

UNIDAD FORMATIVA 1. Generalidades

La administración de medicamentos es una de las intervenciones más características de la enfermería, no en vano, la labor relacionada con la medicación es una de la que mas carga asistencial genera en dicho personal a nivel médico – quirúrgico, pero no es menor el control de la medicación y de tratamiento farmacológico (adherencia al tratamiento – control de farmacología de crónicos, etc....) en la atención primaria.

Por otro lado, al ser este un tema tan amplio y complejo, existe grandes lagunas en la formación de enfermería, estas se acrecientan debido a la especificidad de las terapias medicamentosas y la continua renovación de sustancias y fármacos dirigida al tratamiento de problemas tanto agudos como crónicos.

Si a todo esto sumamos que los profesionales de enfermería debe responder con rapidez y exactitud con respecto a los problemas asociados nos encontramos que la formación en farmacología clínica, es una de las áreas clave de las competencias enfermeras.

El desarrollo de la profesión enfermera y la capacitación legal para prescribir fármacos como parte de la terapéutica de enfermería, está generando gran inquietud y sobre todo miedo a la responsabilidad que conlleva, pero sin duda es algo a lo que enfermería no puede ni debe renunciar.

La farmacología es una ciencia dentro de las de la salud, que complementa otras ciencias como la medicina, la enfermería, la psicología, la odontología, la podología, etc. y por ello debemos conocer todo lo concerniente a la composición y a la acción de las sustancias en interacción física y química con el ser humano y la respuesta de éste a las mismas, para poder utilizar de forma práctica y eficiente la farmacología como terapéutica enfermera.

Antes adentrarnos en materia más específica, sería conveniente definir ciertos conceptos necesarios para facilitar la comprensión del tema, a continuación vemos unas definiciones básicas y que más se usan en el mundo sanitario con la que debemos estar familiarizados.

1.1. Principios de Farmacología clínica.

- **Farmacología:** Ciencia biológica que estudia las acciones y propiedades de los fármacos en el organismo.
- **Medicamento:** producto con más de un principio activo que interacciona con los seres vivos y cuya finalidad es curar.
- **Principio activo:** es la parte del medicamento que realiza la acción deseada.
- **Excipiente:** es el resto del medicamento, la parte que no tiene función, pero que se usa para vehicular el principio activo.
- **Fármaco:** cualquier sustancia que se usa para prevenir, tratar o diagnosticar un proceso, que una vez introducido en el organismo produce cambios anatómicos o fisiológicos.
- **Solución Magistral:** Medicamento realizado en laboratorios, sin marcas registradas.

Medicamentos genéricos: se comercializa con el nombre común universal.
Marca registrada: es el nombre comercial de un medicamento. Clamoxil

Nombre químico: es la denominación científica de un medicamento, y está en nomenclatura química. Ácido [S - {2alfa, 5alfa, 6beta}] 1 - 6 - (amino (4 - hidroxifenil) acetilamino) - 3,3 - dimetil - 7 oxo -4 - tía - lazabicyclo (3,2,0) heptano - 2 - carboxílico.

La denominación común internacional (DCI): es el nombre del medicamento internacionalmente conocido, amoxicilina

Farmacocinética: Disposición de los fármacos, cantidad de fármaco presente en el lugar de la acción. (LADME)

a. Liberación: Viene condicionada por la farmacotécnica. Consiste en la biodegradación de los componentes del fármaco hasta su absorción. Vías de adsorción: Vías enterales, Vías parenterales, cutánea, Vía inhalatoria, Otras vías (tópica...)

b. Absorción: Paso del fármaco al interior del organismo. Se da cuando comienza a atravesar membranas.

c. Distribución: Desde el lugar de absorción al lugar de acción.

d. Metabolismo o biotransformación: Conjunto de reacciones químicas. Los fármacos se convierten en sustancias más simples para que actúen mejor o para una mejor eliminación.

e. Excreción: Salida al exterior (fármaco y/o sus metabolitos). La principal vía es la renal.

Farmacodinámica: Acción y efecto de los fármacos que estudia los mecanismos de acción molecular.

Farmacoterapéutica: Aplicación de la acción o aplicación.

Farmacotecnia o galénica: Formas de presentación.

Toxicología: Estudia los efectos nocivos de los fármacos.

Farmacoepidemiología: Estudia los efectos de los medicamentos en la población.

Farmacoeconomía: Parte que estudia el coste económico.

Interacción: cuando al administrar 2 o más fármacos uno altera el efecto de otro, reduciéndolo o potenciándolo.

- Sinergia:** cuando los efectos de 2 fármacos se potencian. Amoxicilina y clavulanico.
- Antagonismo:** cuando el efecto de un fármaco inhibe el efecto de otro. Morfina- naloxona. Por tanto los antídotos suelen tener efecto antagonista con el veneno al que neutralizan.
- Dosis terapéutica o dosis mínima eficaz:** es la dosis necesaria para que un fármaco haga efecto sobre un individuo determinado.
- Dosis tóxica:** es la dosis a la cual un fármaco produce efectos tóxicos en un individuo determinado.
- Margen terapéutico:** es el margen comprendido entre la dosis terapéutica y la tóxica de un medicamento.
- Vida media:** es el tiempo que la dosis de un fármaco se reduzca a la mitad.
- Biodisponibilidad:** es la fracción de fármaco que llega a la sangre de forma activa.
- Eficacia:** conseguir el efecto deseado en condiciones deseadas, in vitro.
- Efectividad:** conseguir el efecto deseado en condiciones reales, en el paciente.
- Eficiencia:** conseguir el efecto deseado al menor coste posible.
- Efecto o reacción adversa:** aquel efecto no buscado que se produce por culpa de un fármaco, pero que se produce a unas dosis a priori terapéuticas.
- Toxicidad:** aquel efecto no buscado que se produce por culpa de un fármaco, pero por administrar una dosis más alta de la terapéutica o por acumulación del fármaco en el organismo.
- Efecto colateral o secundario:** efecto derivado del fármaco como consecuencia de su acción, que en principio no buscábamos. Antiagregación plaquetaria con una aspirina usada para una cefalea.
- Teratogeneidad:** alteración del desarrollo embrionario por culpa de un fármaco.
- Carcinogénesis:** efecto de un fármaco que contribuye a la formación de células neoplásicas.
- Farmacodependencia:** los fármacos que producen más dependencia son aquellos que alteran las funciones del SNC, p.e. ansiolíticos, inductores del sueño,.. orfial, lexatin,..

a. Física o adicción. Signos y síntomas físicos que aparecen tras la supresión de un fármaco que se tomaba de forma habitual.

b. Psíquica o habituación: consumo compulsivo del fármaco.

- **Efecto Idiosincrásico:** el que aparece no esperado por razones propias del individuo. El nolutil produce urticarias en ciertos pacientes y en otros no, a los primeros se les produce este efecto por razones idiosincrásicas.
- **Alergia o hipersensibilidad:** efecto de un fármaco no esperado en el que el sistema organismo de un individuo

1.2. Farmacocinética

La farmacocinética es la parte de la farmacología que se encarga de estudiar el paso del medicamento por el organismo, desde que se introduce, como se produce la liberación, absorción, distribución y eliminación. Por lo tanto el paso del fármaco por el organismo, todo el recorrido que este realice, será estudiado desde el punto de vista de la farmacocinética. Veamos paso a paso estos efectos.

■ Liberación

Salida del fármaco o principio activo de la forma farmacéutica que se encuentra en el medicamento. Algunos fármacos se encuentran protegidos para evitar los efectos de las características acidas del estómago, liberándose en el intestino delgado.

Factores que afectan a la liberación:

- Medio externo.
- Propia forma farmacéutica.
- Excipientes.
- Propio fármaco.

■ Absorción

Proceso natural o fisiológico por el cual un fármaco penetra en la sangre o en la linfa circulante. La absorción se puede realizar de distintas formas:

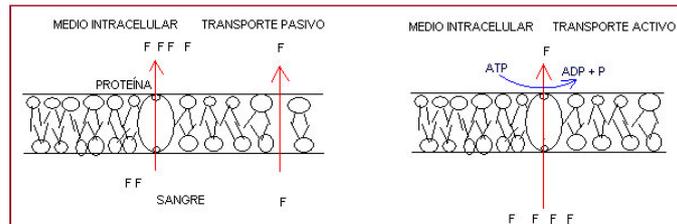
- **Transporte pasivo: sin gasto de energía.**
 - Difusión simple.
 - Difusión facilitada.
 - Filtración.



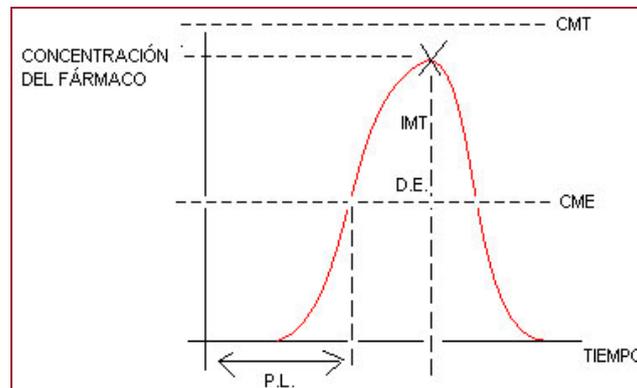
Transporte activo: CON gasto de energía

Nota: El pH es un factor crítico

para que el fármaco se absorba



Universidad Alfonso X "el sabio" - Facultad de ciencias de la salud - farmacología



Cuadros extraídos de apuntes de farmacología

CME: Concentración mínima eficaz.

Tmax: Tiempo donde existe la máxima cantidad de fármaco en la sangre.

CMT: Concentración mínima tóxica.

DE: Duración eficaz.

PL: Periodo de latencia, es el tiempo que tarda desde que se administra el fármaco hasta que se consigue el efecto terapéutico.

Parámetro farmacocinético:

En el periodo de absorción es el concepto de biodisponibilidad, que es la cantidad y forma en que llega el fármaco a la circulación sistémica, es decir, la cantidad de fármaco disponible para acceder a los tejidos y producir su efecto biológico.

De estos conceptos sacamos en claro que cuanto más irrigada esté la zona mayor será la absorción, y más rápida.

Distribución

El campo de la distribución afecta tanto al compartimento como a todo lo que acontece al fármaco en la sangre (unión a proteínas plasmáticas: parámetro de biodisponibilidad).

La localización de un fármaco en el organismo atiende a los modelos de compartimentalización:

-  **M. compartimental:** Como pasa en la mayoría de los fármacos El fármaco se distribuye por todo el organismo.
-  **M. Bicompartimental:** En algunos fármacos, que tiene mayor apetencia por determinados órganos, el fármaco tiende a irse a los órganos más irrigados: corazón, hígado, riñón,...
-  **M. Tricompartimentales o multicompartimentales:** El fármaco se distribuye a los tejidos más liposolubles.

- a) **Compartimento intracelular:** dentro de la célula.
- b) **Compartimento extracelular:** fuera de la célula, líquido intersticial, plasma sanguíneo, espacio transcelular,...
- c) **Compartimento del hueso:** Pequeña acumulación.



Formas de encontrar el fármaco en el plasma:

a. **Disuelto:** fracción libre e ionizada, es que se une a los receptores de las células.

b. **Unido a proteínas plasmáticas:** Albúmina y otras (lipoproteínas y γ -glucoproteínas).

i. La albúmina tiene apetencia por los ácidos débiles

ii. Las lipoproteínas tienen afinidad por las bases débiles

c. **Unido a hematíes (glóbulos rojos).**

En la mayoría de los fármacos los mecanismos que favorecen la salida desde la sangre a los tejidos son a favor de gradientes (transporte pasivo) o también por filtración.



La velocidad de salida dependerá de:



Naturaleza y tamaño del fármaco.



Unión a proteínas plasmáticas (?unión?salida?).



Las características del capilar vascular.



Liposolubilidad-hidrosolubilidad de la molécula.

BHE: La barrera hematoencefálica ofrece una alta resistencia al paso de sustancias debido a sus características anatómicas y su función, impidiendo la distribución de fármacos al SNC.

BFP: La barrera feto-placentaria impide el paso de muchas sustancias tóxicas al feto, que lo van a proteger de la toxicidad de estos.



Metabolismo

Es el conjunto de transformaciones bioquímicas que un fármaco sufre en el organismo, mayoritariamente en su paso por el hígado. Con el metabolismo principalmente lo que se desea es:



Aumentar la polaridad de las moléculas.



Facilitar la excreción.



Inactivar el fármaco.

Los procesos de transformación del fármaco se produce en el hígado a través de un sistema de enzimas, que son las procuradoras de estos procesos, esto sistemas enzimáticos seria:

- Sistema de hidrolización
- Sistemas de conjugación

Una vez producida la metabolización de los fármacos, nos encontramos unos productos menos tóxicos y más fáciles de eliminar del organismo. Estas nuevas sustancias se llamarán metabolitos.

Existen otros lugares de matabolización como el tubo digestivo, la sangre, riñones, SNC y SNP (periférico).

El efecto más importante a considerar a la hora de metabolizar un fármaco es el efecto del primer paso hepático si la vía seleccionada para administrar el fármaco es la vía oral. Este proceso consiste en que una vez se absorbe el fármaco por el tubo digestivo pasa directamente al hígado donde sufre una primera transformación previa a la distribución del fármaco a nivel sistémico.

■ **Eliminación**

Proceso para la excreción del fármaco del organismo. Este proceso será en varios lugares del organismo, aunque mayoritariamente se produce a nivel renal.

Vía de excreción:

- **Vía Biliar:** Aquellos fármacos eliminados a través de la bilis. Las sustancias excretadas por la bilis son sustancias de alto peso molecular, polares. El principal problema de esta vía es la retrocirculación digestiva, la bilis tiende a absorberse en el intestino, pasando de nuevo el fármaco hacia el torrente circulatorio.
- **Vía de excreción pulmonar:** Se excretan fundamentalmente los fármacos de naturaleza volátil como por ejemplo ventolín.
- **Vía de excreción salival:** vía muy limitada, moléculas de naturaleza polar, hidrosolubles, y tienen muchas probabilidades de volver a la sangre.
- **Vía renal:** es la vía más importante, a través de ella se van a eliminar la gran mayoría de fármacos del organismo, tanto por filtración como por excreción tubular, a veces se potencia esta vía, mediante la diuresis forzada para potenciar la eliminación de algún producto a que puede ser letal en el torrente circulatorio.

1.3. Farmacodinámica

■ Mecanismo de acción y función farmacológica

En el organismo existen unos receptores a modo de estructuras macromoleculares que están en cualquier célula.

Encontrándose la mayoría de estos receptores farmacológicos están en la membrana celular, aunque también se pueden encontrar receptores disueltos en el plasma, en el núcleo, en el ADN, etc.

Entre estos receptores tenemos:

■ Canales iónicos: Proteínas de las membranas.

- Canales de calcio, sodio, potasio, cloro (voltajes dependientes)
- **Moléculas membranales:**
 - **Transportadoras:** bomba de Na⁺-K⁺
 - **Encimas:** Son derivados proteicos
 - Genes.
 - Otros **receptores farmacológicos** propiamente dichos, acoplados a proteínas G

Características farmacodinámicas que define la unión fármaco-receptor:

- **Afinidad:** es la aptitud que tiene el fármaco para unirse a su receptor, o bien fuerza con la que se une al receptor.
- **Especificidad:** grado de selectividad que un fármaco tiene por un determinado receptor, o bien, la capacidad del fármaco de unirse al receptor a baja concentración. La interacción Fármaco-receptor se estudia en farmacodinámica a través de gráficas.
- **Actividad intrínseca** ?:

Es la capacidad de activar al receptor una vez unido a este. Esta evalúa la respuesta farmacológica de un fármaco por un determinado receptor.

Sus valores numéricos oscilan entre (0 y 1) = ? ?

- Fármacos con una A.I. ?
=1 efecto agonistas puros
- Fármacos con una A.I. ?
=0 efecto antagonistas/bolqueantes
- Fármacos con una A.I. ? =)0 y 1(efecto agonistas parciales)

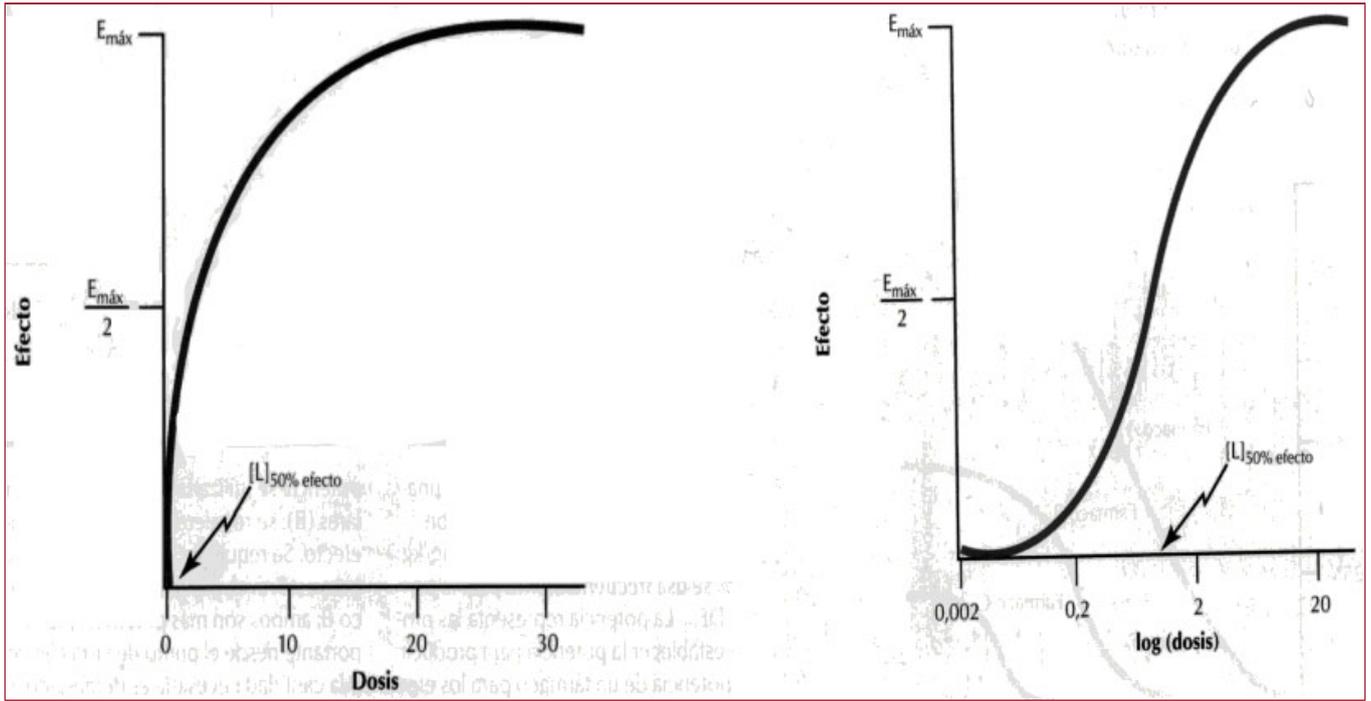
La A.I. = E.F. (Eficacia farmacológica)

El efecto antagonista, o bloqueador se puede producir de distintas formas:

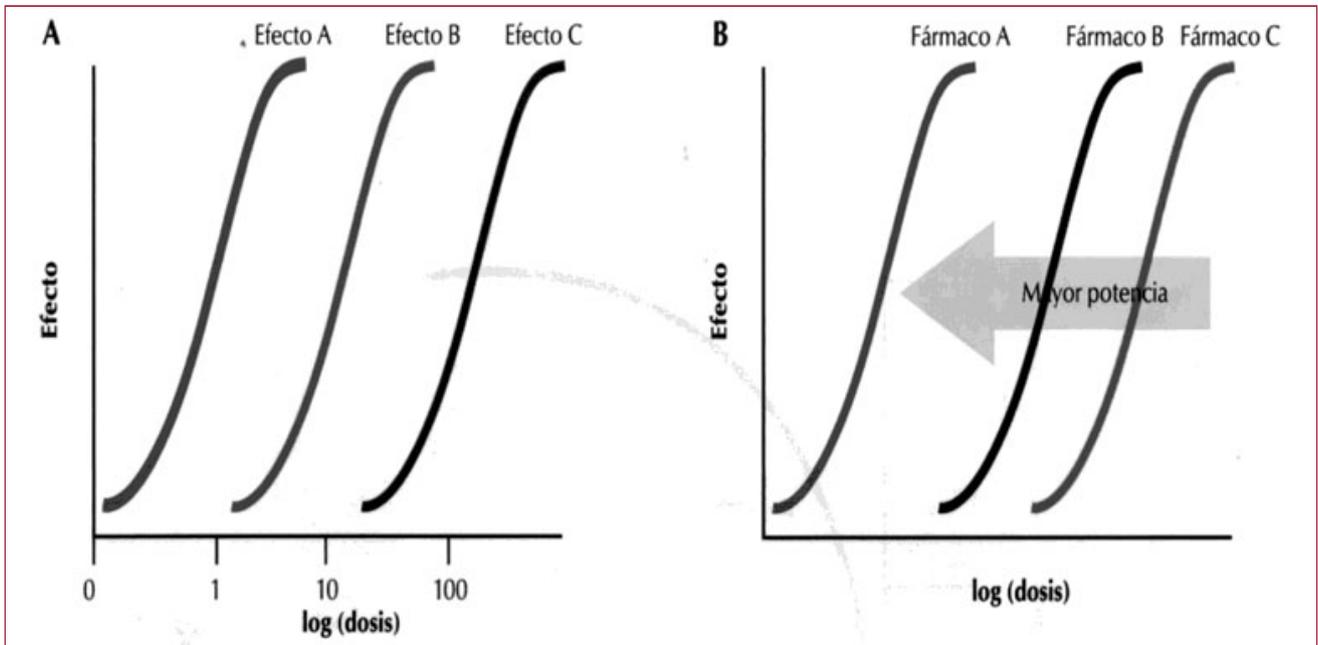
- **Antagonismos farmacológicos:**
 - Antagonista farmacodinámica: efecto conseguido en la unión fármaco-receptor.
 - Antagonista farmacocinético: efecto conseguido en el paso del fármaco por el organismo.
 - Antagonista fisiológico: bloqueo que se consigue con una acción determinada, disminuir sedación, etc.
 - Antagonista químico: efecto logrado por las características químicas de los fármacos, por su Ph, etc.
 - Antagonismo: efecto de A + efecto de B = efecto 0 ($1 + 1 = 0$)
 - Sinergismo: efecto de A + efecto de B = 2 ($1 + 1 = 2$)
 - Sinergismo de potenciación: efecto de A + efecto de B = 5 ($1 + 1 = 5$)

■ **Curva dosis – respuesta**

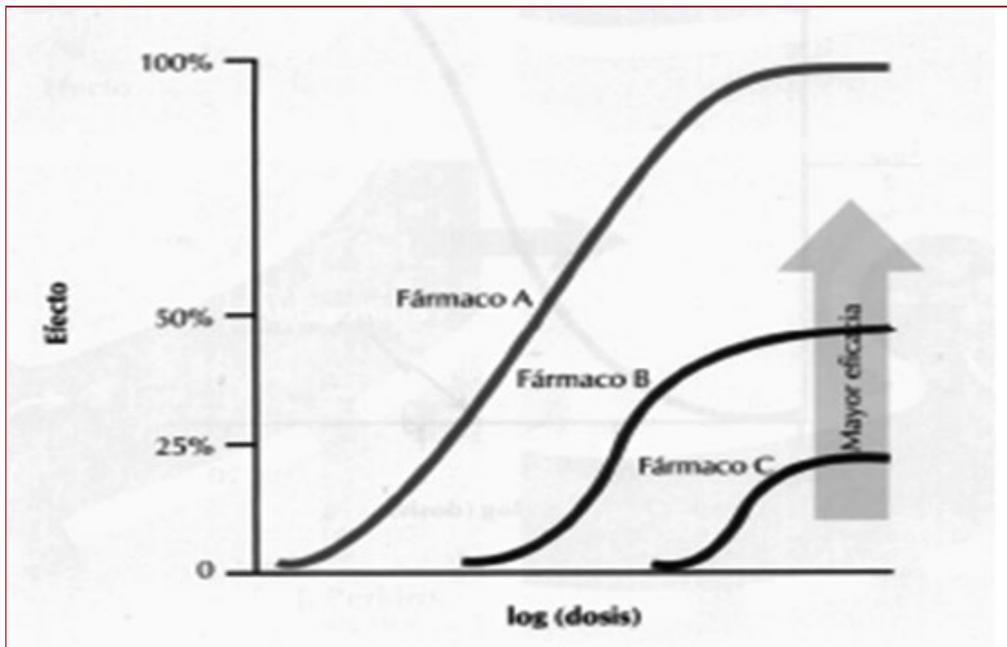
Representación cuantitativa: expresa el efecto biológico en función de la concentración de un fármaco.



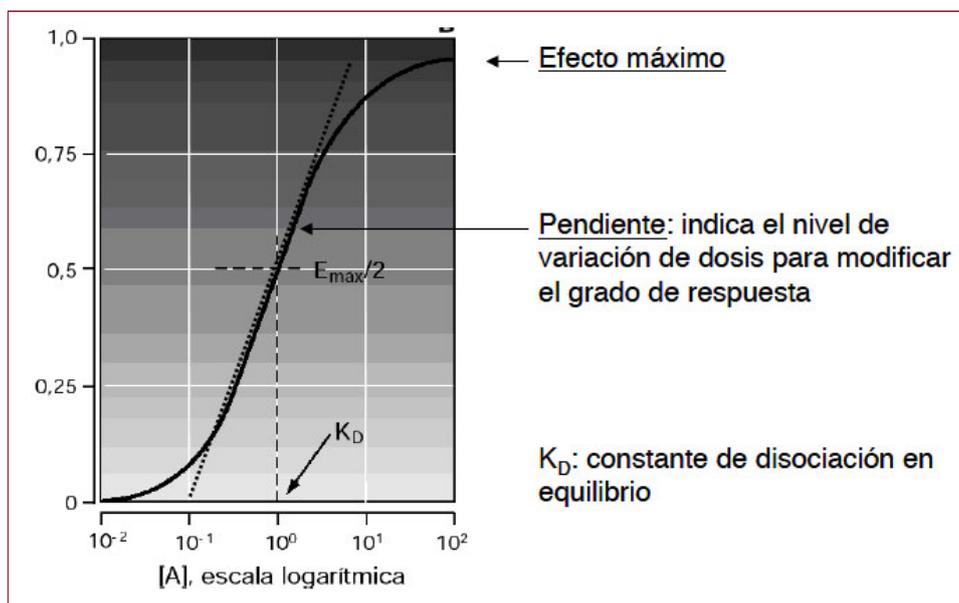
Potencia



Eficacia



Curva dosis respuesta



Imágenes: *interacción fármaco-receptor: la curva dosis respuesta.* Carlos F. Sánchez Ferrer

La monitorización farmacológica es de forma genérica el conjunto de acciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, con proyección clínica, necesarias para alcanzar en los pacientes de forma individualizada, una respuesta farmacoterapéutica eficaz y segura.

La monitorización de fármacos tiene como finalidad individualizar el tratamiento farmacológico adaptándolo a la necesidad de cada paciente, para ello se pueden utilizar criterios clínicos (aumentando la dosis hasta conseguir eficacia deseada o aparecer toxicidad), monitorizando parámetros vitales (tensión arterial, etc.) o parámetros bioquímicos como la glucemia en pacientes diabéticos. Cuando no es fácil medir ni la respuesta terapéutica ni el efecto farmacológico, se puede recurrir a la determinación de la concentración plasmática para monitorizar el tratamiento.

El efecto de un fármaco depende de la concentración del mismo en su lugar de acción. Como no es posible medir esta concentración se utiliza la determinación de la concentración de fármaco en sangre, que, en estado de equilibrio, es proporcional a la que existe en el lugar de acción. El efecto farmacológico depende de la concentración que alcanza el fármaco en su lugar de acción y ésta a su vez guarda mejor relación con las concentraciones plasmáticas que con la dosis del mismo, por la variabilidad en las características farmacocinéticas. La monitorización de los niveles plasmáticos de fármacos se hace en casos en que hay una relación probada entre el efecto farmacológico y el rango terapéutico (intervalo de niveles en plasma).

Características de los fármacos cuyo uso se puede monitorizar mediante concentraciones en plasma

La monitorización de los niveles plasmáticos no está indicada para todos los fármacos. Solamente se puede aplicar a aquéllos de difícil manejo que cumplen los siguientes requisitos:

- Amplia variabilidad interindividual, por lo que es impredecible la relación entre la dosis y la concentración plasmática o el efecto terapéutico. Los pacientes presentan múltiples características farmacocinéticas difíciles de predecir, que hacen que la dosis necesaria para conseguir un efecto terapéutico sea muy diferente de unos sujetos a otros. La presencia de una enfermedad asociada es una de las principales indicaciones para medir los niveles plasmáticos, debido a las múltiples alteraciones farmacocinéticas que pueden aparecer.
- Buena correlación entre las concentraciones plasmáticas y el efecto terapéutico o tóxico.
- Estrecho rango terapéutico. Cuando existen pocas diferencias entre las dosis terapéuticas y las dosis tóxicas.
- Dificultad para reconocer los efectos beneficiosos o tóxicos.

Los fármacos que cumplen la mayoría de estos requisitos y sus rangos terapéuticos están recogidos en la tabla 26.1. Para el resto de los fármacos no se han demostrado de forma concluyente que cumplan el criterio más importante, es decir, que exista una buena correlación entre concentraciones plasmáticas y los efectos tóxicos o terapéuticos. No obstante, en ciertas situaciones puede ser útil su monitorización.

Indicaciones de la determinación de niveles plasmáticos de los fármacos

La monitorización de niveles plasmáticos de fármacos no se debe realizar sistemáticamente en todos los pacientes que estén recibiendo los fármacos que se han visto anteriormente, sino solamente en aquellas situaciones en las que el nivel de fármaco va a contribuir a un mejor cuidado del paciente. No está justificada la determinación rutinaria de concentraciones plasmáticas sin un propósito definido. Existen tres motivos principales para medir la concentración plasmática de un fármaco:

a. Para individualizar la dosis, en los siguientes casos:

- Al inicio del tratamiento o cambio de dosis, especialmente ante la falta de respuesta o necesidad de asegurar una rápida eficacia del tratamiento.

- Cuando aparezcan factores fisiopatológicos que producen amplia variabilidad farmacocinética, como insuficiencia renal, hepática o cardíaca, embarazo, enfermedades tiroideas, malnutrición, malabsorción.
- Cuando se añade un nuevo fármaco que puede producir interacciones medicamentosas.

b. Sospecha de toxicidad. Ante la sospecha de toxicidad, el hallazgo de una concentración plasmática por encima del rango terapéutico reforzará el diagnóstico.

c. Control del cumplimiento terapéutico.

Crterios a tener en cuenta para realizar la determinación de niveles séricos de fármacos

En los fármacos de semivida corta existen fluctuaciones muy importantes de las concentraciones plasmáticas durante los intervalos de administración. Por otro lado, hay fármacos que tardan en alcanzar el equilibrio entre niveles séricos y tisulares con los que se aconseja esperar cierto tiempo para realizar la monitorización.

- El nivel en plasma tiene que ser estable: Esto se logra cuando el paciente ha tomado la misma dosis durante más de cinco veces la semivida de eliminación del fármaco y ha alcanzado el equilibrio estacionario.
- La extracción de la muestra debe efectuarse en el momento del día y del intervalo de administración en el que menor concentración se espera, que suele ser antes de la primera dosis de la mañana.

Fármacos incluidos habitualmente en programas monitorización

- Aminoglucósidos: Gentamicina, Amikacina y Tobramicina.
Psicofármacos: Litio, Antidepresivos tricíclicos.
- Antiepilépticos: Fenobarbital, Valproato, Carbamazepina, Fenitoína.



Cardioactivos: Digoxina, Lidocaína, Flecainida y Amiodarona.
Inmunosupresores: Ciclosporina, Tacrolimus, Micofenolato y Sirolimus.



Otros: Teofilina, Metotrexato, Benzodiazepinas, Vancomicina, Ácido acetil salicílico.

Factores que modifican la respuesta del organismo frente a los medicamentos

Existen numerosos factores capaces de modificar las respuestas de los medicamentos y que debemos tener en cuenta al emplearlos; estos factores son:



Particularidades inherentes a cada sujeto. Son muchos los factores que intervienen en la determinación de los factores biológicos como consecuencia de la interacción de un agente químico con un organismo viviente.



La edad. Con frecuencia, los niños y los ancianos son hipersensibles a los fármacos. El lactante de muy corta edad es más vulnerable a los efectos de los fármacos por la inmadurez de sus mecanismos enzimáticos de biotransformación, por inmadurez de los riñones para la excreción de los fármacos y por el desarrollo incompleto de la barrera hematoencefálica; además son sensibles a los efectos farmacológicos por las diferencias en tamaño y peso corporal. En el anciano se observa un deterioro normal de la integridad de los diversos órganos y sistemas involucrados en la absorción y eliminación de los medicamentos, es por esto que las reacciones adversas que pueden presentarse a los medicamentos son más frecuentes entre ellos, estando el mayor por ciento entre 70 u 80 años.



El sexo. Las respuestas a las drogas no se comportan de igual forma en el hombre que en la mujer, a causa de que la constitución anatómica la mujer presenta mayor proporción de tejido adiposo que el hombre, lo cual retarda el proceso de oxidación de las drogas. Por ejemplo, la morfina produce en la fase de excitación mayor respuesta en la mujer. Es indispensable considerar en la mujer los cambios fisiológicos durante la menstruación, la gestación y la lactancia.



El peso y la superficie corporal. Una cantidad dada de un fármaco ha de ser más eficaz en los individuos ligeros que en los corpulentos y, en general, para producir efectos de intensidades equivalentes, se requiere menor cantidad de fármacos para un sujeto pequeño que para uno grande.

- 
La raza o los grupos étnicos. Algunos factores hereditarios son frecuentes en ciertos grupos étnicos, lo cual motiva que algunos individuos de determinadas razas sean más sensibles que los otros, a los efectos de ciertas drogas, por ejemplo la primaquina, medicamento antipalúdico, es capaz de producir anemia por hemólisis en algunos individuos de raza negra, debido a que genéticamente tienen una diferencia en la enzima glucosa-6 de hidrogenasa, esencial para mantener la integridad de la membrana del eritrocito.
- 
Los factores psicológicos. El estado psicológico y emocional de un individuo puede influir en el efecto de la droga que se le administre. Ej.: La acción de un placebo (sustancia inerte sin valor farmacológico) está en dependencia de lo que espera el paciente de éste, y se observan modificaciones de la sintomatología subjetiva en el paciente de forma satisfactoria.
- 
Las enfermedades asociadas. La existencia de algún proceso patológico puede modificar la respuesta a los medicamentos, por lo que hay que tener especial cuidado al tratar a pacientes con determinadas enfermedades tales como insuficiencia renal, hepática y otros. El hierro, por ejemplo, en presencia de anaclorhidrina no ejercerá su acción antianémica cuando se administra por vía oral, ya que el hierro, para ser absorbido, necesita la presencia del HCL gástrico.

Variación de la sensibilidad individual frente a los medicamentos

- 
El efecto acumulativo. Se dice que una droga tiene una acción acumulativa cuando su eliminación y/o catabolismo son relativamente lentos y la respuesta completa resulta de la suma de 2 ó más dosis. Por ejemplo, el digital en el tratamiento de la fibrilación auricular El saturnismo aparece por el contacto repetido de sales de plomo con la piel y su lenta eliminación; las sales de plomo y otros metales tienen acción acumulativa sobre los tejidos.
- 
La tolerancia. Es la propiedad que posee un organismo de soportar, sin manifestar síntomas de intoxicación, dosis de una sustancia dada, habitualmente nocivas para otros organismos. En general puede decirse que el organismo tolerante produce una respuesta farmacológica más débil para una misma dosis que la que se observa en un organismo normal.

Estas características pueden ser por el empleo constante de la droga (tolerancia adquirida) o ser natural (factor idiosincrático o congénito).

Dentro de la tolerancia adquirida debemos considerar el uso que se hace de los vocablos habituación y toxicomanía delimitando su significación de acuerdo con el VII Informe Técnico del Comité de Expertos en Drogas que Originan Toxicomanía de la OMS, Ginebra.

■ **La habituación.** Es el estado que resulta del consumo repetido de una droga. Las principales características son: el deseo (sin llegar a la necesidad) de continuar consumiéndola, a causa de la sensación de bienestar que ella produce; la poca o ninguna tendencia a aumentar la dosis; cierta dependencia psíquica respecto a los efectos de la droga, sin dependencia física; posibles efectos nocivos, que sólo afectan al sujeto.

■ **La adicción o toxicomanía.** Es la necesidad irresistible de seguir tomando la droga y obtenerla por cualquier medio, con aparición del síndrome de abstinencia y lleva al individuo a una intoxicación periódica o crónica por el consumo repetido de dicha droga ya sea natural o sintética, lo cual conduce a conducta antisocial. Sus características principales son: tendencia a aumentar la dosis, obtenerla por cualquier medio, dependencia psíquica y generalmente física con respecto a los efectos de la droga y efectos nocivos para el sujeto y la sociedad.

Drogas que pueden causar adicción: morfina, cocaína. Muchas veces resulta difícil diferenciar la adicción de la habituación, por lo que la OMS sustituye este término por farmacodependencia.

■ **Síndrome de abstinencia.** Es un conjunto de síntomas y signos, psíquicos, somáticos y viscerales que se desencadenan cuando se suprime el fármaco capaz de haber creado una dependencia física. Medicamentos que pueden provocar síndrome de abstinencia: opio, morfina, anfetaminas y otros.

■ **Taquifilaxia.** Es la administración de dosis sucesivas de una droga y las respuestas son progresivamente menores. O sea, una tolerancia aguda que se manifiesta por la disminución progresiva de la intensidad del efecto farmacológico.

Se diferencia de la tolerancia en que en este caso el efecto puede incrementarse al elevar la dosis del fármaco, en la taquifilaxia, el efecto farmacológico disminuido no se logra superar con el incremento de la dosis.

Por ejemplo, la efedrina sobre la presión arterial, inyecciones intravenosas de una determinada dosis en el perro, al ritmo de una hora producen modificaciones en la presión que van disminuyendo poco a poco y desaparecen en la cuarta inyección; por el contrario, la inyección de adrenalina a dosis repetidas, produce siempre la misma respuesta hipertensiva.

1.4. Eficacia, efectividad y seguridad de los medicamentos

1.4.1. Incompatibilidad

Factores condicionantes de la estabilidad de las MIV

Estabilidad del Medicamento una vez reconstituido

- Amoxicilina-Clavulánico : 1 hora
- Ampicilina : 8 horas
- Aztreonam : 2 horas (Glc)
- Fenitoína : 1 hora (SF)
- Urokinasa : inmediato, no agitar

Factores condicionantes de la estabilidad de las MIV

Incompatibilidades fisico-químicas de los Medicamentos IV

- Precipitación
- Cambio de color
- Formación de gas
- Formación de espuma
- Turbidez
- Nebulización

Incompatibles con PVC (Ej. Viaflex)

- ▣ Ciclosporina (Sandimmun)
- ▣ Factor VIIa (Novoseven)
- ▣ Hemina (Normosang)
- ▣ Nimodipino (Nimotop, Remontal)
- ▣ Nitroglicerina (Solinitrina)
- ▣ Paclitaxel
- ▣ Tacrólimus (Prograf)

- ✓ **Diluir en cristal o viaflex especial**
- ✓ **Añadir 0,02 ml de albúmina**

Incompatibles de los medicamentos con Luz (Proteger de la luz)

- Anfotericina B
- Dantroleno (Dantrolen)
- Factor VIIa (Novoseven)
- Nimodipino (Nimotop, Remontal)
- Nitroprusiato

- **Sistemas opacos**
- **Cubrir la botella si perfusión < 8 h.**

Medicamentos que requieren filtros especiales

- Abciximab (Reopro)
- Anfotericina B liposomal (Ambisome)
- Anfotericina B lipídica (Abelcet)
- Factor VII (Criostat)
- Infliximab (Remicade)

Se colocan entre la llave de pasos y la salida del sistema

Exclusivamente en Glucosa-5%

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Amiodarona• Anfotericina B• Filgrastim• Flecainida• Haloperidol• Isoprenalina• Nitroglicerina | <ul style="list-style-type: none">• Nitroprusiato• Noradrenalina• Pentamidina• Propofol• Ritodrina• Zidovudina |
|---|---|

Exclusivamente en SSF (Cl Na 0,9%)

- Acido clodrónico
- Amoxi-clavulánico
- Antitrombina III
- Clorpromazina
- Desmopresina
- Eritromicinaa
- Fenitoína
- Fenobarbital
- Fluconazol
- Hierro III
- Somatostatina

Métodos de administración parenteral

- Inyección IV directa (< 5 min)
- Infusión IV diluida (30-60 min)
- Infusión IV continua (500-1.000 ml)
- Inyección IM
- Intradérmica
- Subcutánea

1.4.2. Interacciones farmacológicas/medicamentosas

Es la modificación del efecto de un fármaco por la presencia de otro. Puede ser de 2 tipos: beneficiosa y perjudicial.

Las interacciones pueden ser una fuente importante de reacciones adversas, sobre todo en ancianos.

Por ejemplo, pasar de 1-5 medicamentos a 11-15 supone aumentar la incidencia de reacciones

adversas de 4.2% a 24.2%, respectivamente.

Son importantes sobre todo cuando se manejan fármacos de estrecho margen terapéutico como le pasa a algunos fármacos tales como la digoxina.

Por otro lado, existen fármacos capaces de acelerar, o de inhibir, el metabolismo de otros, por lo que esto puede provocar el aumento o la disminución de la concentración terapéutica.

Tipos de interacciones:

- **I. Farmacocinéticas** (a nivel de la disponibilidad de un fármaco):
 - Modificación en la **absorción:** en estas modificaciones tendrán un papel importante el Ph, quelatos, la motilidad intestinal.
 - Modificación en la **distribución:** la distribución como vimos en anteriores temas, estará relacionado la unión a proteínas plasmáticas, por lo que un fármaco usaría los vehículos proteicos y el otro podría quedar libre en el plasma, alcanzando efectos más potentes aunque menos duraderos.
 - Modificación en el **Metabolismo:** el efecto que se produce en este caso es el siguiente, el metabolismo de un fármaco inhibe el del otro por lo que el segundo podría aumentar su concentración.
 - Modificación en la **Eliminación:** esto se suele producir por competición de un fármaco con otro por los transportadores, lo que provocaría saturación de estos y eliminación a velocidades más bajas de las normales.
- **I. Farmacodinámica:**
 - **Antagonismo:** es el efecto de potenciación de un fármaco por la presencia de otro, esto puede ser de las siguientes formas:
 - Antagonismo competitivo: es reversible, el agonista y el antagonista se unen al mismo receptor, por lo que si aumenta el agonista disminuiría el antagonista y viceversa.
 - Antagonismo no competitivo: el antagonista influye en la recepción del agonista cambiando su punto de unión. Es irreversible.
 - Antagonismo funcional: consiste en dos que fármacos que teniendo igual mecanismos de acción y sistemas, el efecto de uno afecta al del otro.
 - Antagonismo químico: aquí no intervienen receptores. Un fármaco se une a otro antes de unirse a un receptor formando un compuesto que se elimina.
 - Ej: Heparina-Protamina.

■ **Sinergismo:** consiste en la potenciación de un fármaco por la presencia de otro, o la potenciación de ambos.

■ Sinergismo de adición: Si juntamos 2 fármacos, el efecto obtenido es el conjunto de los dos.

■ Sinergismo de potenciación: si juntamos 2 fármacos el efecto es mayor que el producido por separado.

■ **I. Farmacéuticas:**

Se refiere a incompatibilidades de carácter físico – químico que presentan en su administración.

1.4.3. Toxicidad

La toxicología estudia el efecto adverso de los químicos (incluyendo las drogas de uso terapéutico) sobre los organismos vivos.

El médico debe evaluar la posibilidad de que los síntomas y signos de un paciente por tóxicos ambientales o por los agentes terapéuticos que se le administra. Muchos efectos adversos de las drogas simulan los síntomas de enfermedades conocidas. Por esto es importante apreciar los principios de toxicología para reconocer y resolver este tipo de problemas.

La evaluación de las relaciones dosis-respuestas de los tóxicos es de crucial importancia para el toxicólogo. Las curvas dosis-respuesta cuánticas son las más usadas en toxicología y permiten determinar experimentalmente el grado de seguridad en el uso de una droga. Una droga es más segura mientras mayor sea el grado de separación entre las dosis que producen un efecto deseable y las dosis que produce un efecto indeseable o tóxico.

Efectos indeseables o secundarios de las drogas

Los efectos colaterales o indeseables de las drogas pueden agruparse en tres tipos de reacciones: Tóxicas, Alérgicas e idiosincráticas.

■ **Reacciones toxicas**

La toxicidad puede ser sistémica (requiere absorción y distribución de la droga) o localizada (simple contacto con piel o mucosas).

Es necesario que el tóxico se acumule en el órgano blanco. El sistema nervioso central es el más involucrado en toxicidad sistémica seguido del sistema circulatorio, sangre y sistema hematopoyético, y vísceras como el hígado, riñones y pulmones y la piel. Los músculos y huesos son menos frecuentemente afectados.

Los efectos tóxicos pueden ser reversibles si el órgano afectado tiene gran capacidad regenerativa como el hígado; y son irreversibles en el SNC sin capacidad regenerativa.

Toxicidad Retardada es observada en drogas que producen efectos tóxicos semanas e incluso años después de haber sido discontinuada. Ejemplo: El efecto carcinogénico de los químicos es observado 20-30 años después de la exposición. La mayoría de los cancerígenos son inactivos (procancerígenos) y son convertidos por el metabolismo en intermediarios reactivos electrón deficientes los que pueden interactuar con centros ricos en electrones (nucleofílicos) del ADN nuclear para producir mutaciones malignas.

Tipos de reacciones tóxicas:

- Toxicidad Farmacológica: Depresión excesiva de los barbitúricos sobre el SNC.
- Efectos Genotóxicos: Tumores provocados por la mostaza nitrogenada.
- Efectos Patológicos: Daño hepático del acetaminofén
- Reacciones Fototóxicas y Fotoalérgicas: Algunas drogas no son tóxicas pero son convertidas en la piel por las radiaciones de luz visible y ultravioleta en productos tóxicos y alérgicos. Las drogas pueden ser aplicadas tópicamente sobre la piel o alcanzan la piel por la circulación sistémica.
 - R. Fotoalérgicas: La luz solar convierte a la droga en un potente alérgeno en la piel, Ejemplo: sulfonamida. Se produce una reacción urticarial aguda pocos minutos después de la exposición al sol y seguidas de lesiones papulares y eczematosas después de 24 horas o más.
 - R. Fototóxicas: No existe un componente alérgico como en el caso anterior. Las tetraciclinas, sulfonamidas, clorpromazina, y ácido nalidixico pueden producir estas reacciones.

Reacciones alérgicas

La mayoría de las drogas son compuestos químicos de bajo peso molecular. Por lo tanto para que una droga y/o su(s) producto(s) o metabolito(s) produzcan una reacción alérgica, ellos deben unirse como haptenos a una proteína endógena para formar un complejo antigénico capaz de desencadenar una respuesta inmune. Estos complejos desencadenan inicialmente la producción de anticuerpos usualmente después de un período de latencia de 2 o 3 semanas. La exposición subsecuente a la droga, aún a dosis subterapéuticas, resulta en una interacción antígeno-anticuerpo inmediata que provoca las manifestaciones típicas de la alergia. La aparición de reacciones alérgicas parece no estar relacionada en una forma evidente con la dosis de la droga.

Tipos de reacciones alérgicas:

a) Tipo I o Anafilácticas: Ocurren inmediatamente después de la exposición al fármaco (reacciones de hipersensibilidad inmediata).

 **Mecanismos:** Son mediadas por anticuerpos IgE los cuales se fijan a la superficie de los mastocitos y basófilos a través de su porción Fc. Cuando el complejo antigénico (droga-proteína) se une a la porción Fab de la IgE, se libera una serie de mediadores tales como la histamina, los leucotrienos y las prostaglandinas, bradikinina las cuales producen una respuesta inflamatoria con vasodilatación, extravasación plasmática, edema, etc.

 **Órganos blancos:** Tracto Gastrointestinal (nauseas, molestias epigástricas con diarrea), Piel (urticaria y dermatitis atópica), Aparato Respiratorio (rinitis y asma)

Sistema Vascular (shock anafiláctico).

b) Tipo II o Citolíticas: Algunas drogas al fijarse íntimamente con células del organismo (eritrocitos, leucocitos, plaquetas etc.) proceso llamado conjugación hapténica

forman componentes antigénicos que inducen la generación de anticuerpos IgG e IgM que son capaces de activar el complemento y producir daño celular a la célula a la que se une el fármaco. Estas reacciones desaparecen después de suspender la administración de la droga.

■ **Órganos blancos:** Células Sanguíneas, Anemia Hemolítica (penicilina, metildopa), Púrpura Trombocitopénica (quinidina), Granulocitopenia (sulfonamida), Lupus Sistémico Eritematoso (procaínamida, hidralazina).

c) Tipo III o de Arthur: Son mediados por los anticuerpos IgG los cuales forman complejos droga-IgG- complemento que se depositan sobre el endotelio vascular para una reacción destructiva inflamatoria llamada Enfermedad del Suero (urticaria, artralgias o artritis, linfadenopatías y fiebre). Dura por 6 a 12 días. Las sulfonamidas, penicilinas, ciertos anticonvulsivantes y yoduros. El síndrome de Stevens-Johnson es una forma más severa de vasculitis inmune e incluye eritema multiforme, artritis, nefritis, anomalías del SNC y miocarditis.

d) Tipo IV o de Hipersensibilidad Tardía: Algunos fármacos y toxinas sensibilizan a linfocitos T y macrófagos, de tal manera que, una re-exposición de estas células inmunes a la droga o toxina desencadena la producción de linfocinas e subsecuente una reacción inflamatoria con el influjo de neutrófilos y macrófagos. Ejemplos típicos son las Dermatitis por Contacto.

Tratamiento a las reacciones alérgicas:

El tratamiento específico depende del cuadro clínico provocado por la droga, pero en general consiste en suspender la administración del medicamento, acelerar su eliminación, y en muchas reacciones graves está indicada la terapia intensiva con esteroides.

■ **Reacciones idiosincráticas**

Son reacciones anormales a los fármacos determinadas genéticamente. Pueden manifestarse como una sensibilidad extrema a bajas dosis del medicamento (anemia hemolítica por primaquina) o insensibilidad extrema a altas dosis (resistencia a la warfarina).

Tratamiento de la intoxicación aguda con drogas

La terapia de soporte, como en otras emergencias médicas, es el aspecto más importante del tratamiento de la intoxicación aguda con drogas. "El viejo adagio " Trate el paciente no el tóxico " permanece como el más básico e importante principio de la toxicología clínica. Estrategias generales del tratamiento.

a) **Detener la absorción de más droga:**

 Emesis: El vómito puede ser producido mecánicamente estimulando la pared posterior de la faringe. También puede usarse apomorfina o jarabe de Ipecacuana (no combinarlos con carbón activado). La emesis está contraindicada en:

- i. La ingestión de venenos corrosivos (destapadores de drenajes),
- ii. Pacientes en coma,
- iii. Intoxicados con estimulantes del SNC (anfetaminas) por el peligro de convulsiones,
- iv. Intoxicados con destilados del petróleo (Keroseno).

 Lavado Gástrico:
Absorción Química: Carbón activado, agua albuminosa.

- Laxantes: Catárticos osmóticos como sulfato de magnesio, sulfato de sodio y sorbitol.

b) Acelerar la biodegradación o la excreción de la droga:

- Acelerar o inhibir el metabolismo hepático dependiendo si los metabolitos de la droga son inactivos o a más tóxicos. Ej. Etanol (inhibe el metabolismo) para la intoxicación con metanol, N-acetilcisteína (facilita el metabolismo) para la intoxicación con acetaminofen.
- Acelerar la excreción urinaria: Ej. Alcalinización de la orina mediante la ingestión de bicarbonato de sodio acelera dramáticamente la excreción del fenobarbital.
- Diálisis: Su utilidad es limitada en drogas con volúmenes de distribución elevados (bajas concentraciones plasmáticas) y altamente unidas a proteínas plasmáticas.

c) Antagonismo farmacológico, fisiológico o químico de la droga absorbida:

Agentes quelantes (deferroxamina), anticuerpos (fragmentos Fab contra digoxina), antagonistas farmacológicos (naloxona en la intoxicación con opiáceos), antagonistas fisiológicos (atropina para la intoxicación con órganos fosforados).

Variabilidad biológica de las respuestas farmacológicas

La respuesta a las drogas varía de un individuo a otro. Más aún, un solo individuo no responde siempre de igual manera a las drogas. Las variaciones individuales de la respuesta a una droga más importantes son:

- Hiperreactividad: Cuando la droga produce una respuesta a dosis mucho más bajas que las dosis terapéuticas usualmente administradas. Hay dos variantes:
 - Hipersensibilidad: Se refiere a reacciones alérgicas a las drogas.
 - Supersensibilidad: Se refiere a una hiperreactividad ocurrida después de desnervación o de tratamiento prolongado con antagonistas.
- Hiporreactividad: Se refiere a individuos resistentes al tratamiento con la droga. Tiene dos variantes

- Tolerancia: Es la hiporreactividad adquirida por el uso prologando de la droga (Semanas, meses).
- Taquifilaxis: Ocurre cuando la tolerancia se produce rápidamente (minutos, horas).

- Idiosincrática: Son efectos inusuales de la droga, que no depende de la dosis, y ocurre en un pequeño número de individuos