídina  
Rescinamina  
Guanetidina (Ismelin)  
Batanidina  
Debrisoquina (Declinax, Sintiapress)  
Bretilio  
IMAO: Pargilina (Eutonil)  
Tranilcipromina (Parnate)

**b. Agonistas alfa 2: (Adrenolíticas de ac-  
ción central)**

Clonidina (Catapresan)  
\*Alfa-metil-dopa (Aldomet)  
Guanabenz (Rexitene)  
Guanfacina (Estulic, Hipertensal)

**II. SIMPATICOLITICOS  
POSTSINAPTICOS**

**a. BLOQUEADORES ALFA 1  
ADRENERGICOS:**

\*Prazosin (Minipres)  
Trimazosin  
Terazosin  
Doxazosin



<p><b>b. BLOQUEADORES ALFA 2 ADRENERGICOS</b> Yohimbina</p> <p><b>c. BLOQUEADORES ALFA TOTALES (alfa 1 y alfa 2)</b> Fentolamina (Regitina) Fenoxibenzamina Alcaloides dihidrogenados del Ergot, dihidroergotoxina (Hidergina)</p> <p><b>b. BLOQUEADORES ADRENERGICOS BETA</b></p> <p><b>Bloqueadores beta 1-2:</b></p>	<p>*Propanolol (Inderal) Timolol (Proflax) Nadolol (Corgard) Pindolol (Visken) Sotalol (Betacardone)</p> <p><b>Bloqueadores beta 1:</b>(cardioselectivos) *Atenolol (Prenormine) Metoprolol (Lopresor) Acebutolol (Rodhiasectral)</p> <p><b>Bloqueadores beta 2:</b> Butoxamine Zinterol</p> <p><b>Bloqueadores alfa y beta:</b> Labetalol (Labelol)</p>
---	--

\*: SIGNIFICA AGENTES PROTOTIPOS.

**RECEPTORES COLINERGICOS**

TIPO	LOCALIZACION	ACTIVADO POR	BLOQUEADO POR
RECEPTOR NICOTINICO	Ganglio autónomo	Acetilcolina Lobelina OMPP - TMA	Hemicolinio Pentolinio Trimetaphan Clorisondamina
	Unión neuromuscular	Acetilcolina	d-tubocurarina gallamina
	Baro y quimiorreceptores	Acetilcolina	Hexametonio Pentolinio
RECEPTOR MUSCARINICO (en gral.)	Unión neuroefectora postganglionar	*Acetilcolina y *Esteres de la colina: carbacol betanacol, metacolina. *Anticolinesterasas reversibles e irreversibles *Alcaloides colinomiméticos: Pilocarpina, muscarina.	Atropina
RECEPTORES MUSCARINICOS SELECTIVOS	M1: gástrico (gland.de secreción gástrica). Células parietales	Acetilcolina Betancol Carbacol	Pirenzepina
	M2: cardíaco	Acetilcolina Metacolina	Metoctramina AFDX-116
	M3: Muscular liso Músculo liso G-I	Acetilcolina Betanacol Carbacol	Secoverina
	M4: Glandular Glándulas lagrimales. Páncreas	Acetilcolina	4-DAMP (Difenilacetoximetil-piperidina)
	SNC: M1 y M4	Acetilcolina	4-DAMP

**UBICACIÓN DE LOS RECEPTORES MUSCARINICOS Y NICOTINICOS Y RESPUESTA DE LOS ÓRGANOS EFECTORES A SU ESTIPULACIÓN**

TIPO: MUSCARINICO	LOCALIZACION	RESPUESTA	BLOQUEADO POR
	Músculo circular o esfínter del iris	Estimulación, contracción: miosis	ATROPINA
	Músculo ciliar	Contracción para visión cercana	ATROPINA
	Músculo liso arteriolar	Relajación Vasodilatación	ATROPINA
	Músculo liso bronquial	Estimulación Broncoconstricción	ATROPINA
MÚSCULOS LISOS	Músculo liso G-I motilidad, tono esfínteres:	Incremento de la contracción relajación	ATROPINA
	Vejiga urinaria: Detrusor: Trigono y esfínter	contracción relajación	ATROPINA
	Uréteres	Contracción	ATROPINA
CORAZÓN	Vesícula biliar y conductos	Estimulación Contracción	ATROPINA
	Contractilidad Nódulo A-V Nódulo sinusal Conductibilidad Consumo de O2	Disminución m.veloc.conduc. Dis- Bradi- cardia Disminución Disminución	ATROPINA
	Secrec.bronquiales secreción gástrica secrec.intestinal secreción salival secreción pancreática secreción naso-faringea secreción sudorípara secreción lagrimal	Incremento Incremento Incremento Incremento Incremento Incremento Incremento	ATROPINA
	HÍGADO	hepatocitos	estimula síntesis de glucógeno
ORG. SEXUALES	sexo masculino	erección	-----

NICOTINICOS	Ganglio autónomo	Estimulación	gangliopléjicos
	Placa neuromuscular	Acetilcolina	curarizantes

**TIPO Y UBICACIÓN DE LOS RECEPTORES ADRENERGICOS, RESPUESTA DE LOS ÓRGANOS EFECTORES A SU ESTIPULACIÓN**

ÓRGANO EFECTOR	ESTRUCTURA	TIPO RECEPTOR	RESPUESTA a de ACTIVACIÓN RECEPTORES
CORAZÓN	Nódulo S-A	Beta-1	Aumento frecuencia y veloc.conducción
	Aurículas	Beta-1	Aum.contraccción y velocidad conducción
	Nod.A-V, haz de Hiss y S.Purkinge	Beta-1	aumenta automatismo y v.conduc.
	Ventrículos	Beta-1	aumenta automatismo y v.conduc. y contracción
MUSCULO LISO	Músculo radial del iris	Alfa	Contracción (Midriasis)
OJOS	Músculo ciliar	Beta 2	Relaj / visión cercana
ARTERIAS	A. cerebrales	Alfa 1	Vasoconstricción
	piel y mucosas	Alfa 1 y alfa 2	
	glánd.salivales	Alfa 1 y alfa 2	
	coronarias	Alfa 1 y alfa 2	
	renales	Beta 2	Contracción
			Relajación
		Alfa 1 y alfa 2	Vasoconstricción
		Beta 1 y beta 2	Dilatación
MUSCULO LISO	bronquios	Beta 2	Relajación
BRONQUIOS			Broncodilatación
VENAS	Venas	Alfa 1	Contracción Relajación
		Beta 2	
APARATO DIGESTIVO	Motilidad y tono estómago e intest.	Alfa 1 y alfa 2	ambos prod.relajación relajación.
	Vesícula	Beta 2	
	Esfínteres	Beta 2	
		Alfa 1	
VEJIGA	Detrusor	Alfa 1	relajación
	Trígono y esfínter	Beta 2	contracción
	Uréteres motilidad/tono	Alfa 1	Relajación
PIEL	Piel:músc. pilomotores	Alfa 1	Aumento
ÚTERO		Alfa 1	Contracción
		Beta 2	Relajación
BAZO	Cápsula esplénica	Alfa 1	Contracción
		Beta 2	Relajación
MUSCULO ESQUELÉTICO		Beta 2	-contractilidad -glucogenólisis -captación de K+

**TIPO Y UBICACIÓN DE LOS RECEPTORES ADRENERGICOS, RESPUESTA DE LOS ÓRGANOS EFECTORES A SU ESTIPULACIÓN (Continuación).....**

ÓRGANO EFECTOR	ESTRUCTURA	TIPO RECEPTOR	RESPUESTA a de ACTIVACIÓN RECEPTORES
SECRECIONES EXOCRINAS- ENDOCRINAS	glándulas sudoríparas	Alfa 1	secreción localizada
	Páncreas: acinos células β de islotes de Langerhans	Alfa Alfa 2 Beta 2	↓disminuye secr.jugo ↑ secreción insulina ↑ secreción insulina
	Glándulas salivales	Alfa 2 Beta	secreción de agua y K+ secreción amilasa
	Aparato yuxtaglomerular: secreción renina	Alfa 2 Beta 1	disminuye aumenta
	Glándula pineal	Beta	↑ síntesis melatonina
EFECTOS METABÓLICOS	Hepatocitos: Potasio, glucogenólisis, gluconeogénesis	Beta 2	↑ glucogenólisis ↑ gluconeogénesis hiperglucemia e hiperpotasemia
	Adipocitos (lipólisis)	Beta 3	↑ lipólisis
	Ácido láctico muscular	Beta	Hiperlactacidemia
	Metabolismo basal	----	>20-30%/> cons.O2
ÓRGANOS SEXUALES MASCULINOS	Testículos Conductos Vesícula seminal	Alfa	Eyaculación
S.N.C.	Núcleo caudado, putamen sustancia nigra, núcleo amigdalino medial, corteza frontal parietal	D1	Estimulación de la actividad locomotora extrapiramidal
S.N.C.	Núcleos de la base: c.estriado, s.nigra globus palidus, ZQG, hipotalamo, hipófisis posterior.	D2	Inhibición actividad loco-motora extrapiramidal, emetizantes, secr.prolactina
ÓRGANOS PERIFÉRICOS	Músculo liso arteriolar, riñón corazón (coronarias), mesentéricas y cerebrales	D1	Vasodilatación e incremento de los flujos sanguíneos
	Terminales neuronales presinápticas	D2	Autorregulación negativa de liberación de catecolaminas

## AUTOREGULACIÓN DE NEUROTRANSMISORES AUTONÓMICOS

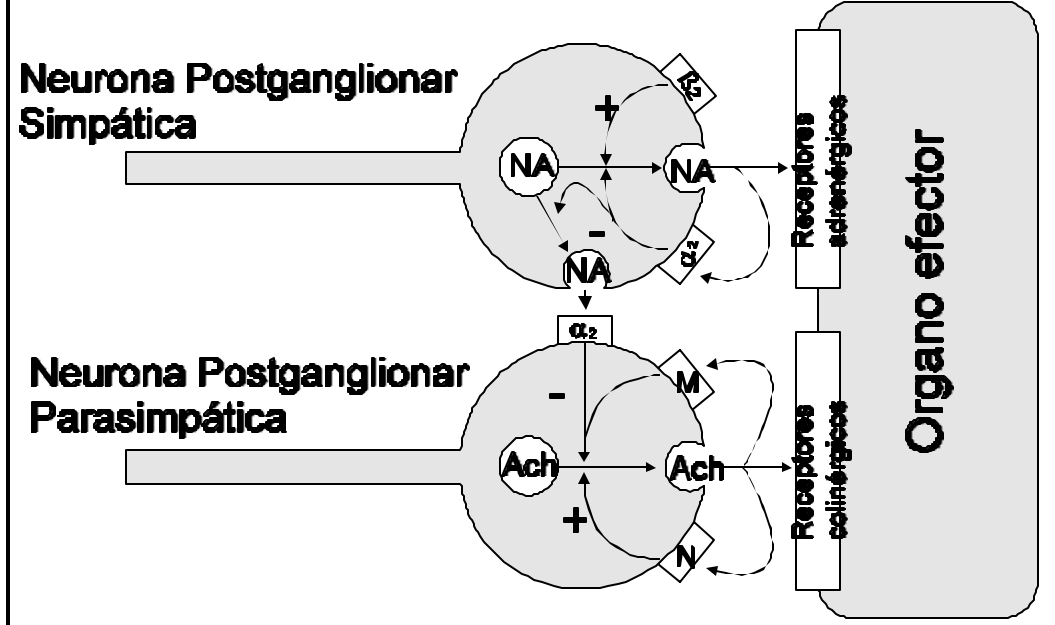


Fig.1: Los receptores alfa 2 y beta 2 presinápticos adrenérgicos inhiben y facilitan la liberación de noradrenalina respectivamente.  
 Los receptores colinérgicos muscarínicos (M) y nicotínicos (N) presinápticos inhiben y facilitan la liberación de acetilcolina (ACh), respectivamente.  
 En la neuronas colinérgicas existen además receptores alfa 2 presinápticos que cuando son activados por la NA, inhiben la liberación de ACh.

---

## SECCION II:

### CAPITULO 7

#### DROGAS PARASIMPATICOMIMETICAS O COLINERGICAS.

---

##### Malgor - Valsecia

---

Las drogas parasimpaticomiméticas poseen como actividad farmacológica principal la de activar directa o indirectamente los receptores colinérgicos muscarínicos del sistema parasimpático. Es decir que estimulan la unión neuroefectora de este sistema. Por lo tanto su acción fundamental se asemeja o es similar a los efectos de la estimulación parasimpática. De allí su denominación de parasimpaticomiméticos.

Comprende los siguientes grupos de fármacos: -Esteres de la colina (carbacol, betancol, metacolina y acetilcolina).

-Alcaloides colinomiméticos (pilocarpina, arecolina, muscarina).

-Agentes anticolinesterasas (de acción reversible y de acción irreversible)

**MECANISMO DE ACCIÓN:** Los ésteres de la colina son drogas agonistas de acción directa capaces de estimular los receptores muscarínicos o postsinápticos del parasimpático. Las acciones farmacológicas y sus usos terapéuticos dependen básicamente del conocimiento de la ubicación de dichos receptores y de las acciones que se generan con su estimulación. Dichas acciones se encuentran especificadas en el cuadro correspondiente. Los alcaloides colinomiméticos son también agonistas de acción directa. Los agentes anticolinesterasa de acción reversible e irreversible producen sus efectos primarios parasimpaticomiméticos por inhibición de la enzima acetilcolinesterasa. Ello produce una

acumulación de acetilcolina endógena en las sinapsis colinérgicas y en la unión neuroefectora. Por eso se los denomina también estimulantes colinérgicos de acción indirecta.

La activación de los receptores muscarínicos desencadena diferentes mecanismos dependiendo del subtipo de receptor y de su ubicación. Los receptores colinérgicos en el músculo cardíaco por ejemplo producen luego de su activación una inhibición de la adenilciclasa y como consecuencia una disminución del AMPc disponible y de la actividad de proteinquinasas dependientes de AMPc. Ello ocasiona apertura de canales de potasio y una corriente de hiperpolarización en el nódulo S-A, A-V con la producción de bradicardia. El efecto inotrópico negativo se relaciona con cambios paralelos en los canales de  $Ca^{++}$ .

En otros tejidos o células que se encuentran bajo la influencia parasimpática se desarrollan mecanismos intracelulares diferentes. Así por ejemplo en algunos músculos lisos, la interacción del receptor con el agonista colinérgico altera los niveles de otros segundos mensajeros como el GMPc, IP3 o DAG con participación de proteínas reguladoras Gi o Gs. La activación con la proteína Gs, estimulatoria, activa fosfolipasa C que actuando sobre los fosfoinositoles de la membrana da origen a IP3 y DAG, el IP3 moviliza  $Ca^{++}$  intracelular y desencadena fenómenos dependientes de  $Ca^{++}$  como contracción de músculo liso, secreción glandular, etc.

**UBICACION DE LOS RECEPTORES MUSCARINICOS Y NICOTINICOS Y RESPUESTA DE LOS ORGANOS EFECTORES A SU ESTIMULACION**

TIPO : muscarinicos	LOCALIZACION	RESPUESTA	BLOQUEADO POR
MUSCULOS LISOS	Músculo circular o esfínter del iris	Estimulación, contracción:miosis	ATROPINA
	Músculo ciliar	Contracción para visión cercana	ATROPINA
	Músculo liso arteriolar	Relajación Vasodilatación	ATROPINA
	Músculo liso bronquial	Estimulación Broncoconstricción	ATROPINA
	Músculo liso G-I motilidad, tono esfínteres:	Incremento de la contracción relajación	ATROPINA
	Vejiga urinaria: Detrusor: Trigono y esfinter	contracción relajación	ATROPINA
	Uréteres	Contracción	ATROPINA
	Vesícula biliar y conductos	Estimulación Contracción	ATROPINA
CORAZÓN	Contractilidad Nódulo A-V Nódulo sinusal Conductibilidad Consumo de O2	Disminución Dis-m.veloc.conduc. Dis-Bradicardia Disminución Disminución	ATROPINA
GÁNDULAS EXOCRINAS	Secrec.bronquiales secreción gastrica secrec.intestinal secreción salival secreción pancreática secreción naso-faringea secreción sudorípara secreción lagrimal	Incremento Incremento Incremento Incremento Incremento Incremento	ATROPINA
HÍGADO	hepatocitos	estimula síntesis de glucógeno	-----
ORG. SEXUALES	sexo masculino	erección	-----

NICOTINICOS	Ganglio autónomo	Estimulación	gangliopléjicos
	Placa neuromuscular	Estimulación	tubocurarina

A su vez, el DAG regula la actividad de enzimas que provocan fosforilaciones capaces de activar canales iónicos y otras enzimas ligadas al  $Ca^{++}$ . Los ésteres de la colina también producen un incremento del GMPc.

En resumen, los ésteres de la colina desarrollan sus acciones colinérgicas imitando a la acetilcolina en la activación de los receptores muscarínicos y las drogas anticolinesterasa por incremento de la concentración de acetilcolina en las uniones neuroefectoras.

La acetilcolinesterasa es una proteína de PM 320.000 daltons, que se encuentra en altas concentraciones en las uniones colinérgicas.

Es una enzima extremadamente activa que hidroliza a la acetilcolina en menos de un milisegundo. Los inhibidores reversibles de la acetilcolinesterasa actúan de la siguiente manera: el edrofonio se liga al sitio aniónico de la enzima, por uniones lábiles tipo fuerzas de Van Der Waals, impide el acceso de la acetilcolina y su efecto dura 5-10 minutos ya que es a su vez rápidamente hidrolizado. La neostigmina y prostigmina se ligan a la enzima en ambos sitios activos (aniónico y esteárico) y sufre hidrólisis en 2 etapas análogo a la acetilcolina, de tal manera que la enzima perma-

nece inhibida por mucho más tiempo: 1-6 horas.

Los organofosforados, solo se unen al sitio esteárico por medio de una unión covalente sumamente estable, de tal manera que sufren una muy lenta metabolización por la enzima. La inhibición de la acetilcolinesterasa dura cientos de horas y además sufre un proceso llamado "envejecimiento" de la unión, por el cual la misma se hace cada vez más firme y estable.

Debe tenerse en cuenta especialmente a los llamados receptores muscarínicos selectivos cuya presencia indica una heterogeneidad en la constitución de dichos receptores para regular funciones diferentes. La estimulación o el bloqueo de estos receptores selectivos abre un nuevo campo en la terapéutica farmacológica del SNA.

**FARMACOCINETICA:** Los distintos ésteres de la colina presentan una relación estructura química-actividad farmacológica y parámetros farmacocinéticos ligeramente diferentes entre sí.

La **metacolina** es la acetilbetametilcolina. Solo se diferencia de la acetilcolina por la presencia de un grupo metilo. Es biotransformada, al igual que la acetilcolina por la acetilcolinesterasa, pero a una velocidad menor que para la acetilcolina. Además no es metabolizada por la pseudocolinesterasa. Posee también una escasa acción nicotínica y efectos muscarínicos marcados sobre aparato cardiovascular, tracto gastrointestinal y árbol urinario.

El **carbacol y el betancol** son ésteres carbamílicos de la colina. Poseen un grupo amínico en vez de un metilo terminal. Son totalmente resistentes a la acetilcolinesterasa y a la pseudocolinesterasa plasmática, por eso su mayor duración de acción y vida media más prolongada, que los hace más útiles en la terapéutica. Del análisis general de sus acciones farmacológicas puede destacarse que el carbacol y betancol poseen mayores acciones colinérgicas sobre el aparato gastrointestinal y el árbol urinario. En cambio sus acciones cardiovasculares son de menor intensidad. El carbacol posee además efectos nicotínicos a nivel ganglionar.

**ACCIONES FARMACOLOGICAS:** Los agentes anticolinesterasas son alcoholes, con un

amonio cuaternario (edrofonio), ésteres de amonio terciario (neostigmina) o derivados orgánicos del fósforo (ecotiofato).

La fisostigmina es una amina terciaria de gran liposolubilidad por lo que se absorbe con facilidad por todas las vías y pasa al SNC. Los organofosforados son también muy liposolubles por lo que su absorción es amplia por piel, pulmones, tracto gastrointestinal y conjuntiva. El malathion se metaboliza en mayor proporción en el organismo, en comparación con el parathion, por ejemplo, por lo que es relativamente menos peligroso en casos de intoxicación. Todos los órganos fosforados, con la excepción del ecotiofato, se distribuyen ampliamente en el organismo.

**Acciones sobre el aparato cardiovascular:** La acetilcolina produce vasodilatación arteriolar y descenso de la presión arterial. El mecanismo posiblemente se relacione con la liberación del factor de relajación endotelial (EDRF - óxido nítrico) luego de la activación de receptores muscarínicos del músculo liso. Este efecto, es particularmente evidente con metacolina. Se observa aumento de flujos sanguíneos en distintos órganos y también en vasos pulmonares y coronarias.

Los ésteres de la colina, también desarrollan un efecto inotrópico negativo sobre todo en las aurículas. Este efecto es evidente en mayor proporción si previamente la contractilidad se halla incrementada por acción adrenérgica, y se debería parcialmente a la inhibición de la actividad de la adenilciclasa.

Los agentes colinérgicos también producen bradicardia. Cada impulso cardíaco se inicia por la despolarización espontánea del marcapaso en el nódulo S-A. Ello ocurre principalmente por una disminución progresiva de la conductancia al  $K^+$ , que luego de pasar un umbral crítico se propaga iniciando un potencial de acción, que llega hasta el nódulo A-V, pasa a las ramas del haz de His y finalmente a los ventrículos a través de las fibras de Purkinje. La acetilcolina y la metacolina producen bradicardia por hiperpolarización y consecutivo aumento del umbral de despolarización en el músculo cardíaco. La atropina bloquea estos efectos y puede desencadenar taquicardia.

Los ésteres de la colina también producen una disminución de la conductibilidad, principalmente A-V, por eso un gran estímulo colinérgico o la sobredosis de drogas parasimpa-



ticomiméticas puede provocar bloqueos cardíacos parciales y totales.

## **CLASIFICACION DE DROGAS PARASIMPATICOMIMETICAS O COLINERGICAS**

**I.ESTERES DE LA COLINA:**(Colinérgicos de acción directa sobre los receptores de células efectoras)

- a.Acetilcolina
- b.Metacolina
- c.Carbacol
- d.Betancol

**II.INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA o agentes anticolinesterasas** (colinérgicos de acción indirecta,potencian la acetilcolina endógena)

### **A.De acción reversible**

Neostigmia (Prostigmin)  
Fisostigmina (Eserina)  
Piridostigmina(Mestinon)                      Edrofonio  
(Tensilon)  
Ambenomium(Mytelase)

### **B.De acción irreversible (compuestos organofosforados)**

Ecotiofato (Fosfolina)  
Diisopropilfluorofosfato (DFP)  
Tetraetilpirofosfato (TEPP)  
Tabun,Sarin,Soman (Gases nervinos,de guerra)  
Malathion  
Parathion  
Paraoxon

**III.ALCALOIDES COLINOMIMETICOS** (de acción directa en receptores colinérgicos de células efectoras)

Pilocarpina(Pirocarpus Jarobando)  
Muscarina (Amanita Muscaria)  
Arecolina

Fisiológicamente la acetilcolina actuando sobre receptores muscarínicos pre y postsinápticos tiene la función de modular o deprimir la respuesta del aparato cardiovascular a las catecolaminas a través de una efectiva y recíproca acción regulatoria.

Como dijimos, los efectos del carbacol y el betancol sobre el aparato cardiovascular son leves en comparación con la metacolina y la acetilcolina.

**Acciones sobre el tracto gastrointestinal:** Los agentes colinérgicos producen un incremento de la actividad muscular lisa de todo el tracto gastrointestinal. En tal sentido desarrollan un incremento del tono y del peristaltismo gastrointestinal. Además se incrementan las secreciones de todos los jugos intestinales. Todos los agentes colinérgicos estimulan con potencia similar las mencionadas acciones.

**Acciones sobre el tracto urinario:** Efectos similares sobre el músculo liso del árbol urinario se desarrollan por la acción de los agentes colinérgicos. Existe sin embargo una mayor potencia por parte del carbacol y el betancol que en forma selectiva estimulan la actividad muscular lisa de uréteres y vejiga (peristaltismo ureteral y del detrusor de la vejiga). El triángulo y el esfínter externo vesical se relajan y la presión miccional voluntaria aumenta, disminuyendo la capacidad de la vejiga.

**Efectos sobre glándulas exocrinas:** Las secreciones de las glándulas salivales, sudoríparas, traqueobronquiales, lagrimales y digestivas en general se incrementan por la acción de los fármacos colinérgicos. Dichos efectos pueden ser muy evidentes en caso de sobredosis o de intoxicación con parasimpaticomiméticos.

**Efectos sobre el aparato respiratorio:** El músculo liso del árbol bronquial posee receptores muscarínicos que cuando se activan por la estimulación colinérgica producen broncoconstricción. Unido al estímulo de la secreción traqueobronquial, estos efectos pueden ser peligrosos en intoxicaciones colinérgicas (sobre todo con organofosforados) y en pacientes con asma bronquial. En tal sentido existe una modulación de la actividad bronquial con la participación de los receptores beta adrenérgicos, broncodilatadores, y muscarínicos colinérgicos, broncoconstrictores. Por eso es racional en terapéutica del asma el uso de estimulantes adrenérgicos beta 2 o anticolinérgicos de acción local como el bromuro de ipratropium, aunque los anticolinérgicos son en general menos efectivos en el tratamiento del asma bronquial.

**Acciones sobre ojos:** Los agentes colinérgicos instilados como colirios en la conjuntiva producen contracción del músculo circular o esfínter del iris y consecuentemente **miosis**. De la misma manera estimulan la contracción del músculo ciliar produciendo acomodación para la visión cercana. Estos efectos pueden ser útiles para el tratamiento del glaucoma (incremento de la presión intraocular), ya que la miosis produce una apertura del canal de Schlemm y de la base trabecular del músculo ciliar facilitando el drenaje del humor acuoso.

## USOS TERAPEUTICOS DE LOS AGENTES PARASIMPATICOMIMETICOS

**1. Glaucoma:** los agentes colinérgicos son útiles para reducir la presión intraocular del glaucoma primario, de ángulo estrecho o amplio (de acuerdo con la estructura del ángulo por donde drena el humor acuoso). El glaucoma secundario (a infecciones oculares, o secuelas de cirugía o traumatismos del ojo) y el llamado glaucoma congénito son tratados en general quirúrgicamente. En el glaucoma primario de ángulo estrecho, el tratamiento farmacológico se realiza para evitar ataque agudos, profilácticamente, o si el glaucoma agudo ocurre, para disminuir lo más rápidamente posible la presión intraocular. La persistencia del glaucoma puede llevar al daño irreversible del nervio óptico y ceguera consecutiva.

El glaucoma de ángulo abierto, amplio, es habitualmente un cuadro crónico, solo tratable con fármacos. Los siguientes fármacos colinérgicos son usados en el glaucoma, instilados localmente en la conjuntiva: Agentes anticolinesterasa como la fisostigmina al 0.25 o 0.50% de corta duración; o el ecotiofato de 0.03 a 0.25%, de larga duración. También se utiliza la pilocarpina, 2-4% y en casos de resistencia o tolerancia a estos agentes: carbacol 0,70 a 3%; pilocarpina y fisostigmina pueden usarse en combinación.

El descenso de la presión intraocular ocurre por la miosis que libera la entrada al espacio trabecular de los conductos de Schlemm y aumento del flujo de salida del humor acuoso, sobre todo en el glaucoma de ángulo estrecho. En el ataque agudo de glaucoma también se usa acetazolamida (Diamox), un inhibidor de la anhidrasa carbónica que reduce la producción y secreción del humor acuoso y manitol, diurético osmótico, para provocar una pérdida de líquido intraocular.

En el glaucoma crónico además de los agentes colinérgicos, también se utilizan agentes bloqueadores beta adrenérgicos como el timolol, 0.25-0.50% (Proflax Plostim Poentimol) que reducen la producción del humor acuoso.

Como efectos adversos de los colinérgicos en el tratamiento del glaucoma, pueden mencionarse la mayor incidencia de cataratas sobre todo con los de larga duración, visión borrosa con pérdida de la acomodación, iritis congestiva, inflamación pericorneal y cefaleas.

**2. Miastenia gravis:** Es una enfermedad de autoinmunidad causada por la producción de anticuerpos, antireceptor nicotínico de la placa neuromuscular. La reacción autoinmune produce un incremento de la degradación de los receptores y una reducción marcada de los mismos. La enfermedad produce debilidad muscular, fatigabilidad, y alteraciones de la función muscular estriada. Puede ser grave cuando se afectan los músculos respiratorios. Cursa con períodos de remisiones y exacerbaciones.

La administración de agentes anticolinesterasas como la neostigmina y la piridostigmina, al incrementar la concentración de acetilcolina en la placa neuromuscular, mejora ostensiblemente el cuadro clínico. Las dosis deben determinarse empíricamente de acuerdo a la respuesta, y sin variables por las remisiones o exacerbaciones. El "test" del edrofonio, un agente anticolinesterasa de acción corta e intensa, es un test que ratifica el diagnóstico, si ocurre una clara mejoría del cuadro clínico.

**3. Atonía e íleo paralítico de la vejiga urinaria y del intestino:** Estos cuadros aparecen en el postoperatorio o en el postparto como complicaciones. La vejiga hipotónica o neurogénica ocurre en casos de traumatismo e injuria de la médula espinal. Los agentes colinérgicos son usados para incrementar el tono, la motilidad y el peristaltismo del estómago, intestino y vejiga. El betancol es el éster de la colina de mayor uso (vía oral o parenteral) y la neostigmina, vía parenteral, el anticolinesterasa más utilizado.

Estos agentes también son utilizados para el tratamiento del **megacolon congénito**, para obtener esos mismos efectos sobre el tono y el peristaltismo intestinal.

**4. Aparato cardiovascular:** Anteriormente los agentes colinérgicos, sobre todo el edrofonio,

fueron utilizados para el tratamiento de taquiarritmias supraventriculares, taquicardia paroxística supraventricular y fibrilación auricular. El advenimiento de otros agentes como los inhibidores de los canales de  $Ca^{++}$  o los beta-bloqueantes han reemplazado a los colinérgicos en terapéutica cardiovascular.

#### **5. Intoxicación por agentes anticolinérgicos**

: en casos de intoxicación atropínica o con antidepresivos tricíclicos o algunos antihistamínicos, se utilizan agentes anticolinesterasa como la neostigmina.

El bloqueo de los receptores muscarínicos puede ser anulado aumentando la concentración de acetilcolina en la terminal colinérgica (el antagonismo es competitivo). Si la intoxicación cursa con efectos centrales, delirio atropínico por ejemplo, es conveniente el uso de fisostigmina por su mayor penetración a través de la barrera hematoencefálica.

#### **6. Recuperación del bloqueo neuromuscular por drogas tipo curare**

: La d-tubocurarina y derivados se usan en el acto quirúrgico para obtener relajación muscular, como complemento de la anestesia general. La relajación muscular es necesaria frecuentemente en cirugías complejas, sobre todo digestivas, con tironamiento de mesos y accesos profundos, para ello se usa el curare u otros bloqueadores neuromusculares antidespolarizantes como el pancuronio, la administración de neostigmina, al final de la cirugía, eleva la concentración de acetilcolina en la placa neuromuscular y por antagonismo competitivo desaloja al bloqueador con recuperación de la actividad muscular.

**7. Enfermedad de Alzheimer:** es una demencia progresiva, con afectación marcada de la memoria, en la que se observó un déficit funcional de las neuronas colinérgicas en ciertas estructuras del SNC. La administración de fisostigmina y un nuevo anticolinesterasa de buen pasaje al cerebro, llamado **tacrina**, incrementando la disponibilidad de acetilcolina central, ha producido algunos resultados favorables, sobre todo si se administran al comienzo de la enfermedad. La enfermedad de Alzheimer es un cuadro muy complejo con intervención de múltiples factores, no solamente con déficit colinérgico, por lo que los resultados son además variables.

#### **EFFECTOS ADVERSOS DE LOS AGENTES COLINERGICOS:**

**-Sinergismos:** Como la acetilcolina y la metacolina son metabolizadas por la acetilcolinesterasa, su administración conjunta con agentes anticolinesterasa puede producir un típico caso de sinergismo e potenciación, con grandes efectos parasimpáticos. Estos efectos pueden ser controlados con atropina.

En casos de sobredosis puede observarse miosis intensa y espasmo de la acomodación, bradicardia y peristaltismo G-I intenso.

**Contraindicaciones:** Los agentes colinérgicos de acción directa o indirecta deben usarse con gran precaución (o están contraindicados directamente de acuerdo con la gravedad de la patología) en casos de asma bronquial activo, úlcera péptica, insuficiencia coronaria, hipertiroidismo, bloqueo A-V e insuficiencia cardíaca congestiva severa. El desarrollo de las acciones farmacológicas de los agentes colinérgicos, puede agravar significativamente los mencionados padecimientos.

#### **INTOXICACION POR ORGANOFOSFORADOS. Bases farmacológicas de su tratamiento:**

La intoxicación con estos agentes puede ser accidental, de origen laboral (por vía cutáneo-mucosa) o por intento de suicidio (generalmente por ingesta). El diagnóstico se basa en:

a. Antecedentes de la ingesta o gran contacto cutáneo-mucoso.

b. Síntomas o signos de acumulación de acetilcolina endógena.

c. Disminución de los niveles de pseudocolinesterasa plasmática (normal: 427 mU/ml). Este parámetro solo se investiga en casos de dudas diagnósticas de la causa de la intoxicación.

La intoxicación por organofosforados puede ser una intoxicación muy grave, dependiendo de la dosis. En general la mayoría de los pacientes llegan en coma, por lo que su vida depende del conocimiento de los mecanismos moleculares y celulares en marcha por parte de los médicos tratantes, y de la presencia de servicios de cuidados intensivos con infraestructura, recursos humanos y tecnológicos adecuados. En estas unidades asistenciales deben aplicarse inmediatamente una serie de medidas inespecíficas, que se utilizan para todos los pacientes en coma y que son realmente "sal-

vavidas". Consisten en el mantenimiento de las condiciones fisiológicas fundamentales; respiración, tensión arterial, renal, funciones cardíacas, flujos sanguíneos, control y manejo de PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, equilibrio electrolítico, funciones nerviosas centrales y otros. Al mismo tiempo se deben iniciar las medidas terapéuticas específicas, que pueden ser farmacológicas, para el tratamiento del coma o la intoxicación.

En el caso de los organofosforados, agentes que inhiben en forma irreversible la acetilcolinesterasa, el médico tratante debe asumir que el paciente se encuentra intoxicado en su propia acetilcolina endógena y que su sintomatología y las bases farmacológicas de su tratamiento dependen de ello.

**Sintomatología:** la misma demuestra una gran estimulación parasimpática y depende un poco de la vía de la intoxicación. Se observaron los siguientes síntomas:

a. Efectos **oculares:** miosis intensa, espasmo de la acomodación para la visión cercana, congestión conjuntival, secreción lacrimal, dolor ocular. Ocurren con mayor intensidad en intoxicaciones por vía cutáneo-mucosa.

b. Efectos **respiratorios:** rinorrea, congestión del tracto respiratorio superior, aumento de las secreciones traqueobronquiales, broncoconstricción, insuficiencia respiratoria.

c. Efectos sobre el **tracto gastrointestinal:** náuseas, vómitos intensos, cólico intestinal, dolor espasmódico, diarrea, defecación involuntaria. Secreciones digestivas incrementadas marcadamente, sialorrea. Se observan con mayor intensidad en casos de intoxicación por vía oral.

d. Acciones sobre el **árbol urinario:** contracción del músculo detrusor de la vejiga, micción involuntaria, espasmo ureteral.

e. Acciones sobre **otras secreciones exocrinas** en la intoxicación por organofosforados se destaca una generalizada sudoración, que unida a la sialorrea, broncorrea y secreción lacrimal intensa, brinda un cuadro clínico único y característico.

f. Acciones sobre el **aparato cardiovascular:** Se desarrolla una intensa bradicardia e hipotensión arterial. El efecto inotrópico negativo de la acetilcolina, unido a otros facto-

res inotrópicos puede desencadenar un edema agudo de pulmón por falla ventricular.

g. Efectos sobre el **SNC:** son variados en su intensidad y se deben a estimulación nicotínica y muscarínica. Puede observarse confusión, ataxia, hiporreflexia generalizada, respiración de Cheyne Stokes, a veces convulsiones y luego coma profundo y parálisis respiratoria.

h. Los efectos de la **estimulación nicotínica periférica**, desencadenan a nivel de la placa neuromuscular, fasciculaciones, debilidad muscular, fatigabilidad, movimientos involuntarios y a veces debilidad extrema o parálisis de los músculos respiratorios. Ello unido a los efectos centrales, la broncoconstricción y aumento de las secreciones, puede indicar de entrada la necesidad de asistir mecánicamente la respiración, y aplicar los métodos de broncoaspiración para mantener libre la vía respiratoria y la provisión de oxígeno.

#### **BASES FARMACOLOGICAS DEL TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION POR ORGANOFOSFORADOS.**

La inhibición de la enzima acetilcolinesterasa ocurre por unión del fósforo orgánico con el sitio esteárico de la enzima. Dicha unión es de tipo covalente y a medida que transcurre el tiempo sufre un proceso de envejecimiento o "aging" por el cual la unión se hace más firme y estable progresivamente.

El tratamiento consiste en la administración de **atropina**, antagonista competitivo de la acetilcolina, en los sitios receptores y con reactivadores de la acetilcolinesterasa como la **pralidoxima**.

La atropina debe administrarse en dosis suficientes, la misma depende de la respuesta farmacológica y no de esquemas fijos.

Puede administrarse 10, 20, 50 o 100 mg de atropina en las primeras 24 horas. Se utiliza la vía i.v. habitualmente, cada 2-3 minutos al comienzo, y seguir hasta obtener una respuesta adecuada: disminución de la broncorrea, de la salivación, desaparición de la miosis, tendencia a taquicardia, mejoría de la respiración y de los síntomas centrales.

La **pralidoxima** (Contrathion), es un reactivador de la acetilcolinesterasa. Pertenece a la familia de las oximas, compuestos de amonio cuaternario, juntamente con la obidoxima, la diacetilmonooxima (DAM), otros.

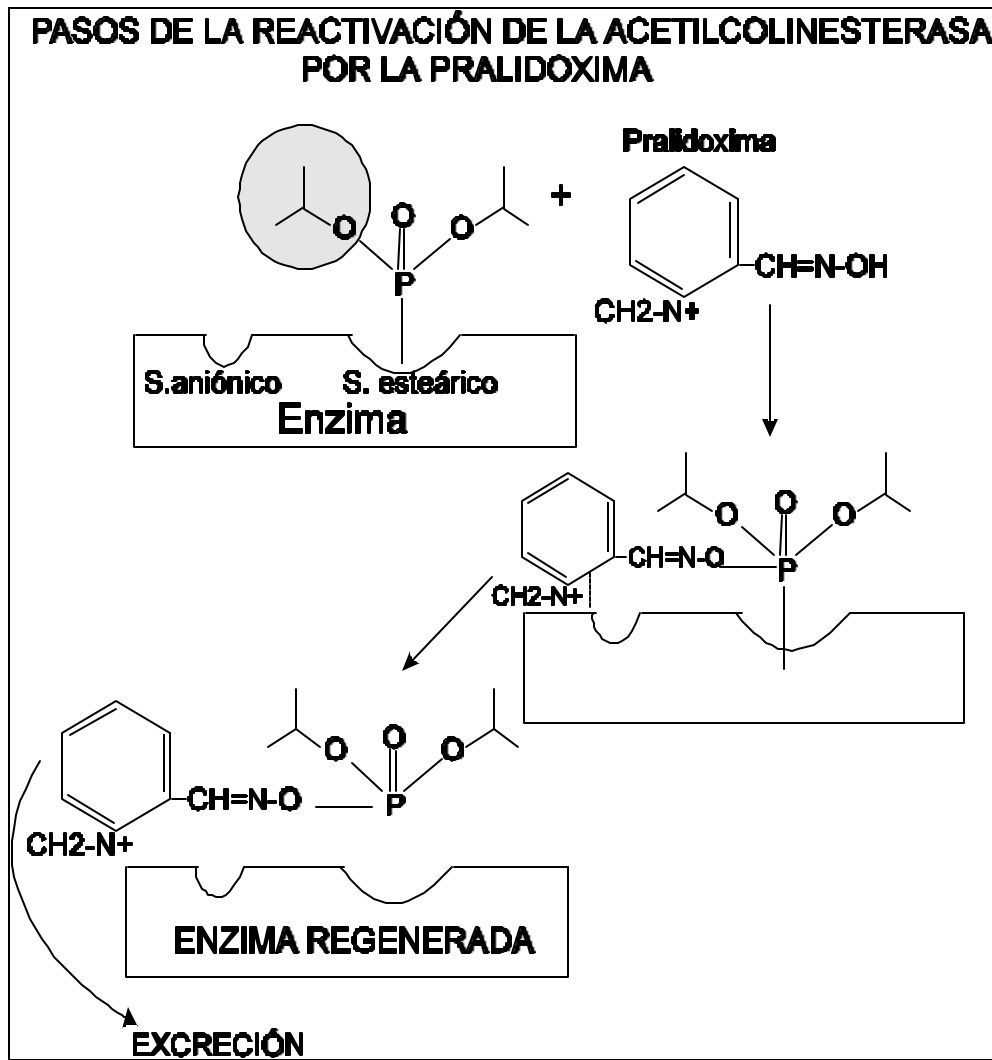
Estos agentes administrados por vía oral, i.m. o i.v. se ligan al sitio aniónico de la enzima

que tiene ocupado el sitio esteárico por el compuesto organofosforado, con lo que la unión fósforo orgánico-enzima se torna inestable.

Se produce una combinación química entre la pralidoxima y el compuesto de fósforo orgánico, la unión con la enzima se hace muy frágil y el conjunto se libera, pasa al plasma sanguíneo y se elimina por orina. La acetilcolinesterasa queda reactivada para hidrolizar las numerosas moléculas de acetilcolina. Las dosis de pralidoxima son también variables de

acuerdo a la gravedad de la intoxicación. Se debe administrar siempre dentro de las 36 horas de la intoxicación porque la inactivación de la acetilcolinesterasa se incrementa con el tiempo. Puede usarse la vía i.v. lenta (frascos ampolla de 1g con 20 ml de solución acuosa estéril) o la vía i.m. (ampollas de 600 mg en 2 ml) o incluso la vía oral, para asegurar y mantener la reactivación (tabletas de 500 mg). La dosis puede ser de 400 mg, vía i.v., de entrada y continuar con 200-400 mg, vía i.m. cada 4-6 horas, de acuerdo a la respuesta.

**PASOS DE LA REACTIVACION DE LA ACETILCOLINESTERASA POR PRALIDOXIMA**



---

## SECCION II:

### CAPITULO 8

## DROGAS PARASIMPATICOLITICAS O ANTICOLINERGICAS.

Malgor - Valsecia

---

### INTRODUCCION

Las drogas anticolinérgicas pueden ser divididas de acuerdo con el tipo de receptor que bloquean, en dos grandes grupos:

**I. Bloqueadores muscarínicos:** anticolinérgicos postganglionares o verdaderos parasimpaticolíticos.

**II. Bloqueadores nicotínicos:** que a su vez pueden ser clasificados en dos subgrupos:  
**a) Anticolinérgicos ganglionares o gangliopléjicos.**

**b) Anticolinérgicos neuromusculares o bloqueadores neuromusculares.**

Las acciones específicas del parasimpático (PS) son aquellas que surgen de la estimulación de los receptores muscarínicos ubicados en la terminal postganglionar neuroefectora. Por eso los agentes antimuscarínicos, bloqueadores postganglionares, son los verdaderos agentes parasimpaticolíticos. El prototipo es la **atropina**, droga antagonista competitiva de la acetilcolina que es capaz de desencadenar todas las acciones parasimpaticolíticas, a través del bloqueo de los receptores muscarínicos del parasimpático.

Los agentes antimuscarínicos tienen poca acción sobre los receptores nicotínicos del ganglio autónomo y de la placa neuromuscular. Se requieren dosis más grandes que las terapéuticas, de atropina, para producir algún bloqueo de estos receptores nicotínicos. Efectos un poco más evidentes sobre estos receptores se obtienen con análogos cuaternarios de la atropina. A los efectos prácticos, debe considerarse que los receptores nicotínicos no son afectados en dosis terapéuticas de los agentes antimuscarínicos.

En el SNC, la acetilcolina cumple como neurotransmisor importantes funciones. Se estima que los receptores colinérgicos de la médula espinal son preferentemente de tipo nicotínico y los del cerebro en zonas subcorticales y corticales, de tipo nicotínico y muscarínico. La atropina y los parasimpaticolíticos, pueden en general, atravesar la barrera hematoencefálica, y bloquear los receptores muscarínicos del encéfalo. De allí surgen los agentes anticolinérgicos centrales, de mayor capacidad que la atropina para ingresar al SNC. Los fármacos antiparkinsonianos anticolinérgicos centrales, que bloquean los receptores colinérgicos de los núcleos de la base constituyen ejemplos de drogas parasimpaticolíticas de acción central. En este caso los compuestos terciarios atraviesan mejor la barrera hematoencefálica.

En casos de intoxicación con drogas atropínicas y afines, los efectos sobre el SNC son mixtos, observándose una estimulación al comienzo seguida de una profunda depresión posterior. Posiblemente las acciones observadas sean el producto del bloqueo de los receptores muscarínicos y nicotínicos, afectándose funciones importantes del SNC.

El conocimiento de la ubicación de los receptores muscarínicos y las acciones fisiofarmacológicas que se desencadenan por su activación constituyen un elemento fundamental para el estudio del sistema colinérgico y su bloqueo. Como dijimos, la atropina es la droga prototipo de los agentes anticolinérgicos o parasimpaticolíticos existiendo solo algunas diferencias de intensidad de efectos y farmacocinéticas. Existen además agentes parasimpaticolíticos selectivos como la pirenzepina por ejemplo, que es capaz de bloquear selectivamente los receptores muscarínicos M1 de la célula parietal de la mucosa gástrica, e impedir la

influencia parasimpática sobre la secreción de ácido clorhídrico y pepsinógeno. La pirenzepina en las dosis clínicas usadas, no bloquea o lo hace en forma insignificante, los otros receptores colinérgicos. El campo de los anticolinérgicos selectivos tiene una importante proyección terapéutica futura, en tal sentido son numerosas las investigaciones que se llevan a cabo en la actualidad, tratando de encontrar nuevos agentes anticolinérgicos selectivos útiles en la terapéutica, como ya se mencionara. Se ha podido determinar la existencia de receptores muscarínicos selectivos en el corazón, en el músculo liso gastrointestinal, en glándulas lagrimales y en el SNC. La metoctramina, por ejemplo, es un antagonista selectivo de los receptores M2 cardíacos, que aunque aún esté a nivel experimental tiene interesantes posibilidades terapéuticas futuras.

Se tomará a la atropina para la descripción de las acciones de los agentes parasimpaticolíticos.

No todos los receptores muscarínicos tienen la misma sensibilidad a la atropina:

Dosis **bajas** de atropina inhiben:

- la secreción salival
- la secreción bronquial
- la secreción sudorípara

Dosis **medias** de atropina producen además:

- midriasis
- inhibición de la acomodación
- taquicardia (palpitaciones)
- broncodilatación

Dosis **grandes** de atropina producen además:

- inhibición del tono y la motilidad gastrointestinal y del árbol urinario.

Dosis aún **mayores** de atropina producen aparte de las consignadas:

- inhibición de la secreción gástrica (solo la fase primaria, no se inhibe la secreción hormono-dependiente).

**Sobre el SNC** la atropina produce:

- con **dosis bajas**: ligera estimulación medular y de centros cerebrales superiores.

- con **dosis altas**, tóxicas, gran excitación central, inquietud, desorientación, alucinaciones o delirio.

-con **dosis aún más altas**, gran intoxicación, depresión del SNC, colapso circulatorio, depresión respiratoria, coma.

Muchos de los derivados sintéticos carecen de las acciones centrales porque no pasan la barrera hematoencefálica.

## ORIGEN Y QUIMICA DE LOS ANTICOLINERGICOS

Los anticolinérgicos pueden tener un origen natural (atropina, scopolamina) sintético ó semisintético.

**-Origen natural:** Los principales anticolinérgicos son alcaloides obtenidos de algunas especies solanáceas, ampliamente distribuidas, la atropina proviene de la "Atropa belladonna" o de la "Datura stramonium". La scopolamina es un alcaloide que se extrae del "Hyocinus niger" o de la "Scopola carnícola". Ambos principios activos son ésteres del **ácido "trópico"** con una base orgánica compleja:

-Atropina: ácido trópico + tropanol o tropina.

-Scopolamina: ácido trópico + scopolamina.

-Homatropina: ácido mandélico + tropina (semisintético).

La formación del éster es esencial para la actividad antimuscarínica. Ni la base, ni el ácido libres, poseen acción bloqueadora. La atropina y la scopolamina poseen un grupo amino terciario y en una ubicación especial, similar a la acetilcolina, poseen también un carbono asimétrico.

## ACETILCOLINA

### ATROPINA

La atropina es la **d-l-hiosciamina**, forma racémica, pero la actividad antimuscarínica se debe principalmente a la forma levógira natural (l-hiosciamina) que es 50-100 veces más potente que el d-isómero.

La scopolamina es la **l-hioscina**.

La sustitución del ácido trópico por otros ácidos aromáticos, para la preparación de compuestos sintéticos o semisintéticos modifican pero no anulan, la actividad antimuscarínica.

La presencia del grupo OH libre en la porción ácida de la molécula es necesaria para la acción antimuscarínica. El anillo bencénico de la atropina o scopolamina determina la pérdida de la actividad específica o eficacia de la molécula, conservando la afinidad, base de su acción antagonista competitiva.

### MECANISMO DE ACCION

La atropina ejerce su acción a través de un antagonismo competitivo con la acetilcolina y otros antagonistas colinérgicos, por los receptores muscarínicos. Con dosis terapéuticas (1 mg de atropina) y aún mayores, se bloquean todos los receptores muscarínicos. Los receptores nicotínicos del ganglio autónomo y de la placa neuromuscular son respetados con dicha dosis. La estructura no polar de la atropina permite su paso a través de la barrera hematoencefálica, desencadenando algunas acciones a ese nivel.

El antagonismo como es de tipo competitivo, puede ser superado si se incrementa la concentración de acetilcolina en los sitios receptores (inhibición de la acetilcolinesterasa por ejemplo).

La atropina no distingue los receptores muscarínicos selectivos M1, M2 o M3, los bloquea a todos por igual. En cambio la pirenzepina, a dosis terapéuticas, antagoniza selectivamente los receptores M1 y la metroctamina los M2. Se aspira en el futuro, contar con otros antagonistas muscarínicos selectivos de aplicaciones terapéuticas definidas.

### CLASIFICACION DE AGENTES ANTICOLINERGICOS O PARASIMPATICOLITICOS.

#### I-NATURALES

Atropina (d-l-hiosciamina)  
Scopolamina(hioscina)

#### II-SINTETICOS O SEMISINTETICOS

##### a.Anticolinérgicos generales

Metilnitrato de atropina

Tanato de atropina (Atatranica)  
Metilbromuro de Scopolamina  
Butilscopolamina (Buscapina)  
Metilbromuro de Homatropina (Paratropina)  
Difenamil (Prantal)  
Propinoxato (Sertal)  
Octatropina (Espasmo-dioxadol)  
Clidinio (Librax)  
Metescopolamina (Mescopil)  
Metantelina (Banthine)  
Propantelina (Probanthine)  
Mepenzolato (Cantril)  
Trimebutina (Miopran)  
Pipoxolan (Espasmolit)  
Adifenina (Espasmo-Cibalena)  
Isopropamida (Plidex)  
Valetamato (Epidosan)

##### b. de uso oftalmológico

Eucatropina (Eufalmina)  
Ciclopentolato (Cyclogil Ciclopental)  
Tropicamida (Alconmydril Midriaticum)

##### c.Antisecretores gástricos

(antiulcerosos)  
Pirenzepina (Bisvanil, Vecosan)  
Telenzepina

##### d.Antiasmático (broncodilatador)

Ipratropio, bromuro (Atrovent)  
+Fenoterol(Berodual)

##### e.Espasmolíticos urinarios

Prifinio (Riabal)  
Flavoxato (Bladuril)

##### f.Anticolinérgicos antiparkinsonianos centrales:

Triexifenidilo (Artane)  
Biperideno (Akineton)  
Orfenadrina (Distalene)

### USOS TERAPEUTICOS DE LOS ANTICOLINERGICOS

**1-SNC:** Enfermedad de Parkinson (Triexifenidilo, Biperideno), cinetosis (Scopolamina).

**2-Aparato cardiovascular:** -Crisis vaso-vagales  
-Hipertonía vagal por dolor intenso (infarto de miocardio)  
-Hipotensión y bradicardia por sobredosis de ésteres de la colina o anticolinesterasa.



**3.Tracto gastrointestinal:** -Síndrome ulceroso, gastritis (pirenzepina).

-Cólico intestinal (antiespasmódico)

-Colon irritable con constipación espástica.

**4.Aparato respiratorio:** -Asma bronquial (Broncodilatación: Ipratropio).

-Para reducción de secreciones naso-traqueo-bronquiales: medicación preanestésica.

**5.Uso oftalmológico:**

-Midriasis

-Estudios de fondo de ojo (retina)

-Para prevención de sinequias de uveítis ó iridociditis.

-Abscesos de córnea

-Hipemas

## FARMACOCINETICA

Los alcaloides naturales se absorben por vía oral e incluso por la conjuntiva. Disueltos en vehículos apropiados también pueden absorberse por piel. Los anticolinérgicos derivados amónicos cuaternarios, atraviesan con dificultad la barrera hematoencefálica (por lo que casi no producen efectos en el SNC) y también se absorben menos en intestino.

Se distribuyen completamente, sobre todo la atropina. Los derivados cuaternarios no atraviesan fácilmente las membranas celulares. La atropina tiene una vida media de 24 horas y aproximadamente el 60% se elimina en forma inalterada por orina. El resto sufre hidrólisis y conjugación para su excreción. Los efectos oculares son de duración mucho más prolongada que en otros órganos y sistemas.

## ACCIONES FARMACOLOGICAS

**1.Sistema nervioso central:** La atropina en dosis terapéuticas produce una ligera estimulación del SNC, de la médula y de algunos centros cerebrales superiores. Una estimulación vagal puede ser evidente con pequeñas dosis con producción de bradicardia refleja, que con dosis ligeramente mayores, a medida que se produce el bloqueo de los receptores colinérgicos en el nódulo S-A, se transforma en taquicardia.

La scopolamina produce efectos sedativos amnesia y depresión del SNC. Con dosis tóxicas, tanto atropina como scopolamina producen gran excitación central, agitación, alucinaciones, delirio atro-

pínico y finalmente depresión, coma, colapso cardiovascular y respiratorio.

**Actividad antitremor:** Los anticolinérgicos tienen efectos antiparkinsonianos, produciendo una mejoría de los síntomas clásicos del Parkinson: rigidez y temblor. Los efectos sobre la bradicinesia son menos marcados. El antagonismo con la acetilcolina a nivel de los núcleos de la base y el sistema estriado, produce las mencionadas acciones. La enfermedad de Parkinson tiene como base fisiopatológica una deficiencia nigroestriatal de dopamina y una mayor actividad estimuladora por parte de la acetilcolina. Los agentes anticolinérgicos centrales como el trihexifenidilo o el biperideno, en combinación con drogas dopaminérgicas (L-Dopa), constituyen la base farmacológica actual para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

**Efectos anticinetósicos:** los anticolinérgicos, principalmente la scopolamina, son efectivos en el tratamiento del mareo por movimiento, sobre todo usados preventivamente, posiblemente actuando sobre el aparato vestibular. La scopolamina puede administrarse por vía oral o por medio de parches de absorción transcutánea continua.

**2.Aparato cardiovascular:** Como se mencionó anteriormente, dosis bajas de atropina, por reflejo vagal puede producir una leve disminución de la frecuencia cardíaca. Este efecto también podría deberse al bloqueo de los receptores M1 postganglionares inhibiendo parcialmente la acción de la acetilcolina a nivel neuronal. Dosis mayores de atropina bloquean los receptores M2 del nódulo sino-auricular, produciendo una evidente taquicardia (30-40 latidos más luego de la administración de 2 mg de atropina).

Estos efectos cardiovasculares pueden ser útiles en el tratamiento de las crisis vasovagales que cursan con gran bradicardia e hipotensión y para la terapéutica de la descarga vagal excesiva que suele acompañar al intenso dolor del infarto de miocardio y otras patologías muy dolorosas o a la estimulación del seno carotídeo, con presión de los globos oculares o inyección de sustancias de contraste en la cateterización cardíaca.

La atropina no posee efectos directos sobre las arteriolas de la periferia (posiblemente porque carecen de inervación periférica) pero contrarresta eficientemente la vasodilatación y la hipotensión arterial que pueden producir altas dosis de esteres

de la colina. Ello ocurre porque el capilar y las arteriolas poseen receptores muscarínicos. En la intoxicación atropínica puede observarse sin embargo una vasodilatación en zonas específicas que produce el típico rubor atropínico de cara y tronco.

La metoctramina, la himbacina, el compuesto AFDX-116 y la gallamina bloquean selectivamente los receptores M2 cardíacos. De ellos la metoctramina posee potenciales usos terapéuticos.

**3. Aparato gastrointestinal:** La **motilidad** y el **tono GI** son inhibidos por atropina y los agentes antimuscarínicos. El músculo liso se relaja y los movimientos propulsivos disminuyen o se anulan. El tiempo de vaciamiento gástrico se prolonga y el tránsito intestinal disminuye. Con dosis tóxicas la atropina produce una parálisis del músculo liso gastrointestinal que puede durar 2-3 días. Los efectos antiespasmódicos convenientes en la terapéutica de los dolores cólico abdominales, se basan en las denominadas acciones antimuscarínicas.

Las **secreciones digestivas** son también inhibidas o anuladas por la atropina. Con altas dosis, la secreción (ácido clorhídrico, pepsina y mucina) es eficientemente reducida, principalmente la secreción basal y menos la secreción inducida por el estímulo alimenticio, alcohol o la nicotina. Sin embargo las dosis de atropina dan inevitablemente una serie importante de efectos adversos: sequedad de boca, taquicardia, palpitaciones y cicloplejía. La pirenzepina, por el contrario y por su selectividad por los receptores M1 puede producir las mismas acciones útiles descritas sin desarrollar los efectos adversos. La felenzepina es un análogo de la pirenzepina, bloqueador M1, de mayor potencia.

Como en el aparato digestivo existen hormonas locales, otros mediadores químicos y actividad neuronal no colinérgica, que también son importantes en la regulación y modulación de las funciones gastrointestinales, la acción antimuscarínica aunque sea máxima, no puede producir nunca anulación de las funciones G-I.

**4. Aparato respiratorio:** Los agentes antimuscarínicos pueden ser de utilidad en el tratamiento del asma bronquial. Tanto el músculo liso de los bronquios y bronquiolos como las glándulas secretoras traqueo-bronquiales poseen innervación colí-

nérgica y receptores muscarínicos. El bloqueo de los mismos con dosis apropiadas de atropina produce broncodilatación e inhibición de las secreciones. Esta última acción es particularmente evidente si se encuentran excesivamente incrementadas. La atropina produce sin embargo una disminución de la actividad de las células del epitelio bronquial y del clearance mucociliar, en pacientes con inflamación de la mucosa respiratoria.

El **bromuro de ipratropio** es un agente antimuscarínico que administrado localmente en aerosolterapia se absorbe muy escasamente y por eso carece prácticamente de efectos sistémicos. Además no atraviesa la barrera hematoencefálica. Desarrolla de esta manera acciones broncodilatadoras y de inhibición de las secreciones respiratorias. En pacientes asmáticos, el efecto broncodilatador es menor que el de los agonistas adrenérgicos beta-2. La respuesta broncodilatadora del ipratropio depende en realidad, de la cuantía del componente parasimpático en la génesis de la broncoconstricción. Por eso en algunos pacientes la respuesta al ipratropio es muy buena y en otros es mucho menor. Sin embargo en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) el bromuro de ipratropio produce un efecto similar o más potente que los agonistas beta-2.

Además el ipratropio no produce una disminución del clearance mucociliar, efecto que se observa con la atropina y como dijimos carece de efectos antimuscarínicos sistémicos.

**5. Tracto urinario:** La atropina produce una relajación de los músculos lisos de la pelvis renal, cálices, uréteres y vejiga. Estos efectos pueden ser útiles para el tratamiento del cólico renal por litiasis urinaria impactada, o para inhibir las contracciones vesicales en casos de cistitis. El prifinio y el flavoxato, son agentes antimuscarínicos que parecen poseer cierta especificidad anticolinérgica en el árbol urinario.

**6. Otros músculos lisos :** la atropina puede producir un moderado efecto relajante sobre el músculo liso de la vesícula biliar y conductos biliares. Los agentes antimuscarínicos pueden ser así, un arma terapéutica complementaria para el tratamiento del cólico biliar, sobre todo si se los utiliza en combinación con otras drogas de mayor efectividad (nitritos por ejemplo)

**7. Glándulas exocrinas:** La atropina tiene en general, un efecto inhibitorio sobre la secreción de todas las glándulas de secreción externa. Algunas responden con mucha sensibilidad, por ejemplo la secreción salival y la secreción sudorípara. Los efectos sobre estas secreciones son menos evidentes. Por ejemplo el jugo pancreático y las secreciones intestinales son escasamente afectadas por la atropina.

Los receptores colinérgicos de las glándulas sudoríparas son sensibles a los antimuscarínicos. La inhibición o anulación de la secreción sudoral afecta la termorregulación, ya que el sudor y la perspiración insensible son importantes mecanismos para la pérdida de calor corporal. En casos de sobredosis o intoxicación atropínica se produce por esa razón una hipertermia muy elevada generalmente. El hexahidrosiladifenidol es una droga que a nivel experimental ha demostrado bloquear selectivamente los receptores M3 de las glándulas exocrinas.

**8. Ojos:** Los agentes antimuscarínicos producen, instilados en el saco conjuntival, midriasis y parálisis de la acomodación (cicloplejía), ambas acciones pueden ser necesarias para el tratamiento de iridociclitis, queratitis y coroiditis. La producción de midriasis y miosis sucesivas y alternadas, puede usarse para evitar la aparición de sinequias y adherencias por estas patologías. La midriasis es también necesaria para el examen de fondo de ojo y la observación de la retina. La atropina y scopolamina son agentes muy potentes y de larga duración. La midriasis y cicloplejía pueden persistir por varios días con estos fármacos. En cambio, el ciclopentolato, la eucatropina y tropicamida tienen un efecto de mucho menor duración (6 a 24 hs.), incluso estos agentes en soluciones poco concentradas débiles, solo producen midriasis sin afectar la acomodación. La midriasis produce frecuentemente elevación de la presión intraocular porque se interfiere con el drenaje del humor acuoso a través de la región trabecular y los conductos de Schlemm. Este efecto en pacientes con predisposición a padecer un glaucoma de ángulo estrecho puede resultar en un glaucoma agudo de consecuencias graves. Esta complicación puede también desencadenarse con el uso sistémico en fármacos antimuscarínicos en dichos pacientes.

**9. Medicación preanestésica:** La atropina es utilizada usualmente como medicación preanestésica, juntamente con ansiolíticos o analgésicos

opiáceos. Los agentes antimuscarínicos inhiben las secreciones traqueobronquiales que se incrementan por la acción irritante de los anestésicos generales inhalantes y producen con frecuencia un laringoespasma. Su utilización es entonces preventiva de complicaciones respiratorias en el acto quirúrgico. La scopolamina desarrolla también acciones sedativas que pueden ser convenientes en la preanestesia.

## **EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIMUSCARINICOS**

Los efectos adversos dependen básicamente del desarrollo paralelo de acciones farmacológicas no deseadas. Es habitual la sequedad de boca, la midriasis, cicloplejía, taquicardia y a veces hipertermia por inhibición sudoral.

Los fármacos antimuscarínicos están contraindicados relativa o absolutamente en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho y en personas ancianas de sexo masculino por la posible existencia de hipertrofia de próstata y potencial retención urinaria. El aumento del tiempo de vaciamiento gástrico que producen los antimuscarínicos puede ser también origen de algunas contraindicaciones relativas. Finalmente, el uso conjunto de atropina y antidepresivos tricíclicos y derivados (imipramina) puede potenciar las acciones anticolinérgicas de ambos fármacos y desarrollar efectos adversos que por separado no producían. Algunos antihipertensivos y neurolépticos derivados fenotiazínicos también poseen acciones antimuscarínicas.

## **INTOXICACION ATROPINICA**

Infelizmente los niños son más susceptibles a los efectos anticolinérgicos de la atropina y sus derivados. Por eso en ellos es más frecuente la intoxicación. La atropina es una droga relativamente segura de acuerdo a su Índice Terapéutico. La dosis terapéutica de la atropina es de 0.5-1.0 mg.

Adultos fueron tratados exitosamente luego de la ingestión de 300-400 mg de atropina. En chicos sin embargo 10 mg pueden producir una grave intoxicación y a veces se informaron casos fatales en dichas dosis.

Los siguientes síntomas y signos que son una extensión de las acciones farmacológicas de la atropina, se observan en casos de intoxicación severa.

- Taquicardia, palpitations muy evidentes.
- Sequedad notable de mucosas y piel.
- Hipertermia muy elevada (42-43°C)
- Dificultad para articular palabras por la gran sequedad bucal.
- Parálisis intestinal y vesical.
- Midriasis severa. Fotofobia y congestión conjuntival. Cicloplejía (parálisis de la acomodación). Visión cercana borrosa.
- Cefalea, inquietud, fatiga. Incoordinación muscular.
- Rubor atropínico: en cara, mejillas y tronco.
- Excitación del SNC. Confusión. Alucinaciones visuales, sobre todo. Delirio "atropínico".
- En los casos más graves, potencialmente fatales: depresión bulbar, colapso circulatorio, coma y muerte por parálisis del centro respiratorio.

### **BASES FARMACOLOGICAS DEL TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION ATROPINICA**

En casos de intoxicaciones leves o moderadas solo se debe realizar una estrecha observación, descender la temperatura corporal (baño con agua tibia) y esperar 24-48 horas la eliminación metabólica de la droga.

En casos más graves es racional la administración de agentes parasimpaticomiméticos anticolinesterasa. Se prefiere la **fisostigmina**, en inyección i.v. lenta (0.5 a 4 mg), porque atraviesa con mayor facilidad la barrera hematoencefálica y suprime las alucinaciones, excitación y coma. La fisostigmina debe administrarse cada 23 horas, de acuerdo a una estrecha observación sintomológica, ya que se metaboliza rápidamente. En caso de existencia de convulsiones puede ser conveniente administrar diazepam, i.v.

---

## SECCIÓN II:

### CAPITULO 9

## FARMACOLOGIA DEL SISTEMA SIMPATICO O ADRENERGICO

Malgor-Valsecia

---

### INTRODUCCIÓN

Las fibras preganglionares del simpático terminan en la unión neuroefectora, con una serie de ramificaciones que contienen dilataciones llamadas **varicosidades, botones o terminales adrenérgicos**. Estos botones adrenérgicos constituyen el sitio real de la sinapsis neuroefectora.

Cada fibra adrenérgica puede hacer conexión sináptica con muchas células efectoras a través de dichas varicosidades, habiéndose estimado (en microscopía electrónica o de fluorescencia) que un solo axón terminal puede llegar a inervar o hacer sinapsis con 25.000 células efectoras.

El botón adrenérgico es la terminación axonal y en su interior existen gránulos específicos llamados **gránulos adrenérgicos o vesícula granular adrenérgica**, de 400 a 500 Å de diámetro delimitadas, en medio del axoplasma, por una membrana celular. El gránulo adrenérgico constituye el lugar final de síntesis, almacenamiento y liberación del neurotransmisor adrenérgico. El neurotransmisor que se

libera en la inmensa mayoría de las fibras postganglionares del simpático es la NA (noradrenalina o norepinefrina). La NA también se libera en algunas estructuras del SNC. La DA (dopamina) es el neurotransmisor que se libera predominantemente en el sistema extrapiramidal y también en otros sitios del SNC y en la periferia. La A (adrenalina o epinefrina) es el neurotransmisor de la medula suprarrenal principalmente. La presencia o ausencia de las enzimas específicas en los procesos biosintéticos finales determinará que en la terminal adrenérgica se forme NA, DA o AD.

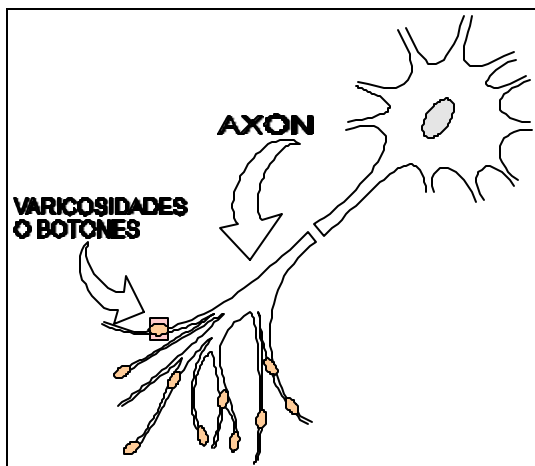
### SÍNTESIS DE NEUROTRANSMISORES ADRENERGICOS

La síntesis de los neurotransmisores adrenérgicos se lleva a cabo a partir del aminoácido fenilalanina o directamente a partir de la tirosina. La demostración final fue realizada por Gurin o Delluva en 1947, administrando fenilalanina marcada radiactivamente a ratas obteniendo finalmente adrenalina radiactiva de la médula suprarrenal de las mismas.

El grupo **catecol** es el anillo bencénico con dos oxhidrilos sustituyentes. Las **catecolaminas** son derivadas del grupo catecol con un grupo amino en la cadena lateral. Los neurotransmisores adrenérgicos son catecolaminas. Del proceso biosintético debemos destacar los siguientes hechos fundamentales:

#### a. Fenilalanina → Tirosina

La tirosina es un aminoácido normal que se encuentra en cualquier dieta y es captada de la circulación, por un proceso de transporte activo, hacia el interior axonal. La tirosina tam-



bién puede ser sintetizada en el organismo a partir de la fenilalanina, transformación captada por una hidroxilasa oxidasa que introduce un grupo oxhidrilo en posición *para* del anillo bencénico. La hidroxilasa de fenilalanina es la enzima que no existe en la enfermedad congénita fenilcetonuria. La hidroxilación de la tirosina da origen a las catecolaminas. Otras vías metabólicas dan origen a partir de la tirosina a: Tiroxina, p-hidroxifenipituvato, melanina, ácido homogentísico y otras proteínas.

#### b. **Tirosina** —> **DOPA** :

La segunda reacción en el proceso biosintético de las catecolaminas consiste en la introducción de un segundo OH en el anillo bencénico de la tirosina formándose 3,4, dihidroxifenilalanina o DOPA por la acción de la enzima **tirosin hidroxilasa**. Esta enzima es la más específica y constituye el factor limitante del proceso biosintético por su reacción lenta y porque se inhibe por los productos finales de la síntesis: NA, DA y el metabolito DOPEG (dihidroxifenilglicol). La tirosina hidroxilasa requiere como cofactores O<sub>2</sub> molecular, Fe<sup>++</sup> y una tetrahidropteridina y se encuentra en la fracción citoplasmática soluble de la terminal axonal. La tirosina hidroxilasa es estereoespecífica solo hidroliza la L-tirosina convirtiéndose en L-DOPA. La inhibición por los productos finales de la síntesis constituye un servomecanismo de autorregulación. Existen varios inhibidores de la tirosin hidroxilasa, como algunos análogos de la tirosina y fenilalanina: La metilparatirosina, metiliodotirosina, metilfenilalanina y quelantes del Fe<sup>++</sup>. La metilparatirosina es el único inhibidor que se utiliza en terapéutica para reducir la producción de catecolaminas en pacientes con feocromocitoma. La nefrotoxicidad reduce su utilidad terapéutica.

#### c. **DOPA** —> **Dopamina** :

El tercer paso en la síntesis de catecolaminas consiste en la formación de DOPAMINA a partir de la DOPA por acción de la DOPA-decarboxilasa. Esta enzima requiere fosfato de piridoxal (Vitamina B6) como cofactor. La acción enzimática origina la pérdida de la función ácida de la cadena lateral y la formación de dopamina.

La DOPA-decarboxilasa es una enzima con poca especificidad de sustrato, en realidad es una decarboxilasa de aminoácidos aromáticos levógiros. Actúa sobre el L-hidroxitriptofano formando 5-hidroxitriptamina o serotonina, so-

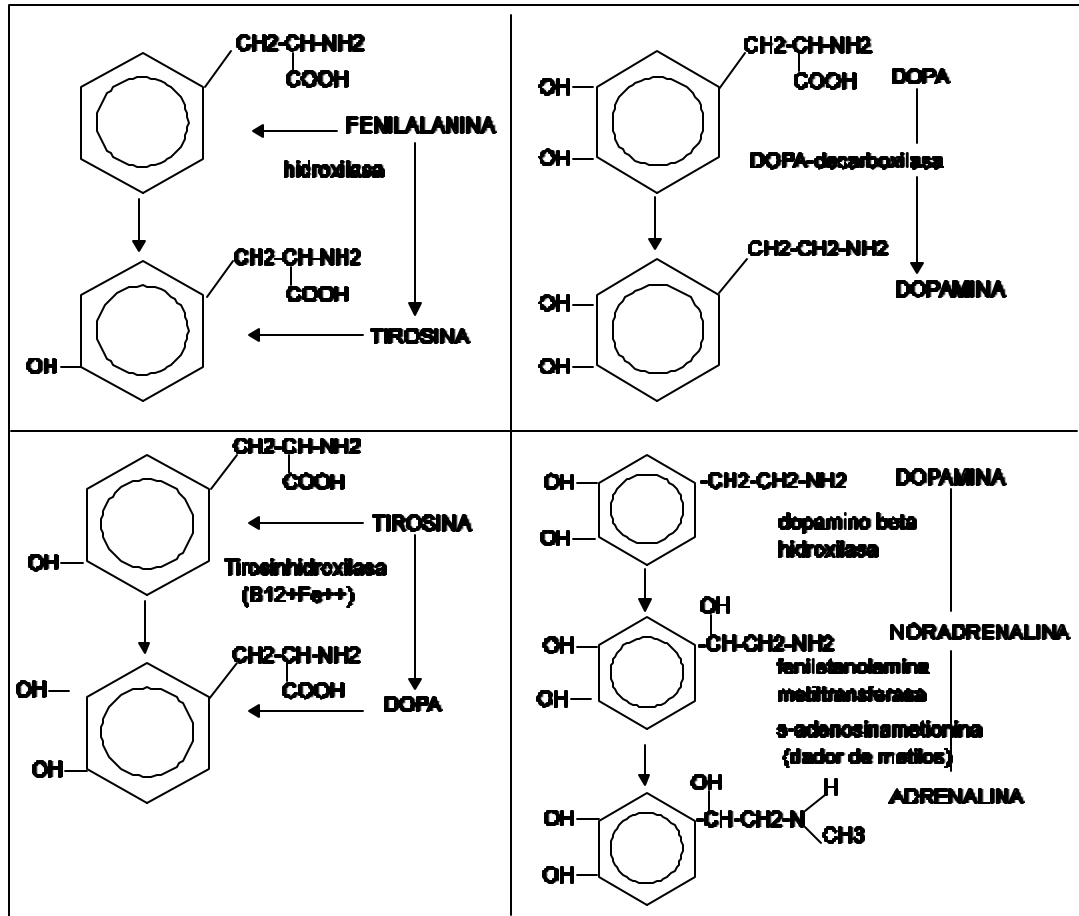
bre la fenilalanina dando feniletilamina, sobre la L-tirosina formando tiramina, etc.

La actividad de la DOPA-decarboxilasa es importante, debido a que origina tiramina, esto ocurre normalmente en escasa proporción. La tiramina formada ingresa al gránulo adrenérgico, como la dopamina, y en el interior del gránulo sufre la hidroxilación por la acción de la dopamino-beta-hidroxilasa y se transforma en **octopamina**. Esta octopamina comparte los sitios de almacenamiento con la NA y se libera con la misma como **co-transmisor**. Normalmente la octopamina constituye el 5% de la cantidad de NA, aproximadamente.

La tiramina es un excelente sustrato para la MAO que la metaboliza inmediatamente y por ello los niveles endógenos son bajos ( de tiramina y octopamina), muy difíciles de detectar con los procedimientos analíticos comunes. La acción hipotensora de los inhibidores de la MAO (IMAO) se explica parcialmente por este mecanismo. En pacientes tratados con IMAO la tiramina no es metabolizada lo que permite la acumulación de grandes cantidades de octopamina en el gránulo adrenérgico, desplazando a la NA de los sitios de almacenamiento y descargándolos por estímulo nervioso.

La octopamina actúa como falso neurotransmisor sobre los receptores β1 adrenérgicos postsinápticos con efectos marcadamente menores que los de la NA. Esta acción simpaticolítica parcial origina la hipotensión.

La DOPA-decarboxilasa también decarboxila la alfa-metil-dopa, agente antihipertensivo que se transforma en alfa-metildopamina y ésta por acción de la dopamina-β-hidroxilasa (DBH) en α-metil-noradrenalina. Este es un falso neurotransmisor que activa los receptores α2 presinápticos sobre todo a nivel central, produciendo una inhibición de la liberación de NA ante estímulos nerviosos y la acción hipotensora consecuente. La DOPA, en su forma levógira (L-DOPA) se administra en dosis elevadas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en la que existe una deficiencia nigroestriatal de dopamina.



### d. Dopamina → Noradrenalina

Las etapas anteriores del proceso biosintético de catecolaminas ocurren en el axoplasma donde se encuentran las enzimas necesarias y sus cofactores.

La dopamina formada ingresa al gránulo adrenérgico por un mecanismo de transporte que es Mg-ATP dependiente. Solamente los compuestos decarboxilados pueden ingresar al gránulo por este mecanismo. La dopamina sufre una hidroxilación en posición β, por la enzima dopamino-β-hidroxilasa presente en el interior del gránulo adrenérgico formando NA. Los nervios dopaminérgicos carecen de esta enzima y entonces la dopamina se almacena en el gránulo y es luego liberada al espacio intersináptico por el estímulo nervioso. La DBH puede también hidroxilar a la tiramina dando octopamina y a la α-metil-dopamina en α-metil-noradrenalina, los que son falsos neurotransmisores. La DBH requiere ácido ascórbico como cofactor y O<sub>2</sub> molecular. Tiene cobre en su molécula y por ello puede ser inhibida

por agentes quelantes del cobre como el disulfiram y su metabolito dietiltiocarbamato.

### e. Noradrenalina → Adrenalina

En la médula suprarrenal casi toda la NA sale de los gránulos y en plasma es metilada por la enzima feniletanolamina metiltransferasa. Esta enzima utiliza como cofactor un dador de metilos, la Sadenosil-metionina. La AD formada ingresa a estos gránulos específicos donde se almacena hasta su liberación.

f. Todas las enzimas que participan en la síntesis de catecolaminas son sintetizadas en el cuerpo neuronal, en el retículo endoplásmico y luego son transportadas por el axoplasma hasta la terminal adrenérgica. El transporte axonal de la tirosinohidroxilasa es lento (1 a 3 mm/día), en cambio el transporte de la DBH es mucho más rápido (1 a 10 mm/hora).

Los gránulos adrenérgicos son también sintetizados en las neuronas y migran luego de su formación por los axones hasta las varicosidades. En el axoplasma existen sistemas microtubulares que facilitan el transporte.

## COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA DEL GRÁNULO ADRENERGICO

Los gránulos adrenérgicos contienen una concentración elevada de catecolaminas, estimada en un 21% de su peso seco. Contienen también ATP, proteínas específicas llamadas cromograninas y la enzima dopamino-β-hidroxilasa. Existen dos cromograninas: La cromogranina A, acídica de un PM de 70,000 y la cromogranina B de un PM menor y de menor concentración en el gránulo. Sus funciones no fueron aún establecidas claramente. La presencia de cromograninas ha sido también demostrada en una amplia variedad de tejidos neuroendócrinos (hipófisis, páncreas, intestino delgado, tiroides, hipotálamo, glándula pineal) y en varias áreas del SNC. En la membrana del gránulo adrenérgico fue demostrada la presencia de una proteína transportadora de catecolaminas (PM 45,000-70,000) y dos tipos de ATPasa de acción en el transporte activo. Tienen funciones en el proceso de recaptación granular de catecolaminas. La NA intragranular se ubica formando dos depósitos que mantienen un equilibrio entre sí:

**a-Depósito de reserva:** Formado por NA y ATP. En una proporción de 4 moléculas de NA por cada una de ATP y cromograninas, formando un complejo catecolaminas-proteína-nucleótido, también calcio.

**b- Depósito móvil intragranular de NA:** Contiene moléculas libres de NA, en condiciones de activar los receptores fácilmente al ser liberadas al espacio intersináptico, es el depósito funcionalmente activo.

El equilibrio que se mantiene entre ambos depósitos determina que moléculas de NA del depósito de reserva se liberen y pasen a formar parte del depósito móvil, cuando el estímulo nervioso libera NA al espacio intersináptico. el depósito de reserva servirá para recargar en forma permanente el depósito móvil intragranular funcionalmente activo. A su vez el depósito de reserva se recarga con la NA proveniente de la síntesis y de la recaptación.

En la médula suprarrenal, la NA de los gránulos sale al axoplasma donde es metilada y transformada en adrenalina por la enzima fenil-etanolamina-metil-transferasa, que allí existe. La AD así sintetizada reingresa a otros gránulos que contienen AD. En adultos normales el 80% de las catecolaminas de la médula supra-

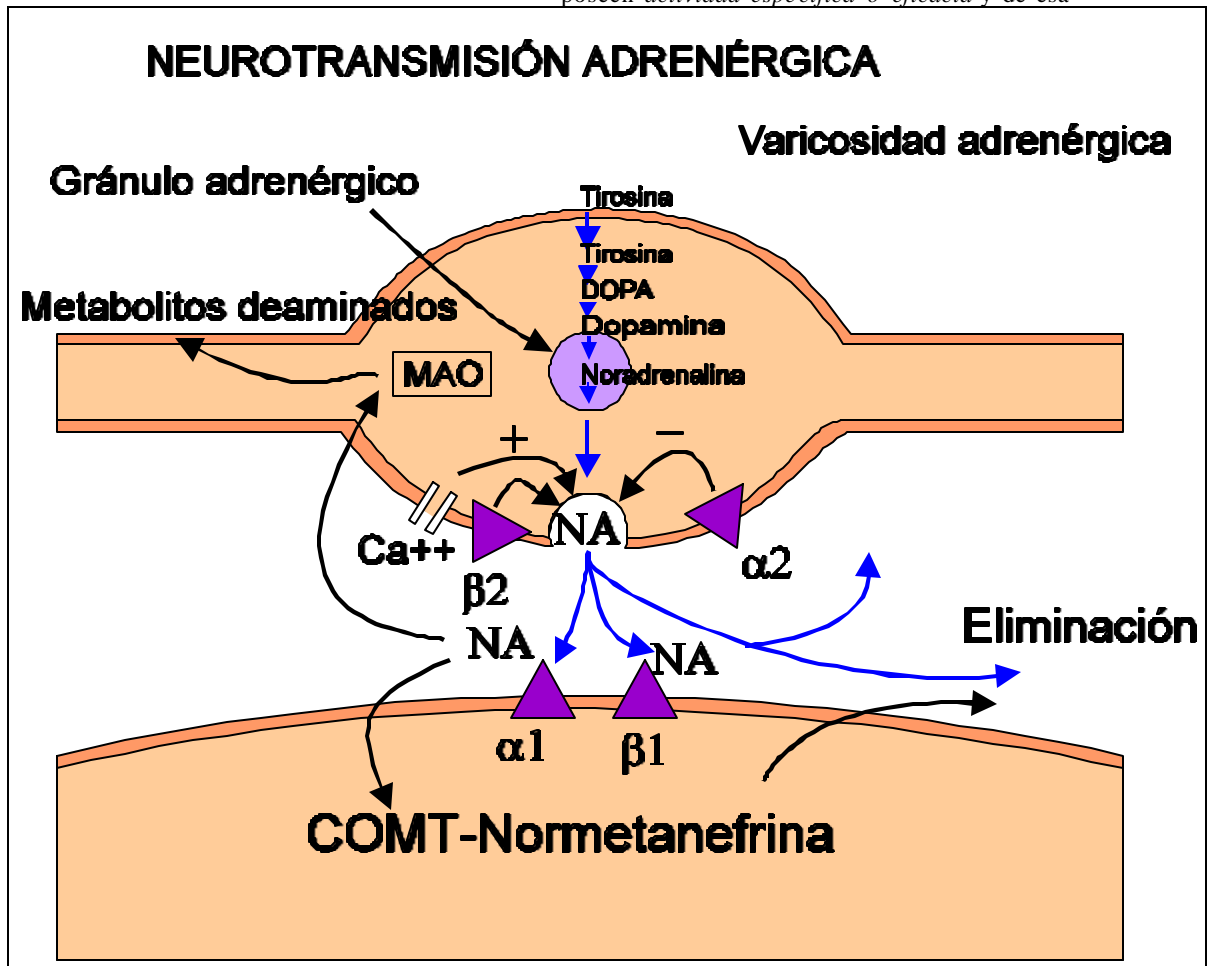
renal es AD. La enzima fenil-etanolamina-metil-transferasa es inducida en su síntesis por el glucocorticoide cortisol. Este llega a la médula suprarrenal en altas concentraciones a través del sistema vascular portal de la glándula suprarrenal. En las células cromafines el cortisol induce la síntesis de la enzima que finalmente se ubica en el axoplasma. De esta manera en casos de stress se incrementa la secreción de ACTH aumentando la producción y secreción de cortisol y este paralelamente incrementa la síntesis de AD (síndrome general de adaptación).

La cantidad de noradrenalina es regulada a través de un mecanismo de retroalimentación negativa con inhibición de la enzima tirosin-hidroxilasa. Esta enzima es inhibida por el producto final de la síntesis, NA y algunos metabolitos presentes en el axoplasma. Así una baja concentración de NA estimulará la actividad enzimática y viceversa.

## LIBERACIÓN DEL NEUROTRANSMISOR

La liberación del neurotransmisor se produce por la despolarización neuronal por la llegada del potencial de acción del nervio. La despolarización ocasiona un incremento de la permeabilidad axonal de la membrana al calcio elevando en forma transitoria la concentración axoplasmática del mismo. El cambio de la permeabilidad de la membrana axonal consiste en un cambio conformacional en las proteínas de la membrana permitiendo la apertura de canales de calcio y el ingreso del mismo favorecido por el gradiente electroquímico. Ello permite el adosamiento de la membrana granular con la axonal, seguido a la fusión de ambas y la producción de una solución de continuidad transitoria entre el compartimiento granular y el espacio intersináptico se produce la exocitosis. De esta manera el contenido intragranular soluble es expulsado produciéndose la salida del neurotransmisor. El proceso de la exocitosis es continuado por otro proceso de sentido inverso, la **endocitosis**, por el cual vuelve a cerrarse la membrana granular y reingresa la vesícula o gránulo al interior de la terminal. Luego de la exocitosis la membrana granular se incorpora a la membrana celular axonal. Constituye un proceso mediante el cual posteriormente la membrana granular es internalizada y reutilizada para la formación de nuevos gránulos adrenérgicos.





La tirosina ingresa al gránulo por transporte activo en el axoplasma donde se transforma en DOPA por acción de la tirosina-hidroxilasa. La DOPA se convierte en Dopamina por la dopa-decarboxilasa e ingresa al gránulo adrenérgico allí se transforma en noradrenalina por la dopamino βhidroxilasa. La llegada del potencial de acción induce el ingreso de Ca<sup>++</sup> y la exocitosis de la NA que activa los receptores α1, β1, α2 y β2. La acción de la NA termina por recaptación activa (bomba de aminas) y por metabolización por acción de la MAO y la COMT

manera desencadenan los cambios intracelulares que en definitiva constituyen las acciones fisiofarmacológicas de esos agentes. Los cambios o influencias que se promueven por la acción de los receptores son diferentes de acuerdo al tipo de receptor activado y a la célula o tejido efector (efectos adrenérgicos).

### RECEPTORES ADRENERGICOS

Pueden clasificarse en los siguientes grupos:

**a-Receptores adrenérgicos alfa:** α1 postsináptico, α pre y postsinápticos.

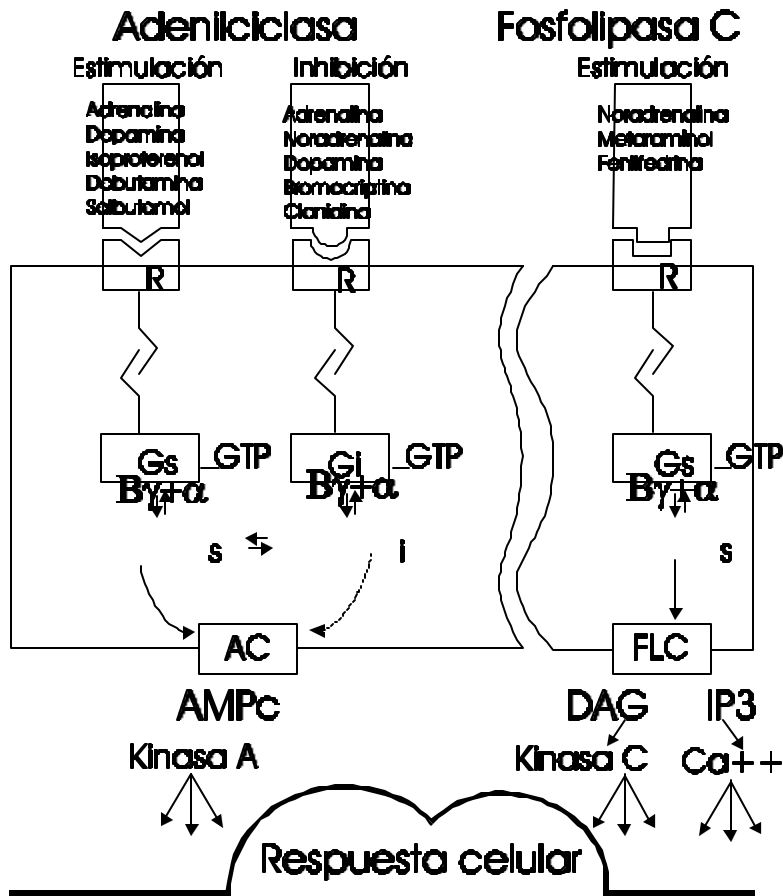
**b-Receptores adrenérgicos β (beta):** β1 cardiosselectivos, β2 broncodilatadores, β3 lipolíticos y β2-presinápticos.

**c-Receptores dopaminérgicos:** En general son postsinápticos, aunque pueden localizarse presinápticamente en algunas regiones. Los D1 y D2 están localizados en SNC y a nivel periférico.

### INTERACCION DEL NEUROTRANSMISOR CON LOS RECEPTORES ADRENERGICOS

El neurotransmisor volcado al espacio intersináptico interacciona en forma rápida, transitoria y reversible con los receptores alfa y beta adrenérgicos y/o dopaminérgicos.

La NA, DA o AD a través de la *afinidad química* que poseen se combinan con el receptor, también



### Mecanismo de acción de drogas simpaticomiméticas

#### RECEPTORES ADRENERGICOS ALFA

**RECEPTORES  $\alpha 1$ :** localización postsináptica.

**Mecanismo de acción:** La activación del receptor  $\alpha 1$  provoca una redistribución e incremento del calcio citosólico lo cual desencadena los efectos fisiofarmacológicos. La formación del complejo agonista-receptor inicia los siguientes mecanismos:

1-Se activa la **fosfolipasa C** (fosfodiesterasa de membrana) a través de la intervención de la **proteína G** (reguladora de nucleótidos de guanina). La fosfolipasa activada actúa sobre fosfoinosítoles de membrana.

2-La **proteína G** es un trímero de 3 subunidades:  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , las subunidades beta-gamma en general actúan unidas. La subunidad alfa puede ser estimuladora ( $\alpha_s$ ) o alfa inhibitoria ( $\alpha_i$ ), lo que determina a su vez la existencia de proteína Gs o Gi de acuerdo con la subunidad alfa que posea. La proteína G por medio de la subunidad  $\alpha$  se halla unida a una molécula de GDP.

La estimulación del receptor  $\alpha 1$  por un agonista provoca la activación de la **fosfolipasa C** a través de la intervención de la proteína Gs.

3- Por la acción enzimática de la **fosfolipasa C** (fosfatidilinositol bifosfato (IP<sub>2</sub>)) origina 1,4,5,inositol trifosfato (IP<sub>3</sub>) y diacilglicerol (DAG) que actúan como segundos mensajeros del agonista.

4- El IP<sub>3</sub> moviliza calcio desde depósitos no mitocondriales, principalmente del retículo endoplásmico, incrementando la concentración de calcio. El calcio es fundamental en el desarrollo de importantes funciones celulares dependientes del mismo, y en la activación de calmodulinas, etc.

5- El DAG activa la **proteinkinasa C**, esta enzima promueve fosforilaciones de otras proteínas específicas, enzimas, proteínas ligadas a canales iónicos, etc. que actúan en la secreción celular, contracción de músculos lisos, secreción de hormonas y autacoides, etc.

**$\alpha 1$  activados por:** NA, metaraminol, fenilfedrina, nafazolina, xilometazolina.

**$\alpha 1$  bloqueados por:** prazosin.

**Principales efectos farmacológicos:** Contracción de músculos lisos, vasoconstricción (hipertensión), estímulo de algunas secreciones exocrinas (salivales, sudoríparas), disminución de la secreción de insulina y jugo pancreático.

**RECEPTORES  $\alpha_2$ :** Localización pre y postsináptica.

**Mecanismo de acción:** La activación de receptores  $\alpha_2$  presinápticos produce la inhibición de la adenilciclasa y disminución del AMPc intracelular a través de la proteína Gi (inhibitoria) ligada al GTP a través de la subunidad  $\alpha_i$  de la misma.

**$\alpha_2$  activados por:** Clonidina,  $\alpha$ -metil-noradrenalina,  $\alpha$ -metil-DOPA, guanabenz, guanfacine.

**Bloqueados por:** Yohimbina.

**Principales efectos  $\alpha_2$ :** Inhibición por un mecanismo de autorregulación de la liberación de NA en la terminal adrenérgica. Efecto simpaticolítico principalmente central. Los agentes activadores de receptores  $\alpha_2$  actúan principalmente en el núcleo tracto solitario bulbo protuberancial, originando un reflejo simpaticolítico inhibitorio del centro vasomotor (hipotensión, bradicardia).

También existen receptores  $\alpha_2$  postsinápticos, demostrados principalmente en arteriolas, venas y bronquios, con funciones similares a los  $\alpha_1$ . Estos receptores  $\alpha_2$  están acoplados a canales de calcio operados por cambios de voltaje, la activación de estos  $\alpha_2$  postsinápticos explicaría los efectos vasoconstrictores iniciales del agente antihipertensivo clonidina.

## b-RECEPTORES ADRENERGICOS BETA

**Receptores  $\beta_1$ :** localización postsináptica, están en corazón principalmente.

**Mecanismo de acción:** La formación del complejo agonista receptor activa la enzima adenilciclasa, estimulando la formación de AMPc. El AMPc activa reacciones catalíticas estimulando proteinkinasa y proteinfosfatasas que agregan o ligan grupos fosfatos o sustratos claves (enzimas y otras macromoléculas) responsables finales de los efectos fisiofarmacológicos.

**Receptores  $\beta_1$  activados por:** dobutamina.

**Bloqueados por:** Atenolol, metoprolol, acebutolol.

**Principales efectos cardíacos:** Producen estímulos de las propiedades fundamentales del corazón. Aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la contractilidad y velocidad de conducción en aurículas y ventrículos. Aumento del automatismo en el nódulo AV, haz de Hiss y sistema de Purkinje, con posibilidad de extrasístoles por aparición de marcapasos ectópicos.

**Receptores  $\beta_2$ :** se localizan en músculo liso bronquial, en arteriolas, en arteriolas, en músculo liso de venas, estómago e intestino (motilidad y tono), en útero, en músculo diliar, en células  $\beta$  de los islotes de Langerhans, en hepatocitos, en aparato yuxtglomerular (estimulan la secreción de renina) son postsinápticos.

**Mecanismo de acción:** idem  $\beta_1$ .

**Activados por:** salbutamol, orciprenalina, terbutalina, fenoterol, clenbuterol, procaterol (broncodilatadores principalmente); isoxupina, ritodrina (útero-inhibidores principalmente).

**Bloqueados por:** Butoxamina.

**Principales efectos:** Broncodilatación, (antiasmáticos), vasodilatación (hipotensión), incremento de liberación de insulina, estímulo a la glucogenólisis y gluconeogénesis, relajación del músculo uterino (útero-inhibidores).

**Receptores  $\beta_3$ :** Ubicados principalmente en adipocitos estos recientemente descritos receptores  $\beta_3$  incrementan la lipólisis por activación de una lipasa específica e incrementan la lipemia en numerosas especies. Son postsinápticos.

**Mecanismo de acción:** idem a los beta 1. Estimulan adenilciclasa y aumentan AMPc.

**Bloqueador  $\beta$  total: PROPRANOLOL:** Este agente no discrimina entre receptores  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  o  $\beta_3$ , bloquea a todos por igual.

**Receptores  $\beta$  presinápticos:** Intervienen en el mecanismo de autorregulación. Cuando se activan favorecen la entrada de calcio y el proceso de exocitosis. Cambios conformacionales en los canales pueden ser la explicación de la apertura de los mismos.

**Bloqueador alfa y beta adrenérgico:** Labetalol.

## c-RECEPTORES DOPAMINERGICOS

Son pre y postsinápticos. Se localizan en SNC y a nivel periférico. Se demostró que los receptores centrales (D1 y D2) son virtualmente idénticos a

los periféricos (DA1 y DA2), es por ello que tratando de unificar la denominación se utilizará D1 y D2 para describir tanto los centrales como los periféricos.

### **Receptores dopaminérgicos D1:**

**D1 centrales:** Son postsinápticos. Se localizan en núcleo caudado, putamen, sustancia nigra, tubérculo olfatorio, núcleo amigdalino, núcleo acumbens, corteza cerebral, sistema límbico, hipotálamo, tálamo. La activación de los D1 en los núcleos de la base por agonistas selectivos como el SKF 38393, droga de uso experimental, produce estimulación de la actividad locomotora extrapiramidal.

**D1 periféricos:** Son postsinápticos, están localizados en músculo liso arteriolar de vasculatura renal, mesentérica, coronaria y cerebral. Son principalmente vasodilatadores, incrementan los flujos sanguíneos.

**Mecanismo de acción:** La interacción agonista-receptor D1 activa la enzima adenilciclase con intervención de la proteína Gs {estimuladora} e incrementa la formación de AMPc.

**Activados por:** el agonista D1 selectivo SKF 38393 y también por la dopamina.

**Bloqueados por:** los antagonistas D1 selectivos SCH 23390 y SCH 23982 y por antagonistas dopaminérgicos totales como clorpromazina, butirofenona y otros neurolépticos.

### **Receptores dopaminérgicos D2:**

**D2 centrales:** Son principalmente postsinápticos, están localizados en los núcleos de la base, cuerpo estriado, sustancia nigra, globus pallidus, bulbo olfatorio, en zona quimiorreceptora gatillo del bulbo, en hipotálamo e hipófisis posterior. Serían periféricos, se ha postulado además que los receptores D2 al ser activados podrían incrementar la conductancia al potasio (K<sup>+</sup>).

**D2 periféricos:** Se localizan en terminales nerviosas autonómicas e inhiben la liberación de catecolaminas de las terminales simpáticas.

**Mecanismo de acción:** Los receptores D2 postsinápticos a través de la proteína Gi {inhibitoria} inhiben adenilciclase y disminuyen los niveles intracelulares de AMPc. También se observó que inhiben fosfolipositos disminuyendo la producción de IP3 y DAG. Además inhiben canales de Ca<sup>++</sup> y activan canales de K<sup>+</sup>.

**Principales efectos:** Los receptores D2 centrales modulan inhibitoriamente la actividad locomotora extrapiramidal (efecto anti parkinsoniano). También están involucrados en procesos de consolidación de la memoria sobre todo los receptores ubicados en la región ventrolateral y posteroventral del núcleo caudado. Los receptores de hipotálamo e hipófisis posterior inhiben la secreción de prolactina, los de la ZQG producen efectos emetizantes y nauseosos.

**Activados por:** Quinpirola y apomorfina en forma selectiva y también son activados por el agonista total dopamina.

**Bloqueados por:** Sulpirida, domperidona y spiperone en forma selectiva y también por bloqueadores dopaminérgicos totales como clorpromazina, butirofenonas y otros neurolépticos.

**Bloqueadores dopaminérgicos totales:** Neurolépticos derivados de las fenotiazinas, de las butirofenonas como: clorpromazina, haloperidol, flupentixol y otros neurolépticos antipsicóticos.

Los receptores dopaminérgicos D1 y D2 forman en realidad 2 subfamilias de receptores, cada una de ellas con propiedades muy similares. La subfamilia D1 estaría formada por los receptores D1 (o D1a) y D5 (o D1b) y la subfamilia D2 estaría formada por los receptores D2 (o D2a), D3 (o D2b) y D4 (o D2c).

**Subfamilia D1:** En tal sentido, evidencias experimentales indicarían que los D5 (o D1b) tendrían algunas acciones propias ya que predominan en hipocampo e hipotálamo y el neurotransmisor endógeno dopamina, en estas zonas demuestra mucho mayor afinidad (10 veces más) para los receptores D5 con respecto a los D1. Se ha postulado que la activación de los D5 sería importante para el mantenimiento del tono dopaminérgico y el estado de alerta.

**Subfamilia D2:** También los receptores D2 demuestran heterogeneidad en diferentes regiones del SNC. Los receptores D3 (o D2b) son insensibles a los nucleótidos de guanina y activarían canales de K para ejercer sus efectos. Predominan en núcleo acumbens y sistema límbico (hipocampo, septum). Estarían relacionados con funciones cognitivas y emocionales. Sobre estos receptores actuarían con más afinidad el antipsicótico atípico clozapina que justamente por este mecanismo produciría menores efectos extrapiramidales. También se ha demostrado que la activación de

receptores D3 en terminales corticoestriatales inhiben la liberación del neurotransmisor excitatorio ácido glutámico en núcleo estriado. Se ha postulado que en la corea de Huntington hay una disminución o pérdida de estos receptores D3 lo que explicaría parcialmente la fisiopatología de este padecimiento.

También los D4 (o D2c) localizados preferentemente en corteza frontal, cerebro medio, amígdala y en menor concentración en striatum y tubérculo olfatorio desarrollan acciones similares a los D3.

En general la distribución de los receptores de la subfamilia D2 es similar aunque existen variaciones importantes en la densidad o cantidad de receptores en algunas áreas del SNC. Así por ejemplo el bloqueo de los D3 y D4 por agentes antipsicóticos como clozapina produce mucho menos efectos extrapiramidales ya que su densidad o concentración es mucho menor que la de los D2 en núcleo de la base.

#### **TERMINACION DE LA ACTIVIDAD DEL NEUROTRANSMISOR RECAPTACION DE CATECOLAMINAS**

La NA liberada al espacio intersináptico interacciona en forma reversible con los receptores y luego difunde o se diluye en el espacio intersináptico. Allí las catecolaminas pueden ser biotransformadas por la enzima COMT produciéndose metabolitos O-metilados. La metabolización contribuye a la terminación de los efectos del neurotransmisor. Sin embargo el mecanismo de mayor importancia para la terminación de los efectos del neurotransmisor es la recaptación axonal. Este es un mecanismo de transporte activo que se lleva a cabo a través de la energía liberada por una **ATPasa Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>** dependiente. Este proceso de captación neuronal no solo es efectivo para los neurotransmisores adrenérgicos sino que también es capaz de captar en la terminal axonal, compuestos naturales o sintéticos emparentados con la NA, como la tiramina, amfetaminas, efedrina, etc.

La NA que ingresó al axoplasma a través de la recaptación axonal o neuronal forma el **depósito móvil extragranular de catecolaminas**. Algunas drogas simpaticomiméticas de acción predominantemente indirecta como la efedrina o tiramina, son capaces de provocar el desplazamiento de la NA del depósito móvil extragranular al espacio intersináptico, desencadenando así efectos adrenérgicos. La NA ubicada en este depósito puede ser metabolizada por la MAO mitocondrial, generando metabolitos deaminados.

Sin embargo la mayor parte de esta NA de este depósito extragranular, es recaptada nuevamente por el gránulo adrenérgico por un proceso de transporte activo a través de la membrana granular. Este proceso recibe el nombre de **recaptación granular** o vesicular y su misión fundamental es recargar el depósito intragranular de NA produciéndose un efectivo ahorro de neurotransmisor. La recaptación granular es bloqueada por la reserpina que provoca el vaciamiento o depleción del neurotransmisor y el desencadenamiento de una acción simpaticolítica. La NA presente en el axoplasma resulta parcialmente metabolizada por la MAO dando metabolitos deaminados y además de acuerdo con su concentración en el axoplasma inhibe la enzima tirosin-hidroxilasa presente allí.

#### **BIOTRANSFORMACION DE LOS NEUROTRANSMISORES**

Las catecolaminas son principalmente metabolizadas por la COMT (catecol-O-metil-transferasa) y por la MAO (Monoaminoxidasa). La COMT se ubica a nivel citoplasmático, preferentemente en el espacio intersináptico. Requiere 5-adenosil-metionina (dador de metilos) y Mg<sup>++</sup> como cofactores. Su principal acción consiste en la O-metilación del anillo bencénico en posición 3, transformando la NA en normetanefrina y la AD en metanefrina; ambos metabolitos se conjugan con ácido glucurónico y se excretan por orina, en escasa proporción. El pirogallol y otros catecoles inhiben la metilación de las catecolaminas por competir con la enzima y actuar ellos mismos como sustrato. Las tropalonas producen la quelación de iones metálicos bivalentes necesarios para la actividad enzimática.

La MAO se encuentra a nivel axoplasmático en las mitocondrias de la terminal adrenérgica, produce desaminación oxidativa de la NA, AD Y DA, tiramina, triptamina y serotonina. Por la acción de ambas enzimas que pueden actuar consecutivamente sobre el neurotransmisor o sus metabolitos, se originan metabolitos O-metilados, desaminados. El metabolito más importante en cantidad es el ácido **vanilil-mandélico o VMA**. Pequeñas cantidades de metanefrina o normetanefrina se eliminan también por orina conjugadas con ácido glucurónico.

#### **INTERACCIONES DE FARMACOS EN LA TERMINAL ADRENERGICA**

**a-Interferencia con la síntesis del neurotransmisor:** La  $\alpha$ -metil-DOPA (Aldomet) provoca

la inhibición de la DOPA-decarboxilasa e ingresa en el proceso biosintético provocando la aparición de un falso neurotransmisor: **la  $\alpha$ -metil-noradrenalina**. La  $\alpha$ -metil-paratirosina provoca la inhibición de la enzima tirosin-hidroxilasa, ocasionando así la depleción de NA.

**b-Bloqueo de la recaptación granular o vesicular:** La reserpina y derivados provocan un bloqueo del transporte activo desde el pool móvil extragranular al intragranular, favoreciendo la acción de la MAO mitocondrial y la aparición de metabolitos O-deaminados, ocasionando finalmente una depleción de NA intragranular.

**c-Bloqueo de la liberación del neurotransmisor:** El bretilio, la tranilcipromina, y debisiquina provocan una estabilización de la membrana granular y axoplasmática, impidiendo la liberación de NA y provocando un bloqueo de la actividad simpática.

**d-Bloqueo de la recaptación neuronal:** La cocaína, la imipramina, la ouabaína y la clorpromazina impiden el proceso de recaptación de NA desde el

espacio intersináptico al axo plasma, provocando un incremento de los efectos de NA sobre los receptores.

**e-Inhibición de la MAO:** Los agentes antidepresivos inhibidores de la MAO (IMAO) como la tranilcipromina, fenelzina, pargilina, nialamida provocan una acumulación de NA en el depósito móvil extragranular, también tienen acción en el SNC y otros sitios.

**f-Activación de la liberación del neurotransmisor:** La guanetidina provoca liberación de NA desde el depósito móvil intragranular provocando un efecto simpaticomimético transitorio y luego depleción.

**g-Desplazamiento de NA desde el depósito móvil extragranular al espacio intersináptico:** La tiramina, efedrina, fenilfedrina, amfetamina y otros simpaticomiméticos de acción indirecta provocan este efecto produciendo una acción estimulante adrenérgica a nivel de los receptores.

**TIPO Y UBICACION DE LOS RECEPTORES ADRENERGICOS, RESPUESTA DE LOS ORGANOS EFECTORES A SU ESTIMULACION**

ORGANO EFECTOR	ESTRUCTURA	TIPO RECEPTOR	RESPUESTA a ACTIVACION de RECEPTORES
CORAZON	Nódulo S-A	Beta-1	Aumento frecuencia y veloc.conducción
	Aurículas	Beta-1	Aum.contracción y velocidad conducción
	Nod.A-V, haz de Hiss y S.Purkinge	Beta-1	aumenta automatismo y v.conduc.
	Ventrículos	Beta-1	aumenta automatismo y v.conduc. y contracción
	Músculo radial del iris	Alfa	Contracción (Midriasis)
MUSCULO LISO ARTERIOLAS	Músculo ciliar	Beta 2	Relaj / visión cercana
	A. cerebrales piel y mucosas glánd.salivales	Alfa 1 Alfa 1 y alfa 2 Alfa 1 y alfa 2	Vasoconstricción
	coronarias	Alfa 1 y alfa 2 Beta 2	Contracción Relajación
	renales	Alfa 1 y alfa 2 Beta 1 y beta 2	Vasoconstricción Dilatación
	MUSCULO LISO : BRONQUIOS VENAS	bronquios	Beta 2
Venas		Alfa 1 Beta 2	Contracción Relajación
APARATO DIGESTIVO	Motilidad y tono estómago e intest.	Alfa 1 y alfa 2 Beta 2	ambos prod.relajación relajación.
	Vesícula Esfínteres	Beta 2 Alfa 1	relajación contracción
VEJIGA	Detrusor	Beta 2	Relajación
	Trígono y esfinter	Alfa 1	Contracción
	Uréteres motilidad/tono	Alfa 1	Aumento
PIEL	Piel:músc. pilomotores	Alfa 1	Contracción
UTERO	Utero	Alfa 1 Beta 2	Contracción Relajación
BAZO	Cápsula esplénica	Alfa 1 Beta 2	Contracción Relajación
MUSCULO ESQUELETICO		Beta 2	-contractilidad -glucogenólisis -captación de K+

**TIPO Y UBICACION DE LOS RECEPTORES ADRENERGICOS, RESPUESTA DE LOS ORGANOS EFECTORES A SU ESTIMULACION (Continuación).....**

<b>ORGANO EFECTOR</b>	<b>ESTRUCTURA</b>	<b>TIPO RECEPTOR</b>	<b>RESPUESTA a ACTIVACION de RECEPTORES</b>
	glandulas sudoríparas	Alfa 1	secreción localizada
SECRECIONES EXOCRINAS-ENDOCRINAS	Páncreas: acinos células β de islotos de Langerhans	Alfa Alfa 2 Beta 2	↓disminuye secr.jugo ↑ secreción insulina ↑ secreción insulina
	Glandulas salivales	Alfa 2 Beta	secreción de agua y K+ secreción amilasa
	Aparato yuxtglomerular: secreción renina	Alfa 2 Beta 1	disminuye aumenta
	Glandula pineal	Beta	↑ síntesis melatonina
EFECTOS METABOLICOS	Hepatocitos: Potasio, glucogenólisis, gluconeogénesis	Beta 2	↑ glucogenólisis ↑ gluconeogénesis hiperglucemia e hipertasemia
	Adipocitos (lipólisis)	Beta 3	↑ lipólisis
	Acido láctico muscular	Beta	Hiperlactacidemia
	Metabolismo basal	----	>20-30%/> cons.O2
ORGANOS SEXUALES MASCULINOS	Testículos Conductos Vesícula seminal	Alfa	Eyaculación
S.N.C.	Núcleo caudado, putamen sustancia nigra, nucleo amigdalino medial, corteza frontal parietal	D1	Estimulación de la actividad locomotora extrapiramidal
	Núcleos de la base: c.estriado, s.nigra globus palidus, ZQG, hipotalamo, hipófisis posterior.	D2	Inhibición actividad locomotora extrapiramidal, emetizantes, secr.prolactina
ORGANOS PERIFÉRICOS	Músculo liso arteriolar, riñón corazón (coronarias), mesentéricas y cerebrales	D1	Vasodilatación e incremento de los flujos sanguíneos
	Terminales neuronales presinápticas	D2	Autorregulación negativa de liberación de catecolaminas



---

## SECCION II:

### CAPITULO 10

#### DROGAS ADRENERGICAS O SIMPATICOMIMETICAS

---

##### Malgor - Valsecia

---

###### DROGAS SIMPATICOMIMETICAS O ADRENERGICAS

Como se mencionara anteriormente el sistema simpático regula o modula funciones orgánicas fundamentales para el normal desarrollo de la vida. Se destacan las acciones sobre músculo liso, aparato cardiovascular, respiración, sobre el SNC y metabólicas. Como consecuencia son numerosas las drogas que se han ido produciendo en los últimos 20-30 años, que influyen estas acciones, estimuladoras o inhibitoras, y que tienen una importantísima proyección en terapéutica farmacológica.

Las drogas simpaticomiméticas, son fármacos que imitan o simulan las acciones del sistema simpático o adrenérgico. Algunas actúan directamente activando los receptores adrenérgicos, a veces selectivamente. Otros fármacos actúan indirectamente, de tal manera que sus efectos dependen del estímulo a la liberación de catecolaminas endógenas que producen.

Las drogas simpaticomiméticas pueden clasificarse de acuerdo con el receptor que preferentemente activan. En tal sentido sus efectos dependen de las acciones que se desencadenan como resultado de dicha activación. A modo de ejemplo puede afirmarse que algunos agentes son predominantemente agonistas de los receptores  $\beta_1$  como la dobutamina y otros agonistas  $\beta_2$  como el salbutamol o la terbutalina, o que la noradrenalina activa preferentemente los receptores  $\alpha_1$  de muchos músculos lisos y que no tiene efectos significativos sobre los receptores  $\beta_2$  localizados en músculo liso bronquial. Otros fármacos activan con intensidad similar a los receptores  $\alpha_1$  y  $\beta_1$  como la adrenalina y la dopamina. Esta última por supuesto, activa además sus propios receptores específicos dopaminérgicos D1 y D2. Finalmente otros agentes como la amfetamina activa receptores centrales y posee acciones

preferentemente estimulantes sobre numerosas funciones del SNC. Perifericamente es además una droga simpaticomimética de acción indirecta.

###### CLASIFICACION DE DROGAS SIMPATICOMIMETICAS.

###### 1. ESTIMULANTES ADRENERGICOS ALFA: (Predominantemente)

Noradrenalina(Levofed)  
Metaraminol(Aramina)  
Etilfenadrina(Effortil)  
Fenilfedrina(Neosinefrina)  
Nafazolina (Dazolin,Privina)  
Xilometazolina(Otrivina)  
Foledrina (Veritol)  
Tiramina  
Metoxamina

###### 2. ESTIMULANTES ADRENERGICOS ALFA Y BETA:

Adrenalina  
Dopamina(Inotropin)  
Efedrina  
Anfetamina(Actemina)  
Metanfetamina (Metedrine)

###### 3. ESTIMULANTES ADRENERGICOS BETA (predominantemente)

a. Estimulantes  $\beta_1$  y  $\beta_2$ :  
Isoproterenol (aleudrin)  
Isoxuprina (duvadilan)  
Bametano (Vasculat)

b. Estimulantes  $\beta_1$  (Predom.)  
Dobutamina (Dobutrex)

c. Estimulantes  $\beta_2$  (Predom.)  
Orciprenalina (Alupent)  
Salbutamol (Ventolin)  
Fenoterol (Berotec)  
Terbutalina (Bicanil)

Clembuterol (Clembural)  
Procaterol (Bron novo)

Clorfentermina (Presate)  
Dietilpropion (Alipid)  
Fenfluramina (Ponderal)  
Fenmetrazina (Preludin)  
Fendimetrazina (Obehistol)  
Mefenorex (Pondinol)  
Penproporex (Lineal)  
Mazindol (Diminex)

#### 4.SIMPATICOMIMETICOS ADRENERGICOS O PSICOMOTORES (Acción predominante en SNC)

Amfetamina (Benzedrina, Actemin)  
Dextroanfetamina (Dexedrina)  
Metanfetamina (Metedrine)  
Fentermina (Omnibex)

### EFFECTOS MEDIADOS POR RECEPTORES ALFA Y BETA ADRENÉRGICOS

		ADENOCEPTORES			
$\alpha 1$		$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	$\beta 3$
vasoconstricción		Inhibición liberación de NA (pre-sináptico)	Taquicardia	Vasodilatación	Lipólisis
Incremento de la resistencia periférica		Vasoconstricción (postsináptico)	Aumento de la lipólisis	Broncodilatación	
Incremento de la presión sanguínea		Disminución secreción insulina (células beta isbtes)	Aumento del inotropismo	Aumento de la glucogénesis hepática y muscular	
Midriasis				Suave disminución de la resistencia periférica	
Contracción esfínter de la vejiga				Relajación músculo uterino	
				Aumento de la liberación de glucagon	

#### ADRENALINA. NORADRENALINA (Prototipos generales)

Las drogas adrenérgicas o simpaticomiméticas tienen variadas acciones farmacológicas, de acuerdo a la multiplicidad de receptores adrenérgicos que son capaces de activar y los efectos que estos generan al ser estimulados. Las acciones farmacológicas son diferentes si el agente adrenérgico es un estimulante alfa 1 o alfa 2 o si actúa sobre los receptores beta solamente. La complejidad de las acciones depende entonces del tipo de receptor que predominantemente la droga activa o bloquea y de ese conocimiento surgen las aplicaciones terapéuticas. Resulta así conveniente sistema-

tizar una descripción de los efectos simpaticomiméticos en general, que podría hacerse analizando las acciones farmacológicas de la adrenalina, un estimulante alfa y beta adrenérgico y jerarquizar en una segunda etapa las más importantes drogas adrenérgicas actuales de acuerdo a su utilidad terapéutica. La adrenalina (AD) se constituye así en un PROTOTIPO conveniente para la sistematización de las acciones farmacológicas, sobre todo si se comparan sus efectos con los de la noradrenalina (NA). estimulante alfa (predominante) y el isoproterenol (ISO), catecolamina sintética (estimulante beta predominante).

**I-EFECTOS VASCULARES:** Los receptores adrenérgicos están localizados principalmente en las arteriolas y esfínteres precapilares.

**a. En piel y mucosas:** existen receptores alfa, principalmente alfa1. Su activación por adrenalina o estimulantes de dichos receptores provoca vasoconstricción y disminución de la circulación en extremidades. En mucosas: acción descongestiva inicial, aunque es de esperar un efecto rebote, sobre todo en aplicaciones locales (gotas nasales usadas repetidamente por ej.) ya que la hipoxia tisular subsiguiente a la disminución del flujo sanguíneo por la intensa vasoconstricción puede cambiar la reactividad vascular debido en parte a la aparición de metabolitos, con un efecto nuevamente congestivo, vasodilatador, posterior.

**b. La resistencia periférica:** es controlada por los músculos lisos de la arteriolas. La NA produce un claro incremento de la resistencia periférica por su acción alfa predominante, vasoconstrictora. La AD que activa en forma similar los receptores beta (dilatadores) y los alfa (constrictores) causan pocos cambios en la resistencia periférica con una tendencia a la disminución.

El ISO, un estimulante beta, al actuar sobre las arteriolas de los músculos y otras estructuras, como lecho vascular renal y mesentérico, provoca un evidente disminución de la resistencia periférica por vasodilatación arteriolar.

**c. Presión arterial:** Se afecta en forma diferente de acuerdo a las acciones vasculares y cardíacas de la drogas Adrenérgicas.

La presión sistólica: depende fundamentalmente del Volumen minuto, de la resistencia periférica. La NA provoca un aumento de la presión sistólica por incremento de la resistencia periférica vía activación de los receptores alfa. La AD en dosis pequeñas activa solo los receptores beta. El aumento de la presión sistólica, que sin embargo se observa se debe a un aumento del volumen minuto por estímulo beta cardíaco. Con dosis mayores la AD también activa los receptores alfa, provocando vasoconstricción y un mayor incremento de la presión sistólica. El ISO solo activa los receptores beta, sin embargo la presión sistólica se incrementa ligeramente por aumento del volumen minuto por aumento de la frecuencia cardíaca (Efecto beta 1). Con dosis altas de ISO,

la presión sistólica disminuye por la gran disminución de la resistencia periférica.

-La presión diastólica: Sufre cambios subsiguientes a la activación de los receptores. La NA aumenta la presión diastólica por vasoconstricción arteriolar (efecto alfa). La AD causa un efecto dosis-dependiente. Una dosis pequeña de AD disminuye la presión diastólica (efecto beta); dosis grandes de AD activan en forma simultánea tanto receptores alfa como beta adrenérgicos, pudiendo observarse un ligero incremento de la presión diastólica, por predominancia de los efectos alfa-adrenérgicos. El ISO, por activación beta y vasodilatación ocasiona un descenso de la presión diastólica.

La presión media: La NA causa un incremento evidente de la presión media. La AD en pequeñas dosis provoca una disminución de la presión media (efecto beta) mientras que altas dosis pueden incrementar la presión media (efecto alfa). En este caso puede observarse un efecto bifásico, con una caída posterior de la presión media, por persistencia mayor en el tiempo del efecto beta adrenérgico, después de la desaparición del efecto alfa. El ISO provoca una disminución neta de la presión arterial media.

**d. Las arteriolas del músculo esquelético:** sufren una acción vasodilatadora por acción beta 2 de la AD que puede ser contrarrestada por el efecto vasoconstrictor dosis-dependiente de la activación alfa adrenérgica (Dosis altas de AD). El ISO provoca vasodilatación.

**e. La circulación cerebral:** acompaña en general a los cambios en la resistencia periférica (efecto alfa), sin embargo mecanismos autorreguladoras centrales tienden a limitar el aumento de la resistencia cerebro-vascular.

**f. Los vasos arteriolariales renales:** Sufren importantes acciones al activarse predominantemente los receptores alfa por la AD. La resistencia vascular renal aumenta, el flujo sanguíneo renal disminuye significativamente, hasta en un 40% y la excreción de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y CL<sup>-</sup> disminuye. Paralelamente la AD activa los receptores β1 del aparato yuxtglomerular, incrementando la secreción de renina y pone en marcha el sistema renina-angiotensina II-aldostrona.

**g.La circulación coronaria:** aumenta por la estimulación adrenérgica. Ello ocurre por mayor duración de la diástole y aumento de la presión aórtica por AD por ej. Además están los receptores  $\beta_2$  (dilatadores) y alfa (constrictores), pero tal vez el más importante factor del incremento de la circulación coronaria es la presencia de metabolitos como la adenosina, que se producen localmente por el aumento de la fuerza de contracción miocárdica y la hipoxia relativa que ocurre luego de la estimulación simpática.-

## II. EFECTOS CARDIACOS:

**a.Frecuencia cardíaca:** Todas las catecolaminas incrementan la frecuencia cardíaca, activando los receptores  $\beta_1$  del marcapaso S-A que son predominantes aunque también existen receptores  $\beta_2$  y  $\alpha$ . La AD produce claramente los efectos aunque el ISO es en tal sentido el de mayor potencia.

**b.Reflexos compensatorios:** Los agentes adrenérgicos que activan los receptores alfa adrenérgicos, básicamente la NA elevan la presión arterial, vía aumento de la resistencia periférica principalmente. El incremento de la presión arterial estimula los barorreceptores del seno carotídeo y del arco aórtico, que de esta manera activa el centro vagal en el SNC. Se incrementa el tono vagal y disminuye el tono simpático. Es decir que en forma refleja disminuye el tono cardioacelerador simpático y se incrementa el tono cardiomodador parasimpático como consecuencia se desarrolla una bradicardia buscando compensar el efecto hipertensor. Este reflejo puede ser de valor en el tratamiento de ciertas taquiarritmias y taquicardias paroxísticas.

Por ej. la fenilefrina o metoxamina que son estimulantes alfa (con una acción beta casi nula) pueden ser utilizados con éxito en el tratamiento de taquicardias paroxísticas nodales, a través del mecanismo mencionado.

Estos agentes producen también un aumento de la presión arterial y desencadenan los reflejos compensatorios, bradicardizantes.

Por otro lado, estimulantes beta como el ISO dilatan los vasos sanguíneos producen hipotensión arterial y una disminución de la actividad de los barorreceptores, como resultado se observa: Una activación del tono simpático y disminución del tono vagal. Como consecuencia se desarrolla vasoconstricción en otras

áreas, (tono simpático) y taquicardia (disminución tono vagal) compensatoria, que se suma a la acción directa del ISO sobre el nódulo SA.

**c.Volumen minuto:** AD y sobre todo ISO, por activación de los receptores beta adrenérgicos, produce aumento de la frecuencia cardíaca y aumento de la fuerza de contracción. Como consecuencia aumenta el volumen minuto. La NA por el desarrollo de los reflejos compensatorios no altera el volumen minuto o este disminuye ligeramente.

**d.Propiedades cardíacas fundamentales.**  
**Contractilidad:** La estimulación  $\beta_1$  incrementa la contractilidad. La sístole cardíaca es más corta, la diástole se alarga, el gasto cardíaco, el consumo de  $O_2$  y el trabajo miocárdico aumentan marcadamente. La eficiencia cardíaca (relación trabajo-consumo de  $O_2$ ) disminuye. No son por ende, agentes cardiotónicos.

**Conductibilidad:** La velocidad de conducción aumenta en el haz de Hiss, fibras de Purkinje y ventrículos.

**Automatismo:** También se incrementa por el estímulo beta, pudiendo desarrollarse ciertas arritmias, extrasístoles (a veces ventriculares) y aparición de marcapasos ectópicos, por acción de agentes simpaticomiméticos a dosis altas. Una estimulación intensa y prolongada de los receptores cardíacos puede resultar peligrosa por los mencionados efectos sobre el automatismo, siendo factible producir una fibrilación ventricular como respuesta máxima.

**e.Electro-cardiograma:** La AD por ej. causa, con dosis alta, disminución de la onda T, que puede incluso hacerse bifásica, y el segmento S-T se desvía por debajo o encima de la línea isoeletrica(S-T similar a la insuficiencia coronaria). Los cambios ECG se atribuyen a hipoxia miocárdica.

La dobutamina, es un agente que posee una acción directa cardioselectiva, estimulando específicamente los receptores beta 1. Sus acciones cardíacas tienen cierta utilidad terapéutica y serán descritas mas adelante.

## III.EFECTOS SOBRE OTROS MUSCULOS LISOS:

**Músculo liso bronquial:** La activación de los receptores  $\beta_2$  del músculo liso bronquial, produce broncodilatación. La adrenalina y el ISO son claramente efectivos en esta acción. La AD produce además una acción descongesti-

va, vasoconstrictora alfa<sub>1</sub> en la mucosa bronquial, una disminución de las secreciones bronquiales y una acción analéptica debido a estímulo del centro respiratorio, en la actualidad existen agentes agonistas selectivos de los receptores  $\beta_2$  como el salbutamol, orciprenalina, terbutalina, fenoterol, clenbuterol y otros, que tienen importantes aplicaciones terapéuticas por sus efectos broncodilatadores y en el tratamiento del asma bronquial.

**El músculo liso gastrointestinal**, reponsable de la motilidad y el tono GI, posee receptores alfa 2 y beta 2 Ambos producen relajación, por el contrario en los esfínteres del estómago e intestino, la presencia de receptores alfa 1 estimula su contracción.

**En el ojo:** el músculo radial del iris posee receptores alfa 1 y su activación produce contracción ( midriasis). El músculo ciliar, tiene receptores beta cuya estimulación produce relajación para la visión lejana.

**En útero:** existen receptores alfa que provocan contracción (útero no grávido) y receptores beta 2 cuya activación produce relajación. Los estimulantes selectivos beta 2 como la orciprenalina, terbutalina y otros se utilizan a raíz de esta acción para relajar el útero y disminuir las contracciones en caso de un trabajo de parto prematuro.

**En la vejiga:** el músculo detrusor posee receptores beta y su activación produce relajación. En cambio en el trigono y esfínter vesical existen receptores alfa que producen contracción luego de su activación. Estos efectos pueden ser útiles para aumentar la retención de orina, en casos de enuresis nocturna.

**En cápsula esplénica:** la activación de los receptores alfa provoca contracción y la de los beta relajación. En el hombre la función de estos receptores parece ser poco importante.

**En la piel:** son evidentes los efectos de los receptores alfa en los músculos pilomotores que son contraídos por activación de los mismos.

**IV. EFECTOS METABOLICOS Y ENDOCRINOS:** La AD, actuando sobre los receptores  $\beta_2$  de los hepatocitos, incrementa la gluconeólisis y aumenta la gluconeogénesis, la activación de los alfa-receptores de los isletos de Langerhans ( $\alpha_2$ ) disminuye la secreción de insulina (efecto que predomina con la adminis-

tración de AD, ya que también existen receptores  $\beta_2$  que estimulan la secreción de insulina). A través de estas acciones disminuye también la captación de glucosa por la célula y como consecuencia de todos los mecanismos se puede desarrollar hiperglucemia.

AD activa además los receptores  $\beta_1$  del adipocito, estimula la actividad de lipasas específicas (sobre todo la triglicérido lipasa) aumentando la formación de ácidos grasos libres, glicerol y produciendo una hiperlipemia. Al mismo tiempo ocurre una hiperlactacidemia por liberación del ácido láctico del músculo, que a su vez incrementa la gluconeogénesis. Esto ocurre porque en el músculo no hay glucosa-6-fosfatasa, por lo que la degradación del glucógeno termina en la producción de lactato. Paralelamente la AD puede producir una hiperpotasemia transitoria por incremento de la liberación de potasio desde el hígado. El potasio pasa luego al músculo estriado disminuyendo su concentración plasmática.

Los efectos metabólicos de las catecolaminas se deben a las acciones que estos agentes desarrollan sobre los tejidos adiposo, muscular, hígado y páncreas endocrino. Como resultado final y por el efecto calorigénico que aparece, el metabolismo basal se incrementa en un 20% a 30% con un aumento consecutivo del consumo de O<sub>2</sub>.

Como ya se mencionara en el aparato yuxtglomerular existen receptores  $\beta_2$ , cuya activación provoca la liberación de renina y del sistema renina angiotensina II-aldosterona. El bloqueo de estos receptores  $\beta_2$  puede ser una parte importante en el mecanismo de la acción antihipertensiva de los  $\beta$  bloqueantes, agentes estos de amplísimo uso en la terapéutica de la hipertensión arterial.

En la glándula pineal la activación de receptores  $\beta$  incrementa la síntesis de melanina, y en el hombre la activación de receptores alfa de testículo, conductos y vesícula seminal es el mecanismo necesario para la eyaculación. Además en la neurohipófisis la activación de receptores  $\beta_1$  que allí existen producen un aumento de la secreción de la hormona anti-diurética.

**V.EFECTOS SOBRE GLANDULAS EXOCRINAS:** Los efectos sobre glándulas exocrinas no son pronunciados. Sobre glándulas salivales el simpático puede provocar una secreción rica en agua y potasio (efecto alfa), o en ami-

lasa (efecto  $\beta$ ). Las glándulas sudoríparas pueden estimularse produciendo una secreción localizada en las palmas, plantas, frente y axila. La secreción del jugo pancreático puede inhibirse ligeramente por efecto alfa. La mayoría de las secreciones exocrinas, se inhiben también escasamente por la acción vasoconstrictora que en general las catecolaminas desarrollan.

## VI. EFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los efectos de las drogas simpaticomiméticas sobre el SNC, se observan principalmente con el grupo de las anfetaminas, aunque también estos efectos pueden ser evidentes con cualquier simpaticomimético como vasoconstrictores, descongestivos, broncodilatadores y otros. Estos agentes tienen acciones periféricas alfa y  $\beta$  y marcados efectos estimulantes en el SNC. Producen efectos estimulantes psicomotores, analépticos anorexígenos y pueden desencadenar farmacodependencia o adicción. Son simpaticomiméticos, no catecolaminas, de acción indirecta. Para describir los efectos de las drogas adrenérgicas sobre el SNC se tomará como prototipo a la amfetamina, que es la droga más importante en tal sentido. (ver más adelante)

## FARMACOLOGIA DE LOS PRINCIPALES AGENTES SIMPATICOMIMETICOS

### DOPAMINA

**Acciones farmacológicas** La dopamina activa receptores D1 periféricos, produciendo vasodilatación en arteriolas renales, mesentéricas, cerebrales y coronarias. Incrementa los flujos sanguíneos en dichas áreas. En riñones aumenta el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular, la excreción de  $\text{Na}^+$  y la producción de orina. Administrada en infusión e.v., en dosis terapéuticas moderadas o bajas, también activa receptores  $\beta_1$  incrementando la contractilidad miocárdica, el volumen sistólico y el volumen minuto, la frecuencia cardíaca solo se incrementa ligeramente. Todos estos efectos hacen que la DA sea útil en el tratamiento del shock cardiogénico e hipovolémico. En dosis altas la dopamina también activa receptores  $\alpha_1$ , con producción de vasoconstricción, aumento de la resistencia periférica y de la presión arterial. Por lo tanto con estas dosis, los efectos farmacológicos representan un balance de efectos  $\alpha$ ,  $\beta_1$  y D1. En todos

los casos la administración de DA debe acompañarse de un monitoreo permanente de la función renal, la presión arterial y función cardíaca.

La DA estimula muy escasamente los receptores  $\beta_2$ . Como otras catecolaminas estimula moderadamente la conductibilidad A-V y el automatismo. Puede inducir la aparición de arritmias o extrasístoles pero considerablemente menos que el isoprotenol.

**Farmacocinética:** Solo se administra por vía i.v. preferentemente en infusiones continuas. Se distribuye ampliamente pero no atraviesa la barrera hematoencefálica. La vida media plasmática es de 2 minutos y sus efectos duran 10 minutos. Es metabolizada por la MAO y la COMT, con la producción de los metabolitos HVA (ácido homovanílico) y ácido dihidroxifenilacético. Estos metabolitos y sus conjugados con ácido glucurónico se eliminan por orina.

**Usos terapéuticos:** Shock cardiogénico, incluso en el shock asociado con infarto de miocardio, la hipovolemia debe ser previamente corregida con la administración de sangre completa, plasma o solución fisiológica. También es útil en otros estados de shock que cursan con oliguria intensa. El uso conjunto de dopamina con hidroclorotiazida puede producir diuresis en casos de falla con el uso individual de cada droga.

**Efectos adversos:** En general son atribuibles a sobredosis: Taquicardia, dolor anginoso, arritmias, vasoconstricción e hipertensión arterial, son los efectos observados. La extravasación de la infusión de DA puede producir necrosis de la zona. Infusiones de muy larga duración pueden producir necrosis de los dedos de las extremidades, pueden tratarse inmediatamente con infusiones locales de fentolamina.

**FENILEFRINA.** Es un poderoso estimulante de los receptores  $\alpha_1$  postsinápticos, con pocos efectos sobre los receptores  $\beta$  del corazón y músculos lisos.

**Acciones farmacológicas** Su principal efecto farmacológico es la vasoconstricción. La resistencia periférica aumenta incrementándose la presión sistólica y diastólica. Los flujos sanguíneos de la piel, músculo esquelético y posiblemente de otros sistemas orgánicos, se reduce marcadamente, en riñones por ejemplo.

Sobre el corazón su principal efecto es la bradicardia, que ocurre por un mecanismo vagal, reflejo que se inicia por la brusca hipertensión y activación de los barorreceptores aórticos y carotídeos. La bradicardia puede ser bloqueada por atropina y solo es evidente con administración parenteral. Estos efectos son útiles para el tratamiento de la taquicardia paroxística supraventricular.

La fenilfedrina puede actuar como hemostático en piel y mucosas, suprimiendo la hemorragia de pequeños vasos o capilares por vasoconstricción. Administrada en aerosol puede reducir el edema y la congestión de la mucosa bronquial, por el mismo mecanismo. También reduce la congestión nasal aplicada localmente. Sin embargo frecuentemente se desarrolla una congestión rebote posterior a la vasoconstricción.

La fenilfedrina puede también asociarse a anestésicos locales para prolongar la duración de acción anestésica local por disminución de la absorción vascular del anestésico. Puede ser más conveniente que la adrenalina para evitar una cardioestimulación no deseada.

Este agente también produce vasoconstricción y efecto descongestivo si se aplica localmente en la mucosa conjuntival, en casos de conjuntivitis alérgica aguda y casos similares. El uso indiscriminado puede resultar en una hiperemia reactiva. La fenilfedrina también desarrolla efectos midriáticos por activación de los receptores  $\alpha_1$  de los músculos radiales de la pupila.

**Farmacocinética:** Administrada por vía oral la fenilfedrina es rápidamente degradada en el tracto GI. Para obtener efectos cardiovasculares debe ser administrada por vía i.v., también puede administrarse por vía s.c. e i.m., en forma tópica en mucosas o por vía inhalatoria. El efecto hipertensor dura 15-20 minutos por v.i.v., 30-60 minutos por v.i.m. y 60 minutos por v.s.c., aproximadamente.

La fenilfedrina es metabolizada por la MAO.

Las acciones predominantes de la fenilfedrina se ejercen sobre las arteriolas periféricas, causa un aumento de la presión sistólica y diastólica con una disminución refleja de la frecuencia cardíaca, lo que permite su uso en taquicardia auricular paroxística. Se utiliza principalmente como descongestivo nasal, como midriático (no modifica la presión intrao-

cular como los anticolinérgicos), como agente presor en estados hipotensivos.

**NAFAZOLINA** (Privina) (Cicloplegl) (Dazolin) : Es un agonista alfa y corresponde a la familia de las imidazolininas: Clorhidrato de nafazolina, Clorhidrato de xilometazolina, Cl. de tetrahidrozolina, Cl. de oximetazolina. Se utilizan como vasoconstrictores o descongestivos nasales; la xilometazolina también suele utilizarse como descongestivo de conjuntiva. Producen intensa vasoconstricción al actuar sobre receptores alfa de músculo liso vascular. Estos agentes causan vasodilatación rebote o rinitis medicamentosa, como vimos anteriormente.

#### **ISOPROTERENOL:**

**Acciones farmacológicas** El ISO es un agonista  $\beta$  adrenérgico total ( $\beta_1$  y  $\beta_2$ ). Por sus acciones  $\beta_1$  produce un incremento de la frecuencia cardíaca, efecto inotrópico positivo, incremento del volumen minuto y del consumo de  $O_2$ . Aunque puede producir cierta vasodilatación coronaria, directa e indirecta, el ISO reduce la eficiencia cardíaca (reducción del trabajo cardíaco/consumo de  $O_2$ ). En pacientes que reciben grandes dosis de ISO, o sobredosis, puede observarse la aparición de arritmias, taquicardia ventricular, extrasístoles ventriculares e incluso fibrilación.

Por sus acciones estimulantes  $\beta_2$  el ISO produce relajación de casi todos los músculos lisos: vasodilatación en arteriolas del músculo esquelético principalmente, y en un grado algo menor arteriolas mesentéricas, intestinales, pulmonares, renales y femorales. La resistencia periférica disminuye. Después de administraciones parenterales la presión sistólica aumenta por incremento del volumen minuto, la presión diastólica disminuye, por vasodilatación y la presión media disminuye ligeramente o permanece inalterada. Con dosis altas la presión media disminuye claramente.

ISO también produce broncodilatación, incremento de la capacidad vital, disminución del volumen residual pulmonar y facilita la eliminación de secreciones bronquiales. Por eso es útil en asmáticos y estados que cursan con broncoespasmo. ISO también produce relajación del músculo uterino y del tracto G-I, estimula la glucogenólisis y posee moderados efectos estimulantes del SNC.

**Farmacocinética:** Por vía oral es rápidamente degradado en el tracto GI. Por eso se admi-

nistra por vía parenteral o inhalatoria. Por esta última vía el efecto broncodilatador persiste por una hora aproximadamente. Se metaboliza en el hígado y otros tejidos por captación axonal y por la enzima COMT. También sufre glucuroconjugación. Se excreta por orina en forma inalterada o como metabolitos conjugados.

### Usos terapéuticos

1. Arritmias cardíacas: Arritmias ventriculares en el síndrome de Stokes-Adams (bloqueo A-V) o en otros casos de bradiardia (resistentes a atropina).

2. Shock: en casos que cursan con volumen minuto bajo y gran vasoconstricción, persistente, luego de un adecuado reemplazo de líquidos. Su utilización debe ser prudente y cuidadosa por el incremento del consumo de O<sub>2</sub> que produce en miocardio y otros tejidos.

**ISOXUPRINA** (Duvadilan), **RITODRINA** (Ritopar) (Yutopar): Estos agentes son agonistas beta 2 selectivos; son utilizados en obstetricia debido a sus efectos útero-inhibidores o tocolíticos en amenaza de parto prematuro, inhibiendo las contracciones uterinas, en operaciones quirúrgicas durante el embarazo, en operaciones obstétricas etc. Se puede utilizar por vía oral / parenteral.

**SALBUTAMOL o ALBUTEROL:** La adrenalina ha sido usada desde mucho tiempo para el tratamiento del asma bronquial. Como estimula a los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  sus efectos son numerosos. La broncodilatación (activación de receptores  $\beta_2$ ) se acompaña de broncoconstricción y efecto descongestivo de la mucosa bronquial (activación de receptores  $\alpha_1$ ). Estos efectos útiles y convenientes se acompañan sin embargo de otra serie de efectos, originados en la activación de otros receptores  $\alpha$  y  $\beta$ , que no son necesarios y que dan origen a una serie de efectos adversos o no convenientes. Por eso la adrenalina solo tiene un uso terapéutico aceptado en los ataques agudos de asma, en urgencias y como tratamiento aislado. El isoproterenol activa selectivamente los receptores  $\beta$ , pero en forma no selectiva, tanto  $\beta_1$  como  $\beta_2$ . Ello origina efectos cardíacos estimulantes que son adversos en el tratamiento del asma.

En la década del 70 se terminaron de desarrollar unos agentes que activan selectivamente los receptores  $\beta_2$ . Son drogas con afinidad selectiva sobre estos receptores. Pequeñas modificaciones químicas en la molécula de

adrenalina (introducción de grupos hidroxilos, metilos, en varias posiciones) dieron origen a esa mayor afinidad, además estas modificaciones también determinaron una menor metabolización ya que el salbutamol y la terbutalina, por ejemplo, no son sustratos para la COMT, una mayor duración y una mejor biodisponibilidad oral.

La administración inhalatoria, en dosis pequeñas por aerosolterapia permite una mayor activación de los receptores  $\beta_2$  directamente, una escasa absorción, niveles plasmáticos pequeños y leve activación de los receptores  $\beta_1$ . Además utilizando correctamente la técnica de administración inhalatoria el efecto broncodilatador es muy rápido (10-15 minutos) con una duración de 3-4 horas.

Las sustituciones en el grupo amino del salbutamol les confiere cierta resistencia a la desaminación oxidativa que produce MAO, lo que también determina su mayor duración de acción.

**Mecanismo de acción:** El salbutamol y los agonistas  $\beta_2$  selectivos (fenoterol, terbutalina, clenbuterol, procaterol, etc) activan la enzima adenilciclase y aumentan la concentración celular de AMPc. Este segundo mensajero produce a su vez la activación de varias proteinkinasa dependientes de AMPc que producen relajación de músculo liso. Los agonistas  $\beta_2$  también producen una disminución del Ca<sup>++</sup> intracelular por incremento de los depósitos intracelulares del mismo. También se ha sugerido una inhibición de la fosforilación de la miosina y una inhibición de la liberación de varios mediadores químicos de los mastocitos (leucotrienes, histamina, prostaglandina D<sub>2</sub>). Mediante una acción separada el salbutamol también aumenta la actividad mucociliar que se encuentra disminuida en el asma.

Finalmente es importante destacar que el salbutamol y los agonistas  $\beta_2$ , producen broncodilatación, cualquiera sea la causa de broncoconstricción y que este efecto es de rápida aparición.

Actualmente, existen en desarrollo y sometidos a ensayos clínicos algunos agonistas  $\beta_2$  de larga duración como el formoterol y salmeterol, cuyos efectos duran alrededor de 12 horas. En casos clínicos seleccionados estos agentes pueden usarse en dos dosis diarias o para el tratamiento del asma nocturno.



**Usos terapéuticos:** Son agentes especialmente útiles para tratar el asma bronquial en casos agudos y severos. La vía inhalatoria es la de primera elección (es tan efectiva como la vía i.v.). La vía oral no ofrece ventajas.

El salbutamol también es efectivo en el tratamiento de la broncoconstricción producida por el ejercicio físico, la respiración de aire frío y diversos alérgenos.

Usualmente debe administrarse de acuerdo con requerimientos sintomáticos y en casos crónicos con administración antiinflamatoria.

**Efectos adversos:** En tratamientos prolongados puede observarse la aparición de cierta tolerancia o subsensibilidad, posiblemente por "down regulation" de los receptores  $\beta_2$  (regulación en descenso). Este efecto puede ser prevenido o anulado por la administración de glucocorticoides.

Los principales efectos adversos se deben a estimulación de receptores  $\beta$ , extrapulmonares. Temblores se observan con cierta frecuencia, por activación de receptores  $\beta_2$  del músculo esquelético, los efectos cardiovasculares pueden ser los más importantes: taquicardia, palpitaciones, vasodilatación periférica, cambios en el ECG, dolor anginoso y a veces arritmias. Algunos efectos sobre el SNC, nerviosismo, excitación, insomnio, irritabilidad. También puede observarse midriasis, mareos, vértigo, náuseas y cefalea. En casos más raros se han detectado algunos efectos metabólicos, (incremento de ácidos grasos libres, liberación de insulina, de glucosa, de ácido láctico por aumento de glucogenólisis). Un efecto adverso importante es la hipokalemia ya que los agonistas  $\beta_2$  incrementan la captación de  $K^+$  por el músculo esquelético. Ocasionalmente en pacientes con severos cuadros obstructivos crónicos pueden causar hipoxemia, debido al efecto vasodilatador que puede producir un shunt arteriovenoso en áreas pulmonares mal ventiladas y un descenso de la  $PO_2$ . Es un grave efecto adverso que puede prevenirse adicionando  $O_2$  al aire inspirado en estos pacientes graves.

En los últimos años se ha postulado que el uso de los agonistas  $\beta_2$ , crónico e indiscriminado, puede incrementar la mortalidad en pacientes asmáticos crónicos. Aunque dichos trabajos son aún discutidos y las evidencias no son totalmente aceptadas ya que generalmente causan el incremento de casos fatales,

ocurre en pacientes mal diagnosticados y mal medicados, deben ser sin embargo considerados especialmente, como un llamado de atención con el uso de estas drogas.

El uso de agonistas  $\beta_2$  no suprime el estado crónicamente inflamatorio de las vías aéreas de pacientes asmáticos, no reduce la hiperreactividad bronquial, ni afecta los mecanismos inmunológicos generados por alérgenos. Por eso el uso concomitante de antiinflamatorios esteroides sobre todo por vía inhalatoria es racional en muchos pacientes.

Finalmente debe tenerse en cuenta que la supresión brusca de la administración de salbutamol y agonistas  $\beta_2$ , puede producir un efecto broncoconstrictor rebote.

**DOBUTAMINA (Dobutrex):** Es un agonista beta 1 selectivo. Se asemeja químicamente a la dopamina, pero posee un sustituyente aromático en el grupo amino. Es un droga efectiva para aumentar la fuerza de contracción del corazón (aumenta el gasto cardíaco) sin producir aumento significativo de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Actúa sobre receptores beta 1 para producir sus efectos inotrópicos. No es efectiva por vía oral. Se administra en infusión endovenosa continua debido a que su vida media en plasma es de 2 minutos. La dobutamina es útil en insuficiencia cardíaca que cursa con hipotensión arterial y que no permite el uso de vasodilatadores. Dentro de los fármacos simpaticomimético la dobutamina es el que aumenta el gasto cardíaco con menor efecto taquicardizante y con menor riesgo de aumentar las demandas miocárdicas de  $O_2$ .

## AMFETAMINAS Y FARMACOS DERIVADOS

**Acciones farmacológicas** Sus acciones centrales se relacionan con la liberación de catecolaminas que producen en la terminación adrenérgica. Desplazan las catecolaminas del depósito móvil extragranular hacia el espacio intersináptico con el desarrollo de una típica acción simpaticomimética. Al mismo tiempo inhiben por competición el proceso de recaptación axonal. El incremento de la liberación ocurre con NA Y DA en el SNC. También estimulan mecanismos serotoninérgicos a través de una estimulación agonística de los receptores a la serotonina. Las amfetaminas también pueden activar directamente los receptores

adrenérgicos, desencadenando una acción simpática directa, con dosis altas.

Las acciones centrales de las amfetaminas se pueden resumir de la siguiente manera:

**a. Estímulo del centro respiratorio:** acción analéptica directa sobre el centro respiratorio.

**b. Estímulo de la corteza cerebral y sistema activador reticular:** Lo que provoca inquietud, insomnio, incremento del estado de alerta, agitación psíquica, aumento de la actividad motora. El EEG muestra un típico trazado de alerta.

**c. Efectos psicomotores:** las amfetaminas producen un estímulo a la actividad psíquica e intelectual, sin incrementar el rendimiento de la actividad intelectual. Aumento del ánimo y la iniciativa. Disminución de la fatiga por el trabajo intelectual. Una prolongada estimulación psíquica por las amfetaminas ocasiona siempre un efecto depresivo "rebote" posterior. Dependiendo de la personalidad del paciente puede desarrollarse euforia. Otros pueden desarrollar disforia. La performance personal de un individuo, tanto desde el punto de vista físico como psíquico se incrementa significativamente, con una tardía aparición de la fatiga. Incluso en casos en que la fatiga ha aparecido recientemente, la misma puede ser revertida. Con respecto al trabajo intelectual debe especificarse que la inteligencia, medida a través de distintos test, no mejora. Puede realizarse un trabajo por más tiempo pero cometiendo los mismos errores o con las mismas dificultades. El trabajo físico también puede incrementarse por el retardo en la aparición de la fatiga y por eso las amfetaminas son utilizadas por atletas para mejorar su performance. Debe tenerse en cuenta el desarrollo de tolerancia a estos efectos. La persistencia de las acciones cardiovasculares puede ocasionar graves problemas al paciente que ha desarrollado tolerancia para los otros efectos. Así, puede ocurrir taquicardia, arritmias, extrasístoles ventriculares y ocasionalmente fibrilación ventricular por el uso indiscriminado de amfetaminas.

**d. Efecto anorexígeno:** Un efecto anorexígeno ocurre claramente en el hombre y en animales por administración de amfetaminas. Es notable por su intensidad en el perro, que puede llegar a morir por inanición luego de una administración prolongada. El efecto se debe a una pérdida del apetito por inhibición del centro

hipotalámico del hambre (o del apetito, o de la alimentación).

No se ha demostrado claramente que estimulen el centro de la saciedad de los núcleos ventromediales del hipotálamo, aunque axones originados en este centro liberan NA en el centro del apetito y suprimen la ingesta de alimentos. La serotonina o 5HT, estimula el centro de la saciedad a través de los receptores específicos 5-HT-1 ubicados en hipotálamo, las amfetaminas son agonistas parciales de estos receptores.

Algunos antagonistas de la serotonina como la ciproheptadina son estimulantes del apetito.

**Drogas anorexígenas:** La amfetamina es la fenilisopropilamina. La forma dextrógira (dextroamfetamina) es 4 veces más activa que la forma levógira. A fin de incrementar su uso terapéutico y conociendo la estructura química de la amfetamina se ha tratado de disociar la acción anorexígena de las otras acciones farmacológicas psicomotoras a través de diversas modificaciones químicas a la estructura original.

La metamfetamina: tiene un grupo metilo (CH<sub>3</sub>) en la función amina, reemplazando a un H.

La fentermina: Posee un 2do. grupo metilo en el mismo C de la cadena lateral de la amfetamina.

La clorfentermina: tiene sobre la estructura de la fentermina un Cl en el anillo bencénico.

La amfepramona: Tiene el agregado de dos grupos C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> en el N de la función amina de la amfetamina.

La fenfluramina: es un derivado fluorado de la amfetamina y el dietilpropión, un derivado disustituido en el N del grupo amínico de la amfetamina.

El Mazindol: es un derivado clorado con una estructura cíclica adicional agregada. Es más potente que la amfetamina como anorexígeno que provoca los mismos efectos centrales y colaterales de la amfetamina.

El efecto anorexígeno no parece ser disociable del efecto estimulante psicomotor, des-

arrollándose las acciones colaterales de las amfetaminas con diversas variantes. La tolerancia se desarrolla más rápidamente para los efectos anorexígenos de las amfetaminas (6 semanas) que para los otros efectos centrales, por lo que al incrementar las dosis para mantener esta acción aumenta significativamente las acciones psicomotoras y simpaticomiméticas periféricas. Esto puede ocasionar hipertensión arterial, arritmias, taquicardia, angina de pecho y otros graves efectos colaterales.

**Farmacocinética de las amfetaminas:** Los anorexígenos son drogas que se absorben bien por vía oral, atraviesan la barrera hematoencefálica y se metabolizan por hidroxilación y conjugación con ácido glucurónico con participación de enzimas microsomales. Las amfetaminas tienen un elevado pKa y se reabsorben intensamente en el túbulo proximal luego de sufrir la filtración glomerular sobre todo con orinas alcalinas. La acidificación de la orina favorece su eliminación por aumento de la ionización.

**Adicción a las amfetaminas:** Es común porque provocan euforia y elación. La drogadicción se desarrolla con todas sus características: hay desarrollo progresivo de tolerancia. Uso compulsivo, farmacodependencia psíquica y física y síndrome de abstinencia, ante la supresión.

El uso habitual de grandes dosis conduce a un estado de psicosis tóxica indistinguible de una paranoia esquizofrénica, que tiende a mejorar con el retiro de la droga.

**Efectos colaterales y contraindicaciones:** Las amfetaminas y anorexígenos relacionados pueden causar los siguientes efectos adversos: Estimulación del SNC: irritabilidad, ansiedad, insomnio pertinaz, psicosis amfetaminica; efectos simpaticomiméticos periféricos: trastornos visuales, hipertensión, taquicardia, arritmias, sequedad de boca, mareos, trastornos de la micción; tolerancia, dependencia, adicción.

Por lo expuesto están contraindicadas en los insuficientes coronarios, en hipertensos, en neurosis o en psicosis ansiosas, en arteriosclerosis. Su utilización con IMAO está contraindicado debido al desarrollo de una interacción farmacológica intensa.

**Indicaciones de las amfetaminas:** En el tratamiento de la obesidad solo puede justificarse su uso en cortos períodos (no más de 4-

6 semanas), a dosis decrecientes y como apoyo al régimen hipocalórico que constituye el tratamiento de fondo. La psicoterapia de apoyo es indispensable en el obeso para tomar real conciencia de su enfermedad, obtener su participación activa en el tratamiento dietético y para reacomodar definitivamente su comportamiento alimentario.

La amfetaminas también pueden indicarse en el síndrome hiperkinético (disfunción cerebral mínima), enfermedad de la infancia caracterizada por hiperactividad, conducta impulsiva y dificultad para concentrarse entre otros síntomas. Paradojalmente las amfetaminas calman, tranquilizan a estos pacientes. En la narcolepsia (sueño intenso, pérdida del tono muscular o cataplexia, pesadillas visuales y auditivas), también están indicadas las amfetaminas. En la enuresis nocturna, incrementando el estado de alerta, son también indicadas frecuentemente. Además de superficializar el sueño, incrementan el tono y contracción del esfínter vesical, con lo que se oponen a la incontinencia urinaria.

## USOS TERAPEUTICOS DE LOS AGENTES SIMPATICOMIMETICOS:

I. Aplicaciones cardiovasculares de las drogas adrenérgicas:

1. Hipotensión arterial: Se puede presentar en numerosas situaciones. Solo se podrían usar catecolaminas presoras (metaraminol, efedrina, etc) si la hipotensión compromete la perfusión o flujo sanguíneo de órganos importantes como en el caso de reacciones adversas o agentes antihipertensivos, en infecciones graves, o graves cuadros alérgicos, o como una consecuencia de la anestesia raquídea, en hipotensión ortostática severa. En general la hipotensión se corrige sola o colocando el paciente en decúbito dorsal y elevando sus miembros inferiores.

2. Shock: en el *shock hipovolémico* hay un escape de líquido del compartimiento vascular e extravascular (hipovolemia) que se acompaña casi siempre de insuficiencia cardíaca y resistencia vascular alterada. La reposición de los líquidos circulantes e intersticial es la medida terapéutica primaria pero la administración muy prudente de aminas presoras puede ser necesaria para mantener una adecuada perfusión líquida. El *shock cardiogénico* es

diferente ( por infarto de miocárdio por ej.) en el que puede ser necesario restablecer el volumen circulatorio y mantener la presión arterial como para asegurar la perfusión de órganos vitales, incluido el corazón. En este caso puede estar indicada la *dopamina* que es un agonista alfa-beta y dopaminérgico; que produce vasoconstricción y aumento de los flujos sanguíneos renales y mesentéricos. La *dobutamina* puede ser también indicada por sus efectos inotrópicos con escasos efectos vasoconstrictores periféricos. El isoproterenol también puede ser útil por sus acciones cardioestimulantes y vasodilatadoras periféricas.

3. Descongestión en mucosas y piel: En rinitis alérgicas o corizas, resfriados que cursan con gran congestión. En el asma bronquial es importante la acción descongestiva de las mucosas y de inhibición de secreciones bronquiales (efecto alfa 1) y broncodilatación (efecto beta 2) de la adrenalina. El uso abusivo e irracional de simpaticomimético en mucosa nasal puede conducir a una hiperemia rebote, nuevamente congestiva por vasodilatación reactiva. Los descongestivos nasales más usados son la nafazolina, xilometazolina.

4. La combinación de agonistas *alfa 1 con anestésicos locales*: prolonga la infiltración anestésica de los nervios bloqueados.

5. En episodios de *taquicardia paroxística auricular* pueden ser útiles la fenilfedrina, etilfedrina o metoxamina. La vasoconstricción intensa por efecto alfa 1 determina una elevación de la tensión arterial y vía barorreceptores una descarga vagal compensatoria bradicardizante.

6. Ocasionalmente la adrenalina o el isoproterenol pueden ser utilizados en el manejo temporal de *bloqueos A-V parciales o totales*, síndrome de Stoke-Adams o paro cardíaco, o en algunos casos excepcionales de I.C.C. (insuficiencia cardíaca congestiva), dopamina o dobutamina. En el caso de los bloqueos de la conducción, la farmacoterapia debe ser siempre transitoria hasta la colocación de un marcapaso eléctrico.

**II. APLICACIONES respiratorias** de los simpaticomiméticos:

ASMA: Los estimulantes de los receptores beta 2 como el salbutamol o la orciprenalina constituyen la base del tratamiento sintomático del asma o broncoespasmo; el efecto terapéutico se obtiene rápidamente. Se utilizan

comúnmente por aerosolterapia. Su utilización irracional puede ser peligrosa, si es muy repetitiva por la activación de los receptores beta 1, que finalmente puede también ocurrir. La consecuencia puede ser la aparición de taquicardia, extrasístoles (por aumento del automatismo) que si son ventriculares y se insiste en la administración puede llevar al aleteo o fibrilación. La AD, por sus efectos alfa y beta 2 simultáneo resulta de especial utilidad en el acceso asmático agudo.

**III. Aplicaciones en enfermedades alérgicas:**

Los simpaticomiméticos, en particular la adrenalina son útiles para paliar los síntomas y signos de la hipersensibilidad aguda. El edema de glotis, el broncoespasmo, el prurito y la urticaria pueden ser rápidamente aliviados por los efectos de la AD parenteral.

**IV. Aplicaciones oftalmológicas:** El efecto midriático de la efedrina o fenilfedrina en colirios es útil para examen de fondo de ojo y en otras patologías como en la prevención de sinequias post-uveítis.

**V. Usos obstétricos:** Los agonistas beta 2 como ritodrina o isoxuprina pueden ser utilizados para demorar un trabajo de parto prematuro o muy acelerado.

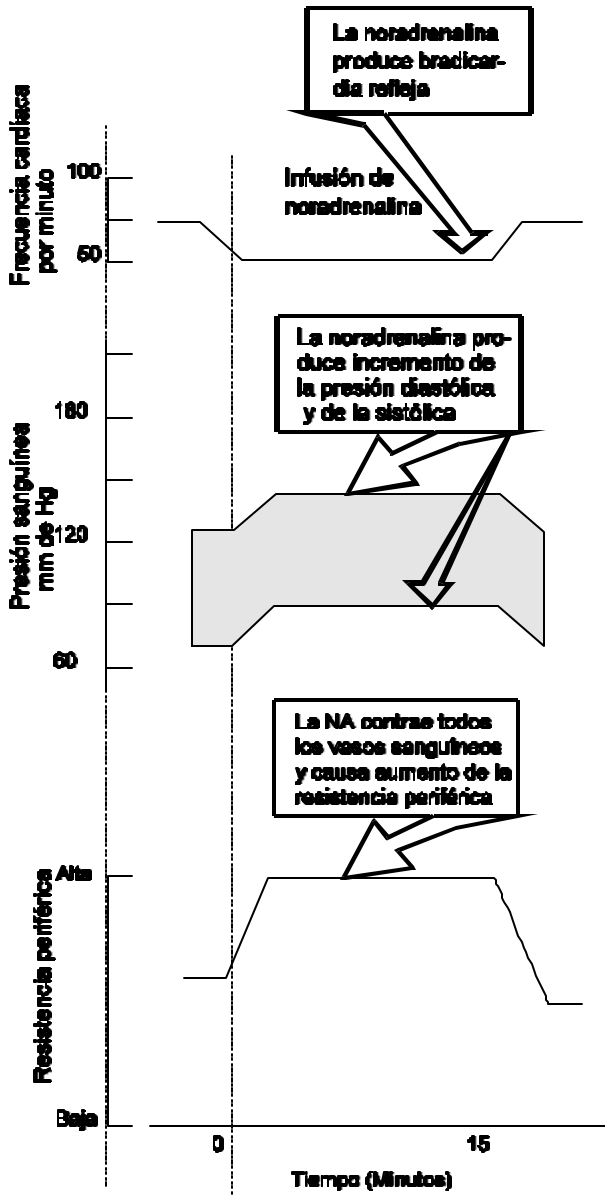
**VI. Aplicaciones en urología:** La efedrina o algunos derivados amfetaminicos (agonistas alfa y beta) pueden ser útiles en el tratamiento de las enuresis nocturna o incontinencia urinaria. La activación de los receptores beta 2 del detrusor o músculo del cuerpo vesical que ocurre con estos simpaticomiméticos, produce relajación y mayor continencia. Además se activan los receptores alfa 1 del trigono y esfínter aumentando su contractilidad que también favorece la continencia. Por último, los efectos de los simpaticomiméticos sobre el SNC, incrementando el estado de alerta impiden la instalación o un sueño profundo y cierta facilidad para despertarse y evacuar la vejiga.

**VII. Aplicaciones por sus efectos sobre el SNC:**

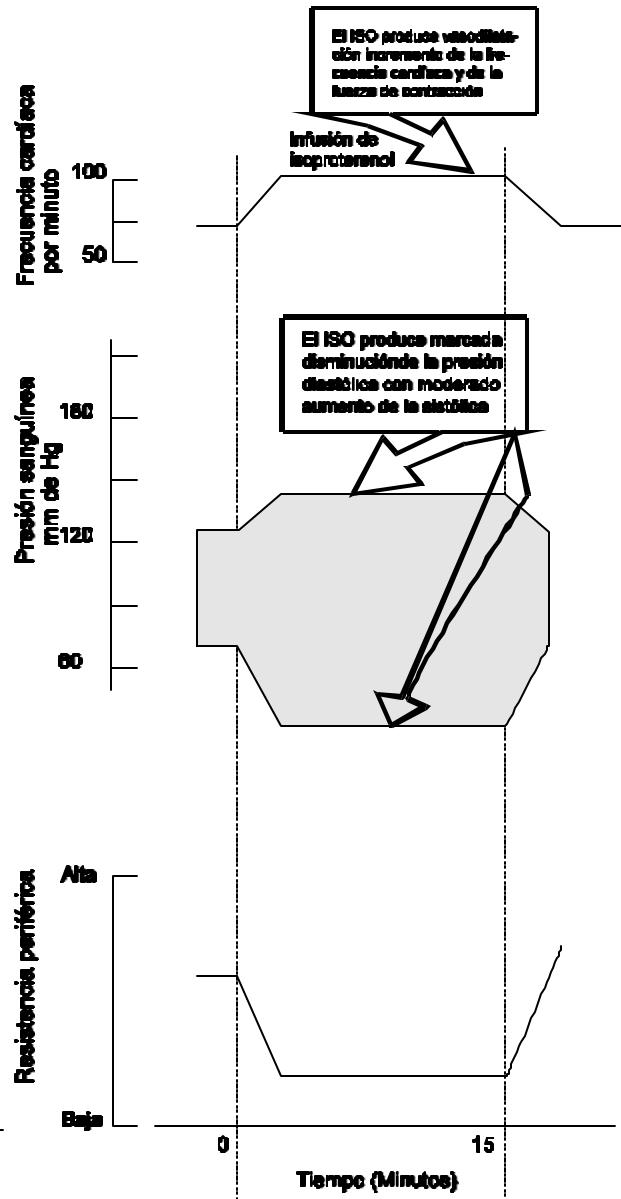
Como vimos los simpaticomiméticos, principalmente las amfetaminas, pueden ser utilizados por sus acciones en SNC para el tratamiento de la obesidad (anorexígenos); para incrementar el estado de alerta e impedir el sueño, para evitar la fatiga intelectual o física (acción psicomotora) y en el síndrome de déficit de atención en niños hiperkinéticos: la in-

quietud intensa, la falta de atención, la hiperactividad anormal y la conducta impulsiva se reducen marcadamente.

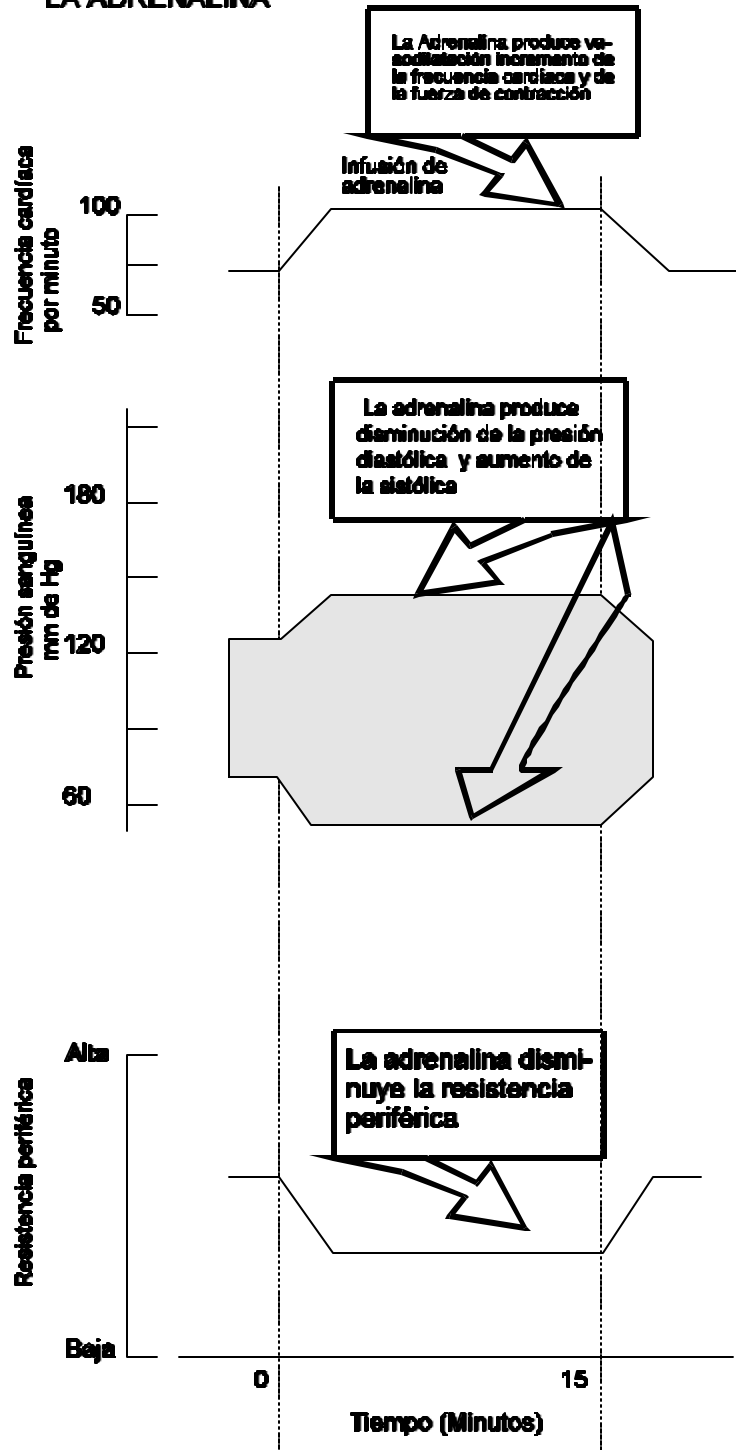
### EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA NORADRENALINA



### EFFECTOS CARDIOVASCULARES DEL ISOPROTERENOL



## EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA ADRENALINA



---

## SECCION II:

### CAPITULO 11

#### DROGAS SIMPATICOLITICAS O ADRENOLITICAS

---

##### Malgor - Valsecia

---

Como anteriormente se mencionara, el sistema Simpático o Adrenérgico cumple numerosas e importantísimas funciones biológicas indispensables para la modulación y regulación de organismos y sistemas que son vitales para el mantenimiento de una vida normal.

Las drogas simpaticolíticas o adrenolíticas son un grupo numeroso de fármacos que interfieren con las funciones del sistema simpático, las mismas actúan básicamente de dos maneras diferentes:

**I-** Inhiben la liberación de las catecolaminas en la terminación adrenérgica, actuando a nivel presináptico y

**II-** Bloquean los receptores adrenérgicos en las células efectoras a nivel postsináptico.

Las primeras son drogas simpaticolíticas que inhiben la síntesis de catecolaminas. Interfieren con los proceso de depósito y liberación de las mismas. Algunas actúan a nivel central reduciendo la actividad simpática cerebral. Este grupo de fármacos son los llamados **Simpaticolíticos presinápticos**. Los simpaticolíticos postsinápticos son los bloqueantes de los receptores alfa y beta adrenérgicos.

Todos estos agentes adrenolíticos son drogas de gran utilidad terapéutica, capaces de generar una solución farmacológica a numerosos padecimientos clínicos, principalmente en el área cardiovascular.

#### **I. FARMACOS SIMPATICOLITICOS PRESINAPTICOS.**

Son un grupo de drogas que actúan en la terminación adrenérgica, a nivel axoplasmático o sobre receptores presinápticos alfa<sub>2</sub>, salvo estos últimos agentes, los adrenolíticos presinápticos tienen actualmente un uso clínico terapéutico limitado.

#### **CLASIFICACIÓN DE DROGAS SIMPATICOLÍTICAS**

##### **I.SIMPATICOLITICOS PRESINAPTICOS.**

###### **a.Axoplasmáticos:**

\*Reserpina (Serpasol)  
Deserpidina  
Rescinamina  
Guanetidina (Ismelin)  
Batanidina  
Debrisoquina (Declinax,Sintiapress)  
Bretilio  
IMAO:Pargilina (Eutonil;Tranilcipromina (Parnate))

###### **b.Agonistas alfa 2:(Adrenolíticas de accion central)**

Clonidina (Catapresan)  
\*Alfa-metil-dopa (Aldomet)  
Guanabenz (Rexitene)  
Guanfacina (Estulic,Hipertensal)

##### **II.SIMPATICOLITICOS POSTSINAPTICOS**

###### **a.BLOQUEADIRES ALFA 1 ADRENERGICOS:**

\*Prazosin (Minipres)  
Trimazosin  
Terazosin

Doxazosin

## **b.BLOQUEADORES ALFA 2 ADRENERGICOS**

Yohimbina

## **c.BLOQUEADORES ALFA TOTALES (alfa 1 y alfa 2)**

Fentolamina (Regitina)  
Fenoxibenzamina  
Alcaloides dihidrogenados del Ergot, dihidroergotoxina (Hidergina)

## **b.BLOQUEADORES BETA ADRENERGICOS**

### **Bloqueadores beta 1-2:**

\*Propranolol (Inderal)  
Timolol (Proflax)  
Nadolol (Corgard)  
Pindolol (Visken)  
Sotalol (Betacardone)

### **Bloqueadores beta 1:(cardioselectivos)**

\*Atenolol (Prenormine)  
Metoprolol (Lopresor)  
Acebutolol (Rodhiasectral)

### **Bloqueadores beta 2:**

Butoxamine  
Zinterol

### **Bloqueadores alfa y beta:**

Labetalol (Labelol)

\* AGENTES PROTOTIPOS.

## **1.Agonistas de los receptores alfa 2 presinápticos:**

-Alfa-metil-dopa  
-Clonidina  
-Guanfacina  
-Guanabenz

**ALFA-METIL-DOPA:** es un agonista análogo de la DOPA (dihidroxifenilalanina), inhibidor de la dopa-decarboxilasa o decarboxilasa de aminoácidos aromáticos. Esta enzima decarboxila la DOPA para convertirla en dopamina. También decarboxila otras aminas como el triptofa-

no para convertirlo en 5-hidroxitriptamina o serotonina, etc.

La metildopa es una droga de un uso extensivo en terapéutica antihipertensiva, incorporada para tal fin en la década del 60.

**Mecanismo de acción:** La alfa-metildopa, se distribuye ampliamente, sufre el proceso de recaptación neuronal y es biotransformada por la DOPA-decarboxilasa a alfa-metil-dopamina. Este precursor ingresa como si fuera dopamina al gránulo adrenérgico y allí es transformado en alfa-metil-noradrenalina por la enzima dopamino-β-hidroxilasa (DBH) La metilnoradrenalina liberada en el proceso excitatorio es un efectivo agonista de los receptores alfa2 presinápticos, que cuando se activan inducen un mecanismo de autorregulación negativo, inhibiendo la liberación de noradrenalina con el consiguiente efecto simpaticolítico. La metildopa actúa en el SNC a nivel del núcleo tracto solitario y núcleo ambiguo, la respuesta simpática noradrenérgica refleja varios estímulos (barorreceptores por ejemplo), nace en dichos núcleos para alcanzar los centros de control cardiovascular en el bulbo. La alfa-metilnoradrenalina, activando receptores alfa2, produce una inhibición simpática central y un efecto antihipertensivo importante, entre otras acciones simpaticolíticas.

**Acciones farmacológicas:** La metildopa reduce la resistencia periférica y la presión arterial. No afecta significativamente la frecuencia cardíaca, el volumen minuto y los reflejos vasomotores. Como interfiere con el funcionamiento del sistema simpático puede producir hipertensión ortostática.

La metildopa no afecta el flujo sanguíneo renal ni la filtración glomerular. Ocasionalmente ocasiona retención de Na<sup>+</sup> e incrementa la prolactina plasmática. Este efecto ocurre porque la dopamina en el SNC produce una modulación o regulación inhibitoria de la secreción de prolactina. La metildopa origina por decarboxilación, la presencia de α-metildopamina en las neuronas dopaminérgicas, que se libera como un falso neurotransmisor y no desarrolla dicha acción inhibitoria.

**Farmacocinética:** Se absorbe principalmente por vía oral (50% de la dosis aproximadamente). El efecto hipotensor máximo se desarrolla luego de 4-6 horas. Se liga escasamente a proteínas plasmáticas y atraviesa la barrera hematoencefálica. La metildopa pasa a través



de la placenta y se excreta en la leche materna. La metildopa se metaboliza formando conjugados (metildopa- mono-O-sulfato) en el hígado e intestino, que parecen ser activos. Se eliminan por filtración glomerular en forma inalterada o por sus conjugados. Su vida media plasmática es de 2 horas.

**Usos terapéuticos:** La metildopa se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial moderada o grave. Actualmente los inhibidores adrenérgicos de este tipo se utilizan en la 2ª etapa del tratamiento para pacientes que no responden a terapia con monodrogas. Es más efectiva generalmente, si se la administra conjuntamente con diuréticos tiazídicos. Puede usarse también la combinación con otras drogas. La metildopa es probablemente una de las drogas de mayor uso como antihipertensivo. Esta droga también es útil en el manejo de la hipertensión de la embarazada.

**Efectos adversos:**

**SNC:** el efecto adverso más común es la sedación, aunque con el uso prolongado tiende a desaparecer por tolerancia. También se observó disminución de la memoria y dificultad para concentrarse, astenia, cefalea, vértigo y debilidad.

**Aparato cardiovascular:** La hipotensión ortostática aparece con frecuencia, acompañada de bradicardia, si no se administra junto con un diurético puede observarse retención de Na<sup>+</sup> y agua y edemas. Este efecto puede agravar una insuficiencia cardíaca.

**Efectos hematológicos:** Luego de 6-12 meses de tratamiento puede aparecer un test de Coombs positivo, que no indica necesidad imprescindible de suspender el tratamiento. Raramente puede aparecer anemia hemolítica, debiendo suspenderse la metildopa en este caso. También leucopenia (granulocitopenia) reversible. La anemia hemolítica puede aparecer con más frecuencia en pacientes con deficiencia genética de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

**Reacciones de hipersensibilidad y hepatotoxicidad:** El tratamiento prolongado con metildopa puede producir fiebre y eosinofilia por hipersensibilidad. Esta reacción puede acompañarse con alteración de la función hepática, incremento de fosfatasa alcalina y más raramente ictericia colestásica o hepatocelular.

Estas reacciones son irreversibles si el tratamiento se suspende rápidamente.

**Otros efectos adversos:** náuseas, vómitos y sequedad de boca, urticaria, eczema, hiperqueratosis, congestión nasal, pueden ocurrir con el uso crónico de metildopa. También ginecomastia, galactorrea e hiperprolactinemia. Ocasionalmente puede observarse también impotencia, signos de parkinsonismo y depresión psíquica.

Los pacientes que se encuentran con tratamiento crónico de metildopa deben controlarse la función hepática y las transaminasas cada 2-3 meses.

**CLONIDINA, GUANABENZ, GUANFACINA.**

Clonidina es un derivado imidazólico. Guanfacina y guanabenz son drogas químicamente relacionadas derivadas de la fenilacetilguanidina. El agente de mayor uso es la clonidina. Son drogas liposolubles que atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica.

**Mecanismos de acción:** Al igual que la metildopa estos agentes son agonistas a adrenérgicos, que actúan a nivel central desencadenando un efecto simpaticolítico sobre los centros vasomotores, hipotensión arterial y bradicardia. Con dosis altas o cuando se administran por vía i.v. pueden activar también los receptores alfa<sub>2</sub> postsinápticos del músculo liso vascular, ocasionando vasoconstricción y efecto hipertensivo, solo inicial, que posteriormente es seguido por el efecto hipotensor más prolongado.

**Acciones farmacológicas:** Son similares a la alfa-metildopa: descenso de la presión sistólica y diastólica, disminución del volumen minuto y bradicardia. Este efecto también puede ser originado en un estímulo parasimpático central. La clonidina puede desarrollar hipotensión ortostática por disminución del retorno venoso. El flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular no se altera con estos agentes y puede ocurrir retención de agua y sodio, por lo que también en este caso es conveniente el uso conjunto de un diurético tiazídico. Los efectos antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos y los agonistas alfa<sub>2</sub>, son aditivos. Lo mismo ocurre con la mayoría de los otros agentes antihipertensivos.

La clonidina puede ser especialmente útil para tratar las reacciones hipertensivas de la mujer menopáusica, en las que el uso de estrógenos está contraindicado y en el tratamiento de los síntomas cardiovasculares de la supresión del alcohol y el tabaco en pacientes adictos.

**Efectos adversos:** Las siguientes acciones indeseables pueden observarse con estos agentes: Sedación (aproximadamente 50% de los pacientes experimentan este efecto en el inicio del tratamiento), sequedad bucal y de otras mucosas (nasal y ocular por ejemplo), bradicardia (que puede ser intensa), bloqueo aurículo-ventricular (por inhibición de la conductibilidad) y disfunción sexual. Muchos de los efectos adversos para la alfametildopa, también ocurren con clonidina, guanfacina y guanabenz.

La brusca supresión de un tratamiento prolongado con clonidina y agentes relacionados puede ocasionar un efecto "rebote" con síntomas como taquicardia, dolor abdominal, temblores, crisis hipertensivas, cefaleas, sudoración intensa. Por lo que la suspensión del tratamiento debe hacerse lentamente. Ocasionalmente la clonidina puede agravar o desencadenar un cuadro de depresión psíquica. Los antidepressivos tricíclicos pueden interferir y anular el efecto antihipertensivo de estos agentes.

**2.RESERPINA:** Es un alcaloide obtenido de la *Rawolfia serpentina*. Con sus derivados deserpidina y rescinamina, constituyeron agentes de importante uso para el tratamiento de la hipertensión arterial en la década del 60 y 70. Actualmente su utilización se ha reducido marcadamente debido a la aparición de nuevos agentes antihipertensivos con menores efectos adversos.

**Mecanismo de acción:** La reserpina produce una depleción de catecolaminas en el gránulo adrenérgico por inhibición del proceso de recaptación granular. Se une en forma irreversible a la membrana granular e inhibe los procesos de transporte activo. Las catecolaminas que llegan al axoplasma por recaptación axonal son rápidamente metabolizadas por la MAO. Los gránulos adrenérgicos se destruyen por lo que la recuperación del funcionamiento simpático requiere la síntesis de nuevos gránulos en la neurona. Un efecto similar ocurre en las neuronas serotoninérgicas. Esta acción se desarrolla a nivel periférico y también en el

SNC. La acción simpaticolítica es determinada por la depleción y carencia de neurotransmisor en el proceso de liberación de los mismos.

**Acciones farmacológicas:** El efecto simpaticolítico produce una disminución de la resistencia vascular periférica y pequeña disminución del volumen minuto cardíaco. La frecuencia cardíaca disminuye. El efecto hipotensor se desarrolla lentamente en 2-3 semanas. La secreción de renina disminuye y puede desarrollarse retención de sodio y agua, si no se administra conjuntamente un diurético. La reserpina también produce un efecto tranquilizante mayor con dosis altas, posiblemente por la depleción de catecolaminas (NA y AD) y serotonina en el SNC.

La reserpina se distribuye ampliamente en todos los tejidos, pasa fácilmente la barrera hematoencefálica y se metaboliza completamente. La eliminación de los metabolitos inactivos se realiza lentamente por orina y heces.

**Efectos adversos:**

**SNC:** La reserpina produce sedación, fatiga y en pacientes predispuestos depresión psíquica. Ocasionalmente se han comunicado intentos de suicidio en pacientes tratados con reserpina. Por eso la reserpina está contraindicada en pacientes con historia de depresión psíquica previa. También puede observarse cefalea, nerviosismo, pesadilla, ansiedad y aumento del apetito.

**Aparato cardiovascular:** Bradicardia, a veces severa, hipotensión y vasodilatación periférica. Este último efecto puede ocasionar congestión nasal y obstrucción de las vías respiratorias altas.

**Síntomas parasimpáticos:** ocurren por liberación del sistema colinérgico: dolores abdominales por espasmo, náuseas, vómitos. También aumento de la secreción gástrica y producción o agravación de gastritis o úlcera gastroduodenal. Miosis, visión borrosa y aumento de secreciones exocrinas. Impotencia y disfunción sexual.

Más raramente se han descrito reacciones adversas como trastornos hematológicos (púrpura trombocitopénica), ginecomastia y galactorrea. La depleción de dopamina de los núcleos de la base (caudado, putamen, sustancia nigra) puede causar signos de parkinsonismo en pacientes tratados con reserpina.

### **3. GUANETIDINA Y DERIVADOS.** (Guanadrel, betanidina, y debrisoquina)

La guanetidina puede ser definida como un agente simpaticopléjico postganglionar. Los fármacos derivados guanadrel, betanidina y debrisoquina poseen mecanismos de acción similares.

**Mecanismo de acción:** La guanetidina produce una intensa depleción de noradrenalina en los gránulos adrenérgicos y un efecto simpaticolítico marcado. La guanetidina es captada por el mecanismo de transporte activo de catecolaminas en la membrana axonal. Prácticamente ocupa la bomba de catecolaminas, luego se liga a la membrana granular e ingresa al gránulo desplazando progresivamente a la noradrenalina de los depósitos. Se convierte así en un **falso neurotransmisor** que se libera al espacio intersináptico en el proceso de exocitosis. En el inicio de su acción farmacológica la guanetidina inhibe también la liberación de noradrenalina, posiblemente por su acción anestésica local y estabilizadora de membranas neuronales. Los agentes que bloquean la recaptación axonal como la cocaína, clorpromazina y fenotiazinas, imipramina y antidepressivos tricíclicos y otros, también bloquean la captación axonal de la guanetidina y por supuesto originan la pérdida del efecto farmacológico.

**Acciones farmacológicas:** La guanetidina reduce la presión arterial, sobre todo la sistólica. También produce bradicardia y venodilatación y disminución del volumen minuto. La resistencia periférica no sufre cambios significativos. Como la guanetidina produce una reacción simpaticolítica importante, el mecanismo modulador del sistema simpático y los reflejos cardiovasculares tienden a anularse, por lo que la hipotensión ortostática ocurre frecuentemente. También se desarrolla una retención de Na<sup>+</sup> y H<sub>2</sub>O, expansión plasmática y eventualmente edemas, ello si no se administran diuréticos tiazídicos conjuntamente.

**Efectos adversos:** Pueden ser numerosos y molestos; ocurren por simpaticolisis y liberación parasimpática, los más comunes son: hipotensión ortostática, efectos gastrointestinales (dolores espasmódicos, diarrea, hiperacidez gástrica), congestión nasal por vasodilatación y bradicardia. Además disfunción sexual con trastornos y retardo en la eyaculación. Los agentes que producen una liberación

del sistema colinérgico y simpaticolisis como la reserpina y guanetidina pueden agravar o precipitar un ataque asmático, en pacientes susceptibles.

Los fármacos simpaticolíticos presinápticos, axoplasmáticos, aunque de uso limitado actualmente han sido agentes de gran valor para el tratamiento de la hipertensión y deben considerarse drogas de reserva para esta patología cardiovascular.

## **II- FARMACOS SIMPATICOLITICOS POST-SINAPTICOS o BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS**

Los agentes simpaticolíticos postsinápticos son drogas antagonistas competitivas de las catecolaminas, que desarrollan su acción farmacológica a nivel de las células efectoras del sistema adrenérgico, sobre los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  y sus distintos subtipos.

### **1. Bloqueadores adrenérgicos alfa.**

Estos agentes actúan en forma selectiva ocupando los receptores alfa. Poseen afinidad por el receptor pero carecen como todos los antagonistas competitivos de actividad específica o eficacia. Por lo tanto solo ocupan el receptor sin iniciar actividad celular, e impiden la activación de los mismos por las catecolaminas específicas.

Los bloqueadores a adrenérgicos totales pueden bloquear ambos tipos de receptores,  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , como la fentolamina o la fenoxibenzamina. Otros solo producen el bloqueo de los receptores como el prazosin o de los receptores  $\alpha$  como la yohimbina.

#### **a-Bloqueadores adrenérgicos $\alpha_1$ :**

Prazosin  
Terazosin  
Doxazosin  
Trimazosin

El prazosin es un derivado quinazolínico, desarrollado en la década del 60. Es el único agente de amplio uso terapéutico en Argentina. El terazosin, doxazosin y trimazosin, son derivados del prazosin, desarrollados en la década del 80 y solo se diferencian del mismo en la mayor duración de la acción farmacológica. Por lo demás son drogas de efectos farmacológicos similares.

**Mecanismo de acción:** El prazosin es un antagonista competitivo de las catecolaminas en los receptores  $\alpha_1$  de arteriolas y vénulas.

**Acciones farmacológicas:** su principal acción es antihipertensiva. Produce una disminución de la resistencia periférica y descenso de la presión arterial por sus acciones vasodilatadoras. Su efecto es mayor sobre la tensión diastólica. El prazosin bloquea además los efectos presores de las catecolaminas endógenas. El bloqueo alfa y la hipotensión consecutiva origina a partir de los barorreceptores, un reflejo simpático que desencadena taquicardia, aumento del volumen minuto y retención hidrosalina. Este efecto reflejo es más marcado si el bloqueo alfa es total, es decir de los receptores alfa 1 y alfa 2. Por ejemplo la administración de fentolamina, que es un bloqueador  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , desarrolla estas acciones con mayor intensidad que el prazosin (bloqueador selectivo  $\alpha_1$ ). Esto ocurre porque la fentolamina al bloquear también a los receptores  $\alpha_2$  presinápticos produce por autorregulación un incremento de la liberación de norepinefrina, mayor estimulación de los receptores  $\beta_1$  cardíacos, que desencadena los efectos cardiovasculares mencionados.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, el prazosin reduce la presión arterial, la presión venosa pulmonar (por venodilatación) y la presión auricular derecha. Ello ocasiona un aumento del volumen minuto y una mejoría del cuadro clínico. Por eso el prazosin puede ser un agente alternativo en la insuficiencia cardíaca congestiva, solo, o en combinación con digitálicos y diuréticos.

Como dijimos, el prazosin puede ocasionar retención de  $\text{Na}^+$  y agua y una tendencia a desarrollar edemas. Este efecto, como ocurre con otros agentes antihipertensivos, puede suprimirse con la administración simultánea con diuréticos tiazídicos. En casos de hipertensión moderada o severa refractarias a tratamientos con un solo fármaco, el prazosin también puede combinarse racionalmente con un  $\beta$  bloqueante.

El flujo sanguíneo renal no sufre modificaciones importantes con la administración de prazosin, incluso en casos crónicos. Es interesante destacar que los antagonistas  $\alpha_1$  selectivos, producen un descenso del colesterol plasmático total, del LDL, de los triglicéridos y aumento del colesterol HDL. En este sentido

son los únicos antihipertensivos que producen este efecto.

Aún no existe sin embargo, una evaluación totalmente aceptable acerca de si este efecto produce en el largo plazo una reducción de la aterosclerosis en hipertensión tratada con prazosin.

Otra interesante acción farmacológica es la reducción de la masa ventricular izquierda en pacientes hipertensivos, efecto que no se alcanza fácilmente con otras drogas.

### Bloqueadores adrenérgicos

#### Bloqueadores $\alpha_1$

prazosin  
trimazosinzosin  
doxazosin  
terazosin

#### Bloqueadores $\alpha_2$ : yohimbina

#### Bloqueadores $\alpha_1$ y $\alpha_2$ :

fentolamina  
fenoxibenzamina  
dihidroergotoxina

#### Bloqueadores $\beta_1$ :

atenolol  
metoprolol  
acebutolol

#### Bloqueadores $\beta_2$ :

butoxamina  
zinterol

#### Bloqueadores $\beta_1$ - $\beta_2$ :

propranolol  
timolol  
nadolol  
pindolol  
sotalol

#### Bloqueador $\alpha$ y $\beta$ :

labetalol

Finalmente el prazosin y los antagonistas  $\alpha$  producen un efecto relajante en el trigono y esfínter vesical, efecto que puede ser útil en ancianos, con signos prostáticos disúricos y obstrucción por hiperactividad de esos músculos lisos y adenoma de próstata.

**Usos terapéuticos:** de acuerdo con sus acciones farmacológicas el prazosin puede estar mejor indicado en pacientes hipertensos con hipercolesterolemia e hiperlipemia, hipertrofia ventricular izquierda y signos de prostatismo. Para el resto de los pacientes hipertensos el prazosin, debe ser considerado como una droga de reserva, útil por sus acciones vasodilatadoras en una terapéutica antihipertensiva combinada con un diurético y un bloqueador beta.

En casos especiales el prazosin puede ser usado para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva severa, con digitálicos y diuréticos.

**Farmacocinética:** el prazosin se absorbe bien por vía oral, la presencia de alimento dificulta la absorción. La concentración plasmática mayor se alcanza en 2-3 horas, tiempo en el que también se desarrolla el efecto hipotensor. El prazosin se distribuye ampliamente. La vida media plasmática es de 34 horas, pero su efecto hipotensor dura 16-20 horas. Se metaboliza en hígado por metilación y conjugación. Se excreta por riñón, en forma inalterada y sus metabolitos. Terazosin y los otros derivados poseen una vida media más prolongada (12 horas aproximadamente).

**Efectos adversos** el prazosin ocasiona frecuentemente un cuadro llamado "fenómeno de la 1ª dosis" que consiste en una brusca y severa hipotensión postural, taquicardia que puede ser seguida de síncope y pérdida de la conciencia. Parece ser un fenómeno relacionado con la primera dosis, que nunca debe ser alta y aparece con más frecuencia en pacientes hipovolémicos e hiponatémicos. En consecuencia se aconseja no administrar una dosis mayor de 0,5 o 1 mg y hacerlo por 1ª vez antes de dormir. Después se incrementan progresivamente las dosis hasta llegar a un total de 15 a 20 mg diarios, en 2-3 dosis.

**Otros efectos adversos:** mareos, palpitaciones, fatiga, náuseas, cefalea, incontinencia urinaria, impotencia, congestión nasal, sequedad de boca, etc.

## **b. Bloqueadores adrenérgicos**

### **Bloqueadores alfa 1 y alfa2.**

Fentolamina (Regitina)

Fenoxibenzamina  
Alcaloides dihidrogenados del Ergot(Dihidroergotoxina)  
Otros: Urapidil, indoramin, ketanserín.

### **Fentolamina y Fenoxibenzamina**

La fentolamina es un derivado imidazólico y la fenoxibenzamina es un haloalkilamina. Ambos son bloqueadores de los receptores adrenérgicos de alfa1 y alfa2. Sus acciones farmacológicas son similares. En Argentina solo existe la fentolamina.

**Mecanismo de acción:** La fentolamina produce un bloqueo de los receptores alfa por antagonismo competitivo con las catecolaminas. Sus efectos son transitorios. La fenoxibenzamina en cambio produce una inhibición irreversible de los receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , por lo que sus efectos son duraderos. La molécula de fenoxibenzamina sufre una ciclización metabólica en el organismo lo que permite que esta droga se acople por una unión covalente estable con los receptores alfa.

### **Acciones farmacológicas del prazosin**

**+hipotensión sistólica y diastólica (vasodilatación y venodilatación)**  
**+disminución resistencia periférica**  
**+bloqueo catecolaminas endógenas (respuesta  $\alpha$ )**  
**+retención de Na+ y agua**  
**+pocos cambios en función renal y FSR**  
**+descenso del colesterol total, LDL y triglicéridos**  
**+ascenso del colesterol HDL**  
**+reducción masa ventricular en hipertensos**  
**con hipertrofia ventrículo izquierdo**  
**+relajación trigono y esfínter vesical**  
**+en pacientes con ICC:**  
**+disminución presión sistólica y diastólica.**  
**+disminución presión venosa pulmonar**  
**+disminución presión A-derecha**  
**+aumento del volumen minuto**  
**+reflejo simpático barorreceptor: taqui cardíaca y aumento del VM.**

**Acciones farmacológicas:** la fentolamina, y su congénere de menor potencia tolazolina, producen un bloqueo de las catecolaminas endógenas, por lo que desencadenan vasodilatación y disminución de la resistencia periférica por una acción directa sobre el músculo

liso arteriolar, la fentolamina también bloquea a los receptores 5-HT.

La presión arterial pulmonar disminuye y el flujo sanguíneo cerebral no sufre cambio significativos. Como consecuencia de estas acciones la fentolamina produce un descenso de la presión arterial. Por reflejo simpático (originado en los barorreceptores y por el bloqueo  $\alpha_2$ ) también puede producir taquicardia, a veces arritmias cardíacas, angina de pecho y ocasionalmente infarto de miocardio.

La fentolamina también produce un ligero estímulo beta adrenérgico, efecto inotrópico positivo, aumento de la frecuencia cardíaca y leve broncodilatación.

La fenoxibenzamina también bloquea los receptores de 5-HT; histamina y acetilcolina. El efecto bloqueante  $\alpha$  es de mas lenta aparición que con fentolamina pero mucho más persistente (dura varios días).

**Farmacocinética:** La fenoxibenzamina se administra por vía oral. Sus efectos aparecen progresivamente y se acumula. Una dosis produce un efecto bloqueador alfa que dura 3-4 días. Su vida media es de 24 hs. Se metaboliza por dealquilación y se elimina por orina. La fentolamina se administra por vía parenteral, i.v. o i.m. Se elimina en forma inalterada o por sus metabolitos en orina.

**Usos terapéuticos:** La fentolamina se utiliza para el diagnóstico del feocromocitoma: si la severa hipertensión ocurre por la presencia de este tumor adrenal, la administración i.v. de fentolamina produce un marcado y brusco descenso de la presión arterial. Sin embargo, se han descrito unos falsos positivos o negativos, por lo que la determinación de la concentración de catecolaminas en orina o sangre puede ser necesaria para la ratificación del diagnóstico.

La fentolamina también se usa para el tratamiento de crisis hipertensivas por brusca suspensión de la clonidina y otros agentes o por el efecto de la tiramina o simpaticomiméticos de acción indirecta en pacientes tratados con IMAO. También para prevenir necrosis de piel por extravasación accidental de infusiones i.v. de agonistas  $\alpha$ . Este fármaco también ha sido usado para el tratamiento de la impotencia vasculogénica o neurogénica, en inyecciones en el cuerpo cavernoso del pene, en combinación con papaverina, la erección consecutiva

puede durar varios minutos u horas y ocasionalmente puede causar priapismo.

La fenoxibenzamina por su mayor duración de acción, ha sido usada para el tratamiento clínico del feocromocitoma inoperable o para el tratamiento prequirúrgico. Es racional la combinación con propranolol para evitar la excesiva estimulación  $\beta$  adrenérgica, en ambos casos.

**Alcaloides dihidrogenados del Ergot:** Dihidroergotoxina (Hydergina)

El ergot es el producto de un hongo que parasita y contamina el centeno y otros granos (cornezuelo del centeno). Los alcaloides del ergot son derivados del ácido diisérgico, los alcaloides más importantes son la ergotamina, la ergonovina y la ergotoxina (que en realidad es una mezcla de 4 alcaloides: ergocornina, ergocristina y alfa y beta ergocristina), estos alcaloides han dado origen a numerosos derivados semisintéticos: algunos son dihidrogenados, otros combinados como la bromocristina o metilados (metisergida), la lisurida y el lergotrilol son ergolinas relacionadas.

La dihidrogenación de la ergotoxina produjo un agente con acciones bloqueadoras alfa mayores que sus congéneres.

**Acciones farmacológicas:** La dihidroergotoxina bloquea los receptores adrenérgicos por antagonismo competitivo también bloquea los receptores 5-HT. Sus efectos bloqueantes son persistentes aunque no tan duraderos como la fenoxibenzamina. Puede ser precedidos por un efecto  $\alpha$  agonista transitorio.

La dihidroergotoxina también causa una depresión del centro vasomotor en el SNC. Ambos efectos producen vasodilatación y un descenso leve de la presión arterial.

Se sugirió que la dihidroergotoxina incrementa la circulación cerebral y la utilización de oxígeno por el cerebro por estabilización del metabolismo neuronal. Estos estudios son discutidos sobre todo en lo referente a su proyección terapéutica.

**Farmacocinética:** Se absorben bien por vía oral. Sufren intenso metabolismo de primer paso (50% se biotransforma en el primer paso), se distribuyen ampliamente, su vida media es de 23 horas, en la primera fase del tratamiento y se prolonga después. Se eliminan por orina y bilis.

**Usos terapéuticos:** En enfermedades vasculares periféricas: enfermedad de Raynaud, arterioesclerosis, claudicación intermitente. Sus efectos vasodilatadores pueden ser útiles pero los resultados son variables.

En geriatría los alcaloides dehidrogenados han sido utilizados para tratar la decadencia mental y otros síntomas de senilidad (confusión, coma, depresión psíquica, alteraciones de la memoria, trastornos de conducta, etc). Estos síntomas han sido asociados a una insuficiencia cerebrovascular. Los resultados no son concluyentes.

**Otros agentes bloqueadores alfa:** En los últimos años se han sintetizados algunos agentes con interesantes propiedades farmacológicas aunque sus usos terapéuticos son aún limitados.

El urapidil es un antagonista  $\alpha_1$  que produce por este mecanismo un efecto hipotensor evidente. También ejerce acciones simpaticolíticas centrales.

El indoramin es también un antagonista selectivo  $\alpha_1$ , que tiene además la propiedad de bloquear los receptores H1 y 5-HT. Tiene acciones antihipertensivas con poca respuesta refleja cardíaca (taquicardia) ya que no afecta receptores alfa 2.

El ketanserín es en realidad un bloqueador de los receptores 5HT<sub>2</sub> de la serotonina. También posee importantes acciones antagonistas  $\alpha_1$ . Sus efectos hipotensores parecen originarse en el bloqueo de ambos tipos de receptores.

**c. Bloqueadores adrenérgicos  $\alpha_2$ :**

Yohimbina

Es un antagonista selectivo de los receptores alfa. También es capaz de bloquear los receptores de 5HT. No tiene aplicaciones terapéuticas aceptadas.

Al producir un bloqueo  $\alpha$  induce una mayor liberación de catecolaminas y un efecto simpático general. Se ha postulado que puede ser útil en casos de una insuficiencia autonómica simpática para regular la tensión arterial descendida.

La yohimbina atraviesa la barrera HE. En el SNC puede producir efectos simpáticos que elevan la presión arterial, produce taquicardia, induce aumento de la actividad motora y temblores. Por sus efectos adrenérgicos centrales excitatorios se la usa para el tratamiento de la impotencia y otras disfunciones sexuales. Sus resultados son discutidos.

**a bloqueadores**

**DROGA RECEPTOR USOS**

Fenoxibenzamina	$\alpha_1$ - $\alpha_2$	Hiperreflexia autonómica  hipertrofia prostática, tratamiento de la HTA por feocromocitoma
Fentolamina	$\alpha_1$ - $\alpha_2$	Diagnóstico de feocromocitoma
Prazosin	$\alpha_1$	Hipertensión
Terazosin	$\alpha_1$	Hipertensión

Los bloqueadores  $\beta$  son fármacos de gran importancia en terapéutica clínica. Poseen múltiples acciones farmacológicas de tipo simpaticolítico y contraindicaciones absolutas o relativas que justifican su tratamiento en un apartado especial.