

COMPENDIOS DE FARMACOLOGIA

FARMACOLOGIA GENERAL

por

DR. JORGE MARDONES Y DR. CARLOS MUÑOZ

Del Instituto de Farmacología, Universidad de Chile

UNIVERSIDAD



DE CHILE

FARMACOLOGIA GENERAL

por

Dr. JORGE MARDONES y Dr. CARLOS MUÑOZ

SUMARIO

1. NOCIONES GENERALES

Origen de los Fármacos. Etapas del Conocimiento Farmacológico. Multiplicidad de las tareas de la Farmacología. Importancia de la Farmacología para la Medicina.

2. CAMBIOS QUE LOS FARMACOS PRODUCEN EN LA FUNCION CELULAR

Relación entre la concentración del fármaco y el efecto que produce. Fármacos de potencial y de concentración. Acción de los fármacos en las grandes fases del Metabolismo.

3. EL NIVEL DE LOS FARMACOS EN LA SANGRE

Importancia del nivel que alcanzan los fármacos en la sangre. Factores que condicionan el nivel sanguíneo de los fármacos. Importancia del nivel sanguíneo de los fármacos para la Terapéutica.

4. VIAS DE INTRODUCCION DE LOS FARMACOS

El tracto gastrointestinal. El pulmón. La piel y las mucosas. Los tejidos interiores. Introducción directa de fármacos a la sangre.

5. FIJACION DE LOS FARMACOS

6. INACTIVACION DE LOS FARMACOS

Hidrólisis. Otras formas de destrucción. Acetilación. Sulfoconjugación. Combinación con la glicocola. Combinación con el ácido glicurónico. Combinación con otros grupos químicos. Desarrollo de los procesos de inactivación.

7. ACTIVACION DE FARMACOS

8. EXCRECION DE FARMACOS

Excreción renal de fármacos. Excreción de fármacos a través de otras glándulas. Excreción pulmonar de fármacos.

9. EVOLUCION DEL NIVEL SANGUINEO

Importancia de la velocidad de entrega. Relación entre la dosis y el efecto. Acumulación de fármacos.

10. SINERGIA ENTRE FARMACOS

Concepto de Sinergia. Utilidad práctica.

11. ANTAGONISMO ENTRE FARMACOS

Concepto de Antagonismo. Antagonismos en el efecto. Antagonismos en el fármaco. Importancia práctica.

12. VARIACIONES EN EL EFECTO DE LOS FARMACOS

Diversas clases de fluctuaciones. Sistematización de las fluctuaciones individuales. Causas de las fluctuaciones individuales. Fluctuaciones de origen genético. Fluctuaciones de origen ambiental.

1. NOCIONES GENERALES

1. 1. La actividad de las células puede ser modificada por la presencia de sustancias químicas que interfieren de algún modo en las reacciones encadenadas que son necesarias para sus funciones. La capacidad que poseen las células de modificar su funcionamiento por la acción de sustancias químicas permite que los mecanismos de autorregulación orgánica puedan adecuar la actividad de cada órgano o tejido a las necesidades cambiantes del organismo. En efecto, la autorregulación orgánica es ejercida por el sistema neuroendocrino mediante órdenes destinadas a obtener el aumento o la disminución de la actividad de los diversos órganos o sistemas, las que emanan de los centros nerviosos y llegan a las células en forma de sustancias químicas diferentes. Algunas son secretadas por glándulas endocrinas y llegan a las células susceptibles por la vía sanguínea (**hormonas**) y otras son liberadas por las terminaciones nerviosas en la vecindad de las células susceptibles (**transmisores químicos**). Pero no son estas las únicas sustancias capaces de alterar las funciones de las células; igual efecto pueden producir sustancias ajenas al orga-

nismo, las que reciben el nombre genérico de **fármacos** (*).

Las sustancias que modifican las funciones celulares de un modo que resulta conveniente al funcionamiento general del organismo y que, por este mo-

(*) *Fármaco*: del latín *pharmacum*, y éste del griego *φάρμακον* significa, según el Diccionario de la Real Academia Española, Medicamento, es decir, cualquier sustancia simple o compleja que aplicada interior o exteriormente al cuerpo del hombre o del animal ejerce efecto curativo. Mientras se utilizaban como medicamentos sólo sustancias extrañas al organismo y no se empleaban como tales hormonas, transmisores químicos ni nutrimentos, la equivalencia de fármaco con sustancia extraña al organismo era, obvia. Sin embargo, hoy día es necesario un término que distinga las sustancias biológicamente activas que son propias del organismo o forman parte de su alimentación normal de aquellas que le son extrañas, y ningún término parece más apropiado que el de fármaco que en su acepción griega incluye la idea de medicamento y de veneno. Si no se limitara el objeto de la Farmacología al estudio de estas sustancias, hoy día debería abarcar gran parte de la fisiología, de la bioquímica y de la inmunología. Esta acepción de fármaco está actualmente tan generalizada de un modo implícito, que cuando se habla de la acción farmacológica de una hormona o de un nutrimento no se piensa en su acción de medicamento, sino en una acción diversa de la que ejerce fisiológicamente.

tivo, son utilizadas en el tratamiento de las enfermedades, reciben el nombre de **medicamentos o remedios**, y aquellas que, al contrario, ejercen una acción desfavorable al funcionamiento del organismo, se denominan **tóxicos o venenos**. En rigor, esta distinción no nace esencialmente del efecto que producen estas sustancias, sino de las condiciones en las cuales su acción se manifiesta. Así, los fármacos, las hormonas, los transmisores químicos y aun los nutrimentos, pueden constituir medicamentos o tóxicos según la forma, la cantidad y las circunstancias en que ellos son introducidos en el organismo.

Cuando las hormonas, los transmisores químicos o los nutrimentos adquieren en la sangre concentraciones superiores a las normales, pueden producir efectos diferentes de aquellos que ejercen en condiciones fisiológicas. Esta clase de efectos ha sido denominada **acción farmacológica** de estas sustancias de naturaleza fisiológica.

La **Farmacología** es la ciencia que se preocupa del estudio de los fármacos y de los efectos que ellos producen, y tiene estrechas relaciones con la Bioquímica y la Fisiología. Es imposible establecer los límites precisos que separan los asuntos que corres-

ponden a cada una de estas tres disciplinas, de modo que la limitación de los campos respectivos se hace sólo persiguiendo un objetivo práctico o didáctico. Los fisiólogos y los bioquímicos utilizan permanentemente fármacos en el estudio de los fenómenos que suceden en los órganos y en las células, y los farmacólogos, por su parte, para estudiar el efecto que producen los fármacos, necesitan conocer la forma como se realizan normal o patológicamente las funciones que ellos alteran.

1. 2. Origen de los Fármacos

Los fármacos se encuentran en la naturaleza o bien son elaborados por síntesis química en los laboratorios de investigación o mediante procedimientos industriales. Nos parece que, al menos en el idioma español, conviene usar el término **droga** (*)

(*) En español, como en casi todos los idiomas, la palabra *droga* es un nombre genérico con que se designan todas las sustancias minerales, vegetales o animales que se emplean en un arte o una industria. Su empleo más difundido hoy día es para designar las sustancias utilizadas en la Medicina, es decir los medicamentos en sí mismos o las sustancias de las cuales se preparan. No nos parece conveniente usarlo como sinónimo de fármaco, como se hace en inglés, idioma que no emplea el término *pharmaco*, aunque sí sus derivados.

en un sentido genérico que incluye los productos naturales o artificiales que contienen fármacos o sustancias fisiológicas y que han sido elaborados de manera que puedan ser empleados en el hombre o en los animales. Las drogas pueden pertenecer al reino vegetal (p. ej., opio, hojas de belladona, hojas de digital), al reino animal (p. ej., polvos de cantárida, venenos de serpientes, polvos de glándula tiroides) o al reino mineral (p. ej., sal de Glauber, licor de Fowler). Es común que las drogas naturales contengan más de un fármaco, de tal manera que el efecto que ocasiona su administración suele ser el resultado de la acción combinada de los distintos fármacos que en ella se encuentran (p. ej., varios alcaloides en el opio y en la belladona, varios glucósidos en la digital). En cambio, las drogas que se obtienen por síntesis en los laboratorios o en la industria son generalmente fármacos puros.

1. 3. Etapas del Conocimiento Farmacológico

En general el conocimiento de los efectos que producen los diversos fármacos ha tenido su origen en la utilización popular de alguna droga, ya sea como medicamento o como veneno, es

decir en la práctica de la medicina popular o de las artes de caza o de guerra. Pero solamente se ha conseguido un verdadero progreso cuando las observaciones empíricas han sido estudiadas con criterio científico, o sea, cuando partiendo del conocimiento de su uso popular se ha realizado una investigación sistemática.

El estudio científico de los diversos fármacos ha seguido etapas que son semejantes, aun cuando la duración que cada una de ellas ha tenido en el curso de su progreso haya sido muy diversa. La primera etapa de estos estudios ha consistido en la investigación clínica sistemática del efecto curativo de una droga que la medicina popular utilizaba en el tratamiento de un determinado síndrome o enfermedad, con el objeto de conocer cuáles efectos curativos son reales y cuáles le son atribuidos a causa de una observación deficiente. Tal vez el estudio más interesante y que puede considerarse clásico en este sentido, es el realizado por Withering a fines del siglo XVIII acerca del efecto benéfico de las hojas de la digital. Este clínico había observado que una anciana curandera trataba con éxito a algunos pacientes de insuficiencia cardíaca congestiva, administrán-

doles una infusión hecha con varias hierbas diferentes. Su investigación sistemática comenzó estudiando el efecto de cada una de ellas separadamente, y pudo así observar que sólo era eficaz la digital. El estudio clínico realizado por este investigador fué tan bien conducido, que sus conclusiones son válidas hasta hoy día.

En los casos en que se ha tratado de venenos utilizados en la caza o en la guerra (p. ej., curare), la primera etapa de los estudios farmacológicos ha consistido en observar los efectos tóxicos que la droga ocasiona en los animales de experimentación.

A esta primera etapa han sucedido regularmente otras que siguen dos líneas diversas, que pueden ser analizadas separadamente aun cuando hayan progresado en forma paralela. Una de ellas tiene como objeto el estudio del fármaco mismo y constituye la preocupación específica de dos ramas de la Farmacología que tienen un carácter farmacéutico propiamente tal, la **Farmacognosia (*)** y la **Farmacología Química**. La otra línea se

preocupa de estudiar los efectos que el fármaco produce en el organismo vivo y constituye la preocupación de la rama fisiológica de la Farmacología, denominada **Farmacodinamia** o **Farmacología Experimental**.

1. 3. 1. **Las etapas del progreso farmacéutico.** — Tal vez ya en los tiempos de Hipócrates se pensaba que el efecto curativo que poseen las diversas drogas es la consecuencia de "algo" que ellas contienen, lo que según la época ha sido denominado su "espíritu", su "virtud" o su "principio activo".

Las diversas preparaciones que se han obtenido de una droga natural, ya sea sometiéndola a extracción con agua fría (maceración o percolación), con agua caliente (infusión), con alcohol (tinturas) o bien utilizando otros procedimientos (**Farmacía Galénica**), constituyen un primer intento de concentrar el principio activo de la droga y de separarlo de las sustancias inútiles o perjudiciales que lo acompañan.

El aislamiento de los principios activos en estado puro constituye uno de los objetivos más importantes de los estudios farmacológicos y sus primeros éxitos datan sólo del siglo pasado. La mayor parte de los fármacos de naturaleza orgánica que han sido obtenidos de las drogas ve-

(*) *Farmacognosia* (del griego γνωσις = conocimiento) rama de la Farmacología que se ocupa del origen, preparación, purificación y propiedades de las drogas.

getales son alcaloides o glucósidos. Los procedimientos que comúnmente se ponen en práctica para extraer los fármacos de sus fuentes naturales están basados en la diferente solubilidad que ellos tienen en diversos disolventes utilizados en distintas condiciones físicas o químicas. Se han empleado también métodos de adsorción selectiva y elución posterior, y en los últimos tiempos se han introducido métodos de separación cromatográfica que han prestado magníficos servicios, especialmente cuando ha sido necesario separar sustancias de estructura química muy parecida que ejercen efectos farmacológicos diversos.

Una vez que el fármaco ha sido obtenido en estado puro, es posible abordar el estudio de su estructura química, tarea que constituye otra de las etapas fundamentales en el progreso del conocimiento farmacéutico. La fórmula estructural de los fármacos de naturaleza orgánica está constituida por un esqueleto fundamental que puede ser de naturaleza alifática, alicíclica o heterocíclica, en el cual se encuentran diferentes grupos funcionales. La presencia de algunos de estos grupos funcionales es esencial para que la sustancia produzca efecto. Una nueva etapa del progreso farmacéutico,

que se cumple utilizando al mismo tiempo métodos propios de la Farmacodinamia, consiste en precisar cuáles grupos funcionales que existen en la molécula del fármaco son necesarios para que se produzca el efecto. Este estudio suele ser laborioso, porque requiere comparar gran número de derivados del fármaco en los cuales han sido eliminados o bloqueados sus diversos grupos funcionales. Con frecuencia estos grupos han mostrado que los diversos efectos que produce un mismo fármaco son debidos a diferentes grupos funcionales de su molécula.

El conocimiento del papel que desempeñan los diversos grupos funcionales en la actividad de un fármaco reviste una gran importancia, puesto que permite abordar la etapa culminante del progreso farmacéutico, es decir, la preparación de fármacos nuevos que posean todas las propiedades convenientes para su utilización como medicamentos y que no ejerzan efectos desfavorables.

Otras tareas importantes que debe cumplir el progreso farmacéutico consisten en fijar los procedimientos para reconocer el estado de pureza de los diversos fármacos y en establecer los métodos de análisis que permitan reconocerlos y valorarlos en los

medios biológicos (sangre, tejidos, excretas).

1. 3. 2. Etapas del Progreso Farmacodinámico. — Una vez conocida la acción que una droga ejerce en el individuo enfermo, es común realizar un estudio sistemático de sus efectos comenzando por aquellos que ejerce en un animal de experimentación, registrando los cambios funcionales que se producen cuando se administra. Esta primera etapa del estudio farmacodinámico corresponde en cierto modo a la observación clínica de los efectos que la droga produce en los pacientes y permite una primera aproximación en el conocimiento de sus efectos. En una segunda etapa se plantea la necesidad de conocer en qué órganos o sistemas, el o los fármacos contenidos en la droga producen su efecto. El estudio de este asunto se realiza mediante un conjunto de investigaciones sistemáticas, que comienzan comparando sus efectos con los fenómenos que revelan las alteraciones funcionales, normales o patológicas de los diferentes órganos o sistemas en los mismos animales de experimentación. Con este mismo objeto, es común estudiar los efectos que los fármacos producen en animales de experimentación que han sufrido la extirpación de algunos órga-

nos o que han sido sometidos a tratamiento previo con fármacos de los cuales se conoce el sitio de acción, así como realizar experimentos en órganos aislados. Este último método permite precisar si el efecto del fármaco se produce directamente en estos órganos o indirectamente a través del sistema nervioso o de la secreción de las glándulas endocrinas.

Conocido el sitio anatómico donde el fármaco ejerce su acción, una nueva fase del progreso consiste en precisar en cuál de las etapas metabólicas interviene. Por supuesto que este conocimiento sólo puede ser adquirido cuando los progresos de la Fisiología y especialmente de la Bioquímica han llegado a precisar a qué etapas metabólicas está ligado el funcionamiento del respectivo órgano o sistema.

Además de allegar estos conocimientos que corresponden a una precisión progresiva con respecto al sitio y al modo de acción de un fármaco, corresponde a la Farmacodinamia estudiar el metabolismo del fármaco, o sea, investigar la manera como el fármaco penetra en el organismo, la forma como se distribuye en su interior, las alteraciones que sufre en los distintos tejidos y la manera como es excretado. En el estudio del destino que

siguen los fármacos en el interior del organismo prestan mucha utilidad los procedimientos que permiten estimar cuantitativamente la concentración del fármaco en los tejidos, la sangre, las secreciones y las excreciones.

1. 4. Multiplicidad de las tareas de la Farmacología

La simple enumeración de las etapas que cumple el progreso del conocimiento farmacológico permite formarse un juicio acerca de la multiplicidad de las tareas que corresponden a la Farmacología. En efecto, esta ciencia tiene preocupaciones de naturaleza propiamente química, a saber: aislamiento y purificación de los fármacos, reconocimiento de su estructura química, bloqueo o supresión de los grupos funcionales en la molécula de los fármacos con el objeto de conocer la participación que tienen en sus efectos, búsqueda de métodos de reconocimiento y de análisis cuantitativos y, por último, síntesis de nuevas sustancias que produzcan los efectos esperados de acuerdo con los conocimientos adquiridos en el estudio de los fármacos naturales o sintéticos. Por otra parte, la Farmacología tiene tareas cuyo cumplimiento requiere la aplicación de métodos propios de la Fisiología, como son la ob-

servación y el registro de los efectos que los fármacos ejercen en animales normales, en animales sometidos a tratamientos previos o en órganos aislados. Por último, le corresponde realizar investigaciones en las cuales necesita utilizar procedimientos propios de la Bioquímica que permiten conocer las etapas metabólicas en las cuales los fármacos ejercen su acción y los procesos de activación o de inactivación que el organismo produce en ellos.

Como es natural, en algunos casos los progresos del conocimiento farmacológico van a la zaga de los avances de la Fisiología y la Bioquímica. No obstante, están lejos de ser excepcionales las situaciones en las cuales ha sido el progreso farmacológico el que ha dado luces para el conocimiento de fenómenos de naturaleza fisiológica o bioquímica. No es éste el momento de dar ejemplos que prueben esta afirmación; pero el estudio de la Farmacología Especial los da abundantes.

1. 5. Importancia de la Farmacología para la Medicina

Es evidente que el extraordinario desarrollo que ha adquirido la Farmacología en los últimos tiempos deriva precisamente de la importancia que sus ad-

quisiciones tienen para la Medicina. En efecto, los fármacos interesan al médico no sólo en cuanto constituyen medicamentos sino también en cuanto actúan como venenos. El uso de los fármacos como medicamentos constituye una rama de la Terapéutica, la **Farmacoterapia**, que siempre ha sido la de mayor importancia y cuyos espectaculares progresos en los últimos decenios han entregado al médico armas de una utilidad inestimable.

La **Toxicología**, rama de la

Farmacología que se preocupa del estudio de los tóxicos, interesa al médico en cuanto tiene que tratar pacientes afectados por venenos que provienen a veces del ambiente, en otras ocasiones de la mala administración de un tratamiento o que son empleados con fines delictuosos. Por otra parte, los tóxicos interesan también al médico, especialmente al médico sanitario, cuando son necesarios para eliminar vectores de enfermedades transmisibles, especialmente insectos y roedores.

2. CAMBIOS QUE LOS FARMACOS PRODUCEN EN LA FUNCION CELULAR

2. 1. Las funciones de un tejido pueden ser modificadas por la acción de ciertas sustancias químicas (fármacos, hormonas, transmisores químicos) de diversas maneras, que pueden esquematizarse como sigue: (i) paso del estado de reposo al de actividad; (ii) paso del estado de actividad al de reposo; (iii) modificaciones cuantitativas en el sentido de aumento o de disminución de la actividad, y (iv) modificaciones cualitativas de la función.

El funcionamiento celular implica la realización de un con-

junto de reacciones químicas que se producen ordenadamente en el espacio y en el tiempo. Estas reacciones están generalmente encadenadas, de tal manera que cuando se produce una de ellas —que puede considerarse inicial— se ponen en juego las siguientes. Los fármacos que ocasionan el paso del estado de reposo al de actividad o que aumentan la intensidad de la función, ejercen su efecto porque poseen la capacidad de iniciar alguna de las reacciones que constituyen esta cadena o bien de aumentar su velocidad. En

cambio, aquellos que inhiben las funciones celulares actúan retardando o impidiendo la realización de alguna de estas reacciones encadenadas. La Bioquímica no ha llegado aún a conocer con precisión todos los eslabones que forman las cadenas de reacciones propias de la función de cada clase de células, de modo que no es posible conocer aún las etapas metabólicas en las cuales se ejerce la acción de muchos fármacos. Una de las metas del progreso de la Farmacología es el conocimiento de las etapas metabólicas donde se ejercen estas acciones. Se comprende que sólo podrá progresarse en este sentido a medida que la Bioquímica vaya conociendo en detalle las diversas etapas metabólicas características de las funciones celulares.

2. 2. Relación entre la concentración del fármaco y el efecto que produce

Para que un fármaco ejerza su acción sobre las funciones de una célula es necesario que alcance cierta concentración en el medio que la rodea, de modo que penetre en su interior en cantidad suficiente para interferir en alguna de las reacciones que constituyen su metabolismo. Para ejercer una acción en las células el fármaco debe alcan-

zar una concentración mínima que se denomina **concentración umbral**. Si la concentración en el medio intercelular es inferior a este umbral (**concentración sub-umbral**), su presencia es indiferente para la marcha de las funciones de la célula. En las concentraciones superiores a la umbral existe un margen de diversa amplitud dentro del cual el efecto que produce el fármaco está en relación con su concentración. Es evidente que la función de un órgano no es susceptible de ser modificada más allá de cierto límite, que para los fármacos que estimulan el funcionamiento corresponde a la actividad máxima y para los que ejercen acciones inhibitorias está representado por la inactividad total. Las concentraciones superiores a las que ocasionan el efecto máximo suelen ser denominadas concentraciones **supramáximas**. En los casos en que el efecto es susceptible de ser medido —lo que sucede principalmente en los tejidos que bajo la influencia de fármacos cambian su forma (tejidos musculares) o modifican la cantidad de secreción producida (tejidos glandulares)— puede investigarse la existencia de una relación matemática entre la concentración del fármaco y la intensidad del efecto producido (Fig. 1). Si

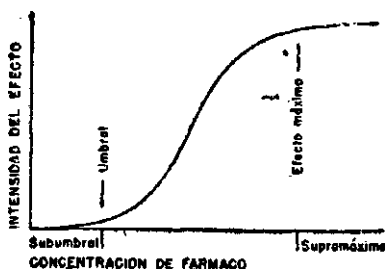


FIG. 1. — Representación de la relación existente entre la concentración local de un fármaco y la intensidad de su efecto.

esta relación se representa en un sistema de coordenadas cartesianas en las cuales las abscisas son el logaritmo de la concentración del fármaco y las ordenadas, la intensidad del efecto, se observa que en una zona limitada, de la cual se excluyen los extremos, el efecto crece en función lineal del logaritmo de la concentración del fármaco. No parece oportuno discutir aquí las interpretaciones que se han dado a la relación matemática que existe entre la concentración del fármaco y la magnitud de su efecto. Ella puede indicar la existencia de células que tienen distinto umbral, expresar la circunstancia de que la concentración local a que llega el fármaco en las distintas células decrece a medida que éstas se encuentran más alejadas de los ca-

pilares sanguíneos donde es entregado y por último, mostrar que el fármaco altera las reacciones químicas en diverso grado según la concentración que alcanza en el interior de la célula.

2. 3. Fármacos de potencial y de concentración

Los efectos que producen la mayoría de los fármacos están relacionados con la concentración que ellos alcanzan en el interior de la célula, como se ha señalado más arriba. Sin embargo, se ha pensado que algunos producen su efecto a causa de la diferente concentración que alcanzan en el exterior y en el interior de la célula susceptible. Los que actuarían de este modo han sido denominados por Straub **fármacos de potencial**, en contraposición a los demás, denominados **fármacos de concentración**. La posibilidad de que existan fármacos de potencial se suele aceptar como una explicación del fenómeno observado por Straub, que consiste en que la acción inótropa negativa ocasionada por la muscarina en el corazón aislado de batracio desaparece espontáneamente después de un tiempo de contacto, aun cuando ésta permanece inalterada en el medio, de manera que su efecto sólo se mani-

festaría mientras existe una diferencia de concentración entre el exterior y el interior de las células. Sin embargo, esta explicación para el mecanismo de acción de ciertos fármacos no es universalmente aceptada, pues no es la única que puede darse al fenómeno observado y no ha sido probada directamente, lo que es muy difícil hacer.

2. 4. Acción de los fármacos en las grandes fases del Metabolismo

Las transformaciones de energía que ocurren durante el metabolismo celular pueden considerarse agrupadas en dos grandes fases, que conviene analizar separadamente cuando se estudian los efectos que los fármacos ejercen sobre las células. La primera fase está constituida por las reacciones de oxidación de los metabolitos, las que se realizan acopladas a otras que permiten que la energía liberada en ellas se convierta en una nueva forma de energía potencial química, más apta para ser utilizada directamente en las funciones celulares. Esta energía queda almacenada principalmente en uniones fosfóricas activas. La segunda fase consiste en la utilización de esta nueva forma de energía en las reacciones que se ponen en juego para

el ejercicio de las funciones específicas de cada célula, funciones que son tan diversas como la generación, la conducción y la transmisión del estímulo en las neuronas, la contracción de las fibras musculares, la secreción de las glándulas o la maduración y multiplicación de las células germinales.

Los fármacos que actúan en las reacciones de la primera fase ejercen generalmente una acción de naturaleza inhibitoria, que es la consecuencia de las alteraciones que producen en alguno de los componentes de los sistemas enzimáticos, así como de la competencia química que afrontan con determinados metabolitos. Como ejemplos pueden mencionarse: el ion cianuro y el óxido de carbono, que combinándose con el hierro impiden la función de los citocromos y de la hemoglobina; las sustancias que reaccionan con el grupo tiol, como son el yodoacetato y los compuestos orgánicos del mercurio y del arsénico, que bloquean así las reacciones que tienen como cofermentos compuestos orgánicos en los cuales el radical SH es el grupo prostético, y todas las sustancias denominadas antimetabolitos, que compiten con los substratos normales de las acciones enzimáticas celulares.

De un modo general, los fármacos que intervienen en las reacciones de la primera fase manifiestan su acción en la mayor parte de los tejidos, pues las etapas metabólicas que conducen a la producción de las uniones fosfóricas activas son semejantes en las diversas células. La especificidad de estos fármacos es escasa y tiene su origen en la diferente afinidad que los distintos tejidos manifiestan con ellos, así como en el diverso grado de importancia que revisite en cada tejido la vía metabólica que bloquean.

En cambio, la acción de los que intervienen en las reacciones de la segunda fase, es más específica y puede ser de natu-

raleza excitante o inhibitoria. En efecto, mientras que la velocidad de las reacciones de la primera fase está condicionada por sistemas enzimáticos que en general actúan en forma permanente, las reacciones que corresponden a la segunda son iniciadas o inhibidas fisiológicamente por sustancias químicas (hormonas y transmisores químicos) cuyo efecto puede ser reemplazado por algunos fármacos e impedido por otros. Además, la realización de las funciones específicas de cada célula entraña reacciones de muy diversa índole, en las cuales pueden intervenir determinadas sustancias químicas tanto acelerándolas como inhibiéndolas.

3. EL NIVEL DE LOS FÁRMACOS EN LA SANGRE

3. 1. Importancia del nivel que alcanzan los fármacos en la sangre

En general los fármacos toman contacto con los tejidos susceptibles por intermedio de la sangre, es decir, se comportan como las hormonas, y no es común que se coloquen directamente en contacto con las células susceptibles, como lo hacen los transmisores químicos.

Cuando un fármaco circula en la sangre en una determinada concentración, en cada tejido se establece una concentración propia, que depende de la afinidad relativa que el fármaco tiene con el tejido y con la sangre. Si la afinidad con la sangre es mayor, el equilibrio se obtiene con una concentración menor en el tejido, y viceversa. Ahora bien, como el efecto que un fármaco ejerce en los diversos tejidos

susceptibles está determinado por la concentración local que alcanza en cada uno de ellos, se comprende que los efectos que produce en el organismo entero dependen en último término de la concentración que alcanza en la sangre. Por esta razón, el estudio de los factores que condicionan el nivel sanguíneo de los fármacos constituye una de las preocupaciones fundamentales de la Farmacología.

3. 2. Factores que condicionan el nivel sanguíneo de los fármacos

Es evidente que la concentración que un fármaco adquiere en

cada momento en la sangre está condicionada por la cantidad que entra a ella en la unidad de tiempo (velocidad de entrada) y por la cantidad que en el mismo tiempo sale de ella (velocidad de salida). Así, el nivel sanguíneo tiende a subir cuando la velocidad de entrada supera a la velocidad de salida y viceversa, y cuando ambas velocidades son iguales este nivel se mantiene constante. Es necesario, pues, estudiar los factores que determinan la entrada de un fármaco a la sangre y los que condicionan la salida.

En la Fig. 2 se ha esquematizado el metabolismo de los fár-

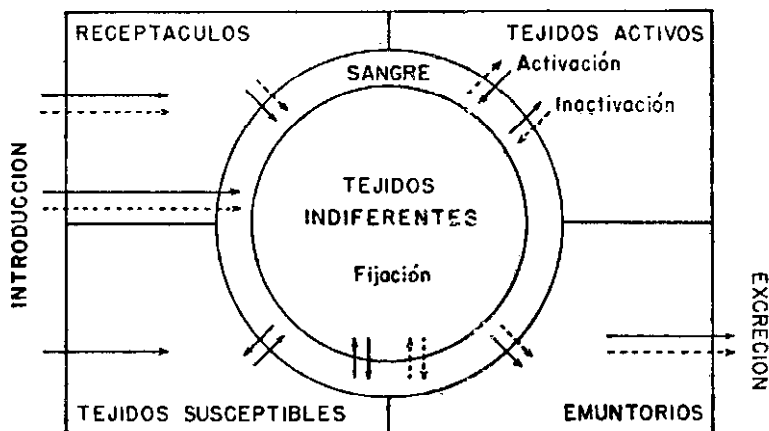


FIG. 2. — Representación esquemática del metabolismo de los fármacos. Las flechas de línea continua representan los fármacos activos y las flechas de líneas interrumpidas sus formas inactivas.

macos con el objeto de ilustrar acerca de los factores que condicionan su nivel sanguíneo.

La sangre recibe los fármacos desde receptáculos, que son las zonas donde se almacenan y pasan a ella. En su forma más simple, el receptáculo puede ser un frasco que contenga la solución de un fármaco y esté comunicado con la sangre circulante por intermedio de una aguja hueca introducida en un vaso sanguíneo (jeringa de inyecciones, dispositivo de flebotomía). En este caso el paso del fármaco a la sangre es directo, de manera que la velocidad de entrada está condicionada por la concentración del fármaco en la solución y por la velocidad con que ésta es introducida. Pero con mayor frecuencia el receptáculo se encuentra ubicado en el propio organismo. En efecto, el tubo digestivo, el árbol respiratorio, la superficie de la piel, el tejido celular subcutáneo, el tejido muscular y otras zonas del organismo constituyen comúnmente receptáculos de fármacos. Desde ellos el fármaco se difunde hacia la sangre que los irriga.

Es obvio que los receptáculos de fármacos deben ser alimentados desde el exterior. Se denomina **introducción** de un fármaco el proceso por el cual éste

es incorporado al organismo, ya sea directamente en la circulación, en el tejido susceptible o en algún receptáculo. Cuando se trata de medicamentos, el estudio de la manera conveniente de administrarlos constituye lo que se denomina **Posología** (*). La cantidad de medicamento que es entregada al organismo se denomina **dosis** (**), la cantidad que se proporciona en un solo acto se llama dosis unitaria y la que se administra en lapsos determinados se califica con un adjetivo apropiado (dosis horaria, diaria, semanal, etc.).

La velocidad con que el fármaco pasa desde el receptáculo hacia la sangre, es decir, la velocidad de entrada, está condicionada por características propias de la zona del organismo que constituye el receptáculo y además por las propiedades físicas del fármaco y del vehículo en que éste se encuentra.

Tan pronto como un fármaco ha pasado a la sangre, toma contacto por intermedio de ella con los diversos tejidos del cuerpo, los que pueden ser: (i) **indiferentes**, aquellos que no modifi-

(*) *Posología* (del griego ποσος = cuanto y λογος = tratado), rama de la Terapéutica que trata de las dosis de los medicamentos.

(**) *Dosis*, del griego δωσω = futuro de dar.

can al fármaco ni son modificados por él; (ii) **activos**, los que alteran la estructura química del fármaco; (iii) **susceptibles**, aquellos cuyo funcionamiento se modifica a causa de la presencia del fármaco, y (iv) **emuntorios**, los que excretan el fármaco hacia el exterior.

En los tejidos indiferentes se produce el fenómeno denominado **fijación**. La proporción del fármaco introducido que se fija en estos tejidos depende de la masa que ellos representan en relación con el peso total del individuo y de la afinidad que el fármaco tiene con ellos. La fijación es un fenómeno generalmente reversible, pues como se establece un equilibrio entre la concentración del fármaco en la sangre y en los tejidos indiferentes, cuando el nivel sanguíneo asciende se produce un pasaje del fármaco desde la sangre hacia esos tejidos, y cuando este nivel baja, el paso se produce en sentido contrario. De esta manera, los tejidos indiferentes constituyen un receptáculo secundario de fármacos, que amortigua las modificaciones del nivel sanguíneo en uno y otro sentido. Conviene reservar el término **fijación** para designar el proceso de retención de fármacos en los tejidos indiferentes. En rigor, los fármacos pue-

den ser retenidos también en los tejidos susceptibles, en los casos en que el equilibrio de concentración que se establece con la sangre esté desplazado hacia ellos, lo que se manifiesta en una prolongación del efecto del fármaco. Asimismo, los tejidos activos pueden retener fármacos durante lapsos más o menos largos, como una etapa que precede a la activación o inactivación, y otro tanto pueden hacer los emuntorios antes de realizar la excreción. Como puede apreciarse, sólo en el caso de la retención en los tejidos indiferentes este fenómeno tiene características propias que justifican concederle una denominación especial. Por este motivo, es preferible conservar para este fenómeno el término **fijación** y denominar **retención** a la presencia prolongada del fármaco en el interior del organismo sin precisar si tiene lugar en los tejidos indiferentes, susceptibles o activos.

La **activación** y la **inactivación** de los fármacos son procesos de gran importancia que tienen lugar en los tejidos activos. La mayoría de los fármacos son inactivados en diverso grado en el interior del organismo, lo que tiene especial interés porque la inactivación ocasiona un descenso del nivel sanguíneo del fár-

maco y por consiguiente ocasiona disminución o supresión de sus efectos.

El proceso de activación de un fármaco es menos común, pero no es excepcional. En efecto, hay medicamentos que son administrados en forma inactiva y son activados en el interior del organismo. El fenómeno de la activación es responsable de los efectos tóxicos que ocasionan algunos fármacos en individuos cuyos tejidos poseen sistemas enzimáticos capaces de transformarlos en substancias dotadas de otra actividad.

No es necesario insistir acerca del efecto que producen los fármacos en los tejidos susceptibles, pues el asunto fué analizado detalladamente en el capítulo anterior.

Por último, la sangre lleva el fármaco a los emuntorios —riñón y otras glándulas exocrinas— que excretan los fármacos. En el lenguaje farmacológico se acostumbra distinguir entre **excreción y eliminación**. Se entiende por excreción la evacuación de un fármaco fuera del organismo y se reserva el término de eliminación para designar el conjunto de los procesos que ocasionan una disminución de la cantidad de fármaco activo presente en el organismo, y por consiguiente corresponde a la suma

de la excreción más la inactivación.

En los capítulos siguientes se analizarán con mayores detalles cada uno de los factores que condicionan el nivel sanguíneo de los fármacos.

3. 3. Importancia del nivel sanguíneo de los fármacos para la Terapéutica (*) y la Toxicología.

El estudio del nivel sanguíneo de los fármacos no sólo reviste un interés fundamental para la Farmacología, sino que tiene también mucha importancia para la Medicina. La administración de un fármaco como medicamento tiene por objeto mantener durante un tiempo determinado un efecto de cierta intensidad, que permita que se ejerza la acción terapéutica. La intensidad de la acción del medicamento y la duración de su efecto están condicionadas por el nivel que éste alcanza en la sangre y por el tiempo durante el cual este nivel se mantiene dentro de determinados límites.

Por otra parte, cuando un fármaco actúa como tóxico y es necesario suprimir los efectos desfavorables que ocasiona, la ta-

(*) *Terapéutica* (del griego *Θεραπεία* = servir, cuidar), parte de la Medicina que se ocupa en el tratamiento de las enfermedades.

rea del médico consiste en hacer descender su nivel sanguíneo hasta concentraciones sub-umbrales, tarea que sólo puede cumplir con éxito si conoce los factores que determinan este ni-

vel, pues sólo así podrá encontrar la manera de vaciar los receptáculos y de favorecer la excreción y la inactivación del tóxico.

4. VIAS DE INTRODUCCION DE LOS FARMACOS

4. 1. Sólo de una manera excepcional los fármacos toman contacto directo con los tejidos susceptibles (§ 3. 1.), pues lo común es que lleguen a ellos por intermedio de la sangre. La aplicación local puede conseguirse fácilmente cuando el tejido susceptible es la piel o alguna mucosa superficial, y recurriendo a procedimientos quirúrgicos cuando se trata de tejidos interiores. En estos casos la concentración del fármaco en el tejido susceptible no guarda relación con el nivel que alcanza en la sangre; sin embargo es posible que desde el sitio en que se aplica, el fármaco pase a la sangre y llegue de esta manera a otros tejidos susceptibles. La inyección de anestésicos locales en el trayecto de un nervio, aplicada con el objeto de bloquear la transmisión de los estímulos sensitivos, es un ejemplo de medicamentos colocados en contacto directo con tejidos susceptibles

mediante procedimientos quirúrgicos.

Habitualmente los fármacos toman contacto con los tejidos susceptibles por intermedio de la sangre. Es posible hacer que un fármaco llegue a la sangre desde un receptáculo externo comunicado con la circulación sanguínea mediante una aguja hueca; pero lo más frecuente es que se hagan llegar a ella indirectamente, desde diversas zonas del organismo que constituyen receptáculos.

Estos receptáculos pueden ser de dos clases. Unos están constituidos por zonas del organismo que normalmente se hallan en contacto con el medio ambiente, como son el tracto gastrointestinal, el pulmón, la piel y las cavidades revestidas por mucosas. Las zonas que no están en contacto directo con el medio ambiente, de manera que sólo es posible que los fármacos lleguen a ellas si son inyectados median-

te jeringa y aguja hueca, constituyen otra clase de receptáculos. Los principales son el tejido celular subcutáneo, el tejido muscular y las cavidades serosas.

4. 2. El tracto gastrointestinal considerado como receptáculo de fármacos

La administración de fármacos a través del receptáculo gastrointestinal es el procedimiento que se emplea más frecuentemente para introducir los medicamentos sólidos o líquidos. Asimismo, por esta vía pueden penetrar al organismo sustancias tóxicas.

La mucosa del tubo digestivo, especialmente en la porción del yeyuno-íleon, está organizada tanto anatómica como fisiológicamente para absorber nutrientes, y puede ser fácilmente atravesada por diversos fármacos. La velocidad con que pasan a la sangre los fármacos que se almacenan en el tubo digestivo depende de diversos factores que conviene analizar:

(i) **Solubilidad del fármaco en agua.**—La concentración que un fármaco alcanza en el medio intestinal, que ocasiona el gradiente osmótico determinante de la velocidad de absorción, depende de su solubilidad en agua.

De este modo, siendo constantes la permeabilidad de las células del epitelio con respecto al fármaco y la cantidad de fármaco administrado, la velocidad de absorción es función de la solubilidad.

Las sustancias insolubles no son absorbidas en el tubo digestivo. Sirva de ejemplo la utilización del sulfato de bario como medio de contraste para la exploración radiológica del tubo digestivo: si menos de un centésimo de la cantidad administrada fuera absorbida como ion bario, se produciría una intoxicación fatal.

Las sustancias poco solubles que son administradas por vía digestiva, son absorbidas con una velocidad sensiblemente regular durante horas; mientras que las sustancias muy solubles suelen ser absorbidas rápidamente y producir así un efecto inmediato y fugaz.

(ii) **Alteraciones que sufre el fármaco en el tubo digestivo.** Los jugos digestivos pueden alterar al fármaco en virtud de su acidez iónica y de la acción de sus sistemas enzimáticos. Esta alteración puede conducir a cambios en su velocidad de absorción y aun a su inactivación antes de penetrar en la sangre.

El jugo gástrico, fuertemente ácido, es el que produce mayo-

res alteraciones en los fármacos. Es posible evitar su efecto neutralizando el ácido clorhídrico mediante la administración simultánea de sustancias alcalinas, o bien cubriendo el fármaco con una capa protectora que resista a la acción del jugo gástrico y que sea destruida por los jugos que se vacían en el intestino. Esta envoltura se denomina **cubierta entérica** y se fabrica habitualmente de queratina, de gelatina tratada con formaldehído, o de otras proteínas alteradas.

(iii) **Selectividad de las células de la mucosa intestinal.**—Las células de la mucosa intestinal tienen la propiedad de acelerar activamente la absorción de ciertas sustancias, así como de retardar y aún impedir la de otras. Esta selectividad de la mucosa intestinal explica que algunas sustancias solubles, como p. ej. el ion sulfato y la estreptomina, no sean absorbidas, y que en consecuencia cuando son administradas por vía oral sólo ejerzan acción local en el tubo digestivo. Se comprende que el tracto gastrointestinal no constituye receptáculo para fármacos de esta naturaleza.

(iv) **Motilidad del tubo digestivo.** — La zona del tubo digestivo que posee mayor capacidad de absorción es el yeyuno-íleon.

Las sustancias administradas por vía oral no llegan a esta zona si el píloro se encuentra cerrado. Existen fármacos que ejercen un efecto irritante de la mucosa gástrica y provocan así el cierre del píloro y aun vómitos. Otros irritan la mucosa intestinal ocasionando una aceleración de los movimientos peristálticos y diarrea. En ambos casos se dificulta la absorción del fármaco. Se comprende que las sustancias que producen tales efectos pueden ser empleadas como medicamentos útiles para acelerar el tránsito intestinal o para provocar vómitos.

Las sustancias que atraviesan la mucosa intestinal llegan a la circulación general por dos caminos. Las sustancias solubles en agua penetran fácilmente en los capilares sanguíneos y siguen hasta el hígado con la circulación del sistema porta. En cambio, aquellas que se absorben disueltas en grasas sólo consiguen penetrar en el vaso quilífero central de la vellosidad —que tiene poros más grandes y velocidad de circulación mucho menor que la sanguínea— y siguen así el camino de la red linfática, la cisterna de Pecquet, el canal torácico y la vena subclavia. El hígado es el primer órgano con el cual entran en contacto los fármacos que se ab-

sorben por la vía sanguínea, y el pulmón es aquel al cual llegan primero los que siguen la vía linfática.

4. 3. El pulmón considerado como receptáculo de fármacos

El pulmón es el órgano de contacto del organismo con el ambiente gaseoso, de manera que por su intermedio pueden introducirse los gases medicamentosos y penetrar los tóxicos volátiles. Los fármacos gaseosos mezclados con el aire inspirado llegan hasta el aire alveolar en el cual adquieren una cierta concentración, de modo que el pulmón puede constituirse en receptáculo de fármacos.

Los alvéolos pulmonares constituyen una vasta superficie de absorción y el paso de los gases desde el aire alveolar hacia la sangre y viceversa se realiza con gran facilidad, puesto que la barrera que separa ambos medios está formada sólo por el endotelio de los capilares del pulmón y por el epitelio plano del alvéolo cuyas células, contrariamente a lo que sucede con las de la mucosa intestinal, se comportan pasivamente en el tránsito de sustancias a través de ellas. El paso hacia la sangre de los fármacos que se encuentran en el aire alveolar es por eso muy rápido, y su velocidad

depende de la diferencia entre la tensión parcial que el fármaco gaseoso tiene en ese aire y su concentración en el plasma sanguíneo, de modo que pronto se establece un equilibrio de acuerdo con la ley de Henry. De esta manera, cuando la tensión a que se encuentra una sustancia en el aire alveolar es mayor que la que corresponde a la cantidad disuelta en la sangre, el paso se produce hacia ésta, mientras que cuando la concentración es relativamente mayor en la sangre, el paso se realiza hacia el aire alveolar y desde éste al aire espirado y al exterior. Por este motivo el pulmón constituye al mismo tiempo un receptáculo y una vía de excreción de fármacos gaseosos.

Como el intercambio de gases entre la sangre y el aire alveolar es muy rápido, el nivel sanguíneo de un fármaco gaseoso puede ser regulado fácilmente modificando su concentración en el aire inspirado. Esta particularidad se aprovecha para administrar los anestésicos gaseosos (gases o líquidos volátiles) cuyo nivel sanguíneo, que determina el grado de depresión del sistema nervioso central, puede ser dirigido fácilmente modificando su concentración en el aire inspirado.

La falta de defensa contra la

penetración de gases tóxicos que entraña la permeabilidad inespecífica de las células del alvéolo pulmonar, hace indispensable la existencia de otros mecanismos de protección contra la penetración de gases nocivos. Esta defensa está constituida, en primer lugar, por el sentido del olfato que permite reconocer la presencia de bajísimas concentraciones de los gases que poseen olor. Además, los gases irritantes provocan una excitación de las terminaciones del trigémino en las fosas nasales, que produce una apnea refleja. La apnea voluntaria que sigue a la percepción de un olor que es desagradable o que se reconoce como nocivo, así como la apnea refleja que sigue a la excitación de las terminaciones del trigémino, constituyen la primera etapa de un mecanismo de defensa que impele al individuo a alejarse del sitio en que se encuentra el gas nocivo y a buscar el aire libre. Por último, existen fármacos gaseosos desprovistos de olor y que no son irritantes, contra cuya absorción el organismo se encuentra indefenso. Ejemplos de éstos son el óxido de carbono, producto de la combustión incompleta del carbono (tóxico) y el ciclopropano (medicamento anestésico).

La defensa contra la introduc-

ción de sustancias sólidas o líquidas en el árbol respiratorio se realiza mediante los reflejos del estornudo y de la tos.

En condiciones especiales es posible introducir en el campo pulmonar fármacos no gaseosos sin que se desencadenen los reflejos de defensa, dividiendo una solución acuosa en partículas muy pequeñas que se mantienen suspendidas en el aire inspirado (aerosoles) mediante el procedimiento denominado **nebulización**. Este procedimiento no se utiliza habitualmente para introducir fármacos al organismo: sólo se emplea para obtener efectos locales en las vías respiratorias. En todo caso, conviene tener presente que las sustancias así introducidas para obtener un efecto local pueden llegar a la sangre y producir acciones secundarias inconvenientes en otros tejidos susceptibles.

4. 4. La piel y las mucosas consideradas como receptáculos de fármacos

Además del tracto intestinal y del pulmón, que son los órganos que naturalmente absorben las sustancias proporcionadas por el medio ambiente, otras superficies que separan al organismo de él, como son la piel y las mucosas que recubren las diferentes cavidades, pueden permi-

tir el paso de fármacos al interior del organismo.

4. 4. 1. Piel. — La piel constituye una estructura de revestimiento que no está adaptada para la absorción; al contrario, el epitelio pavimentoso pluristratificado provisto de una zona cornificada y recubierto de una delgada capa de naturaleza lipídica, constituye una barrera que se opone a la penetración de sustancias extrañas. Por este motivo, ni los sólidos ni las soluciones acuosas atraviesan la piel, de manera que ésta no constituye receptáculo para fármacos que se encuentran en esos estados. En cambio, las sustancias solubles en lípidos, ya sean puras, ya sean incorporadas a vehículos grasos (pomadas, ungüentos), pueden atravesar la piel y llegar a la circulación general. Esta penetración que se realiza por simple difusión, resulta más fácil en las zonas donde la capa córnea es más tenue (axilas, cara interna de los brazos y de los muslos, toda la piel de los lactantes).

La penetración a través de la piel se facilita cuando las sustancias se aplican mediante fricciones, pues la presión las introduce en los folículos pilosos y en los conductos excretores de las glándulas sebáceas y sudoríparas cuyo epitelio es más per-

meable, y al mismo tiempo elimina las capas córneas superficiales y produce pequeñas efracciones en el epitelio, a través de las cuales es más fácil la penetración de los fármacos. Asimismo, el aumento de la irrigación que produce el frotamiento facilita el paso a la sangre de los fármacos que han atravesado el epitelio.

La administración de fármacos en ungüentos que contienen sustancias queratolíticas (p. ej., ácido salicílico) hace más fácil, como es obvio, la penetración a través de la piel.

4. 4. 2. Cavidad bucal. — La mucosa que recubre la cavidad bucal no está organizada ni anatómica ni funcionalmente para ser atravesada por sustancias extrañas. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en la piel, las capas que separan la sangre del medio exterior son menos impermeables de manera que pueden ser atravesadas con mayor facilidad. Además, la abundante irrigación que existe en el corion de la mucosa bucal favorece el paso a la circulación general de los fármacos que ya han atravesado el epitelio. La región sublingual es la zona de la cavidad bucal cuya mucosa es más permeable.

Habitualmente los fármacos que se ingieren permanecen en

la cavidad bucal sólo escasos segundos mientras son deglutidos, lapso que no es suficiente para permitir una absorción apreciable. Empero, si un fármaco permanece en la cavidad bucal durante un tiempo prolongado, es posible que logre atravesar la mucosa y sea absorbido.

El hecho de que los fármacos pueden atravesar la mucosa bucal se demuestra ligando la tráquea y el esófago de un animal de experimentación que respira a través de una cánula traqueal, y depositando en la mucosa bucal un tóxico violento como cianuro de potasio o nicotina; en ambos casos se produce una intoxicación letal. Esta absorción debe ser considerada por el médico cada vez que prescribe colutorios que contengan sustancias tóxicas.

La mucosa bucal puede ser una vía útil para administrar sustancias que son inactivadas en el tubo digestivo o en el hígado. Así ocurre, p. ej., con la adrenalina. En general, los fármacos que se absorben por esta vía alcanzan un nivel sanguíneo útil en menor tiempo que cuando la administración se hace por el tracto gastrointestinal. Esta propiedad se aprovecha cuando interesa obtener efectos rápidos, como sucede p. ej. con la administración de trinitrina en el

tratamiento de la angina de pecho.

Las sustancias que atraviesan con mayor facilidad la mucosa bucal son las hidrosolubles. Sin embargo, algunas hormonas de estructura esteroideal, como p. ej. la metiltestosterona, aun cuando son poco solubles en agua, pueden ser administradas por vía sublingual mediante preparados farmacéuticos adecuados (lingüetas).

4. 4. 3. Ampolla rectal. — La mucosa rectal es atravesada con facilidad por las sustancias solubles en agua, propiedad que puede ser aprovechada para administrar medicamentos en enemas o en supositorios. Por esta vía los fármacos llegan a la circulación general en un tiempo habitualmente menor que cuando se administran por el tracto gastrointestinal.

Conviene recordar la distribución de los plexos venosos hemorroidales, pues ella es la causa de que una parte de las sustancias absorbidas en la ampolla rectal no sigan la vía porta y por consiguiente no vayan directamente al hígado. La sangre venosa de la porción superior del recto llega desde el plexo hemorroidal superior a la vena mesentérica inferior, tributaria de la porta; mientras que las venas hemorroidales medias se

vierten en la hipogástrica y las inferiores son tributarias de la cava inferior.

En los niños la mucosa rectal es muy sensible, por lo cual en ellos esta vía debe emplearse con precauciones.

4. 4. 4. Fosas nasales. — Las fosas nasales no son utilizadas habitualmente para administrar medicamentos de efecto general. Sin embargo, las sustancias que se depositan en la mucosa nasal y que no son expulsadas por el estornudo, pueden atravesar la mucosa y llegar a la sangre. La utilización de esta vía ha sido aconsejada para administrar hormonas de la neurohipófisis en pacientes de diabetes insípida. Asimismo, los cocainómanos la emplean habitualmente para introducir el alcaloide.

Debe tenerse presente la posibilidad de que los medicamentos que se colocan en las fosas nasales con la intención de obtener sólo un efecto local, sean absorbidos y produzcan efectos generales.

4. 4. 5. Conjuntiva ocular. — La mucosa de la conjuntiva ocular, especialmente en sus fondos de saco, puede ser atravesada por las sustancias que allí se colocan. La córnea transparente es también permeable a diversos fármacos que atravesándola pue-

den llegar al humor acuoso donde ejercen efectos locales, y aún seguir a la circulación general. Las soluciones que se depositan en la superficie conjuntival son arrastradas por la secreción lagrimal hacia las fosas nasales, de manera que no alcanzan a permanecer en ella mucho tiempo.

4. 4. 6. Cavidades uro-genitales. — En condiciones normales las mucosas de la uretra y de la vejiga urinaria son difícilmente atravesadas por fármacos, de manera que estas cavidades no constituyen receptáculos desde los cuales puedan pasar a la sangre. Sin embargo, cuando estas mucosas se alteran como consecuencia de procesos inflamatorios la permeabilidad aumenta considerablemente, circunstancia que es necesario tener en cuenta cuando se aplican en ellas medicamentos tóxicos.

Las mucosas que recubren la vagina y el útero son permeables a los fármacos, de modo que estas cavidades pueden constituirse en receptáculos. La permeabilidad de estas mucosas aumenta considerablemente durante la menstruación y después del parto.

4. 5. Los tejidos interiores considerados como receptáculos de fármacos

Las soluciones de fármacos pueden ser inyectadas en tejidos que no están en contacto directo con el medio ambiente, los que también pueden constituirse en receptáculos de fármacos. Las zonas más utilizadas con este objeto son el tejido subcutáneo, el tejido muscular, las cavidades serosas y el espesor de la dermis.

4. 5. 1. Tejido subcutáneo. Las sustancias que se introducen en el tejido conjuntivo laxo subcutáneo se difunden en el líquido intercelular y una vez disueltas en él penetran en los capilares sanguíneos. La velocidad con que los fármacos introducidos en este tejido pasan a la circulación general depende de dos factores principales: (i) la solubilidad del fármaco en agua y (ii) la intensidad de la circulación local.

El medio intercelular es una fase acuosa, de modo que los fármacos que se introducen disueltos en agua se difunden rápidamente en él. En cambio, las sustancias introducidas en solución oleosa se difunden más lentamente, dependiendo la velocidad de difusión de su solu-

bilidad relativa en agua y en lípidos.

En el tejido subcutáneo pueden introducirse también fármacos prácticamente insolubles en agua, en forma de suspensiones acuosas de sustancias amorfas o de pequeños cristales (suspensiones microcristalinas). Cuando se inyectan suspensiones de esta naturaleza, el vehículo acuoso se mezcla con el líquido intercelular y la sustancia suspendida se deposita en el tejido, donde se va disolviendo lentamente y de esta manera mantiene una entrega continua del fármaco a la sangre durante lapsos que pueden durar varios días.

Más aún, en el tejido subcutáneo pueden colocarse fármacos sólidos, aglutinados en comprimidos cilíndricos denominados **pellas**. El aglutinante más utilizado con este objeto es el colesterol, pues no es una sustancia extraña al organismo y se disuelve muy lentamente. El paso de los fármacos desde las pellas a la sangre resulta así muy lento y puede mantenerse por espacio de dos o tres meses. Este procedimiento resulta muy ventajoso cuando es necesario administrar medicamentos cuyo nivel sanguíneo debe mantenerse constante durante periodos largos. Cuando se colocan pellas de

hormonas esteroidales en el tejido conjuntivo laxo, los capilares de neoformación y las células del tejido se ordenan alrededor de la pella, lo que posiblemente contribuye a regular la absorción.

Los fármacos pueden además ser introducidos en el tejido celular subcutáneo en forma de complejos químicos inabsorbibles que se disocian lentamente liberando el fármaco que se difunde en el medio intercelular y pasa a la circulación. Con este objeto se utilizan complejos de muy variada naturaleza que pueden liberar el fármaco con velocidades muy diversas. Este procedimiento de administración es de gran utilidad cuando se requiere mantener niveles sanguíneos constantes durante horas o días, administrando una sola dosis.

La intensidad de la circulación local es uno de los factores determinantes de la velocidad de recambio del líquido intercelular que sale de los capilares sanguíneos y vuelve a entrar en ellos. Se comprende que manteniendo constante la difusión del fármaco en el líquido intercelular, la velocidad de penetración en la sangre será mayor cuando este recambio de líquidos sea más intenso. Es sabido que la intensidad de la circulación local aumenta por acción del calor

y disminuye por el enfriamiento. Ambos factores físicos ejercen el efecto correspondiente sobre la velocidad de absorción de los fármacos introducidos en el tejido celular subcutáneo.

Por último, conviene insistir en que los fármacos que se apliquen en el tejido celular subcutáneo, además de estar esterilizados, no deben ser irritantes ni cáusticos, pues en tal caso ocasionan dolor y aun fenómenos de necrosis local. Para conseguir este objeto es necesario que las soluciones que se inyectan tengan una acidez iónica vecina de la sanguínea (pH 7,4), sean isotónicas con respecto al medio intercelular ($\Delta = -0^{\circ}56\text{ C}$) y no contengan sustancias que dañen a las células.

4. 5. 2. Tejido muscular.—El tejido muscular constituye un receptáculo de fármacos cuyas características son muy semejantes a las del tejido subcutáneo. Se diferencia de éste en que la velocidad de absorción en los músculos es mucho mayor debido a que la irrigación es más intensa, y en que las inyecciones resultan menos dolorosas porque su innervación sensitiva es más escasa. Por este motivo es posible inyectar en los músculos sustancias que no son toleradas en el tejido subcutáneo.

Las albúminas del músculo

forman complejos con algunas sustancias minerales, los que pueden pasar a la circulación. Tal efecto ha sido aprovechado para administrar mercurio y bismuto, elementos que inyectados en forma de sales insolubles forman con las proteínas del músculo complejos dotados de actividad quimioterápica.

4. 5. 3. Las cavidades serosas. Las serosas entregan con gran rapidez a la sangre las sustancias que se inyectan en el interior de sus cavidades, debido a que poseen una gran superficie de absorción, a que sus epitelios son muy permeables y a que están dotadas de una abundante irrigación. Por este motivo, cuando se inyectan fármacos en las cavidades peritoneal o pleural y aun en las cavidades de las grandes articulaciones, se observa una rápida elevación del nivel del fármaco en la sangre.

A pesar de esta aparente ventaja, las cavidades serosas no son utilizadas habitualmente para la administración de medicamentos, debido a las dificultades técnicas de las inyecciones y a los peligros que entrañan la irritación y la infección de estas cavidades. En los animales de laboratorio, en cambio, la vía intraperitoneal es muy utilizada para administrar fármacos cuan-

do se requiere una absorción rápida.

4. 5. 4. Dermis. — La escasa capacidad de distenderse que posee la dermis es causa de que sea muy pequeña la cantidad de solución que puede introducirse en su espesor. Por tal motivo esta vía no se emplea sino para obtener efectos locales, como p. ej., anestesia local o reacción anafiláctica.

Las soluciones que se inyectan en la dermis deben tener las mismas características de las que se inyectan en el tejido subcutáneo.

4. 6. Introducción directa de fármacos a la sangre

Los fármacos pueden ser introducidos directamente en la sangre circulante inyectando en el interior de una vena o de una arteria las soluciones que los contienen. En estos casos el receptáculo del fármaco es la jeringa o el dispositivo de fleboclisis. Se comprende que ésta es la manera más rápida para obtener el nivel sanguíneo útil; pero desde el momento en que se deja de alimentar el torrente circulatorio dicho nivel tiende a bajar rápidamente.

4. 6. 1. Vía venosa. — La inyección intravenosa es utilizada

con mucha frecuencia cuando se desea que un medicamento llegue directamente a la sangre.

Por esta vía se deben inyectar soluciones acuosas, pues las soluciones oleosas o los sólidos suspendidos ocasionan embolias, cuya gravedad depende del territorio en que ocurran.

La acidez iónica de las soluciones que se inyectan por esta vía debe ser semejante a la de la sangre, aun cuando es tolerable la inyección de soluciones ligeramente ácidas o alcalinas, que los mecanismos amortiguadores de la sangre consiguen neutralizar. En estos casos la introducción debe ser lenta. En ningún caso se deben inyectar soluciones cuyo pH sea tan alejado de la neutralidad que provoque alteraciones de las proteínas o de los glóbulos sanguíneos.

Una diferencia importante entre la vía venosa y otras vías parenterales es que por ella pueden introducirse soluciones hipertónicas o irritantes, pues si la solución se inyecta lentamente las sustancias se diluyen en un gran volumen de sangre, de modo que es posible alcanzar la isotonía o el descenso de su concentración hasta niveles no irritantes.

Si bien la vía venosa ofrece la ventaja de establecer una concentración sanguínea útil con

mayor rapidez y precisión que cuando un medicamento se coloca en los receptáculos naturales o artificiales, presenta inconvenientes que obligan a emplearla sólo cuando se necesita conseguir efectos muy rápidos o cuando no es posible introducir el medicamento en algún receptáculo. Los inconvenientes derivan de las reacciones locales y generales que pueden producirse. Las reacciones locales consisten en alteraciones de la pared venosa o de los tejidos perivenosos, que son generalmente la consecuencia de técnicas defectuosas en la inyección de sustancias irritantes. Las principales manifestaciones generales son la reacción febril producida por sustancias denominadas pirógenos, la crisis nitritoides y los accidentes alérgicos.

La reacción de pirógenos consiste en una elevación brusca de la temperatura precedida de escalofríos más o menos violentos, que se inicia alrededor de media hora después de practicada la inyección. Como síntomas concomitantes pueden presentarse disnea, vómitos e hipotensión arterial. Esta reacción se produce como consecuencia de la introducción de sustancias de naturaleza proteica, comúnmente de origen microbiano, que pueden proceder del agua destilada, de

los ingredientes o de los recipientes en que se envasan las soluciones inyectables. Los pirógenos no se inactivan durante la esterilización por el calor y atraviesan algunos de los filtros que se emplean comúnmente en la preparación de las soluciones inyectables. Mientras mayor es el volumen de la solución inyectada mayor es la probabilidad de que se inyecte una cantidad de pirógenos suficiente para provocar la reacción. La presencia de pirógenos en las soluciones inyectables es cada vez menos frecuente gracias al empleo de filtros que los retienen y a los progresos técnicos en la preparación de las soluciones.

La crisis nitrítoide es denominada así porque sus efectos vasculares son semejantes a los que produce la inhalación de nítrito de amilo. Su frecuencia e intensidad guardan cierta relación con la rapidez con que se practica la inyección intravenosa. Consiste en vasodilatación intensa en la cara, el cuello y la región superior del tórax, que se acompaña de angustia, dificul-

tad respiratoria, náuseas o vómitos. Después de esta primera fase, llamada fase roja de la reacción, puede pasar a la llamada fase pálida que se caracteriza por colapso circulatorio.

Las reacciones de carácter alérgico, pueden variar desde pequeñas manifestaciones cutáneas hasta el choque anafiláctico grave, y son causadas por la inyección de sustancias para las cuales el organismo se encuentra sensibilizado.

4. 6. 2. Vía intra-arterial.—La inyección de fármacos en el interior de una arteria es una forma de introducción poco empleada para administrar medicamentos, debido a que se presentan dificultades técnicas para abordar estos vasos y para realizar la inyección. Con este método se obtienen concentraciones elevadas de medicamentos en el territorio irrigado por la arteria.

Las condiciones que deben reunir las sustancias que se introducen por vía intra-arterial son las mismas que se requieren para inyectarlas en la vena.

5. FIJACION DE LOS FARMACOS

5. 1. Se denomina fijación de un fármaco el proceso por el cual éste adquiere un equilibrio móvil de concentración entre la sangre y los tejidos indiferentes.

Si se relaciona la cantidad de un fármaco que en un momento dado se encuentra en el interior del organismo con la concentración que presenta en la sangre en el mismo momento, se obtiene un volumen que se designa con el nombre de **espacio del fármaco**. Si se llama **A** la cantidad total contenida en el organismo (gramos) y **C** la concentración que tiene en la sangre (gramos por litro), el espacio del fármaco será $E = A : C$ litros (*).

La concentración sanguínea que adquiere un fármaco introducido en el organismo es función del volumen de sangre, del volumen de los tejidos en los cuales se fija y de la relación entre la afinidad que tiene con la sangre y con el promedio de esos tejidos. Resulta así evidente que siendo constante el volumen de tejidos indiferentes, la cantidad total que se encuentra

fijada será proporcional a la afinidad que el fármaco tiene con estos tejidos.

En el caso de algunos fármacos, de los cuales el alcohol etílico es un buen ejemplo, su afinidad es sensiblemente igual con la sangre y con el agua contenida en los tejidos indiferentes, de manera que alcanza la misma concentración en ambas y de este modo el espacio del alcohol resulta prácticamente igual a la cantidad de agua contenida en el organismo.

En otros casos, como p. ej. el éter etílico, el fármaco tiene menor afinidad con la sangre que con algunos tejidos indiferentes —en este caso el adiposo— de manera que la fijación resulta mayor en los individuos obesos que en los magros. En consecuencia, a igual cantidad de éter introducido en el organismo corresponderá un nivel sanguíneo menor en los obesos que en los magros, y la cantidad de éter que debe ser administrado para obtener el mismo nivel sanguíneo es mayor en los primeros. Asimismo, el lapso que transcurre entre el momento en que se vacía el receptáculo del éter —aire alveolar— y el momento en que el nivel sanguíneo desciende hasta un determinado va-

(*) Como se comprende, el espacio del fármaco se expresa en litros de un líquido hipotético que tendría igual afinidad con el fármaco que la sangre.

lor, será necesariamente más largo en el individuo que ha fijado más éter, es decir el obeso, que en el que ha fijado menos, o sea el normal o el magro. Este ejemplo muestra que

los tejidos indiferentes poseen la propiedad de amortiguar las modificaciones del nivel sanguíneo, en virtud de su capacidad para fijar los fármacos.

6. INACTIVACION DE LOS FARMACOS

6. 1. Diversos tejidos del organismo disponen de sistemas enzimáticos capaces de alterar la estructura química de los fármacos, disminuyendo y aun suprimiendo su actividad. Estos efectos se producen cuando las enzimas afectan a los grupos funcionales responsables de la actividad, modificándolos, suprimiéndolos o bien acoplándoles radicales que los inactiven. Uno de los procesos destructivos más difundidos es la hidrólisis, y entre los radicales que comúnmente son acoplados a los grupos funcionales activos los más importantes son el acetilo, el sulfonilo, el glicilo y el glicuronilo.

6. 2. **Hidrólisis.** — En el organismo existen sistemas enzimáticos capaces de hidrolizar uniones estéricas, glucosídicas y peptídicas. Con frecuencia los fármacos poseen uniones de esta naturaleza a las cuales deben su

actividad o al menos un aumento substancial de ella. La destrucción de estas uniones los inactiva o bien ocasiona una disminución tal de su actividad que convierte el nivel sanguíneo supraumbral en un nivel subumbral del fármaco alterado.

Los jugos digestivos son muy ricos en sistemas enzimáticos que destruyen uniones estéricas (lípidos), peptídicas (prótidos) y glucosídicas (glúcidos). Por este motivo, gran número de fármacos que deben su actividad a la presencia de uniones de esta naturaleza son inactivados cuando se administran por vía digestiva. Sirvan de ejemplo la cocaína como éster, algunos venenos de serpiente como péptidos, y la estrofantina como glucósido. Sin embargo, no todos los que tienen esta clase de uniones son inactivados en el tubo digestivo. Así p. ej. la atropina, que es un éster, y la digitoxina, que es un glucósido, pueden ser adminis-

tradas eficazmente por la vía digestiva.

Los diversos tejidos poseen también sistemas enzimáticos capaces de hidrolizar estas uniones, de manera que los fármacos pueden ser inactivados por este mecanismo en diversos sitios.

6. 3. Otras formas de destrucción. — El organismo es capaz de inactivar también los fármacos alterando su estructura química mediante otros procesos enzimáticos, como p. ej.: oxidación, reducción, desaminación, ruptura de cadenas cíclicas, etc.

6. 4. Acetilación. — En algunos tejidos existen sistemas enzimáticos capaces de acetilar diversos substratos, para lo cual utilizan el acetato activo (acetilcoenzima A). Un grupo funcional que sufre generalmente este efecto es el amino de naturaleza anilínica, que en muchos fármacos necesita estar libre para que su acción se manifieste.

6. 5. Sulfoconjugación — Una de las más conocidas funciones antitóxicas del hígado es la sulfoconjugación, proceso por el cual este órgano convierte los fenoles tóxicos en sulfoconjugados inactivos. El indicán de la orina es el resultado de la sulfoconjugación del indol. La capacidad del hígado para sulfonar no está limitada a este fenol

heterocíclico, sino que se ejerce en general sobre los fenoles.

6. 6. Combinación con la glicocola. — El organismo combina el ácido benzoico y sus derivados (ácido salicílico) con la glicocola, formando ácido hipúrico y derivados (ácido salicílico) que son menos activos que los ácidos originales.

6. 7. Combinación con el ácido glicurónico. — El hígado tiene la capacidad de combinar diversas sustancias con el ácido glicurónico, formando así compuestos menos activos. Los fármacos combinados con este ácido aparecen en la orina a la cual confieren la propiedad de reducir el licor de Fehling, lo que puede hacer pensar en la presencia de una glucosuria. Los derivados del ácido salicílico y del cincofeno son inactivados por este mecanismo.

6. 8. Combinación con otros grupos químicos. — Los fármacos pueden ser inactivados también mediante la substitución de otros radicales en los grupos funcionales responsables de la actividad. Entre éstos merece citarse el metilo. Conviene insistir en que se desconoce aún la forma como son inactivados numerosos fármacos, de manera que es posible que existan otros mecanismos de inactivación que inclu-

yan el bloqueo de los grupos responsables de la acción, mediante el acoplamiento de otros grupos químicos.

6. 9. Desarrollo de los procesos de inactivación.—Los procesos de inactivación siguen en general el curso de los fenómenos enzimáticos. Si se estudia la cantidad de un fármaco que es inactivada en la unidad de tiempo, se observa que es constante y máxima cuando los niveles sanguíneos son suficientemente altos como para mantener saturada la capacidad de los sistemas enzimáticos. En cambio, cuando el nivel sanguíneo no es suficiente para mantener saturados estos sistemas, la velocidad de inactivación es función de la concentración del fármaco en la sangre y respectivamente en el tejido inactivante. Este hecho se muestra muy claramente en la evolución del nivel sanguíneo del alcohol etílico después que se ha administrado una dosis que consiga elevarlo hasta cifras suficientemente altas. Como esta sustancia se elimina casi exclusivamente por inactivación oxidativa (la excreción es muy escasa) y la fijación en los tejidos se realiza en la misma concentración que se encuentra en la sangre, el curso del nivel sanguíneo es un reflejo suficiente-

mente fiel de su inactivación. En la Fig. 3 está representado el curso típico que sigue el descenso del nivel sanguíneo del alcohol etílico en el perro. En ella puede apreciarse que entre el nivel más alto allí expresado y un nivel vecino de 10 mg/l, el descenso sigue un curso lineal, lo que significa que la velocidad de destrucción es constante; mientras que desde ese nivel hacia abajo el curso del descenso se hace siguiendo una curva que se acerca asintóticamente al cero, lo que muestra que en esos niveles la destrucción es proporcional a la concentración del substrato. Resultados semejantes se han obtenido midiendo en ratas la liberación de $C^{14}O_2$ que sigue a la administración de dosis variables de etanol-1- C^{14} .

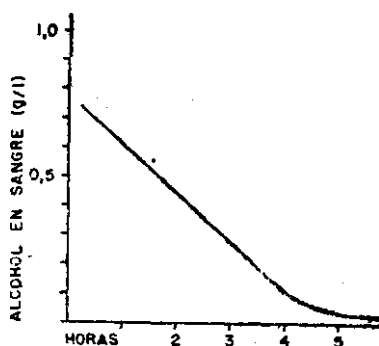


FIG. 3. — Representación esquemática del descenso del nivel sanguíneo del alcohol etílico en el perro.

7. ACTIVACION DE FARMACOS

Contrariamente a lo que sucede con la inactivación, que afecta a la casi totalidad de los fármacos, la activación de una sustancia en los tejidos constituye un hecho excepcional, pues no es común que el organismo transforme en fármacos a las sustancias inactivas que se introducen en él. Sin embargo, aun cuando el fenómeno es excepcional, no está desprovisto de importancia práctica.

La activación se realiza en virtud de acciones enzimáticas que alteran determinadas zonas de las moléculas, generando en ellas los grupos funcionales responsables de la nueva actividad.

La activación de algunos fármacos se demuestra por el hecho de que son más activos in vivo que in vitro, y su efecto sólo empieza a manifestarse un tiempo después de administrados (latencia). Otros producen en ciertos individuos acciones diferentes a las que presentan en la generalidad de los casos, a causa de la activación que en ellos experimentan.

El ejemplo más importante del primer caso está constituido por los arsenobenzoles que destruyen treponemas y otros pro-

tozoos en el interior del organismo en concentraciones muy inferiores a las que son necesarias para destruirlos in vitro y cuyo efecto sólo se manifiesta después de dos días de ser administrados. Estos fenómenos se explican porque los arsenobenzoles se fijan rápidamente en el tejido reticuloendotelial, en cuyo seno se transforman paulatinamente en la sustancia activa que es el arsinóxido. Cuando se administra arsinóxido no se observa esa latencia y la acción se ejerce in vivo en concentraciones análogas a las que son necesarias in vitro.

La acetanilida constituye un ejemplo típico del segundo caso. Esta sustancia es un medicamento útil como antitérmico y analgésico; pero en algunos individuos ocasiona síntomas tóxicos semejantes a los que produce la anilina. Esto se explica porque en esos individuos los sistemas enzimáticos desdoblan con velocidad anormalmente alta la acetanilida en anilina y ácido acético, dando lugar a la formación de un nuevo fármaco que es más activo que la acetanilida en el sistema nervioso y en la hemoglobina.

8. EXCRECIÓN DE FARMACOS

8. 1. Las diversas glándulas de secreción externa eliminan los fármacos de la sangre hacia el exterior con velocidades muy diferentes, de manera que resulta muy diversa la influencia que cada una de ellas ejerce sobre el nivel sanguíneo. Tal como sucede con la excreción de catabolitos, el riñón es la glándula que tiene mayor capacidad para depurar la sangre de fármacos, de modo que la función de este órgano es la que afecta en mayor grado su nivel sanguíneo. La participación que corresponde al resto de las glándulas es de mucho menor importancia cuantitativa. Conviene pues analizar independientemente la excreción renal y la que se realiza a través de las demás glándulas.

8. 2. Excreción renal de fármacos

Los fármacos pueden ser excretados por la orina mediante alguno de los mecanismos fundamentales de la función renal, o sea, por ultrafiltración o por secreción propiamente tal en las células de los túbulos.

En general, los fármacos son capaces de atravesar las paredes de los capilares, pues por su naturaleza ellos deben pasar de la

sangre a los tejidos en los cuales producen su efecto. Por este motivo, prácticamente todos ultrafiltran en el glomérulo. Esto no quiere decir que la concentración que adquieren en el líquido de ultrafiltración sea siempre igual a la que tienen en la sangre, pues como los diversos fármacos presentan diferente afinidad con las proteínas sanguíneas, el equilibrio que se establece entre la concentración en la sangre y en el líquido ultrafiltrado en el glomérulo resulta consecuentemente distinto. Los fármacos que tienen mayor afinidad con las proteínas sanguíneas se excretan con menor velocidad que los que tienen escasa o nula afinidad con ellas.

Es evidente que la velocidad máxima con que se expelen un fármaco que se excreta mediante ultrafiltración corresponde a aquel que no tiene ninguna afinidad con las proteínas sanguíneas y que no se reabsorbe en los túbulos renales. La velocidad con que la sangre es depurada de tal fármaco es la misma con que lo es de inulina o de creatinina endógena. En general, los fármacos se excretan con velocidades menores y su excreción está alejada en diverso grado de esta situación máxi-

ma. Resulta así necesario aceptar que ellos se diferencian unos de otros ya sea en el equilibrio de la concentración que se establece entre la sangre y el líquido de ultrafiltración, ya sea en el grado de reabsorción que se produce en los túbulos renales. Hemos dicho que los fármacos tienen diversa afinidad con las proteínas de la sangre lo que determina diferencias en las concentraciones relativas de la sangre y del ultrafiltrado. Por su parte, la reabsorción de las sustancias en los túbulos renales puede ser activa o pasiva. La reabsorción activa es aquella que se produce en virtud de la función de las células, y la pasiva es una mera consecuencia del gradiente osmótico establecido por la reabsorción del agua y que las células de los túbulos no son capaces de mantener en toda su amplitud. El nefrón reabsorbe activamente aquellas sustancias que deben mantenerse en la sangre en un nivel constante, como son la glucosa y diversos iones. No hay motivos para pensar que existan fármacos que son reabsorbidos activamente en los túbulos, pero sí para sostener que ellos sufren una reabsorción pasiva de diverso grado. No sabemos si se ha investigado la existencia de alguna ley que relacione las ca-

racterísticas moleculares de los fármacos con su reabsorción en los túbulos.

De todas maneras, si es constante la velocidad con que la sangre es depurada de un determinado fármaco, la cantidad excretada en la unidad de tiempo es función directa de la concentración sanguínea, de manera que a medida que ésta va disminuyendo decrece simultáneamente la cantidad excretada por el riñón. Esto explica que el descenso del nivel sanguíneo ocasionado por la excreción renal se haga siguiendo una curva que no corta la línea del cero, sino que se acerca asintóticamente a ella.

Algunos fármacos se excretan a través del riñón por secreción propiamente tal, es decir, mediante un proceso de transporte activo desde la sangre hacia el lumen del nefrón. Estos desaparecen rápidamente de la sangre y algunos de ellos, cuya concentración en la sangre venosa renal es prácticamente nula, han sido utilizados para medir el flujo renal, pues en ese caso la cantidad de sangre que se depura de ellos es igual a la que irriga el riñón.

La capacidad que poseen las células de los túbulos para transportar sustancias en uno u otro sentido parece ser limitada, de

manera que cuando se les obliga a secretar una sustancia determinada (p-aminohipurato, probenecid) disminuye la reabsorción de algunos fármacos —aumenta su excreción— y decrece la secreción tubular de otros —disminuye la excreción.

8. 3. Excreción de fármacos a través de otras glándulas

Aun cuando la excreción que se realiza a través de las demás glándulas de secreción externa tiene menor efecto que la excreción renal sobre el nivel sanguíneo, ella interesa en cuanto las secreciones de estas glándulas representan vías por donde los fármacos son trasladados a zonas con las cuales no toman contacto a través de la sangre. De esta manera pueden alcanzar concentraciones suficientes como para producir efecto en diversas superficies o cavidades.

La excreción de un fármaco a través de las glándulas sudoríparas o sebáceas hace que llegue a la superficie de la piel y produzca efectos que suelen ser desfavorables. Sirva como ejemplo el ion bromuro que cuando es introducido en el organismo se excreta a través de las glándulas sudoríparas y al concentrarse en la piel ocasiona una inflamación de los folículos pilosos, que constituye una de sus

manifestaciones tóxicas: el acné brómico.

Otro ejemplo que merece ser destacado especialmente por la importancia que reviste, es la excreción de fármacos a través de la glándula mamaria. En efecto, la presencia de un fármaco en la secreción láctea suele no tener mayor importancia para la madre que amamanta; pero interesa porque de esta manera puede ser transferido al lactante. Asimismo algunos fármacos pueden transmitir a la leche su sabor característico (p. ej., amargo de la quinina).

Algunos fármacos que se excretan a través de las glándulas que vacían su secreción en el tubo digestivo pueden ocasionar efectos secundarios sobre las mucosas que lo revisten. Así p. ej., los compuestos orgánicos del mercurio administrados por vía parenteral se excretan por la saliva y por la bilis, ocasionando efectos secundarios en la mucosa de la boca (estomatitis mercurial) y del colon (colitis mercurial), debido a que el fármaco es alterado por el ácido sulfhídrico que se libera durante la putrefacción de restos de alimentos retenidos en las caries dentarias o que llegan hasta el intestino grueso.

Por otra parte, los fármacos que se excretan por la bilis sue-

len ser reabsorbidos en el intestino manteniéndose en el organismo durante largo tiempo en virtud de que se establece un ciclo enterohepático. Se comprende que este fenómeno será especialmente importante en el caso de fármacos que presentan gran afinidad con las células hepáticas que reciben directamente la sangre que proviene del intestino, de manera que el hígado puede competir con éxito frente al riñón y a otras glándulas en la extracción de estos fármacos de la sangre.

Se podrían multiplicar los ejemplos; pero los ya mencionados son suficientes para demostrar que el estudio de la excre-

ción de fármacos por vías diferentes de la renal interesa más para explicar algunos de sus efectos secundarios que para informarse acerca de su eliminación. Sin embargo, en los casos de insuficiencia renal estas vías pueden adquirir importancia.

8. 4. Excreción pulmonar de fármacos

Los gases y los líquidos volátiles se excretan principalmente por la vía respiratoria, en virtud del intercambio que se produce entre la sangre y el aire alveolar, de acuerdo con la ley de Henry (véase § 4. 3.).

9. EVOLUCION DEL NIVEL SANGUINEO

9. 1. Analizados ya cada uno de los factores que condicionan el nivel sanguíneo, conviene ahora estudiar el resultado que el juego combinado de estos factores produce en el nivel que un fármaco adquiere en la sangre en cada momento. Para comprender fácilmente este asunto sin tener que recurrir al lenguaje matemático, podemos considerar lo que sucede en varias situaciones hipotéticas.

9. 1. 1. La eliminación del fármaco es nula (Fig. 4). — Si se alimenta un receptáculo con una determinada cantidad de un fármaco cuya eliminación (excreción más inactivación) es nula, el nivel sanguíneo aumenta paulatinamente a medida que la substancia pasa desde el receptáculo a la sangre y se establece el equilibrio de concentración entre ésta y los tejidos, hasta que se consigue un nivel constante que corresponde a la con-



FIG. 4. — Evolución hipotética del nivel sanguíneo de fármacos que no se eliminan. Cada línea representa diversas dosis y diferentes velocidades de paso desde los receptáculos a la sangre.

centración que resulta de la dilución de la cantidad total en el espacio del fármaco (§ 5. 1.). En este caso hipotético, si se aumenta la cantidad de fármaco con que se alimenta el receptáculo, el nivel sanguíneo aumentará proporcionalmente.

9. 1. 2. El fármaco no se fija y una vez conseguido un nivel sanguíneo determinado, se suspende bruscamente su entrega (Fig. 5 a). — En este caso el nivel sanguíneo desciende de acuerdo con la velocidad de eliminación del fármaco que, como ya se ha visto (§§ 6. 9. y 8. 2.), en parte es constante (inactivación mediante sistemas enzimáticos saturados) y en parte es función de su concentración en la sangre (inactivación mediante sis-

temas enzimáticos no saturados y excreción). De esta manera, el descenso del nivel sanguíneo se realiza siguiendo una curva cuyos parámetros están determinados por las distintas formas de eliminación, y que en todo caso se acerca asintóticamente al cero.

9. 1. 3. Igual que la anterior, pero el fármaco es fijado (Fig. 5 b). — En estas condiciones el descenso del nivel sanguíneo sigue un curso semejante al que se observa en la situación anterior, pero la curva que representa el nivel sanguíneo desciende más lentamente, porque junto con descender el nivel sanguíneo por eliminación, una parte de este descenso es compen-

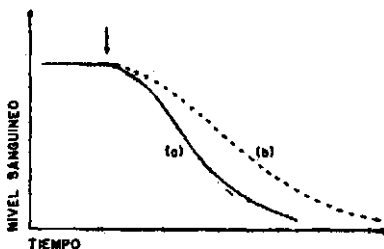


FIG. 5. — Representación esquemática de la evolución del nivel sanguíneo de un fármaco cuya velocidad de entrega es constante y se suspende bruscamente en el momento indicado por la flecha. En (a) un fármaco que no se fija y en (b) un fármaco que se fija.

sado por el fármaco que la sangre recibe de los tejidos indiferentes en los cuales estaba fijado.

9. 1. 4. Una vez conseguido un nivel sanguíneo se agrega una entrega continua de fármaco, con velocidad suficiente para compensar exactamente la cantidad eliminada (Fig. 6).—En esta situación hipotética, el nivel sanguíneo se mantiene constante todo el tiempo que dura la entrega en la forma señalada. La aplicación de esta situación hipotética permite medir experimentalmente la velocidad con que se elimina un fármaco en cada nivel sanguíneo, modificando artificialmente la velocidad

de entrega hasta obtener la mantención del nivel elegido.

9. 1. 5. Estabilizado el nivel sanguíneo en las condiciones anteriores, se modifica la velocidad de entrega (Figs. 6 a y b). Como la velocidad de eliminación de un fármaco es función de su concentración en la sangre, si la velocidad de entrega aumenta, el nivel sanguíneo asciende paulatinamente hasta que se produce la estabilización en un nivel en que la velocidad de eliminación se hace igual a la de entrega. Asimismo, si se disminuye la entrega el nivel sanguíneo desciende hasta que se establece el equilibrio.

9. 2. Importancia de la velocidad de entrega

El análisis de las situaciones hipotéticas que han sido consideradas, es suficiente para comprender que siendo características de cada organismo las condiciones que determinan la velocidad de eliminación de un fármaco en los distintos niveles sanguíneos que alcanza, el nivel al que llega un fármaco introducido en el organismo está determinado por la velocidad de su entrega. Así, si ésta es constante, el nivel sanguíneo también lo es, y si la velocidad es variable, éste refleja sus variaciones.

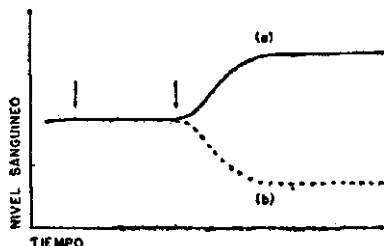


FIG. 6. — Representación esquemática de la evolución del nivel sanguíneo de un fármaco. Entre la primera y la segunda flecha se mantiene una entrega de fármaco que compensa exactamente la eliminación. En el momento indicado por la segunda flecha en (a) se aumenta la velocidad de entrega y en (b) se disminuye.

Si la velocidad de entrega es tal que el nivel sanguíneo obtenido determina en los tejidos susceptibles sólo una concentración subumbral, la dosis administrada en la unidad de tiempo que determina esta velocidad resultará insuficiente para lograr que el fármaco produzca efecto, cualquiera que sea la cantidad total que se administre en un período.

Para conseguir que el efecto de un fármaco se mantenga, es necesario que la dosis administrada establezca una velocidad de entrega que permita conservar la concentración sanguínea en niveles supraumbrales, o más precisamente, dentro de aquellos niveles que determinan en los tejidos susceptibles las concentraciones del fármaco capaces de producir el efecto con la intensidad buscada.

9. 3. Relación entre la dosis y el efecto

En un párrafo anterior (§ 2. 2.) se ha analizado la relación que existe entre la concentración local del fármaco y la intensidad de su efecto. Se comprende que la relación existente entre la dosis administrada y el efecto obtenido se complica debido a la interferencia de los factores que relacionan la dosis con la concentración del fármaco en el

tejido susceptible. De esta manera, se puede hablar también de la **dosis umbral** de un fármaco, que puede ser definida como la dosis necesaria para conseguir en el tejido susceptible una concentración umbral. Se comprende que esta dosis umbral será variable según la vía de administración, puesto que el nivel sanguíneo que se obtiene por la presencia de una cierta cantidad del fármaco en un receptáculo no es el mismo que se obtiene con la misma cantidad del fármaco colocada en otro. Ahora bien, si se relacionan la intensidad con que se produce el efecto de un fármaco y la dosis administrada, se comprende que además de la dosis umbral deberán existir **dosis de efecto máximo** y **dosis supra-máximas**, y que entre la umbral y la de efecto máximo el efecto será función de la dosis en cuanto existe relación entre la concentración que se obtiene en el tejido susceptible y el efecto observado.

9. 4. Acumulación de fármacos

Se ha visto antes (§ 9. 1. 2.) que la curva que representa el descenso del nivel sanguíneo en relación con el tiempo se acerca asintóticamente al cero, de manera que durante un tiempo suficientemente largo el descenso

se realiza muy lentamente. Existen fármacos cuyo nivel sanguíneo umbral para los tejidos susceptibles es muy bajo y por consiguiente se encuentra ubicado en la zona donde la curva de descenso del nivel sanguíneo tiene una inclinación muy escasa. Se acostumbra decir que tales fármacos se **acumulan**. El hecho de que un fármaco presente esta propiedad no significa que su eliminación se realice de una manera esencialmente diferente a la de otros fármacos, sino que proviene sólo de una situación circunstancial derivada de que se encuentran vecinos el nivel umbral y el que provoca un descenso muy lento del nivel sanguíneo.

Los fármacos que se acumulan poseen dos propiedades que son fácilmente comprensibles: (i) la duración del efecto de una determinada dosis es relativa-

mente mayor que la de los fármacos cuyo nivel umbral está ubicado en la zona de concentraciones en que el descenso se hace bruscamente, y (ii) como la concentración sanguínea se mantiene durante largo tiempo en niveles muy poco inferiores al umbral, es menor la nueva dosis que se necesita para conseguir el nivel umbral.

Una de las consecuencias prácticas de esta propiedad consiste en que los fármacos que la poseen pueden ser administrados en dosis sucesivas con el objeto de irse acercando paulatinamente al nivel sanguíneo útil y otra radica en que para prolongar su efecto basta el empleo continuado de dosis relativamente pequeñas.

Un ejemplo importante de fármacos que presentan acumulación es la digitoxina, uno de los glucósidos activos de la digital.

10. SINERGIA ENTRE FARMACOS

10. 1. Cuando dos fármacos actúan simultáneamente en el organismo pueden suceder las siguientes eventualidades: (i) ambos modifican la función de un tejido en el mismo sentido, ya sea estimulando o inhibiendo su actividad (sinergia); (ii) los fár-

macos modifican la función en sentido opuesto, de modo que uno de ellos la estimula y el otro la inhibe (antagonismo), o (iii) ambos actúan independientemente en distintos tejidos susceptibles. El efecto que producen dos fármacos administrados simultá-

neamente no puede ser conocido a priori, aun cuando se sepa cuál es el que cada uno de ellos produce aisladamente, pues existen algunos que a pesar de actuar en igual sentido sobre un mismo tejido susceptible pueden no ser sinérgicos.

10. 2. Concepto de sinergia

Se designa con el nombre de sinergia (*) la acción conjunta de dos o más sustancias biológicamente activas que modifican una determinada función con

(*) En los últimos tiempos en la literatura norteamericana, en virtud de la acepción que el Webster's New International Dictionary of the English Language (Springfield Mass., C. Merriam & Co., 1948) da al término "sinergism" (sinergia), se observa una tendencia a confundir "sinergism" con la sinergia de potenciación, de modo que se deja sin denominación la acción conjunta de dos fármacos que se ejerce en el mismo sentido y en la cual sólo se suman los efectos. No nos parece prudente seguir esta tendencia lexicológica que no ofrece ninguna ventaja. Preferimos mantener las acepciones tal como aparecen en los tratados clásicos de Farmacología, incluyendo los ingleses y norteamericanos, lo que está además de acuerdo con el sentido general que tiene el término "sinergia" en el Diccionario de la Real Academia Española (18ª edición, 1956) y, aplicado específicamente a fármacos, en el Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas de L. Cardenal (5ª edición, Barcelona, Salvat, 1954).

mayor intensidad que cada una de ellas aisladamente. Así, decimos que existe sinergia entre dos anestésicos generales (p. ej. éter y ciclopropano), pues el efecto que administrados conjuntamente producen en el sistema nervioso es mayor que el ocasionado por iguales dosis de cada uno aisladamente.

Para que exista sinergia entre dos fármacos no es necesario que las acciones de ambos se ejerzan directamente en el mismo tejido susceptible, pues toda función puede ser modificada por acciones que se ejercen en cualquiera de las etapas que la constituyen. En efecto, la función fisiológica de cada tejido es influida por la actividad de los sistemas nervioso y endocrino, los cuales pueden ser alterados por la acción de fármacos. Ocurre así p. ej. que cuando se administran simultáneamente D-tubocurarina y éter etílico el efecto de ambos fármacos sobre el tono muscular resulta sinérgico, pues mientras el éter lo disminuye inhibiendo la actividad de las neuronas en las astas anteriores de la médula, la D-tubocurarina bloquea la transmisión del estímulo en la placa motora.

Puede decirse con razón que no sólo existe sinergia entre fármacos, sino que también entre fármacos y transmisores quími-

cos o entre fármacos y hormonas. Baste señalar como ejemplo que el ion bario, que contrae el músculo liso, es sinérgico con la acetilcolina en la musculatura intestinal y con la noradrenalina en la musculatura de las arterias. Asimismo existe sinergia entre el dietilestilbestrol, fármaco de acción estrógena, y el estradiol, hormona que produce el mismo efecto.

El resultado de una acción sinérgica puede ser igual a la suma de los efectos que cada uno de los agentes produce aisladamente (adición), o bien, mayor que esa suma (potenciación *). El mecanismo de la sinergia puede consistir en la mera combinación de los efectos que ambos fármacos producen independientemente; puede ser la consecuencia de que uno de los fármacos inhiba la inactivación o la excreción (preservación), o bien produzca o favorezca la ac-

tivación del otro, y por último, puede consistir en que un fármaco altere un tejido en tal forma que lo haga susceptible a la acción del otro (sensibilización).

10. 2. 1. Sinergia de adición. Si la dosis A de un fármaco produce un efecto igual a 1 y la dosis B de otro fármaco produce independientemente un efecto también igual a 1, la sinergia será de adición cuando administrando una dosis $1/2$ A del primer fármaco junto con una dosis $1/2$ B del segundo se obtiene un efecto igual a 1 (respectivamente $1/3$ A + $2/3$ B, etc.).

Esta clase de sinergia es tal vez la que se observa con mayor frecuencia, pues se manifiesta en los casos en que se administran simultáneamente sustancias que producen efectos en el mismo sentido, actuando en la misma cadena de reacciones del tejido susceptible. Cuando dos fármacos que producen el mismo efecto en un tejido actúan en diversas cadenas de reacciones, puede producirse potenciación, antagonismo o manifestarse sólo el efecto de uno de ellos.

10. 2. 2. Sinergia de potenciación. — Si al asociar dos fármacos se obtiene un efecto que supera a la suma de las acciones parciales de cada uno, se dice que existe entre ambos si-

(*) El Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas de L. Cardenal (5ª edición, Barcelona, Salvat, 1954) emplea el término *potencialización* para designar este fenómeno y no el de *potenciación*. Sin embargo, como el Diccionario de la Real Academia Española (18ª edición, 1956) no incluye ninguno de estos términos, pero acepta el verbo *potenciar* y no *potencializar*, nos ha parecido que es más correcto llamar potenciación a la acción y efecto de potenciar. Por otra parte, este término se asemeja más al de otros idiomas.

nergia de potenciación. Utilizando el mismo ejemplo del párrafo anterior, existirá esta forma de sinergia cuando administrando simultáneamente la mitad de la dosis de un fármaco que produce un efecto 1 (1/2 A) con la mitad de la dosis del otro fármaco que produce efecto 1 (1/2 B) se obtiene un efecto superior a 1 y respectivamente, cuando una dosis inferior a la mitad del primer fármaco más una dosis también inferior a la mitad del segundo producen un efecto igual a 1. Ejemplos de esta clase de sinergia son los que presentan la neostigmina y la acetilcolina y la acción bacteriostática sobre el bacilo de la tuberculosis que ejerce la administración conjunta de estreptomina y el ácido p-aminosalicílico.

Para que exista sinergia de potenciación es necesario que el efecto resulte de acciones que se ejercen en diversos tejidos susceptibles de un modo tal que la función sea modificada en el mismo sentido, o bien, en el caso que actúen sobre un mismo tejido susceptible, es necesario que su efecto se produzca en diversas cadenas de reacciones metabólicas; pues no es concebible que exista sinergia de potenciación entre dos fármacos que modifican la misma etapa del me-

tabolismo de la célula susceptible.

10. 2. 3. Sinergia de preservación. — Designamos con el nombre de sinergia de preservación aquella que consiste en que la acción de un fármaco prolonga la duración del efecto del otro.

En algunos casos uno de los fármacos impide que decrezca la concentración que ha alcanzado el otro en el tejido susceptible, como sucede p. ej. con la inyección conjunta de un vasoconstrictor, que disminuye el flujo del líquido intercelular, y un anestésico local (adrenalina + procaína).

Otra manera de prolongar la duración del efecto consiste en perturbar la inactivación de un fármaco. Un ejemplo de esta clase de sinergia es la que se produce entre las sustancias que inhiben la colinoesterasa y la acetilcolina.

Por último, un fármaco puede prolongar el efecto de otro dificultando su excreción. Así p. ej. el probenecid bloquea la excreción renal de la penicilina, de modo que permite prolongar la duración del nivel sanguíneo útil de este antibiótico.

La sinergia de preservación puede ser al mismo tiempo de potenciación.

10. 2. 4. Sinergia de activación. — Cuando un fármaco es capaz de activar a otro, la administración conjunta de ambos produce un aumento del efecto o aún un efecto nuevo. Un ejemplo de esta clase de sinergia es la que se produce entre el ion yoduro y el óxido de mercurio, pues el primero activa al segundo permitiendo la ionización del Hg. El conocimiento de esta sinergia entraña una contraindicación para el uso de pomadas oftálmicas de óxido amarillo de Hg simultáneamente con un tratamiento general con yoduros, que se eliminan por las lágrimas.

Entre el disulfirán y el alcohol etílico se produce una forma muy particular de sinergia de activación, que es utilizada en el tratamiento del alcoholismo. El disulfirán activa al alcohol etílico por cuanto bloquea la destrucción del acetaldehído sin perturbar la formación de éste en la oxidación metabólica del alcohol. De esta manera, la presencia de disulfirán determina que el alcohol etílico produzca fenómenos desagradables y aun tóxicos cuando se encuentra en niveles sanguíneos que normalmente ocasionan sólo efectos mínimos.

Naturalmente, la sinergia de activación es siempre de potenciación.

10. 2. 5. Sinergia de sensibilización. — Se entiende por sinergia de sensibilización la acción conjunta de dos fármacos, uno de los cuales hace que un tejido se torne susceptible a la acción del otro frente al cual es normalmente indiferente.

Un ejemplo de esta forma de sinergia es la que existe entre los glucósidos cardíacos y el ion Ca. Así, mientras en un individuo normal la administración de una sal de calcio por vía intravenosa no produce alteraciones de importancia en el corazón, en un individuo sometido a tratamiento con digital ocasiona un aumento de la excitabilidad del miocardio, que puede llegar aún hasta provocar la muerte por fibrilación ventricular.

10. 3. Utilidad práctica de las sinergias entre fármacos

Algunos ejemplos permitirán ilustrar acerca de la importancia práctica que tiene la utilización en terapéutica de las sinergias entre fármacos.

Uno de los inconvenientes que presentan las drogas sulfas proviene de que cuando alcanzan cierto nivel en la secreción renal cristalizan en el interior de los nefrones, produciendo perturbaciones de la función renal que pueden tener alguna gravedad. Si se administran al mismo

tiempo tres sulfas diferentes (sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina) los niveles sanguíneos de las tres se suman en su acción bacteriostática; pero sus concentraciones en la secreción renal no se suman para los efectos de producir la cristalización. En consecuencia la utilización del efecto sinérgico de estos fármacos permite obtener niveles sanguíneos útiles, con menor peligro de que aparezca la complicación renal.

El cornezuelo de centeno contiene diversos alcaloides que producen la contracción del útero. La acción de algunos de ellos es rápida y fugaz (p. ej. ergonovina) y la de otros es lenta y duradera (p. ej. ergotamina). Por este motivo, cuando se administran extractos de cornezuelo de centeno después del parto, se obtiene la contracción rápida y duradera de la musculatura uterina, lo que permite prevenir o cohibir las hemorragias que se presentan en este período. Un efecto semejante se puede obtener administrando simultáneamente ergonovina y ergotamina.

En ocasiones se utiliza la asociación de fármacos que actúan sinérgicamente produciendo su efecto en distintas etapas de un mismo fenómeno fisiopatológico.

Así p. ej., se calman mejor los dolores ocasionados por procesos inflamatorios cuando se asocia una sustancia que actúa en el foco mismo (antiinflamatorio) con otra que disminuye la percepción del dolor (analgésico de acción central). Asimismo, se obtiene mejor relajación muscular durante el acto quirúrgico cuando se asocian fármacos que inhiben la médula espinal (éter, barbitúricos) con sustancias que bloquean la placa motora (D-tubocurarina o succinilcolina).

Los insecticidas proporcionan también ejemplos de la utilidad que ofrecen las sinergias. Los individuos de una colonia de insectos tienen diverso grado de resistencia a los diferentes insecticidas, de manera que con la asociación de varios de estos tóxicos se puede lograr la destrucción total de la colonia, efecto que no se conseguiría utilizando uno solo de ellos. Por otra parte, la asociación de insecticidas que paralizan rápida y transitoriamente al insecto, con otros que producen la muerte después de un tiempo, permite la eliminación inmediata de una colonia, mientras que los segundos actuando aisladamente la destruirían sólo después de un lapso más o menos largo.

11. ANTAGONISMO ENTRE FARMACOS

11. 1. Concepto de antagonismo

Se dice que existe antagonismo entre dos fármacos cuando ambos modifican una función en sentido contrario, o bien cuando uno de ellos perturba o impide el efecto del otro.

El antagonismo se puede presentar no sólo entre dos fármacos, sino también entre fármacos y transmisores químicos, entre fármacos y hormonas y aún entre fármacos y nutrientes. Así p. ej., la atropina es antagonista de un transmisor químico, la acetilcolina; el diiodohidroxibenzoato de butilo lo es de una hormona, la tiroxina, y la sulfanilamida, de un nutriente, el ácido *p*-aminobenzoico.

Los antagonismos pueden ser de dos clases: (i) antagonismos entre sustancias que producen efectos opuestos en una misma función (antagonismos en el efecto) y (ii) antagonismos que consisten en que uno de los fármacos impide o dificulta la acción del otro, ya sea favoreciendo su inactivación o excreción, ya sea dificultando su absorción (antagonismos en el fármaco).

11. 2. Antagonismo en el efecto de los fármacos

Cuando se administran simul-

táneamente dos fármacos que actúan en sentido opuesto en una misma función, o sea que uno de ellos la estimula y el otro la inhibe, es posible que administrando dosis apropiadas de cada uno se obtenga un efecto nulo.

Esta forma de antagonismo puede presentarse entre sustancias que actúan en el mismo tejido susceptible o bien que ejercen su acción en diversos tejidos que participan en una misma función. Así p. ej. las convulsiones tetaniformes que se presentan en la intoxicación por estricnina pueden ser suprimidas mediante fármacos que actúan en sentido contrario en las mismas células de la médula, como son los barbitúricos, y también por medio de otros que impiden la contracción de los músculos voluntarios bloqueando la transmisión del estímulo en la placa motora, como es la *D*-tubocurarina.

En los casos en que los efectos de dos fármacos son opuestos en todos los tejidos susceptibles, el antagonismo que existe entre ellos se denomina **completo o total**. Esta clase de antagonismos se presenta, por ejemplo, entre algunos depresores y excitantes del sistema nervioso central. Por

otra parte, es común que un fármaco contrarreste sólo algunos de los efectos que produce otro, es decir que el antagonismo sea sólo parcial. La administración simultánea de éter etílico y atropina impide el aumento de la secreción de la mucosa respiratoria que produce el éter; pero no modifica su acción depresora del sistema nervioso central.

Cuando dos fármacos ejercen efecto antagónico en distintas etapas de una misma función, predomina en general la acción de aquel que se ejerce en la etapa más próxima a la célula susceptible. Un ejemplo permitirá comprender mejor esta afirmación. En el mecanismo de producción de la secreción gástrica intervienen al menos una primera neurona ubicada en el centro del vago, una segunda ubicada en los plexos intramurales y las células que producen la secreción. En este caso, los fármacos que actúan directamente en la célula secretora impidiendo su función prevalecen sobre aquellos que estimulan la primera o la segunda neurona; a su vez, aquellos que impiden la transmisión sináptica entre la primera y la segunda neurona predominan sobre los que estimulan la primera neurona, pero son superados por los que estimulan directamente la célula secretora.

La acción de los fármacos que actúan antagónicamente en un mismo tejido susceptible puede ejercerse en distintas cadenas metabólicas o bien en una misma. Con frecuencia la primera etapa de la acción de un fármaco es su combinación con alguna zona de la célula de estructura química tal que muestra afinidad con él; esta zona se denomina comúnmente receptor celular. Ahora bien, este receptor no sólo tiene afinidad con el fármaco, sino que puede tenerla también con otras sustancias cuya combinación con él no ocasiona ningún cambio funcional en la célula. Las sustancias dotadas de esta afinidad compiten con los fármacos o con los transmisores químicos u hormonas por la ocupación de los receptores celulares. Se comprende que estas sustancias serán antagonistas de aquellos transmisores químicos, hormonas o fármacos que para actuar necesitan combinarse con el respectivo receptor. La magnitud del efecto antagónico está determinada por las concentraciones relativas de la sustancia activa y de su antagonista, de acuerdo con la ley de los antagonismos que ha sido bien estudiada por los bioquímicos en el caso de las sustancias que compiten con los sustratos en los procesos enzimáticos.

Un ejemplo de antagonismos

de esta naturaleza es el que ejerce la atropina contra algunos efectos de la acetilcolina y de fármacos análogos. La atropina entra en competencia con ellos por la ocupación de los receptores celulares que normalmente se combinan con la acetilcolina liberada en las terminaciones del parasimpático.

11. 3. Antagonismo en el fármaco

Un fármaco puede ser antagonista de otro en cuanto actúa directa o indirectamente favoreciendo su inactivación o su excreción. Algunos son inactivados por sustancias que se combinan químicamente con ellos. Así p. ej. el dimercaprol (BAL) se combina con las sustancias que contienen arsénico o mercurio, bloqueando estos metales.

La administración de tiosulfato de sodio favorece los procesos que inactivan el ion cianuro mediante su transformación en sulfocianuro, y por esto el tiosulfato constituye un antagonista del ácido cianhídrico.

El ion cloruro, que acelera la excreción de los bromuros y en consecuencia disminuye su acción depresora sobre el sistema nervioso central, es un ejemplo de sustancias que favorecen la excreción de otras.

Finalmente algunas sustancias pueden impedir la absorción de determinados fármacos. Un ejemplo de esta clase es el antagonismo que se produce cuando se administran por vía digestiva carbón vegetal u otros polvos inertes junto con estriquina u otros alcaloides. En este caso los alcaloides son absorbidos por los polvos inertes impidiendo así su absorción en el tubo digestivo.

11. 4. Importancia práctica de los antagonismos

El uso simultáneo de fármacos antagonísticos es útil especialmente para combatir intoxicaciones y para disminuir o neutralizar los efectos inconvenientes que suelen producir los medicamentos.

Cuando interesa combatir los efectos de un tóxico se emplean con frecuencia sus antagonistas totales (estriquina en la intoxicación barbitúrica), o bien sustancias que dificultan su absorción (polvos inertes en la intoxicación por alcaloides), o que favorezcan la inactivación (dimercaprol en la intoxicación mercurial) o la excreción (cloruros en el bromismo). Las sustancias que por cualquiera de estos procedimientos contrarrestan el efecto de los venenos reciben el nombre genérico de **antídotos**.

Con frecuencia es necesario evitar las acciones laterales inconvenientes que ejercen algunos medicamentos, para lo cual se utilizan fármacos que son antagonistas parciales. En las asociaciones de medicamentos propias de las fórmulas magistrales estos antagonistas se denominan "correctivos". Así p. ej. se suele asociar un laxante (ruibarbo) a las sales de hierro para impedir la constipación que éstas producen. La administración de atropina para suprimir la hipersecreción bronquial producida por el éter así como para evitar los efectos irritantes de la morfina que es secretada por el jugo gástrico, constituyen otros ejemplos de aplicaciones prácticas de los antagonismos.

12. VARIACIONES EN EL EFECTO DE LOS FARMACOS

12. 1. Cuando se administra una dosis igual de un fármaco a diversos individuos de una misma especie, es común que en cada uno de ellos se produzcan efectos de diferente intensidad. Aun más, suele suceder que mientras determinadas dosis no producen en algunos individuos ningún efecto apreciable, en otros ocasionan cambios de cierta importancia. Esto indica que existen fluctuaciones individuales en la susceptibilidad a la acción de los fármacos, lo que no es extraño pues de otro modo esta susceptibilidad sería una excepción a lo que es norma general en los seres vivos, o sea, la existencia de fluctuaciones en la magnitud con que se manifiestan los caracteres cuantitativos. Como sucede en general con

estas fluctuaciones, la diversa susceptibilidad a la acción de los fármacos no está distribuida de una manera caprichosa entre los componentes de una población, sino que de acuerdo con ciertas leyes. Si no fuera así, ningún fármaco podría ser utilizado como medicamento, pues antes de administrarlo a un determinado individuo no podría preverse el efecto de la dosis prescrita.

Conviene pues estudiar la manera como pueden ser sistematizadas las fluctuaciones de la susceptibilidad a la acción de los fármacos.

12. 2. Diversas clases de fluctuaciones

Cuando se estudian las variaciones de la susceptibilidad a la

acción de un fármaco es necesario considerar, en primer lugar, que los efectos que produce en las diversas especies pueden ser muy diferentes. No siempre es posible sistematizar estas **variaciones de especie**.

Por otra parte, es necesario considerar que los individuos de una misma especie pueden ser agrupados de acuerdo con diversos caracteres comunes, los que pueden tener alguna relación con el efecto de los fármacos. Esta agrupación puede hacerse según el sexo, la edad, la constitución, la raza, el habitat, etc. Así p. ej. muchos medicamentos producen efectos diferentes en los niños y en los adultos, no sólo a consecuencia del distinto peso corporal, sino que también a causa de la diversidad de sus características metabólicas u hormonales. Asimismo, no es raro observar que los fármacos producen efectos diferentes en cada sexo o en las diversas razas de una misma especie. Estas variaciones se denominan **fluctuaciones de grupo**.

Aun en los componentes de un grupo formado por individuos que presentan características semejantes, se observan respuestas diferentes a la administración de la misma dosis de un fármaco. Estas variaciones corresponden a **fluctuaciones individuales** propiamente tales que merecen ser

analizadas de una manera especial.

12. 3. Sistematización de las fluctuaciones individuales

Los efectos que produce un fármaco en los diversos individuos pueden ser diferentes tanto cualitativa como cuantitativamente.

Las **diferencias cualitativas** son excepcionales. Su estudio estadístico se hace simplemente estableciendo tantas clases como respuestas diferentes se observan y clasificando en ellas los componentes de una muestra significativa de la población en estudio.

En general interesa más el estudio de las **fluctuaciones cuantitativas** del efecto de los fármacos, aun cuando ellas ofrecen mayores dificultades para su análisis estadístico. Las fluctuaciones individuales relativas a la magnitud de estos efectos pueden ser estudiadas mediante dos procedimientos diferentes, a saber: (i) midiendo el efecto que la misma dosis de un fármaco produce en cada individuo de un grupo y (ii) estudiando la proporción de individuos de una población en los cuales el efecto de cada dosis de un fármaco supera una determinada magnitud.

12. 3. 1. El primer procedimiento sólo puede ser utilizado

para estudiar efectos cuya magnitud sufre modificaciones de carácter continuo. Así p. ej. pueden servir para este objeto las alteraciones que un fármaco produce en la frecuencia del pulso o de la respiración, en la presión arterial, en la cantidad de una secreción producida en la unidad de tiempo, en el tamaño de un órgano, etc., magnitudes cuyas modificaciones originadas por la administración de un fármaco pueden ser medidas en cada uno de los individuos que componen una muestra significativa de la población. En estos casos, la distribución se expresa, de acuerdo con los métodos estadísticos de uso habitual, utilizando como valor central la media aritmética de los efectos medidos y la desviación típica de los mismos como índice de la dispersión. Como se comprende, estos valores caracterizan la distribución de la susceptibilidad que tiene la población a una determinada dosis del fármaco.

12. 3. 2. En el segundo caso es necesario establecer previamente la magnitud que debe alcanzar el efecto del fármaco para ser considerado activo. Tal vez lo más utilizado con este objeto en las investigaciones de laboratorio es la muerte de los animales de experimentación. Como valor central de la distri-

bución de frecuencia se emplea en estos casos la mediana, es decir la dosis de fármaco que produce el efecto señalado en la mitad de los animales, y la dispersión se expresa en percentiles. Así p. ej. se denomina dosis letal (DL_{50}) aquella que produce la muerte al 50% de los animales de una población; DL_0 , la dosis máxima que no mata a ningún animal; DL_{100} , la dosis mínima que mata a todos los animales; DL_{20} , la dosis que mata al 20% de los animales, etc. Si en vez de la muerte del animal se elige algún índice definido del efecto útil de un fármaco —como p. ej. en el caso de ciertos medicamentos que destruyen microorganismos parásitos, la desaparición de ellos de la sangre circulante— se pueden precisar diferentes dosis activas (DA) que se especifican utilizando como subíndice el percentil correspondiente. Así, la mediana se denomina DA_{50} . Otro tanto vale para el caso de fármacos empleados como medicamentos en los cuales es necesario establecer su índice de toxicidad, que se expresa por la aparición de un determinado síntoma. En tal caso se habla de dosis tóxica (DT) seguida del subíndice indicador del percentil correspondiente.

Se comprende que las cifras

de las dosis letales y tóxicas valen exclusivamente para la especie en la cual han sido estudiados, y que las dosis activas sólo son aplicables a un determinado efecto observado en una determinada especie.

En los casos en que la distribución se hace de acuerdo con la curva normal de errores, la mediana coincide con la media aritmética y la dispersión puede expresarse también por la desviación típica, que se calcula fácilmente utilizando el método denominado de los **probitos** (*), que consiste esencialmente en expresar los diversos percentiles en unidades de desviación típica.

La curva que representa la relación entre la dosis (abscisas) y el tanto por ciento de los casos en que el efecto ha llegado al límite (ordenadas) tiene una forma sigmoidea (Fig. 7) y se suele designar entre los farmacólogos con el nombre de **curva de Trevan**, en homenaje al primero que estudió mediante este

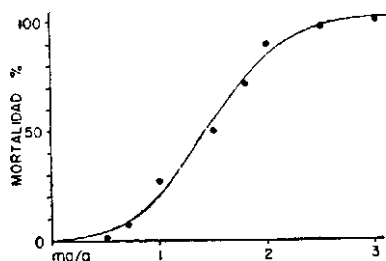


FIG. 7. — Relación entre la dosis de tintura de digital (mg/g de peso corporal) y el tanto por ciento de mortalidad en el anuro chileno *Pleurodema Bibronii*.

método las fluctuaciones de la dosis letal de digital en la rana.

La mayor inclinación de esta curva se encuentra en las dosis que producen el efecto en proporciones vecinas al 50% de los casos, de manera que en esta zona los pequeños cambios de las dosis producen las mayores modificaciones en el tanto por ciento de respuestas positivas. Resulta así fácil que la mediana obtenida en una muestra pequeña coincida con la mediana de la población total, mientras que para obtener tal coincidencia con otras dosis es necesario utilizar una muestra mucho mayor. Por esta razón, cuando se desea expresar el efecto de un fármaco mediante alguna de estas dosis (activa, tóxica o letal) se elige la dosis 50, con preferencia a cualquiera otra.

(*) *Probito*: Traducción del neologismo inglés "Probit". Nos parece preferible traducir un neologismo por otro neologismo, que por una palabra española que tiene un sentido definido. Por esto no nos parece aceptable la traducción por *comprobadores* que han utilizado J. Ruiz Magan y J. J. Ruiz Rubio en su traducción de las Tablas Estadísticas de R. A. Fisher y F. Yates (Madrid, Aguilar, 1949)

12. 4. Causas de las fluctuaciones individuales

Como todas las variaciones de los seres vivos, las fluctuaciones individuales que se observan en el efecto de los fármacos obedecen a causas genéticas y ambientales. Ambas pueden producir su efecto en cualquiera de las diversas condiciones que influyen sobre la acción del fármaco, de manera que las fluctuaciones observadas son la resultante de la combinación de las diferencias genéticas y ambientales que afectan a cada una de ellas. El análisis de los factores que determinan la relación dosis ÷ efecto (§ 9. 3.), muestra que estas variaciones pueden afectar tanto a la sensibilidad del tejido susceptible como a los diversos factores que condicionan el nivel sanguíneo, es decir, a la absorción, la fijación, la inactivación, la activación y la excreción.

Las fluctuaciones individuales que tienen su origen en diferencias de la sensibilidad de los tejidos susceptibles, se pueden estudiar analizando las variaciones en la reactividad de los órganos aislados sumergidos en un líquido fisiológico al cual se agrega el fármaco en determinadas concentraciones, así como observando las variaciones de los efectos que se producen en diversos ani-

males enteros en los cuales el fármaco alcanza un mismo nivel sanguíneo.

Las fluctuaciones individuales que tienen su origen en diferencias de la velocidad de absorción pueden ser eliminadas utilizando la vía sanguínea.

Las variaciones que afectan a la velocidad de activación o de inactivación son la consecuencia de diferencias en la actividad de los sistemas enzimáticos que actúan sobre los fármacos. Las fluctuaciones que se producen en la excreción revelan diferencias en el equilibrio que se establece entre la sangre y el líquido de ultrafiltración glomerular, en la reabsorción pasiva en los túbulos o en la secreción por las células tubulares o por otras glándulas exocrinas, según sea el caso.

Cuando se combinan entre sí las modificaciones que afectan a cada una de las condiciones que intervienen en la acción de un fármaco, es posible observar grandes fluctuaciones en el efecto aun cuando cada una de las modificaciones aisladas sea de escaso monto. Se comprende que el efecto máximo que produce una determinada dosis de un fármaco se observará en aquellos individuos en los cuales sean máximas la velocidad de absorción y la sensibilidad de los tejidos susceptibles y nulas la ex-

creción y la inactivación; el efecto será mínimo cuando se produzcan las situaciones inversas, y será intermedio cuando ellas se combinen de otra manera.

12. 5. Fluctuaciones de origen genético

No es fácil llegar a conocer la naturaleza íntima de las condiciones genéticas que intervienen en la acción que ejerce un fármaco; pero puede sospecharse que ellas están relacionadas con la actividad de los sistemas enzimáticos. Estas variaciones adquieren una gran importancia práctica cuando determinan que un fármaco ocasiona en ciertos individuos efectos que no produce en los demás. Tal característica se designa con el nombre de **idiosincracia** y reviste especial interés en el caso de medicamentos que en algunas personas ocasionan síntomas de naturaleza tóxica.

La idiosincracia puede tener su origen en que algunos tejidos sean anormalmente susceptibles a la acción de un fármaco, en que esté disminuida la inactivación, o bien, en que exista una activación anormal mediante sistemas enzimáticos que no están presentes o son poco activos en

el resto de los individuos de la especie.

12. 6. Fluctuaciones de origen ambiental

En primer lugar deben considerarse como fluctuaciones de origen ambiental aquellas que tienen como causa la diversa respuesta de los tejidos alterados patológicamente en relación con los tejidos sanos. Este asunto no se presta para un estudio de carácter general, de manera que cada caso deberá ser considerado de un modo particular.

Tal vez las fluctuaciones de origen ambiental de mayor importancia son aquellas que provienen de los efectos que el mismo fármaco ha producido anteriormente en el individuo. Se ha dicho (§ 9. 2.) que cuando un individuo recibe dosis de fármacos que no superan el nivel sanguíneo umbral no se observan efectos, o sea que cada individuo tiene una cierta **tolerancia** a la presencia de fármacos en el interior de su organismo. Ahora bien, el mero uso de ciertos fármacos puede ocasionar un cambio de esta tolerancia en ambos sentidos, es decir puede disminuirla, situación que se denomina **intolerancia** o **sensibilización**, o bien aumentarla, y en

tal caso se habla de un **aumento de la tolerancia (*)**.

12. 6. 1. La intolerancia o sensibilización a la acción de un fármaco tiene algo en común con los fenómenos anafilácticos. Es frecuente observar esta situación en el caso de proteínas que actúan como antígenos; pero no es raro observarla también en fármacos de estructuras químicas más simples. En algunos casos la intolerancia no consiste en la disminución de la dosis necesaria para producir un determinado efecto, sino que en la aparición de nuevos efectos. En ciertos casos los síntomas de intolerancia se asemejan a los que se producen en las reacciones anafilácticas, lo que es una razón más para sospechar que estos fenómenos tienen algo en común.

12. 6. 2. El aumento de la tolerancia es una situación que se presenta en individuos que reci-

ben un fármaco en forma repetida y consiste en que las mismas dosis comienzan a producir un efecto que dura cada vez menos tiempo y después las dosis necesarias para conseguir el mismo efecto crecen progresivamente.

En el caso de algunos fármacos (morfina y análogos), el individuo puede tolerar la administración de dosis varias veces superiores a la que es letal en el individuo normal. El aumento de la tolerancia puede ser la consecuencia de una disminución la sensibilidad de los tejidos susceptibles, así como de modificaciones en la absorción, la inactivación o la excreción. Existe hoy día cierta tendencia a reservar la denominación aumento de la tolerancia para designar el estado en el cual parece haber disminución de la sensibilidad de los tejidos susceptibles, o sea para aquel estado en el cual no sólo se requiere una dosis mayor para obtener el mismo efecto, sino que además un nivel sanguíneo más elevado. La situación en la cual el aumento de la tolerancia es la consecuencia de una disminución de la absorción del fármaco se desig-

(*) Algunos autores denominan tolerancia a este estado; sin embargo, parece más apropiado hablar de aumento de la tolerancia, puesto que la situación normal es la existencia de cierto grado de tolerancia a un fármaco.

na habitualmente con el nombre de **mitridatismo** (*).

Si se reserva la denominación de aumento de la tolerancia sólo para aquellos casos ocasionados por una disminución de la sen-

sibilidad de los tejidos susceptibles, quedarían excluidos los casos que corresponden a un aumento de la inactivación o de la excreción del fármaco. Por esta razón parece preferible mantener al término **aumento de la tolerancia** su sentido lato y, cuando sea posible, especificar el mecanismo por el cual ella se ejerce.

(*) *Mitridatismo*, así designado en memoria de Mitridates VI, rey del Ponto, quien sabiendo que estaba expuesto a ser envenenado con arsénico comenzó a ingerir dosis crecientes de esta sustancia con el objeto de aumentar su tolerancia al veneno. Se cree hoy día que este fenómeno corresponde a una disminución de la capacidad de absorción del arsénico, ocasionada por su uso repetido.

Se denomina **taquifilaxis**, al aumento de tolerancia que se adquiere rápidamente y dura un lapso muy breve (minutos o a lo sumo horas).

COMPENDIOS DE FARMACOLOGIA

ANUNCIADOS PARA 1957

FARMACOLOGÍA GENERAL

por los Drs. Jorge Mardones y Carlos Muñoz.

VALORACIÓN BIOLÓGICA

por los Drs. Jorge Mardones y Jorge Aldunate.

FARMACOLOGÍA DE LA CIRCULACIÓN Y DE LA FUNCIÓN RENAL

por los Drs. Jorge Mardones y Mario Penna.

FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA ENDOCRINO

por los Drs. Jorge Mardones y Rafael Prieto.

ANTIBIÓTICOS

por los Drs. Jorge Mardones y Patricio Olivos.
