

Farmacología

De la molécula al paciente



Neurotransmisión adrenérgica, colinérgica y farmacología clínica



Adriana Sánchez Toranzo, Natalia Vicente

Adriana Sánchez Toranzo, Natalia Vicente y colaboradores

Farmacología

De la molécula al paciente

**Neurotransmisión adrenérgica,
colinérgica y farmacología clínica**



Editorial Sciens
BUENOS AIRES

Sánchez Toranzo, Adriana

Farmacología: de la molécula al paciente: neurotransmisión adrenérgica, colinérgica y farmacología clínica / Adriana Sánchez Toranzo; Natalia Vicente.

- 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sciens, 2018.

128 p.; 24 x 17 cm.

ISBN 978-987-3973-24-6

1. Medicina. 2. Psicofarmacología. I. Vicente, Natalia II. Título
CDD 615.1

PRIMERA EDICIÓN

JULIO DE 2018

IMPRESO EN ARGENTINA

Queda hecho el depósito
que establece la Ley 11.723

ISBN 978-987-3973-24-6

© 2018, Editorial Sciens S.R.L. ®

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB)

Tel/Fax. (54 11) 2092 1646

www.sciens.com.ar

info@sciens.com.ar

No se permite la reproducción parcial o total, el almacenamiento, el alquiler, la transmisión o la transformación de este libro, en cualquier forma o por cualquier medio, sea electrónico o mecánico, mediante fotocopias, digitalización u otros métodos, sin el permiso previo y escrito del editor. Su infracción está penada por las leyes 11.723 y 25.446.

A mis colegas docentes y a mis alumnos

Índice

| | |
|---|---------------|
| Autores | 10 |
| Prólogo..... | 11 |
| Presentación de la obra | 13 |
| Capítulo 1 - Conceptos generales del sistema nervioso autónomo | 15 |
| Adriana Sánchez Toranzo, Laura Guelman | |
| Neuromodulación | 18 |
| Capítulo 2 - Farmacología de la neurotransmisión colinérgica | 19 |
| Valentina Rodríguez Rohwain, Adriana Sánchez Toranzo | |
| Introducción | 19 |
| Sistema nervioso parasimpático (SNP) | 19 |
| Objetivos | 19 |
| Neurotransmisión colinérgica | 19 |
| 1. Biosíntesis | 19 |
| 2. Almacenamiento | 20 |
| 3. Liberación | 20 |
| Terminación de acción y metabolismo | 20 |
| Clasificación de los receptores colinérgicos | 22 |
| Receptores muscarínicos (M) | 22 |
| Receptores nicotínicos (N) | 22 |
| Acciones farmacológicas de la acetilcolina y colinomiméticos | 24 |
| Fármacos agonistas colinérgicos | 25 |
| 1. Agonistas directos | 25 |
| Clasificación | 25 |
| Farmacocinética | 25 |
| Usos clínicos | 27 |
| Efectos adversos y contraindicaciones | 27 |
| 2. Agonistas indirectos | 27 |
| Clasificación | 28 |
| Acetilcolinesterasa (AChE) | 28 |
| Inhibidores reversibles o no covalentes | 34 |
| Inhibidores irreversibles | 34 |
| Farmacocinética | 35 |
| Interacciones | 35 |

| | |
|---|-----------|
| Efectos adversos | 35 |
| Intoxicación muscarínica | 37 |
| Tratamiento de la intoxicación muscarínica | 37 |
| Antagonistas colinérgicos | 37 |
| Clasificación | 37 |
| Mecanismo de acción | 38 |
| Efectos farmacológicos | 38 |
| Farmacocinética | 41 |
| Usos clínicos | 42 |
| Efectos adversos | 42 |
| Intoxicación por atropina | 42 |
| Ejercicios | 44 |
| Capítulo 3 - Farmacología de la neurotransmisión adrenérgica | 47 |
| Laura Guelman, Adriana Sánchez Toranzo | |
| Objetivos | 47 |
| Introducción | 47 |
| Sistema nervioso simpático (SNS) | 47 |
| Un poco de historia | 47 |
| Neurotransmisión adrenérgica | 48 |
| 1. Biosíntesis | 48 |
| Tirosina hidroxilasa | 48 |
| 2. Almacenamiento | 48 |
| 3. Liberación | 50 |
| Liberación tiramínica | 50 |
| 4. Terminación de acción y metabolismo | 50 |
| Modificación farmacológica de la neurotransmisión | 54 |
| 1. Biosíntesis | 54 |
| 2. Almacenamiento | 54 |
| 3. Liberación | 54 |
| 4. Terminación y metabolismo | 54 |
| Clasificación de los receptores adrenérgicos | 54 |
| ¿Cómo se descubrieron? | 54 |
| Subtipos | 56 |
| Acciones farmacológicas de las catecolaminas y los simpaticomiméticos | 56 |
| Receptores adrenérgicos α | 56 |
| Receptores $\alpha 1$: | 56 |
| Receptores $\alpha 2$: | 56 |
| Receptores adrenérgicos β | 57 |
| Receptores $\beta 1$: | 57 |

| | |
|--|----|
| Receptores β_2 : | 57 |
| Fármacos agonistas adrenérgicos o simpaticomiméticos | 58 |
| Clasificación | 58 |
| 1. Agonistas de acción directa | 58 |
| Adrenalina | 58 |
| Noradrenalina | 59 |
| Dopamina | 59 |
| Usos terapéuticos | 59 |
| 2. Agonistas de acción indirecta | 59 |
| Anfetamina | 61 |
| Derivados de amfetamina | 61 |
| 3. Agonistas de acción mixta | 61 |
| a. Efedrina | 61 |
| Agonistas adrenérgicos no catecolamínicos | 62 |
| 1. Agonistas α | 62 |
| Agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos α_1 | 62 |
| Agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos α_2 | 62 |
| Agonistas β | 64 |
| Agonistas β no selectivos | 64 |
| Agonistas selectivos de los receptores β_1 adrenérgicos | 64 |
| Agonistas selectivos de los receptores β_2 adrenérgicos | 64 |
| Efectos adversos generales | 66 |
| Antagonistas adrenérgicos | 66 |
| Clasificación | 66 |
| 1. Antagonistas α | 66 |
| Antagonistas no selectivos de los receptores α adrenérgicos | 66 |
| Antagonistas selectivos de los receptores α_1 adrenérgicos | 68 |
| Antagonistas selectivos de los receptores α_2 adrenérgicos | 68 |
| 2. Antagonistas β | 69 |
| Clasificación | 69 |
| Antagonistas no selectivos de los receptores β adrenérgicos (primera generación) | 70 |
| Antagonistas selectivos de los receptores β_1 adrenérgicos (segunda generación cardiosselectivos) | 70 |
| Antagonistas no selectivos de los receptores adrenérgicos con acciones cardiovasculares adicionales (tercera generación) | 70 |
| Antagonistas selectivos de los receptores β_1 adrenérgicos con acciones cardiovasculares adicionales (tercera generación) | 72 |
| Antagonistas selectivos de los receptores β_2 adrenérgicos | 72 |
| Efectos adversos generales | 73 |
| Interacciones | 73 |
| Usos terapéuticos | 73 |
| Ejercicios | 74 |

| | |
|--|-----------|
| Capítulo 4 - Farmacología clínica | 75 |
| Natalia Vicente | |
| Introducción | 75 |
| Objetivos | 75 |
| Objetivo general | 75 |
| Objetivos particulares | 75 |
| Introducción | 76 |
| Hechos históricos relevantes | 76 |
| Definición | 77 |
| Autoridades reguladoras nacionales de medicamentos | 78 |
| Ensayos clínicos | 79 |
| Características | 79 |
| Comité de ética independiente | 80 |
| Sujetos experimentales | 82 |
| Poblaciones especiales | 82 |
| Fármacos que alteran la fertilidad | 82 |
| Desarrollo de nuevos medicamentos | 82 |
| Fases de estudio de nuevos medicamentos | 84 |
| Farmacología preclínica (Fase 0) | 84 |
| 1. Farmacodinamia | 86 |
| 2. Farmacocinética | 86 |
| 3. Toxicología | 86 |
| Farmacología clínica | 89 |
| Fase I | 89 |
| Fase II | 90 |
| IIa: temprana o inicial | 90 |
| IIb: Tardía o final | 90 |
| Fase III | 90 |
| Fase IV (Farmacovigilancia) | 91 |
| Toxicidad embrionaria/fetal | 93 |
| Categorías de riesgo fetal de la FDA | 93 |
| Nueva clasificación de la FDA | 93 |
| Efecto placebo | 93 |
| Efectos o reacciones adversas | 95 |
| Definición | 5 |
| Tipos de eventos adversos | 95 |
| Efectos secundarios | 95 |
| Efectos colaterales | 95 |
| Intoxicación | 97 |
| Efecto nocebo | 97 |

| | |
|---|------------|
| Teratogenicidad | 97 |
| Carcinogenicidad | 97 |
| Idiosincrasia | 97 |
| Efectos por mecanismo inmunológico | 97 |
| Síndrome de supresión | 97 |
| Clasificación alfabética del tipo efectos o reacciones adversas | 98 |
| Frecuencia de aparición de los eventos adversos | 98 |
| Clasificación según gravedad | 99 |
| Serios | 99 |
| No serios | 99 |
| Relación causal | 99 |
| Ejercicios | 101 |
| Capítulo 5 - Medicamentos biológicos | 105 |
| Claudia Carino, Adriana Sánchez Toranzo | |
| Introducción | 105 |
| Objetivos | 105 |
| Sinonimias | 105 |
| Definiciones | 106 |
| Medicamento biológico | 106 |
| Listados de medicamentos considerados por la OMS productos biológicos (EMA y OMS) | 107 |
| Clasificación | 107 |
| I. Proteínas o citoquinas recombinantes | 107 |
| II. Anticuerpos policlonales - monoclonales | 108 |
| III. Proteínas de fusión | 109 |
| Causas del resurgimiento de los biofármacos como estrategia alternativa | 109 |
| Descubrimiento del genoma y avance en la biología molecular | 109 |
| Diferencias entre medicamentos de síntesis y medicamentos biológicos | 110 |
| Importancia del proceso de elaboración y costo de producción los medicamentos biológicos | 110 |
| Importancia en el monitoreo durante todo el proceso de elaboración | 111 |
| Tecnología implementada | 111 |
| Toxicología de los medicamentos biológicos | 112 |
| Ensayos clínicos con medicamentos biológicos | 112 |
| Seguridad de medicamentos biológicos | 112 |
| Monitorización terapéutica | 113 |
| Proteínas y polipéptidos | 113 |
| Propiedades de proteínas y polipéptidos | 113 |
| Primera generación | 115 |
| Segunda generación | 115 |
| Problemas relacionados en la elaboración de proteínas recombinantes | 115 |

| | |
|--|-----|
| *Elección del sistema de expresión | 115 |
| Metodología de ADN recombinante | 116 |
| Ventajas | 116 |
| Proteínas modificadas mediante ingeniería genética | 116 |
| Proteínas de fusión | 117 |
| Anticuerpos monoclonales (AcMc) | 117 |
| Propiedades de los anticuerpos monoclonales | 117 |
| Estructura | 118 |
| Anticuerpos monoclonales de primera generación | 118 |
| Anticuerpos monoclonales de segunda generación | 118 |
| Farmacocinética de los anticuerpos | 121 |
| Interacciones | 121 |
| Farmacocinética de péptidos | 122 |
| Inmunogenecidad | 122 |
| Factores que afectan la inmunogenicidad | 122 |
| Biosimilaridad - intercambiabilidad | 123 |
| Biosimilaridad según la <i>European Medicines Agency</i> (EMA) | 123 |
| Ejercicios | 125 |

Autores

Adriana Sánchez Toranzo

Doctora en Medicina. JTP y Docente Adscripta, Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Médica Psiquiatra.

Natalia Vicente

Ayudante de Primera, Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Médica Clínica.

Especialización en Farmacología, Segunda Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Coautores

Claudia Carino

JTP. Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Jefa de Servicio de Efectos Adversos y Toxicología. Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (ANMAT).

Laura Guelman

Doctora de la UBA, JTP, Docente autorizada, Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Investigadora independiente, CEFyBO, UBA-CONICET.

Valentina Rodríguez Rohwain

Ayudante de Primera, Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Residente de Cardiología - Clínica Bazterrica.

Paula Triay

Ayudante de Primera, Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Médica Residente de Anestesiología - Hospital Zonal de Agudos Ricardo Gutierrez, La Plata. Buenos Aires.

Médica de Unidad Trasplante de Médula Osea, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires.

Prólogo

La misión de cualquier docente es lograr que quien desea aprender pueda, por fin, poner en práctica concreta los nuevos conocimientos. Es ese momento único donde surge, entre el alumno y quien enseña, la comunión de los sentimientos de satisfacción al objetivar la tarea cumplida.

El docente enseña y aprende, el alumno aprende y enseña, de esto se trata esta fantástica hazaña.

En el transcurrir de tantos años busco con afán ese momento. Miles de alumnos y futuros docentes me desafiaron a buscar diferentes alternativas, fuera de las convencionales, para poder lograrlo. La tarea implica horas y horas dedicadas a diseñar las formas más creativas posibles para transmitir conocimientos. De esta manera se forman primero alumnos que luego, muchos de ellos, eligen ser docentes y se suman a nuestros equipos de trabajo de la Primera Cátedra de Farmacología (UBA).

El abordaje de la comprensión de la neurotransmisión autonómica y de la farmacología clínica es uno de los tópicos de la farmacología en el que se basan, no solo la acción de fármacos específicos de una prescripción, sino también en la comprensión del por qué los pacientes manifiestan síntomas que nada tienen que ver con los objetivos terapéuticos buscados; por lo tanto, quienes no logran incorporar los conocimientos desarrollados en este libro es imposible que puedan prescribir un fármaco de manera responsable.

Este libro lleva incorporado los conceptos actualizados de los temas y el bagaje de herramientas destinadas a facilitar el aprendizaje, como también la inmensa satisfacción de compartir el trabajo, con las Dras. Natalia Vicente y Valentina Rodríguez Rohwain quienes me acompañan desde alumnas y al día de hoy jerarquizan la enseñanza como docentes.

Sin más, me queda agradecer a mis compañeras de años las Dras. Laura Guelman y Claudia Carino con quienes podemos sentir, una vez más, la satisfacción de la tarea ampliamente cumplida.

Adriana Sánchez Toranzo

Presentación de la obra

Capítulo 1

Conceptos generales del sistema nervioso autónomo

Esta introducción permite un repaso de la anatomía y fisiología del sistema nervioso autónomo (SNA) y sus componentes. Las diferencias entre el sistema nervioso parasimpático (SNP), sistema nervioso simpático (SNS), los neurotransmisores que los regulan y las funciones específicas de cada uno de ellos.

Capítulo 2

Farmacología de la neurotransmisión colinérgica

En este capítulo se desarrolla la farmacología del sistema colinérgico: las etapas de la neurotransmisión colinérgica, la clasificación y características de los receptores muscarínicos y nicotínicos. Se analizan las acciones farmacológicas de la acetilcolina, de los fármacos que modifican los procesos de la neurotransmisión, las drogas colinomiméticas o agonistas colinérgicos y los antagonistas; analizando los mecanismos de acción, efectos farmacológicos, farmacocinética e indicaciones.

Capítulo 3

Farmacología de la neurotransmisión adrenérgica

En este capítulo se desarrolla la farmacología del sistema nervioso simpático: las etapas de la neurotransmisión adrenérgica; la clasificación, subtipos y características especiales de los receptores α y β , como así las acciones farmacológicas de las catecolaminas en los distintos órganos.

A partir del conocimiento de la fisiología del SNS se analizan las modificaciones a través de fármacos en la neurotransmisión, las drogas agonistas o simpaticomiméticas y antagonistas adrenérgicos, sus características e indicaciones.

Capítulo 4

Farmacología clínica

En este capítulo se aborda el concepto de la farmacología clínica. Se describen las características de un ensayo clínico y las fases establecidas para el desarrollo de los nuevos medicamentos. Se aborda el tema de la toxicidad embrionaria y fetal con la descripción de las categorías de riesgo fetal establecidas por la *Food Drug Administration* (FDA) y determinadas por los entes regulatorios nacionales. Se definen las diferencias entre los distintos tipos de reacciones adversas, la frecuencia de aparición y la clasificación de acuerdo con la gravedad que puede ocasionar una prescripción farmacológica.

Capítulo 5

Medicamentos biológicos

En este capítulo se aportan los conocimientos básicos que debe tener el profesional sobre el desarrollo, clasificación y diferencias entre los medicamentos de síntesis y los biológicos. La compleja tecnología implementada para su desarrollo incluye variaciones en procesos de elaboración, en las características de los ensayos clínicos, las variables de requisitos de seguridad y cómo se implementa la monitorización terapéutica de estas delicadas y complejas moléculas. Se describen las características de proteínas y polipéptidos y los problemas relacionados con la elaboración fármacos a través de la metodología de ADN recombinante y proteínas de fusión. Se aborda la temática de la farmacología de los anticuerpos monoclonales y los tópicos de inmunogenicidad, biosimilitud e intercambiabilidad de esta línea de modernos fármacos.

Conceptos generales del sistema nervioso autónomo

Adriana Sánchez Toranzo, Laura Guelman

Las eferencias del sistema nervioso central (SNC) se constituyen por medio del sistema nervioso autónomo (SNA) y los nervios motores que inervan el músculo esquelético (sistema somático).

Dentro del SNA, los sistemas parasimpático (SNP) y simpático (SNS) conforman el vínculo involuntario entre el SNC y los órganos efectores, como también la interconexión con el sistema nervioso entérico.

La función de este sistema consiste en regular los procesos de contracción y relajación del músculo liso en vasos sanguíneos y vísceras, la secreción exócrina y endócrina, la función cardíaca y el metabolismo energético.

Las vías eferentes del SNA están formadas por dos neuronas, una preganglionar y otra ganglionar, a diferencia del sistema somático que posee solo una.

Las neuronas preganglionares realizan su primera sinapsis en los ganglios periféricos, cuya localización difiere entre ambos sistemas. En el SNP, la neurona posganglionar se localiza en la pared del órgano efector o cercana a la misma. En cambio, en el SNS se ubica en la cadena ganglionar paravertebral. Esta diferencia conduce a una variación en la longitud del axón de cada neurona característica de cada sistema, siendo la

primera neurona larga y la segunda corta en el SNP y viceversa en el SNS. En ambos la primera neurona se localiza en el SNC.

La inervación de la médula de las glándulas suprarrenales constituye la única excepción en cuanto a la vía constituida por dos neuronas dentro del SNA. En esta zona se encuentran las neuronas liberadoras de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) que son neuronas simpáticas equivalentes a las posganglionares.

Los neurotransmisores principales en ambos sistemas son la acetilcolina (ACh) y la noradrenalina (NA). Las primeras neuronas en ambos sistemas son reguladas por ACh; es en la segunda neurona donde se especifica el neurotransmisor para cada sistema. En el SNP continúa siendo la ACh el neurotransmisor que actúa sobre los receptores colinérgicos muscarínicos y nicotínicos de los órganos blanco, mientras que en el SNS es la NA la que actúa sobre receptores adrenérgicos α y β postsinápticos.

En cuanto al sistema nervioso entérico, conformado por las neuronas de los plexos intramurales del tubo digestivo, este es regulado por otros neurotransmisores como la serotonina (5-HT), óxido nítrico (NO), péptido intestinal vasoactivo (VIP), trifosfato de adenosina (ATP), neuropéptido Y

(NPY), ácido γ -aminobutírico (GABA) y dopamina (DA), entre otros y recibe aferencias tanto del SNP como del SNS.

La localización de las primeras neuronas dentro del SNC difiere entre ambos sistemas. En el SNP los cuerpos neuronales preganglionares tienen su ubicación en dos regiones: craneal y sacra.

Las eferencias de la región craneal parten de los núcleos de los pares craneales motor

ocular común (III par), facial (VII par), glosofaríngeo (IX par) y vago (X par), innervando los ojos, glándulas salivales junto con la nasofaringe y las vísceras torácicas y abdominales, respectivamente. Las eferencias sacras parten del asta lateral de la médula espinal e innervan las vísceras pélvicas, órganos sexuales y zona inferior del sistema digestivo.

El SNS se distribuye en la zona dorsal y

FIGURA 1
Eferentes del sistema nervioso periférico

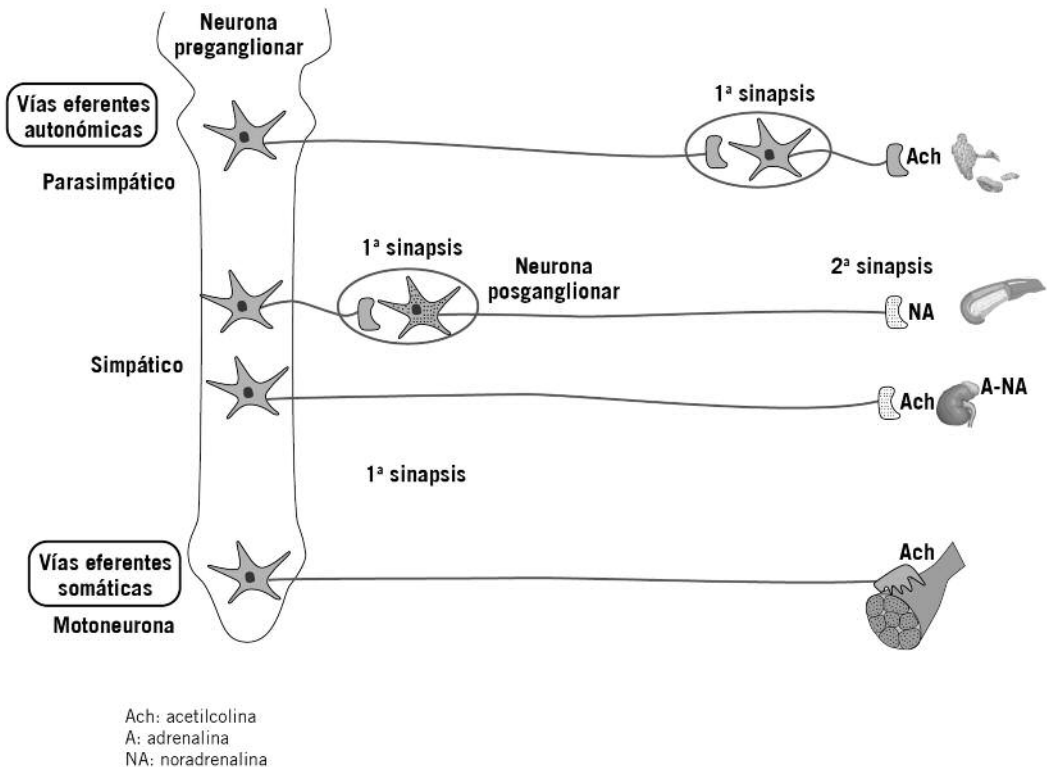
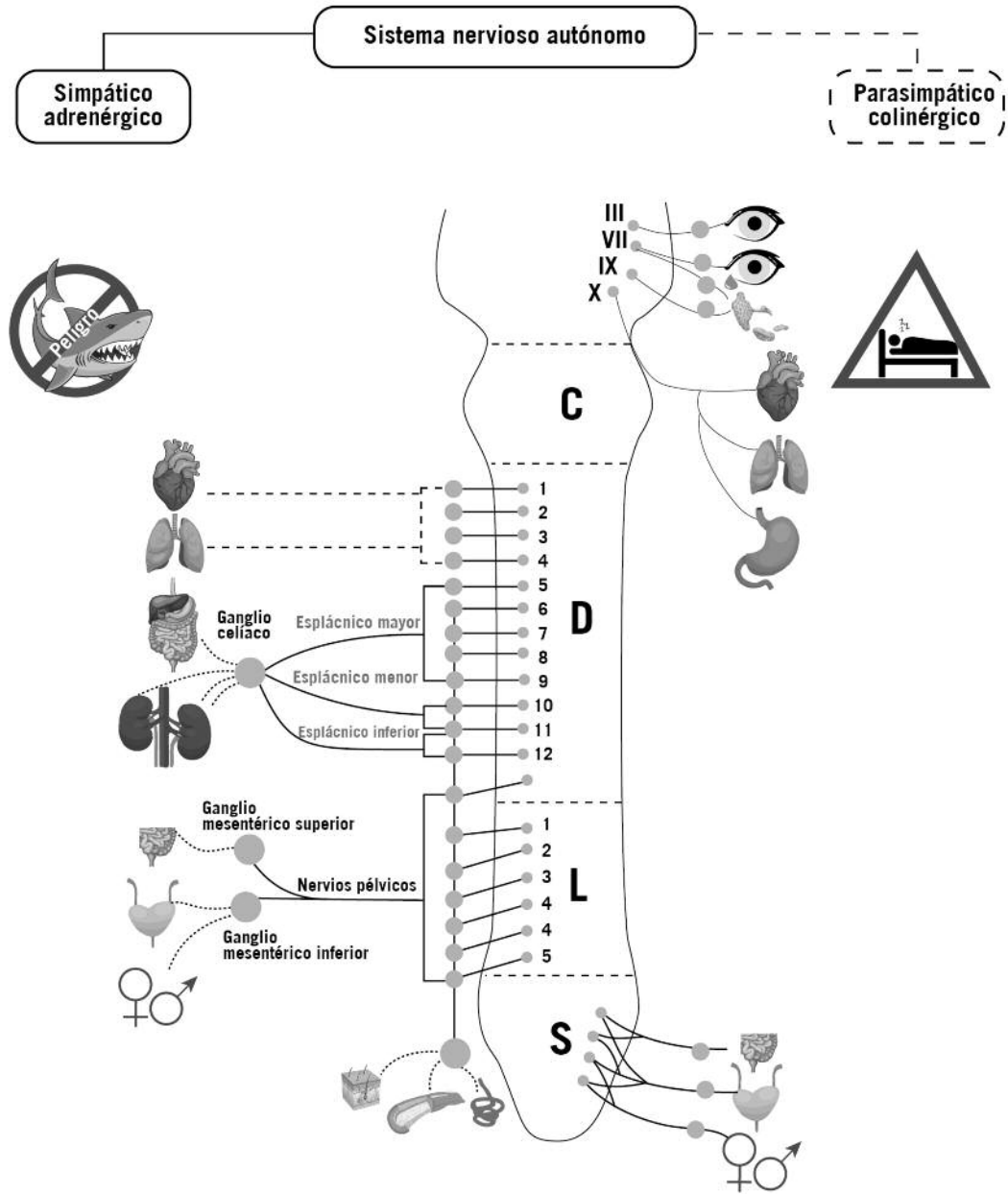


FIGURA 2

Distribución del SNP y SNS



lumbar de la médula, hacen la primera sinapsis en los ganglios paravertebrales y sus axones constituyen los nervios espinales cuyo destino es la innervación de vísceras abdominales y pélvicas.

El SNP se denomina también sistema colinérgico ya que el neurotransmisor comprometido es la Ach y el SNS se denomina adrenérgico dado que está innervado por NA y A, con la excepción de la innervación de las glándulas sudoríparas que son reguladas por Ach.

La función del SNA es poder adaptar el organismo a las necesidades del momento. A grandes rasgos, considerando las situaciones extremas, el SNS regula las funciones necesarias ante las emergencias que condicionan la supervivencia, otorgando la posibilidad de lucha o huida y el SNP regula funciones de reposo y digestión. En varias ocasiones, ambos sistemas ejercen funciones opuestas en los diferentes órganos, pero hay excepciones como, por ejemplo, la funcionalidad de las glándulas salivales.

Neuromodulación

El concepto de neuromodulación se refiere a los mecanismos pre y post sinápticos que afectan la liberación y la acción de los neurotransmisores.

El SNP y SNS comparten las características generales de la neurotransmisión dado que se sintetizan en los terminales presinápticos, se almacenan en vesículas para liberarse, a partir de un estímulo, al compartimiento sináptico donde ejercen la acción en receptores post sinápticos y presinápticos, actuando estos últimos como reguladores de la liberación.

Los receptores presinápticos, en su mayoría acoplados a proteína G, regulan la liberación del neurotransmisor que se genera principalmente por medio de la apertura de los canales de Ca^{++} y el cierre de los de K^{+} . Los autorreceptores son sitios de acción de fármacos que actúan selectivamente como agonistas o antagonistas. El agonismo del neurotransmisor a sus propios autorreceptores presinápticos que inhiben la liberación se denomina retroalimentación autoinhibitoria. A su vez, puede haber regulación de la inhibición entre NA y Ach en diferentes órganos, denominada interacción homotrópica.

La modulación post sináptica se produce por la acción de mediadores químicos que generan variaciones en la sensibilidad de los elementos post sinápticos que se producen también por afección de la conductancia al Ca^{++} y K^{+} .

Farmacología de la neurotransmisión colinérgica

Valentina Rodríguez Rohwain, Paula Triay, Adriana Sánchez Toranzo

Introducción

Sistema nervioso parasimpático (SNP)

El sistema parasimpático o colinérgico, dentro del sistema nervioso autónomo, se origina en los nervios craneales motor ocular común, facial, glosofaríngeo y vago, y en las terminales sacras en la médula espinal. Regulado por la acetilcolina (ACh) en las sinapsis pre y posganglionares que conforman las vías nerviosas, actúa estimulando receptores muscarínicos y nicotínicos para cumplir la función de conservación de energía, el funcionamiento de los órganos en reposo y los procesos de activación de la digestión.

Objetivos

- Estudiar las distintas etapas de la neurotransmisión colinérgica.
- Reconocer los diferentes receptores colinérgicos.
- Entender los mecanismos de acción y acciones farmacológicas de las catecolaminas y los parasimpaticomiméticos.
- Conocer los principales fármacos utilizados para modificarla.

- Comprender los efectos adversos y contraindicaciones a partir de las acciones farmacológicas.

- Resaltar las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas.

- Establecer las indicaciones terapéuticas más importantes de este grupo de fármacos.

Neurotransmisión colinérgica

La neurotransmisión colinérgica se localiza en las sinapsis de las uniones neuromusculares de los músculos estriados, las sinapsis preganglionares de todo el sistema nervioso autónomo, las sinapsis parasimpáticas posganglionares, la inervación simpática de las glándulas sudoríparas y en el sistema nervioso central (SNC). El neurotransmisor involucrado es la acetilcolina (ACh), cuyo ciclo consiste en la serie de eventos que se desarrollan a partir del estímulo sobre las neuronas colinérgicas, a saber:

1. Biosíntesis

La síntesis de la ACh se produce a partir de la unión de **colina** con **acetilcoenzima-A** (acetil-CoA) a través de una enzima específica llamada **colina acetiltransferasa** (CAT).

La principal fuente de colina es la proveniente de la **hidrólisis del neurotransmisor** por parte de la enzima **acetilcolinesterasa** en la terminal nerviosa. La colina es captada por las terminales presinápticas a través de un sistema de alta afinidad (HACU) sodio ATP dependiente, el cual es bloqueado a bajas concentraciones de **hemicolinio-3**.

El acetil-CoA se produce a partir de acetato, piruvato o citrato dentro de las mitocondrias del terminal presináptico y luego difunde al citoplasma donde se produce la reacción de síntesis.

La síntesis del neurotransmisor está en dirección directa con la velocidad de captación de colina por el HACU, considerándose este como **paso limitante**.

2. Almacenamiento

Una vez sintetizada, la ACh es almacenada dentro de las vesículas presinápticas, que al igual que la noradrenalina, se realiza a través del transportador de aminas vesiculares (VMAT2); este transportador puede ser inhibido de manera selectiva por acción del **vesamicol**. Anatómicamente, las vesículas son estructuras con un diámetro de 300-500 nm, dentro de las cuales el neurotransmisor se asocia a vesiculinas y ATP. En las vesículas la ACh se almacena de manera transitoria junto a otros cotransmisores.

3. Liberación

La liberación de ACh se produce con la llegada de un potencial de acción a la terminal nerviosa, luego de lo cual se produce la apertura rápida y transitoria de los canales de Ca^{++} voltaje-dependientes que conlleva al ingreso de Ca^{++} .

Las vesículas y la membrana neuronal del

terminal presináptico se unen a través de un complejo de proteínas (syntaxina, proteína sinaptosómica, sinaptobrevina) que interactúan a través del ATP con proteínas de fusión como la proteína sinaptosómica (SNAP). Finalmente, se disuelve el anclaje de las vesículas permitiendo la fusión con la membrana de la terminal nerviosa, liberando la ACh a la hendidura sináptica mediante un mecanismo de exocitosis. En condiciones basales, existen potenciales espontáneos pequeños cuya magnitud no alcanza el umbral necesario para desencadenar un potencial de acción.

La liberación de ACh se inhibe por toxinas de *clostridium tetáni* que inactivan a las proteínas involucradas en el proceso de exocitosis (SNAP). La batracotoxina es un alcaloide esteroideo liposoluble secretado por ranas del género *Phyllobates* y *Dendrobates* que activa el canal de sodio dependiente de voltaje, favoreciendo la despolarización sináptica ó liberación de ACh.

El proceso de liberación está, a su vez, modulado por la concentración de ACh en la sinapsis que estimula a los receptores presinápticos M2 y M3. En las terminaciones posganglionares, los receptores que inhiben la liberación son de tipo M2 y M4. En este caso, hay que tener en cuenta que los agonistas muscarínicos pueden, entonces, inhibir la liberación, como así los antagonistas estimularla.

Terminación de acción y metabolismo

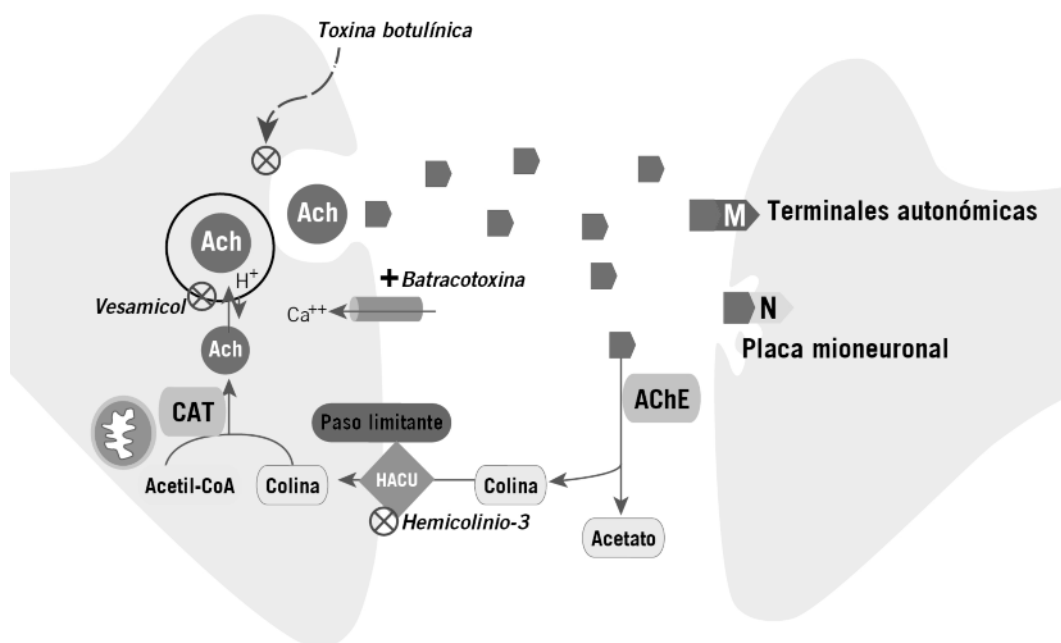
En la hendidura sináptica, la ACh se degrada a acetato y colina mediante la enzima **acetilcolinesterasa (AChE)**. En este paso se retira el neurotransmisor de la sinapsis para evitar que se produzca una difusión lateral activando receptores adyacentes, lo

que ocurriría al permanecer mayor cantidad de tiempo. La colina resultante de este paso de inactivación de la ACh, como se mencionó previamente, reingresa a la terminal sináptica mediante el HACU para ser reutilizada. La AChE es una enzima específica

tetramérica, cuyas subunidades se encuentran unidas por puentes disulfuros. Se concentra a nivel de la membrana post sináptica y en toda la hendidura sináptica de la placa mioneural con mayores concentraciones. Existen otras enzimas capaces de degradar la

FIGURA 1

Neurotransmisión colinérgica y reguladores de la neurotransmisión



ACh: acetilcolina.

CAT: colina acetil transferasa.

HACU: transportador de colina de alta afinidad (*High-affinity choline uptake*).

ACh, como la butirilcolinesterasa (BchE), pseudocolinesterasa o colinesterasa sérica. Esta última se sintetiza en el hígado y es relativamente inespecífica, siendo capaz de hidrolizar otros ésteres, como succinilcolina y procaína.

Clasificación de los receptores colinérgicos

La ACh ejerce su acción a través de dos tipos de receptores, los muscarínicos (mAChR) y los nicotínicos (nAChR). Hay cinco tipos de receptores muscarínicos y dos nicotínicos que difieren en su distribución en el organismo y regulan diferentes funciones.

Receptores muscarínicos (M)

Los cinco subtipos de receptores mAChR se encuentran acoplados a proteína G.

Los **M1**, **M3** y **M5** son receptores asociados a proteína **Gq**, que estimulan la síntesis de inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG) vía fosfolipasa C (PLC), con el consecuente aumento del Ca^{++} citosólico, que produce aumento del tono y la secreción.

Los **M2** y **M4** se encuentran asociados a **Gi/GO**, inhiben a la adenilato-ciclasa, estimulan la apertura de canales de K^+ e inhiben los canales de Ca^{++} activados por voltaje, culminando con la hiperpolarización e inhibición de las membranas excitables.

Los cinco tipos difieren en la localización y regulación de funciones:

- **M1**: predomina regulando la función de los **ganglios autonómicos** y también se encuentran en la corteza cerebral, hipocampo y cuerpo estriado, glándulas salivales y gástricas.

- **M2**: predominan en **miocardio** (nódulo sino-

auricular, nódulo aurículoventricular, aurícula y ventrículo) y también se encuentran en músculo liso y SNC.

- **M3**: predominan en el control del **músculo liso del ojo**, las **glándulas salivales**, **endotelio** y **vejiga**. los receptores M3 se encuentran en las células del endotelio vascular, pese a que no hay una inervación directa colinérgica de los vasos sanguíneos. La estimulación de los M3 endoteliales genera la producción de óxido nítrico (NO), que es un factor de relajación derivado del endotelio; sin embargo, en el músculo liso vascular hay receptores M3 que producen vasoconstricción en caso de ser dañado el endotelio.

- **M4**: presentes en **músculo liso**, **glándulas salivales**, **endotelio**, **pulmón**, **vasos deferentes**, **útero**, **SNC** y **ojo**.

- **M5**: con predominio en **SNC** (sustancia nigra y neuronas dopaminérgicas), **corazón**, **ojo**.

Receptores nicotínicos (N)

Los receptores nicotínicos (nAChR) presentan dos subtipos:

- **N1 o tipo muscular**: se encuentran en la placa mioneuronal (membrana post sináptica) del músculo estriado.

- **N2 o tipo neuronal**: se visualizan en los **ganglios colinérgicos y adrenérgicos**, en las **células cromafines** de la médula adrenal, **SNC** (por ejemplo, en la neurona de Renshaw de la médula espinal que recibe la inervación colateral recurrente de las motoneuronas alfa y en autoreceptores de las terminaciones dopaminérgicas de la vía nigro-estriatal).

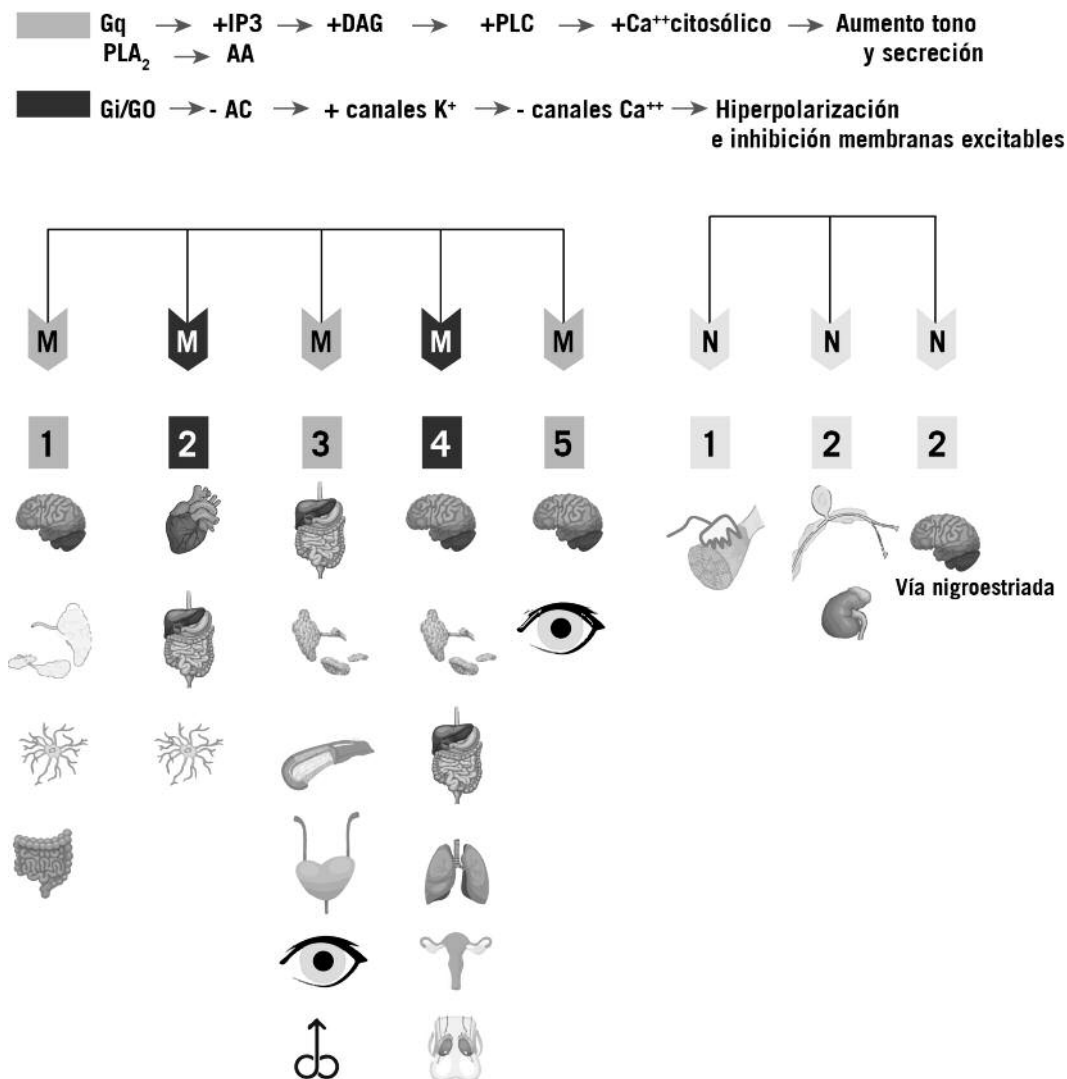
Tanto **N1** como **N2** pertenecen a los

receptores acoplados a canales iónicos y están constituidos por cinco subunidades que se disponen alrededor del **canal** que

permite el paso de cationes como Na^+ , K^+ y Ca^{++} .

FIGURA 2

Tipo y localización de receptores colinérgicos



Gq: Proteína Gq; IP3: inositol-tri-fosfato; DAG: diacilglicerol; Ca^{++} : calcio; PLA2: fosfolipasa A2; AA: ácido araquidónico; Gi/GO: Proteína Gi; AC: adenilciclase.

Acciones farmacológicas de la acetilcolina y colinomiméticos

A partir de la presencia de los receptores

en los diferentes órganos y la acción intrínseca de cada uno de ellos, se pueden deducir fácilmente las acciones farmacológicas, por ejemplo: si en el corazón se localizan

Figura 3

Función de los receptores colinérgicos

| Órgano | Receptor | Acción |
|--|----------|---|
| Aparato cardiovascular - NSA - NAV - Aurícula | M2 | Bradicardia. Disminución de la velocidad de conducción. Disminución de la contractilidad. |
| Aparato digestivo - Peristaltismo y tono - Secreción | M3 | Incremento. Estimulación. |
| Aparato respiratorio - Músculo liso - Glándulas | M3 | Bronco-constricción. Estimulación. |
| Endotelio vascular - Piel y mucosas - Músculo esquelético - Coronarias | M3 M4 | Vasodilatación por liberación óxido nítrico (NO) en endotelio sano. |
| Glándulas salivales | M3 | Secreción. |
| Ojo - Músculo esfínter del iris - Músculo ciliar | M3 M5 | Contracción (miosis). Contracción (acomodación). |
| SNC | M4 M5 N2 | Circuito de recompensa. Regulación liberación de otros neurotransmisores. |
| Vías urinarias - Detrusor - Trígono y esfínter | M3 | Contracción. Micción. Relajación. |
| Tejido eréctil | M3 | Vasodilatación. |
| Placa mioneural | N1 | Fasciculaciones, temblores, calambres, tetanización y parálisis espástica. |

receptores M2 que actúan acoplados a proteína Gi/GO, la cual inhibe la adenilciclase que estimula los canales de K^+ e inhiben los canales de Ca^{++} produciendo hiperpolarización e inhibición de las membranas excitables, el efecto lógico será la bradicardia, disminución de la velocidad de conducción y contractilidad. De esta manera es posible recordar, sin memorizar, los efectos de la Ach y agonistas colinérgicos, como así también deducir las acciones de los antagonistas.

Fármacos agonistas colinérgicos

A los agonistas colinérgicos también se los conoce bajo el nombre de parasimpaticomiméticos ya que ejercen la acción de la ACh. Debido a que no es factible el uso de ACh de manera directa, ya que es rápidamente degradada por la acetilcolinesterasa, los agonistas suplen su función.

El grupo de drogas parasimpaticomiméticas se divide en **agonistas directos e indirectos** según el sitio de acción. Los agonistas directos actúan estimulando directamente los receptores, los indirectos inhiben la enzima acetilcolinesterasa evitando la degradación de la Ach y, por lo tanto, aumentan los niveles disponibles del neurotransmisor en la sinapsis.

1. Agonistas directos

Los agonistas directos muscarínicos producen el mismo efecto que la acetilcolina sobre los receptores M, desencadenando acciones parasimpaticomiméticas en los diferentes órganos. Los fármacos de este grupo presentan modificaciones en su estructura química que los vuelve resistentes a la acción de la AChE.

Clasificación

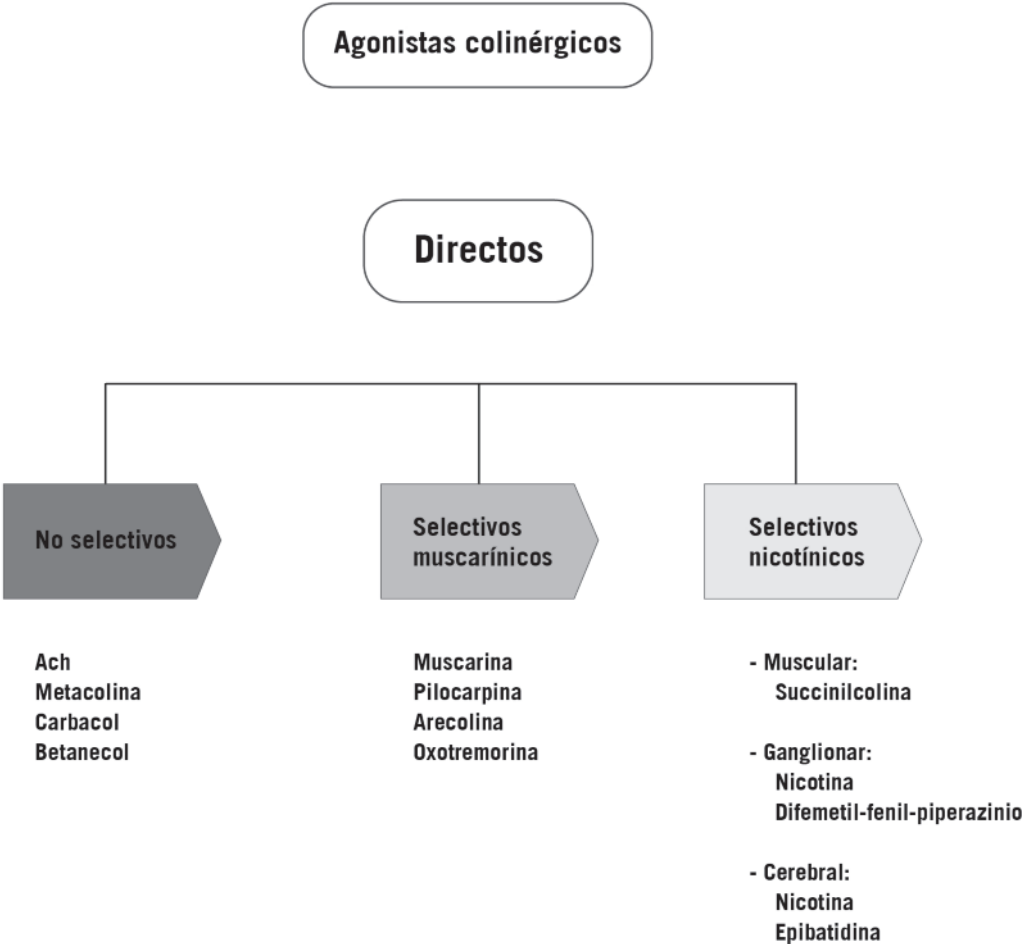
Estos agonistas, según la afinidad por los diferentes receptores, se dividen a su vez en:

- **Agonistas directos no selectivos (M/N):** Ach, carbacol, metacolina, arecolina, aunque estos dos últimos poseen escaso agonismo nicotínico.
- **Agonistas directos selectivos muscarínicos:** muscarina, pilocarpina, betanecol, oxotremorina, cevimelina.
- **Agonistas directos selectivos nicotínicos:** nicotina, succinilcolina, dimetil-fenil-piperazinio, epibatidina. Actúan en músculo, ganglios autonómicos y SNC.

Farmacocinética

- **Absorción:** varía según la droga, por ejemplo la metacolina tiene baja absorción por vía oral (v/o) ya que es hidrolizada en el tubo digestivo. El carbacol y el betanecol poseen una absorción por v/o aceptable.
- **Distribución:** la misma depende de la estructura de la droga, ya que aquellas que son aminas terciarias (pilocarpina, arecolina, oxotremorina) atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) mientras que aquellas cuaternarias (muscarina) no pueden.
- **Metabolización:** está a cargo de la AChE y colinesterasa sérica. El carbacol y el betanecol son resistentes a ambas enzimas, la pilocarpina genera un metabolito conocido como ácido policárpico.
- **Excreción:** principalmente es renal, salvo la pilocarpina que también se elimina por leche materna y vía lagrimal.

FIGURA 4
Clasificación de los agonistas colinérgicos directos



Usos clínicos

Las indicaciones en la clínica del uso de los agonistas colinérgicos directos no son extensas, ya que por el perfil de efectos adversos actualmente son reemplazados por drogas de acción más específicas.

- **Acetilcolina (ACh):** la poca utilización clínica es por vía tópica en oftalmología.

- **Metacolina:** por vía inhalatoria, diluida en solución salina, se la utiliza en la prueba diagnóstica de hiperreactividad bronquial.

- **Carbacol:** uso tópico en oftalmología.

- **Arecolina:** uso veterinario.

- **Betanecol:** actúa de manera más específica en el tubo digestivo y las vías urinarias. Se lo usa para el tratamiento de la retención urinaria. Antes se lo utilizaba como estimulante del peristaltismo, actualmente en desuso.

- **Pilocarpina:** se utiliza para facilitar la deglución en xerostomía y síndrome de Sjögren. El efecto adverso esperable es la sudoración. Se usa por vía tópica en oftalmología para el tratamiento del glaucoma y en test del sudor para el diagnóstico de la fibrosis quística.

- **Cevimelina:** tiene gran afinidad por M3, por lo que tiene acción en la secreción salival y lagrimal. Tiene una acción más prolongada y con menos efectos adversos que la pilocarpina por lo que es utilizada en el síndrome de Sjögren.

Efectos adversos y contraindicaciones

Derivado del mecanismo de acción pode-

mos deducir cuales son los efectos adversos y, por lo tanto, las contraindicaciones de los agonistas muscarínicos.

Los efectos adversos derivan de la estimulación del tubo digestivo (diarrea, cólicos, vómito, etc.), aparato urinario (dificultad para orinar), ojo (dificultad en la acomodación visual) y a nivel cardiaco hipotensión y disminución del flujo sanguíneo coronario. A nivel del SNC, los agonistas que puedan pasar BHE producen efectos adversos diversos como temblor, hipertermia, hiperactividad motora.

Por lo tanto, hay que tener particular cuidado de no utilizar en pacientes con trastornos que disminuyan u obstruyan las vías respiratorias, sistema urinario y digestivo o en enfermedades que estimulen la secreción glandular, como es el caso de las úlceras pépticas, enfermedades cardiovasculares que cursen con bradicardia e hipotensión y en el hipotiroidismo.

2. Agonistas indirectos

Estos agonistas actúan de manera indirecta inhibiendo a las colinesterasas, por medio del aumento de la permanencia y concentración de ACh endógena en biofase. Existen **dos tipos de colinesterasas** con estructuras semejantes, pero con distribución, selectividad por el sustrato y funciones diferentes. La **acetilcolinesterasa (AChE)** se encuentra en la hendidura sináptica y pseudocolinesterasa o **butirilcolinesterasa (BuChE)**, tiene una distribución amplia; se la encuentra disuelta en plasma, en hígado, piel y cerebro y presenta una especificidad más amplia por diferentes sustratos, entre ellos algunos fármacos. Estas dos enzimas también se unen a estructuras de colágeno de las membranas plasmáticas de las sinapsis colinérgicas y de los eritrocitos.

La acción de la AChE es hidrolizar de manera rápida la Ach a nivel sináptico. El sitio activo de la enzima presenta dos regiones, el **sitio aniónico (residuo de glutamato)** y el **sitio esteárico (histidina-serina)**. En el sitio aniónico se une la colina (subunidad básica de la Ach) y en el esteárico el acetilo (subunidad ácida). El acetilo es transferido al grupo hidroxilo de la serina y de esta manera queda la molécula de enzima acetilada y la colina libre.

Los fármacos que actúan inhibiendo las colinesterasas pueden ser reversibles (ésteres de carbamoilo) o irreversibles (órganofosforados), debido a que difieren en la tasa de decarbomilación o defosforilación una vez conjugada la enzima.

Clasificación

Los agonistas indirectos se clasifican de la siguiente manera:

- **Agonistas indirectos reversibles:** son ésteres de carbamoilo que interactúan con la AChE inhibiéndola de manera reversible (no covalente). A su vez, dependiendo del sitio de unión se dividen en:

- **Sustrato:** interactúan con el sitio activo de la enzima.

- a - Amonio terciario (NH₃) atraviesan BHE: fisostigmina (eserina), rivastigmina. Estos pueden tener, además de la acción anticolinesterásica, una acción directa sobre receptores muscarínicos en médula espinal y músculo esquelético.

- b - Amonio cuaternario (NH₄), no atraviesan BHE: piridostigmina, neostigmina.

- No sustrato: se unen a un sitio distinto al sitio activo

- a - Donepezilo, edrofonio y tetraetilamonio.

- **Agonistas indirectos irreversibles:** la unión de los mismos con la AChE es de tipo covalente, la cual resulta irreversible.

- **Grupos alquílicos cortos:** permite la regeneración en horas de la enzima a través de la pralidoxima (ecotiofato).

- **Grupos alquílicos complejos:** sin regeneración de la enzima, necesita la resíntesis enzimática (malatión, paratión, sarín, tabún, fluorofosfato de diisopropilo (DFP)).

Acetilcolinesterasa (AChE)

La AChE se presenta en dos formas moleculares:

1. Homómeros simples de subunidades catalíticas que conforman oligómeros.

2. Heterómeros de subunidades catalíticas asociados a unidades estructurales y unidas entre sí por puentes disulfuro. Se localizan en la superficie de las membranas celulares y en las sinapsis o bien unidas a las fibras de colágeno que se encuentran en músculo estriado.

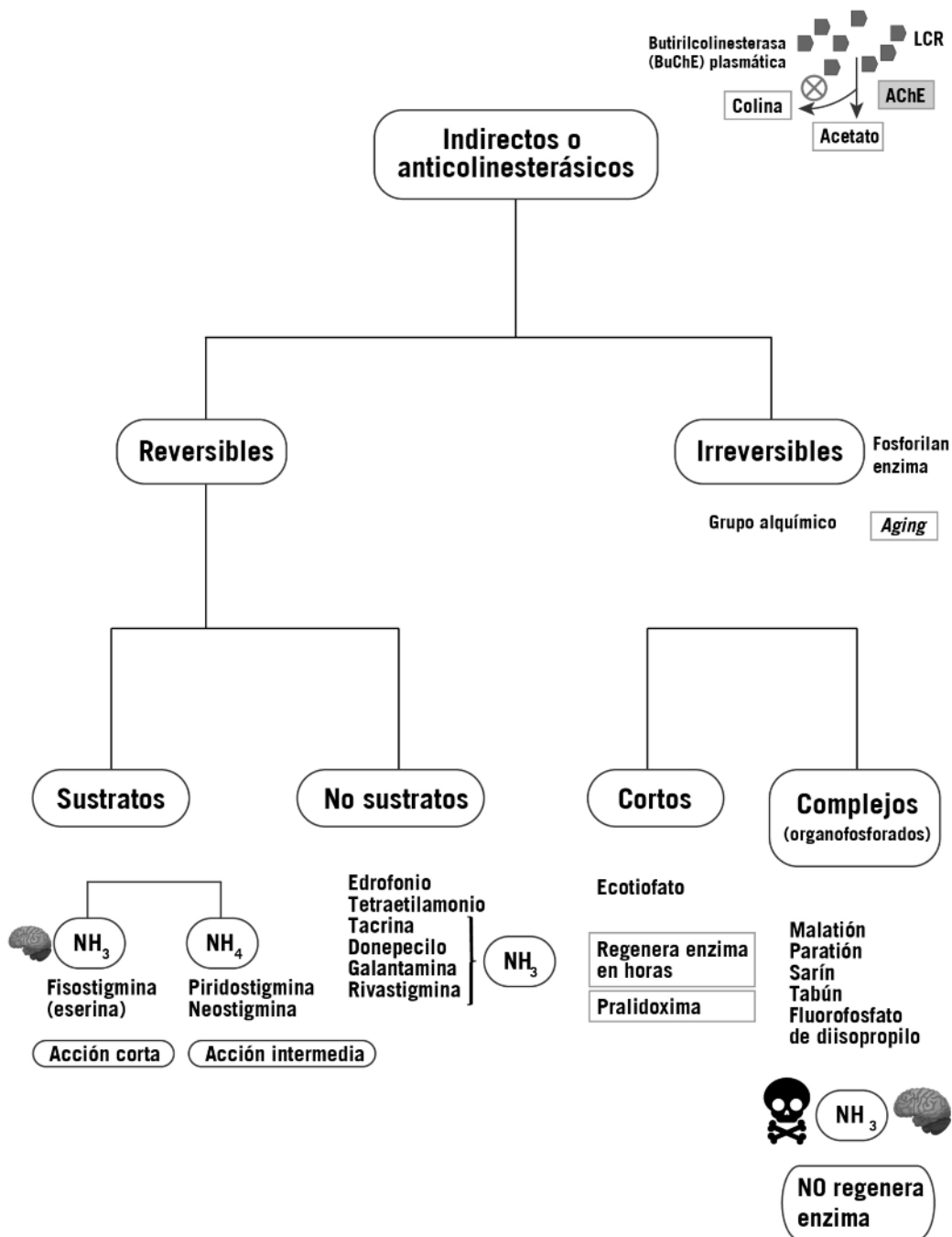
La familia de las colinesterasas incluye a la **butirilcolinesterasa** que se encuentra en **plasma** y se sintetiza en el hígado, las hidrolasas que se localizan en el SNC y otras proteínas que no tienen actividad hidrolasa.

La AChE de los mamíferos tiene una estructura tridimensional con un **centro activo** constituido por una **tríada catalítica de serina203, histidina447 y glutamato334**, que conforman un sistema de transferencia de cargas entre el grupo hidroxilo de la serina, el grupo imidazol de la histidina y el carboxilato del glutamato.

Los anticolinesterásicos se unen a la serina del centro activo, los reversibles lo

FIGURA 5

Clasificación de los agonistas colinérgicos indirectos



hacen con diferente afinidad según la droga, resultando en la enzima carbamida. La enzima en esta forma es mucho más estable, lo cual aumenta su vida media, por lo tanto, queda inactiva para la hidrólisis de Ach por un tiempo más prolongado.

Los antagonistas irreversibles con grupo alquílico corto, como el ecotiofato, permite a la enzima regenerarse por la acción de la pralidoxima. Esta droga, a través de un grupo oxima, se une al sitio esteárico y atrae el fosfato del hidroxilo de la serina fosforilada reactivando así a la enzima. Este proceso debe efectuarse en los primeros

momentos de la intoxicación debido a que la enzima fosforilada sufre el proceso de envejecimiento (*aging*) resultando imposible la recuperación si pasa más tiempo.

Los inhibidores irreversibles de grupo alquílico complejo, como los organofosforados, se unen de manera covalente a la serina **fosforilándola** y conformando un complejo mucho más estable. Dado que la reactivación de la enzima requerirá mucho más tiempo, ya que la pérdida de un grupo alquilo la configura aún más estable, la única forma de retomar la actividad será por la síntesis de una nueva enzima.

FIGURA 6

Esquema de la estructura del centro activo de AchE

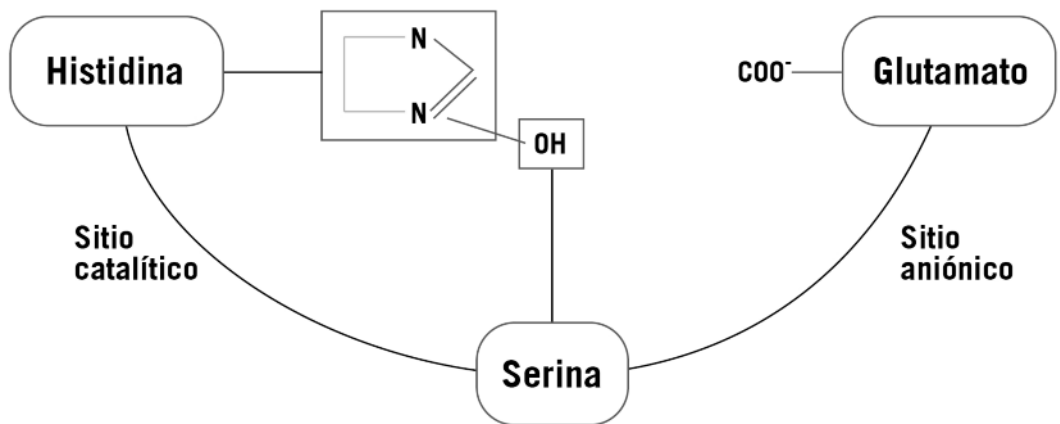


FIGURA 7

Acción de antagonistas indirectos reversibles

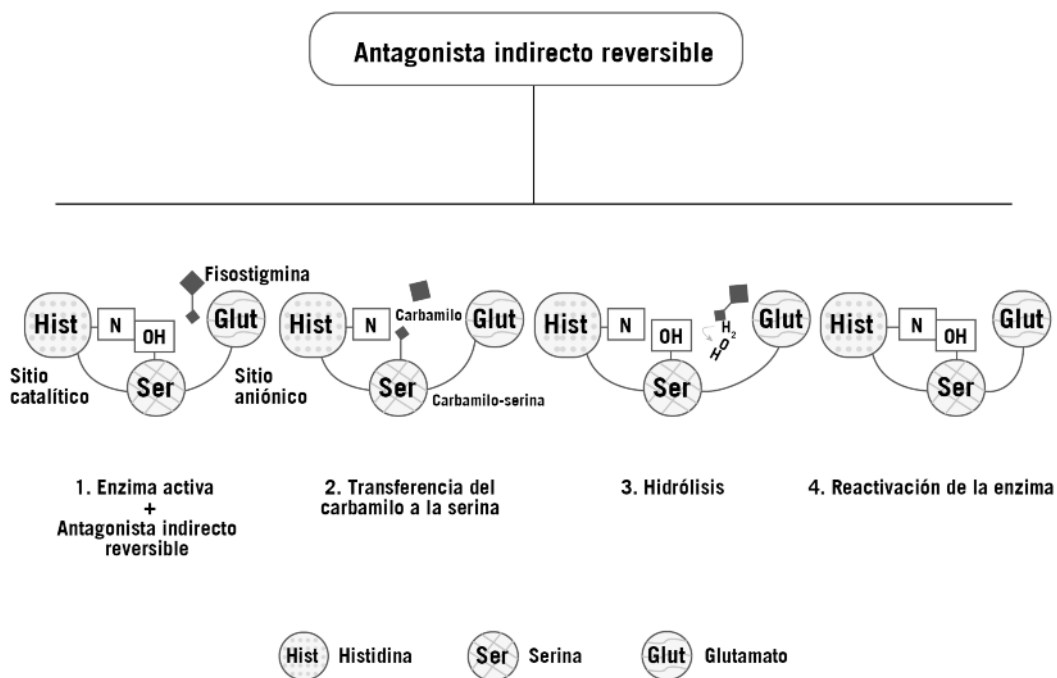


FIGURA 8

Reactivación de la enzima por acción de la pralidoxima

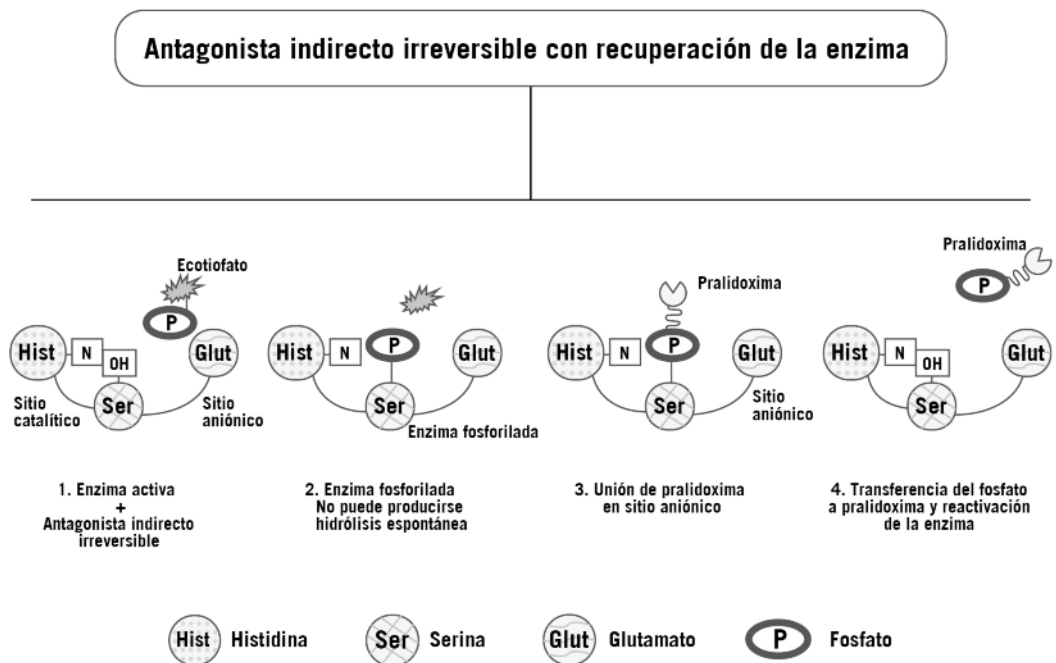
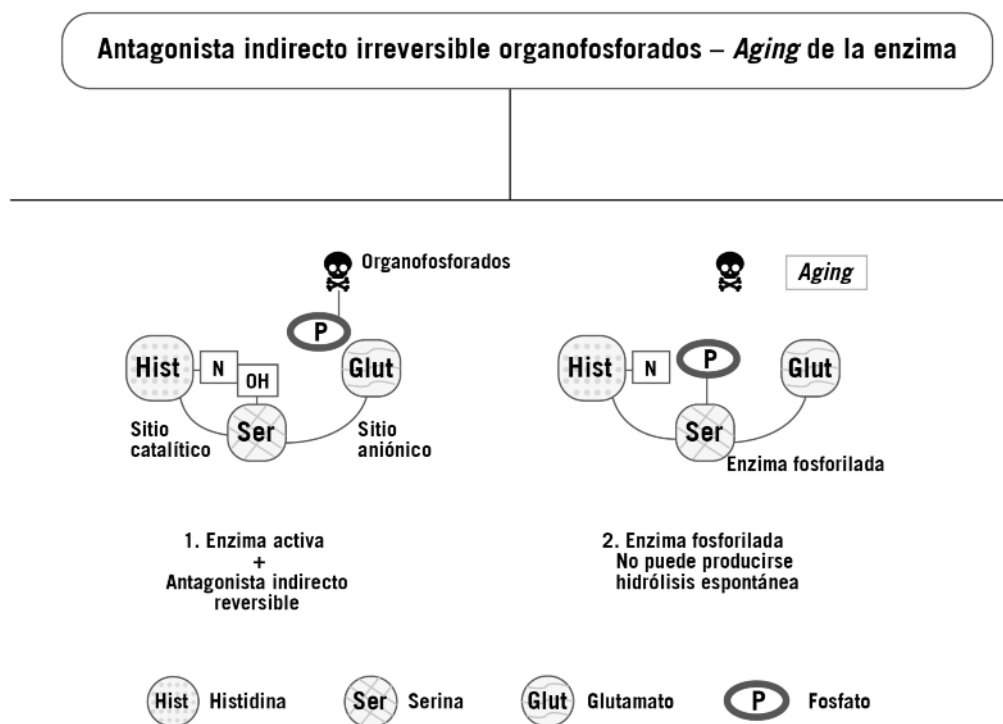


FIGURA 9

Acción de antagonistas indirectos irreversibles (organofosforados)



Inhibidores reversibles o no covalentes

Los fármacos de este grupo difieren entre sí por la afinidad por la enzima y la biotransformación.

- **Fisostigmina:** utilizada como colirio para el tratamiento del glaucoma y antagonizando las intoxicaciones por antimuscarínicos (síndrome atropínico), por atravesar la BHE.

- **Piridostigmina:** debido a que generalmente altera más la transmisión neuromuscular que a nivel neurovegetativo es la droga que se utiliza principalmente en Argentina para el tratamiento sintomático de Miastenia Gravis y desde que se utiliza se redujo la mortalidad de 40 a 4%.

Se absorbe mal por vía oral por ser un amonio cuaternario y es metabolizada por las esterases plasmáticas por lo que su vida media es corta (1 a 4 h) se debe administrar cada 4 h siendo su eliminación renal.

- **Neostigmina:** incrementa la funcionalidad intestinal al aumentar el tono y el peristaltismo. Tiene acción directa sobre el músculo estriado, produciendo excitación y fibrilación sin la sincronía fisiológica y revirtiendo la acción de los bloqueantes neuromusculares como la succinilcolina. También se lo utiliza en el tratamiento de Miastenia Grave.

- **Edrofonio:** actúa en las sinapsis del sistema nervioso periférico (SNP). Su duración de acción es corta (2-4 min.) debido a la eliminación renal rápida. Se lo utiliza para realizar el diagnóstico de miastenia grave.

- **Tacrina y donepecilo:** cruzan con facilidad la BHE y tienen una mayor afinidad por la AchE en el SNC. Se lo utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

- **Rivastigmina:** tiene liposolubilidad alta, cruza la BHE y tiene una acción duradera. Se la utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Inhibidores irreversibles

Este grupo de fármacos se desarrolló antes y durante la segunda guerra mundial. En un comienzo se conocían solo los anticolinesterásicos reversibles y la fisostigmina era la droga patrón del grupo. Con los devenires de la guerra comenzaron a desarrollar químicos más tóxicos y esta toxicidad estaba dada por la condición de inhibir de manera irreversible y prolongada a la AchE. Surgieron los insecticidas organofosforados para la agricultura y luego se desarrolló la industria de las armas químicas que lamentablemente sigue vigente.

- **Ecotiofato:** es el único organofosforado cuaternario que se utiliza en la clínica en oftalmología en forma local para el tratamiento del glaucoma.

- **Fluorofosfato de diisopropilo (DFP):** es muy liposoluble y volátil, por lo que la absorción por inhalación y piel es alta. Atraviesa con facilidad la BHE.

- **Paratión-Sarín-Tabún:** son algunos de los compuestos denominados “gases neurotóxicos” y de los venenos más potentes que existen, siendo letales para todo tipo de animales a pequeñas concentraciones (nanogramos). Son utilizados como armas de guerra. El paratión, por ser poco volátil, fue usado como insecticida, actualmente reemplazado por venenos menos peligrosos para uso hogareño.

- **Malatión:** tiene resistencia en mamíferos ya que puede ser eliminado por hidrólisis por la acción de la carboxilesterasas plasmáticas de una manera más rápida que en insectos. Se lo utiliza para fumigar en zonas pobladas para evitar enfermedades transmisibles por mosquitos y en el tratamiento de la pediculosis. Solo es tóxico en humanos en dosis letales (1g/l) (casos de intentos de suicidio).

Farmacocinética

- **Absorción:** los compuestos NH_3 atraviesan con facilidad las barreras, por lo que pueden absorberse por vía oral, cutánea e inhalatoria, a diferencia de los NH_4 que lo hacen con dificultad.

- **Distribución:** los compuestos NH_3 atraviesan con facilidad la BHE y tienen una distribución amplia.

- **Metabolización:** en el hígado se activan los compuestos que tienen fósforo-azufre a través del CYP450 y se inactivan otros compuestos que se eliminarán conformando metabolitos hidrolizados inactivos. Los órganofosforados son hidrolizados por carboxilesterasas y paraoxonasas presentes en el hígado y el plasma.

- **Excreción:** casi en la totalidad por orina.

Debido a que los NH_3 ingresan al SNC, su acción impacta sobre todo el organismo.

Los NH_4 actúan a nivel ganglionar y en las terminaciones neuromusculares de manera directa sobre los receptores.

Interacciones

- **Farmacocinéticas:** los laxantes disminuyen la absorción.

- **Farmacodinámicas:** antagonizan el efectos de los curares; ciertos antibióticos inhiben la liberación del Ach.

Efectos adversos

Los efectos adversos son derivados de las acciones sostenidas de estas drogas.

Todos los efectos producidos por los anticolinesterásicos son antagonizados por atropina, actuando directamente sobre los receptores colinérgicos muscarínicos y nicotínicos, inclusive en SNC.

A pesar de las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, los agonistas colinérgicos muscarínicos presentan efectos adversos similares. Los mismos se observan más en el grupo de inhibidores irreversibles, pudiendo llegar a la intoxicación.

- **SNC:** confusión, arreflexia, convulsiones, ataxia, muerte por afectación de músculos respiratorios.

Figura 10

Farmacocinética de los anticolinesterásicos

| | Fisostigmina NH_3 | Neostigmina piridostigmina NH_4 | Órganofosforados |
|---------------------|-------------------------------|--|----------------------------|
| Absorción | Oral | Baja biodisponibilidad oral | Oral – Piel - Respiratorio |
| Distribución | Generalizada | No generalizada | Generalizada |
| Metabolismo | Tejidos - hidrosis | Hidrólisis por colinesterasas | Hepática - Conjugación |
| Excreción | Renal | Renal | Renal |

FIGURA 11

Síndrome muscarínico

Síndrome muscarínico

**Sudoración
Lagrimeo
Sialorrea
Vómitos
Distensión abdominal
Diarrea
Broncoconstricción
Bradicardia
Hipotensión
Colapso circulatorio
Alucinaciones**

Tratamiento: atropina i/m 1 – 2 mg c/30´

- **Digestivo:** náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, sialorrea, anorexia.

- **Cardiovascular:** bradicardia, disminución de las propiedades cardíacas.

- **Ocular:** miosis, disminución de la visión, hiperemia, dolor ocular.

- **Respiratorio:** broncoconstricción, aumento de la secreción glandular.

- **Glándulas:** diaforesis profusa.

- **Urinario:** incontinencia urinaria.

Intoxicación muscarínica

En caso de que exista intoxicación por organofosforados, se produce el denominado “**síndrome muscarínico**”, que se caracteriza por la exacerbación conjunta de todos los efectos adversos. El mismo puede ser leve (cefalea, náuseas, vómitos, sialorrea, miosis, mareos) **moderado** (espasmos musculares, temblor, incoordinación, calambres abdominales y diarrea) y **grave** (inconsciencia, incontinencia, convulsiones, depresión respiratoria y muerte como consecuencia de la parálisis del diafragma).

Tratamiento de la intoxicación muscarínica

- **Prueba de atropina:** administrar 0.01mg/kg en niños < 12 años o 1 mg de sulfato de atropina en adultos y evaluar la respuesta. En caso de que no existan signos de atropinización, lo más factible es que el paciente se encuentre intoxicado con inhibidores irreversibles.

- **Lavado gástrico:** se utiliza cuando la intoxicación se produjo por vía oral. Se

administra 100 g de carbón activado en adultos y 1 gr/kg en niños < 12 años.

- **Pralidoxima:** es una oxima que reactiva 12 AChE, debe administrarse en las primeras horas para evitar el *aging* de la enzima. Se encuentran contraindicadas en las intoxicaciones por inhibidores reversibles ya que al no sufrir el envejecimiento, las oximas podrían actuar como inhibidores de la AChE *per se*, exacerbando el cuadro clínico.

Antagonistas colinérgicos

Los antagonistas colinérgicos o parasimpaticolíticos son derivados alcaloides naturales obtenidos de plantas solanáceas: la belladona, de la que se extraen los compuestos de atropina, el beleño, que provee tropanos y la brugmasia o floripondio, de la que se puede obtener la escopolamina. Estas plantas fueron desde tiempos remotos, y son usadas en la actualidad, como potentes venenos y, en algunos casos, como alucinógenos. Además, existen compuestos sintéticos de este grupo que se utilizan en la terapéutica. Todos actúan como antagonistas competitivos no selectivos de los receptores muscarínicos y, en general, los antagonistas muscarínicos provocan escaso bloqueo de los receptores nicotínicos, excepto los derivados del amonio cuaternario. Los integrantes de este grupo de fármacos evitan los efectos de la acetilcolina al bloquear su unión a los receptores presentes en los órganos blanco. Cabe destacar que el nivel de sensibilidad de los receptores muscarínicos al bloqueo es variable.

Clasificación

Los antagonistas colinérgicos se clasifican en:

- **Naturales:** atropina y escopolamina, también llamada hioscina.

- **Semi-sintéticos y sintéticos:** son diferentes a los naturales por su farmacocinética y duración de acción. La principal variable en este grupo depende de su estructura, los NH_3 tienen mayor capacidad de atravesar barreras, por lo tanto, tienen acción en el SNC; dentro de este grupo se incluyen el bromuro de metescopolamina, el ipratropio y el tiotropio. Los NH_4 se absorben de manera deficiente y errática y no pasan BHE; en este grupo se incluyen la homatropina, la tropicamida, la pirenzepina, la oxibutinina, la darifenacina y la solifenacina. De los sintéticos, algunos son selectivos para algún tipo de receptor, por ejemplo: la pirenzepina para M_1 y la oxibutinina, la darifenacina y la solifenacina para M_3 .

Mecanismo de acción

La atropina y otros antagonistas muscarínicos compiten con la acetilcolina a nivel de la unión con los receptores. Es una unión reversible, razón por la cual se puede revertir su acción al aumentar la concentración de agonistas muscarínicos.

Efectos farmacológicos

Corazón: el efecto principal de la atropina es la taquicardia; sin embargo, a dosis bajas (0.4-0.6 mg), puede observarse bradicardia transitoria secundaria al bloqueo de los receptores M_1 presinápticos ubicados en las hendiduras sinápticas del nodo sinoauricular. A dosis mayores, al bloquear los M_2 del nodo sinusal e inhibir el tono parasimpático del corazón, se produce taquicardia.

Vascular: debido a que los lechos vasculares carecen de inervación colinérgica, el efecto de la atropina no se evidencia. En condiciones en las cuales previamente fueron administrados agonistas colinérgicos, la atropina evita la vasodilatación y el descenso de la presión arterial inducida por dichas drogas. A dosis tóxicas se observa vasodilatación de vasos cutáneos, es un mecanismo compensador para favorecer la eliminación de calor que produce la atropina por bloquear la transpiración.

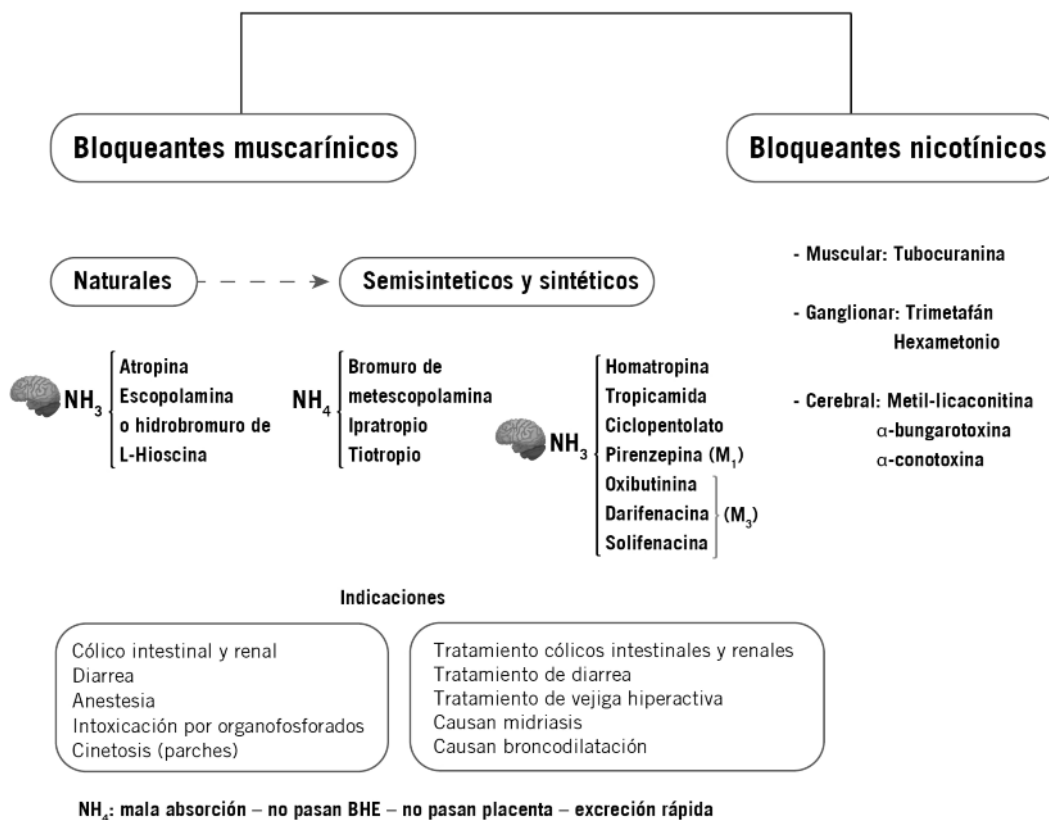
SNC: los efectos a nivel central se visualizan con dosis altas de atropina, provocando excitación, desorientación, alucinaciones, irritabilidad. A dosis tóxicas, la estimulación se acompaña de depresión, desencadenando colapso circulatorio, depresión del centro respiratorio, coma y muerte. La escopolamina a dosis terapéuticas produce somnolencia, y disminución de la duración de la fase de movimientos oculares rápidos durante el sueño.

Ojo: la atropina produce midriasis pudiendo provocar ciclopejía al bloquear los receptores muscarínicos localizados en el músculo ciliar y el esfínter de la pupila. El ciclopentolato y la tropicamida, a diferencia de la atropina, producen midriasis sin producir ciclopejía, usándose en el campo de la oftalmología para realizar fondos de ojos y otros procedimientos.

Pulmón: los efectos de la atropina son más evidenciables en pulmones enfermos (por ejemplo, en pacientes con EPOC) debido a que evita la broncoconstricción provocada por histamina o bradicininas, entre otros. Por otro lado, al antagonizar el efecto muscarínico a nivel de las glándulas bronquiales e inhibición de la depuración mucociliar favoreciendo la producción de tapo-

FIGURA 12

Clasificación de los antagonistas colinérgicos



nes mucosos, los cuales dificultan su eliminación. Por dicha razón, su uso en cuadros de bronco-obstrucción está contraindicado. Sin embargo, otros anticolinérgicos como el

bromuro de ipratropio y tiotropio carecen de efecto a nivel de las secreciones, siendo las drogas de elección ante dichos cuadros.

Figura 13

Efectos de los antagonistas colinérgicos

| Órgano | Receptor | Acción |
|---|----------|---|
| Aparato cardiovascular - NSA - NAV - Aurícula | M2 | Taquicardia. Atropina: taquicardia. Escopolamina: bradicardia- --taquicardia. |
| Aparato digestivo - Peristaltismo y tono - Secreción | M3 | Disminución Disminución del volumen – No afecta la secreción ácida ni las secreciones digestivas. |
| Aparato respiratorio - Músculo liso - Glándulas | M3 | Broncodilatación. Inhibición liberación de secreciones y depuración mucociliar. |
| Endotelio vascular - Piel y mucosas - Músculo esquelético - Glándulas salivales - Coronarias | M3 M4 | Sin cambios por falta de inervación parasimpática directa. |
| Glándulas | M3 | Salivales: xerostomía. Sudoríparas: bloqueo sudoración (piel caliente y seca). |
| Ojo - Músculo esfínter del iris - Músculo ciliar | M3 M5 | Dilatación (midriasis). Dilatación (dificultad de acomodación). |
| SNC | M1 M5 N2 | Atropina: excitación---depresión---coma Escopolamina: depresión – somnolencia – amnesia- alucinaciones. |
| Vías urinarias - Detrusor - Trígono y esfínter | M3 | Dilatación cálices renales y uréteres (por retención urinaria). Dilatación. Contracción. |
| Tejido eréctil | M3 | Impotencia. |

Tubo digestivo: las secreciones salivales y la fase cefálica de la secreción gástrica se ven abolidas con los antagonistas colinérgicos, mientras que en la fase intestinal de la secreción gástrica solo ocurre un bloqueo parcial.

A nivel de la motilidad, los antimuscarínicos disminuyen el tono, la amplitud y la frecuencia de las contracciones peristálticas.

Se debe destacar que las fibras vagales que inervan el tubo digestivo forman sinapsis posganglionares, tanto con fibras colinérgicas como no colinérgicas, dentro de ellas serotoninérgicas y dopaminérgicas, razón por la cual la secreción y la motilidad también están reguladas por dichas vías.

Sistema urinario: se produce relajación del músculo detrusor y contracción del esfínter, facilitando la retención urinaria.

Vías biliares: la atropina y otros antimuscarínicos ejercen una acción antiespasmódica.

Glándulas sudoríparas: inhiben la secreción, provocando el aumento de temperatura y

sequedad cutánea.

Farmacocinética

- **Absorción:** aquellos que poseen NH_3 se absorben con facilidad en el tubo digestivo y mucosas; la absorción por piel sana es escasa. Los que presentan NH_4 atraviesan con dificultad las membranas y al administrarlos por vías locales (inhalatoria-digestiva-ocular) penetran con dificultad a la circulación sistémica.

- **Distribución:** aquellos que poseen NH_3 tienen una distribución generalizada atravesando con facilidad BHE, a diferencia de los NH_4 que no pueden acceder al SNC.

- **Metabolismo:** en particular, la atropina se metaboliza en hígado y una pequeña cantidad se elimina sin modificaciones por orina. El tiempo de vida media es de 4 horas, aproximadamente.

- **Excreción:** renal.

Figura 14

Farmacocinética de los anticolinérgicos

| | NH_3 Atropina Escopolamina | NH_4 No hay datos FC completos Considerarlos como atropina |
|---------------------|---|---|
| Absorción | Liposolubles Oral a pH alto Conjuntival | Hidrosolubles Baja biodisponibilidad oral y conjuntival |
| Distribución | Generalizada Pasa leche materna y placenta | No generalizada |
| Metabolismo | Tejidos – Hidrólisis/hidroxilación microsomal Pobre en hígado | Hidrólisis por colinesterasas |
| Excreción | Renal | Renal |

El **ipratropio** y el **tiotropio** se administran de manera inhalatoria. Un gran porcentaje se deglute (cerca del 83%). El efecto del bromuro de ipratropio persiste entre 4 a 6 horas, mientras que el tiotropio entre 20 y 24 horas. La **N-escopolamina** se administra por V/O, I/M o E/V, presenta escasa unión a proteínas (10%), se metaboliza a nivel hepático mediante hidrólisis y se elimina por vía renal.

Usos clínicos

- **Respiratorios:** el **ipratropio** y **tiotropio** se utilizan para patologías respiratorias, como el EPOC. Ambos son NH_4 , cuya administración se realiza por vía inhalatoria. Se observó que el grado de broncodilatación que producen está directamente relacionado con el tono vagal basal. Una diferencia farmacodinámica es que el ipratropio es un antagonista no selectivo de los receptores muscarínicos y el tiotropio presenta alguna selectividad por los M_1 y M_3 .

- **Urinarios:** la **oxibutinina**, la **darifenacina** y la **solifenacina** se utilizan para la incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva como así también para tratar la enuresis en pediatría.

- **Oftalmológicos:** la finalidad es producir dilatación de la pupila. El **ciclopentolato** (duración del efecto 12 horas) y la **tropicamida** (duración efecto 5 horas) son útiles para la realización del fondo ojo y facilitan la exploración de la retina y la pupila. También tienen indicación en el tratamiento de la iridociclitis y la queratitis.

- **Cardiovasculares:** la atropina se utiliza para bradicardias en contexto de infarto agudo de miocardio, bloqueos auriculoventriculares, bradicardia y síncope, como así

también en el paro cardio-respiratorio secundario a una bradicardia extrema.

- **Digestivos:** la finalidad es relajar el músculo liso visceral para la realización de estudios endoscópicos. La **hioscina** es una de las drogas utilizadas.

- **Anestesia:** la finalidad es inhibir las secreciones. Se utiliza la **atropina** o la **hioscina**.

- **Intoxicación por anticolinesterásicos:** la **atropina** también se utiliza en el contexto de intoxicación por anticolinesterásicos, para antagonizar los efectos de la estimulación continua parasimpática.

Efectos adversos

Los efectos adversos de los anticolinérgicos dependen de la dosis utilizada, son deducibles a partir del bloqueo de las acciones sobre cada receptor y quedan bien graficados en la intoxicación por atropina.

Intoxicación por atropina

El uso de atropina como antimuscarínico trae aparejado síntomas de acuerdo con la diferencia de la dosis utilizada. La sensibilidad en diferentes órganos varía y el cuadro sintomatológico será acorde a la jerarquía de la sensibilidad y no a la afinidad por el receptor.

Los anticolinérgicos no tienen selectividad por ningún tipo específico de receptor muscarínico, con lo cual el cuadro sintomático de la intoxicación con cualquiera de estos tiene semejanza al producido por atropina.

Los efectos de la atropina se relacionan con la dosis como se describe en la figura 16.

Figura 15

Efectos – indicaciones y contraindicaciones de los anticolinérgicos

| Órgano | Receptor | Uso terapéutico | Droga | Contraindicaciones |
|---|--|---|--|--|
| Aparato cardiovascular - NSA - NAV - Aurícula | Bradicardia por bloqueo M_1 presináptico. Atropina: taquicardia Escopolamina: bradicardia. taquicardia. | Paro cardiorespiratorio, bloqueo AV, bradicardia. | | Taquiarritmias. |
| Aparato digestivo - Peristaltismo y tono - Secreción | Disminuye. Disminuye. | Antiespasmódicos. Adyuvante de antiulcerosos. | Pirenzepina Bromuro de metescopolamina. | Ileo paralítico. |
| Aparato respiratorio - Músculo liso - Glándulas | Broncodilatación. Inhibición secreciones bronquiales. | Asma. Anestesia. | Ipratropio (no inhibe limpieza mucociliar). | |
| Endotelio vascular - Piel y mucosas - Músculo esquelético - Glándulas salivales - Coronarias | Atropina dosis tóxicas: vasodilatación piel y cara. | | | |
| Glándulas | Xerostomía. Piel seca – Aumento temperatura (fiebre atropínica). | | | |
| Ojo - Músculo esfínter del iris - Músculo ciliar | Midriasis. Incremento presión. intraocular en glaucoma de ángulo estrecho. | Oftalmológico. midriasis para fondo de ojo. | Tropicamida. Ciclopentolato. | Glaucoma. |
| SNC | Excitación – irritabilidad. | Cinetosis. Extrapiramidalismo en Parkinson (ej: biperideno). | Escopolamina. Hiscina. | |
| Vías urinarias - Detrusor - Trígono y esfínter | Inhibición de la micción. | Incontinencia urinaria. | Oxibutinina. Darifenacina. Solifenacina. | Retención urinaria e hipertrofia prostática. |

Figura 16

Efectos dosis dependientes de la atropina

| Rojo - seco – ciego y loco | |
|-----------------------------------|---|
| Dosis (mg) | Síntomas |
| 0.5 | Bradicardia – Xerostomía – Inhibición sudoración. |
| 1 | Sed - Taquicardia – Midriasis leve. |
| 2 | Incremento de síntomas anteriores + Midriasis – Visión cercana borrosa. |
| 5 | Incremento de síntomas anteriores + Dificultad en el habla – Inquietud – Fatiga - Cefaleas – Piel seca y caliente – Dificultad para orinar – Reducción peristaltismo. |
| 10 o más | Incremento de síntomas anteriores + Pulso débil – Rubor – Ataxia – Excitación – Alucinaciones y delirio - Coma. |
| Tratamiento: fisostigmina | |

Modificado de Goodman y Gilman Ed. 12.

Ejercicios

1. La intoxicación atropínica se caracteriza por:

- a. Cólicos intestinales – midriasis – contracciones del músculo esquelético.
- b. Sequedad de piel – hipotensión – miosis.
- c. Taquicardia – sequedad piel – inquietud psicomotriz.
- d. Rubor – bradicardia – alucinaciones.

2. La intoxicación muscarínica:

- a. Se trata con fisostigmina o neostigmina indistintamente.
- b. Se trata solo con fisostigmina por ser una NH_3 .

- c. No se trata con neostigmina por ser NH_4 .
- d. Se trata con atropina.

3. Los agonistas irreversibles de la acetilcolinesterasa:

- a. Fosforilan la enzima generando proceso de *aging*.
- b. Actúan como agonistas directos en algunos órganos como corazón.
- c. No atraviesan BHE, pero se pueden absorber fácilmente por piel y mucosas.
- d. El ecotiofato permite la regeneración de la enzima con pralidoxima.

4. Marque la respuesta correcta

- a. Ipratropio y tiotropio se utilizan para

patologías respiratorias.

b. Ipratropio y tiotropio se utilizan para tratamiento de cólicos intestinales.

c. Ipratropio y tiotropio son NH₃, cuya administración se realiza por vía inhalatoria.

d. Ipratropio y tiotropio son órganofosforados usados como armas químicas.

Respuestas correctas:

1. c

2. d

3. d

4. a

5. c

5. Los receptores muscarínicos:

a. M₁ abundan en ojo y están acoplados a proteína Gi.

b. M₂ se encuentran principalmente en corazón y se acoplan a proteína Gq.

c. M₃ se encuentran principalmente en tubo digestivo y se acoplan a proteína Gq.

d. M₄ abundan en placa mioneural y se acoplan a proteína Gi.

Bibliografía

- Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. 2012, Mc Graw Hill (Eds), 12a edición, México.
 - Rang y Dale. Farmacología. 2016. Elsevier (Eds), 8a edición, España.
 - Florez J. Farmacología humana. 2014. Elsevier (Eds), 6a edición, España.
-

Farmacología de la neurotransmisión adrenérgica

Laura Guelman, Adriana Sánchez Toranzo

Objetivos

- Estudiar las distintas etapas de la neurotransmisión adrenérgica.
- Reconocer los diferentes receptores adrenérgicos.
- Entender los mecanismos de acción y acciones farmacológicas de las catecolaminas y los simpaticomiméticos.
- Conocer los principales fármacos utilizados para modificarla. Comprender los efectos adversos y contraindicaciones a partir de las acciones farmacológicas.
- Resaltar las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas.
- Establecer las indicaciones terapéuticas más importantes de este grupo de fármacos.

Introducción

Sistema nervioso simpático (SNS)

La información con respecto al estado de las vísceras se transmite al sistema nervioso central (SNC) a través del sistema sensorial visceral de los pares craneales parasimpáticos y el sistema aferente visceral espinal simpático, formando parte del sistema nervioso autónomo (SNA), distribuido en todo el organismo. La respiración, la cir-

culación, la digestión, la temperatura corporal, el metabolismo, la sudoración y la secreción de ciertas glándulas endócrinas están regulados por el SNA. La mayor parte de las vísceras reciben inervación por parte de ambas divisiones del SNA y el nivel de actividad en todo momento representa la integración de las influencias de ambos componentes. Cuando el individuo se siente en peligro, se activa el SNS: se incrementa la frecuencia cardíaca, se eleva la presión arterial, se modifica el flujo sanguíneo desde la piel hacia los músculos estriados, se incrementan las concentraciones de glucosa, hay dilatación bronquiolar y pupilar: el organismo se prepara para “luchar o huir”.

Un poco de historia

La primera propuesta de la existencia de un mecanismo neurohumoral la hicieron Lewandowsky y Langley, quienes observaron similitudes entre los efectos de la inyección de extractos de glándula suprarrenal y la estimulación de los nervios simpáticos. Elliott, por su parte, postuló que los impulsos de los nervios simpáticos liberaban sustancias similares a la adrenalina que actuaban sobre células efectoras.

También observó que tiempo después de que los nervios simpáticos sufrían degeneración, los órganos efectores seguían respondiendo a la hormona. Langley sugirió que las células efectoras tenían “sustancias receptoras” y que la respuesta a la adrenalina dependía de la característica excitadora o inhibidora de la sustancia que se encontraba presente. Finalmente, von Euler encontró que la sustancia predominante en los nervios simpáticos posganglionares de mamíferos era la noradrenalina, la cual también estaba presente en el SNC.

Neurotransmisión adrenérgica

Mientras que la ACh es el neurotransmisor de todas las fibras autonómicas preganglionares, de la mayor parte de las fibras parasimpáticas posganglionares y de varias fibras simpáticas posganglionares, la NA es liberada por la mayor parte de las fibras simpáticas posganglionares, cuyos cuerpos celulares se encuentran en los ganglios simpáticos. Las fibras noradrenérgicas tienen generalmente axones largos que terminan en una serie de varicosidades encadenadas a lo largo de la red de terminales ramificadas. Está integrada por las catecolaminas: noradrenalina (NA), presente en las fibras simpáticas posganglionares y en partes del SNC, dopamina (DA), predominante en el sistema extrapiramidal y las vías neuronales mesolímbico-corticales y adrenalina (A), hormona de la médula suprarrenal.

1. Biosíntesis

El precursor es el aminoácido tirosina, que sufre una reacción de hidroxilación catalizada por la **tirosina hidroxilasa (TH)** para formar **di-hidroxi-fenilalanina (DOPA)** seguida por una descarboxilación cataliza-

da por la **L-amino-ácido aromático descarboxilasa** para formar **DA**. La dopamina sufre hidroxilación catalizada por la **dopamina β -Hidroxilasa (DBH)** dentro de la vesícula sináptica para dar origen a la **NA**, la cual en el tejido cromafín puede ser sometida a N-metilación para dar origen a **adrenalina**, reacción catalizada por la **N-metiltransferasa**.

Tirosina hidroxilasa

Constituye el **paso limitante** de la síntesis, dado que su velocidad es de 100 a 1000 veces menor que la de las otras enzimas de la vía. Por este motivo, puede estar sometida a procesos de activación e inhibición. Es blanco de PKA (proteín kinasa A) y PKC (proteín kinasa C), proteínas quinasas que pueden fosforilarla para activarla.

Puede ser activada por el impulso nervioso que estimula los nervios adrenérgicos y la médula suprarrenal de forma temprana. Puede ser inhibida por los productos finales y los metabolitos. El aumento de la liberación de NA induce un incremento en su expresión génica.

2. Almacenamiento

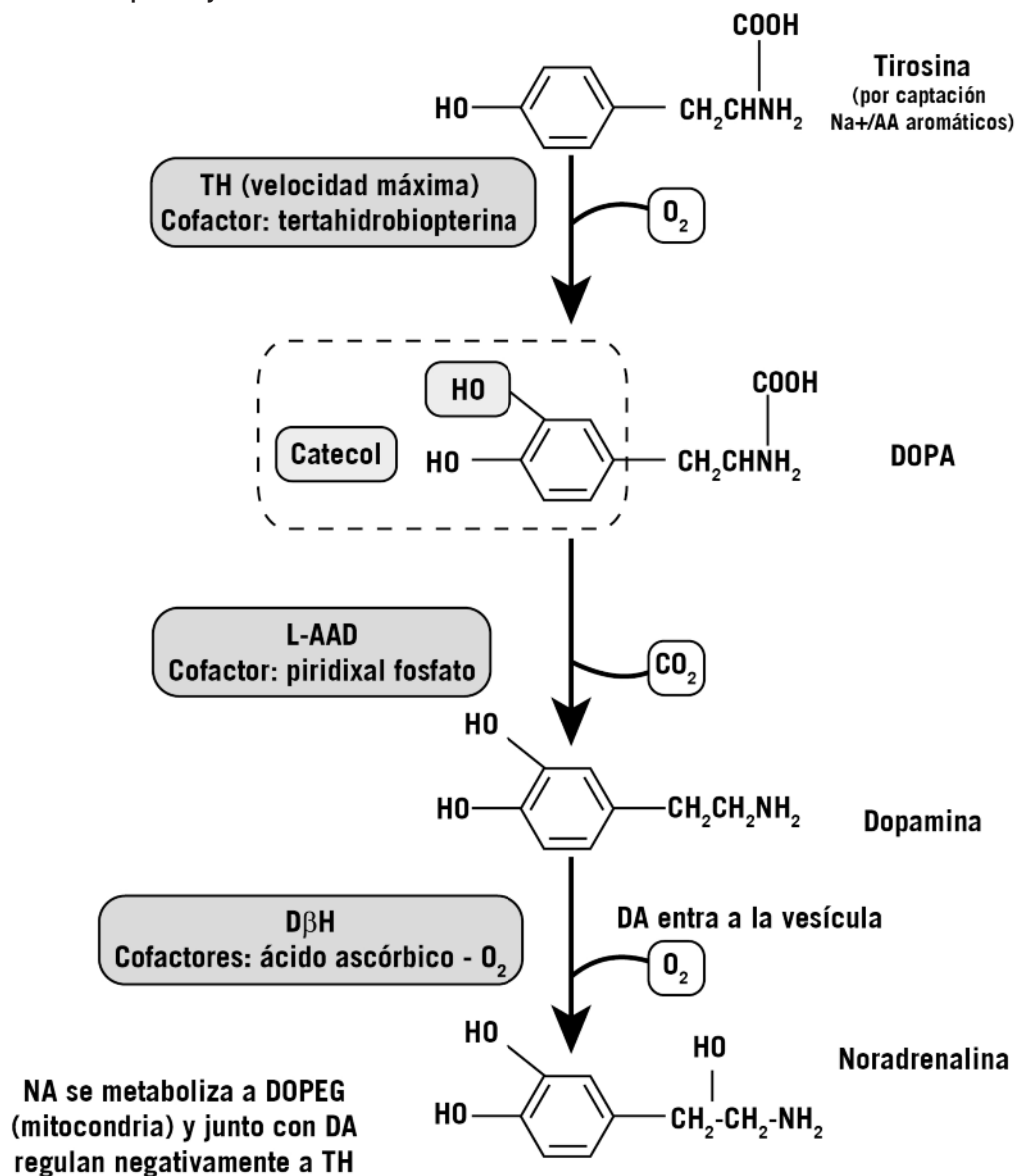
El almacenamiento en las vesículas sinápticas disminuye:

- el metabolismo intraneuronal de los transmisores.
- la fuga fuera de la célula, ya sea por mecanismos Ca^{++} -dependientes o independientes.

El VMAT2 (*vesicular monoamine transporter 2*) es un transportador ubicado en las membranas de las vesículas sinápticas que reconoce a las monoaminas y es capaz de introducirlas al interior en un contra-transporte con H^+ , siendo estos expulsados por cada molécula de amina captada.

Figura 1

Síntesis de dopamina y noradrenalina



TH: tirosina hidroxilasa

L-AAD: L-aminoácido aromática decarboxilasa

DβH: dopamina beta hidroxilasa

DOPEG: dihidroxifeniletilenglicol

L-DOPA: L-3,4 dihidroxi-fenilalanina

Dentro de la vesícula acídica las monoaminas se mantienen preferentemente en la forma ionizada (por atrapamiento iónico), por lo que no difunden hacia el exterior. Las vesículas de las fibras noradrenérgicas se llenan con NA proveniente tanto de la síntesis *de novo* como de la recaptación a través del transportador de NA (NET) ubicado en la membrana de la neurona noradrenérgica después de su liberación.

3. Liberación

La ACh liberada por las fibras preganglionares induce la liberación de NA en la neurona noradrenérgica desde la vesícula sináptica luego de la entrada de Ca^{++} , promoviendo la exocitosis y liberación de NA. Este proceso puede ser regulado por receptores presinápticos, tanto autorreceptores provocando inhibición (α_2) o estimulación (β_2) de la misma, como heterorreceptores provocando inhibición (M_2 y M_4 , serotonina, prostaglandina E_2) o estimulación (β_2 , receptor AT_2 de angiotensina y receptores nicotínicos de ACh).

Liberación tiramínica

Fisiológicamente, la tiramina puede ser sintetizada a partir de tirosina en las vías gastrointestinales como consecuencia de la acción de la L-AA-decarboxilasa bacteriana, pudiendo ser desaminada por la vía oxidativa por parte de la monoamino oxidasa (MAO) en las vías gastrointestinales y en el hígado sin llegar a la circulación general. Sin embargo, cuando se administra un inhibidor de la MAO (IMAO) la tiramina puede absorberse sin procesar y ser transportada hasta las vesículas, donde puede ser β -hidroxilada por la D β H a octopamina, un agonista parcial noradrenérgico que funcio-

na como cotransmisor, liberándose cantidades relativamente pequeñas de NA con una fracción de octopamina, generando una deficiencia funcional de la transmisión simpática. No obstante, los pacientes que recibieron IMAO pueden mostrar crisis hipertensivas intensas si ingieren cerveza, vino, queso, pescado ahumado y en salmuera (arenque), embutidos, legumbres o levadura de cerveza, alimentos que contienen una gran cantidad de tiramina, dado que la gran cantidad de tiramina ingerida es absorbida con rapidez y llega a la circulación general en concentraciones altas, de lo cual resulta la liberación masiva y repentina de NA, Ca^{++} -independiente, con una hipertensión resultante que puede alcanzar gravedad tal como para originar un infarto del miocardio.

4. Terminación de acción y metabolismo

La inactivación de los neurotransmisores se realiza por los siguientes mecanismos:

- Recaptación de la NA en la neurona presináptica por medio de NET, también denominada recaptación tipo I.
- Recaptación en sitios extraneuronales por acción del transportador extraneuronal (ENT), también denominada recaptación tipo II.

Después de la recaptación, las catecolaminas pueden metabolizarse o almacenarse nuevamente en las vesículas sinápticas.

Dos enzimas son importantes en los pasos iniciales de la transformación metabólica de las catecolaminas: la monoamino-oxidasa (MAO), de localización mitocondrial y la catecol-o-metiltransferasa (COMT), de localización citosólica. La MAO convierte a la NA en un producto interme-

dio de vida corta (DOPGAL), que sufre metabolismo adicional en un segundo paso catalizado por otro grupo de enzimas que forman metabolitos más desaminados. La aldehído deshidrogenasa metaboliza DOPGAL a ácido 3,4-dihidroximandélico (DOMA) mientras que la aldehído reductasa metaboliza DOPGAL a 3,4-dihidroxifenilglicol (DOPEG). Luego, DOPEG se convierte a

3-metil, 4-hidroxifenilglicol (MOPEG) por acción de la COMT. Y, finalmente, el MOPEG se convierte a ácido vanillinmandélico (VMA). Otra vía para la formación de VMA es la conversión de NA a normetanefrina por acción de COMT, seguida de la desaminación a un aldehído inestable (MOPGAL) por la MAO y finalmente a VMA.

Figura 2

Almacenamiento y liberación

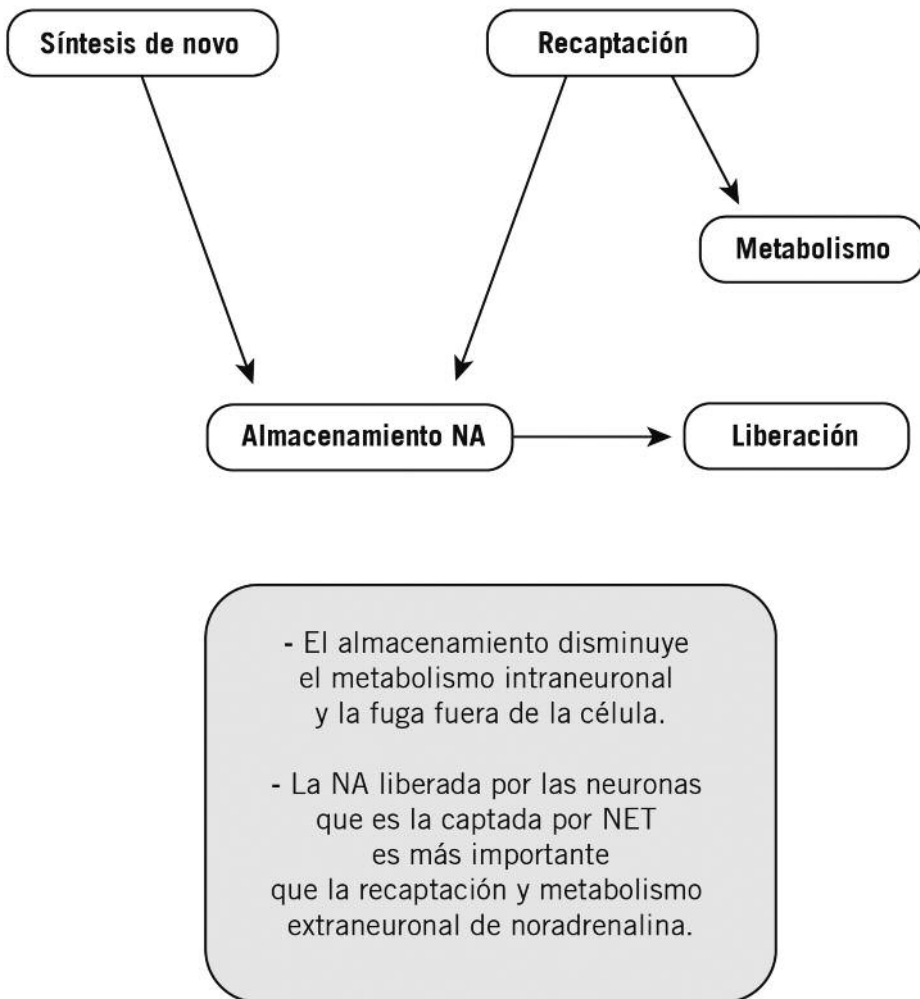
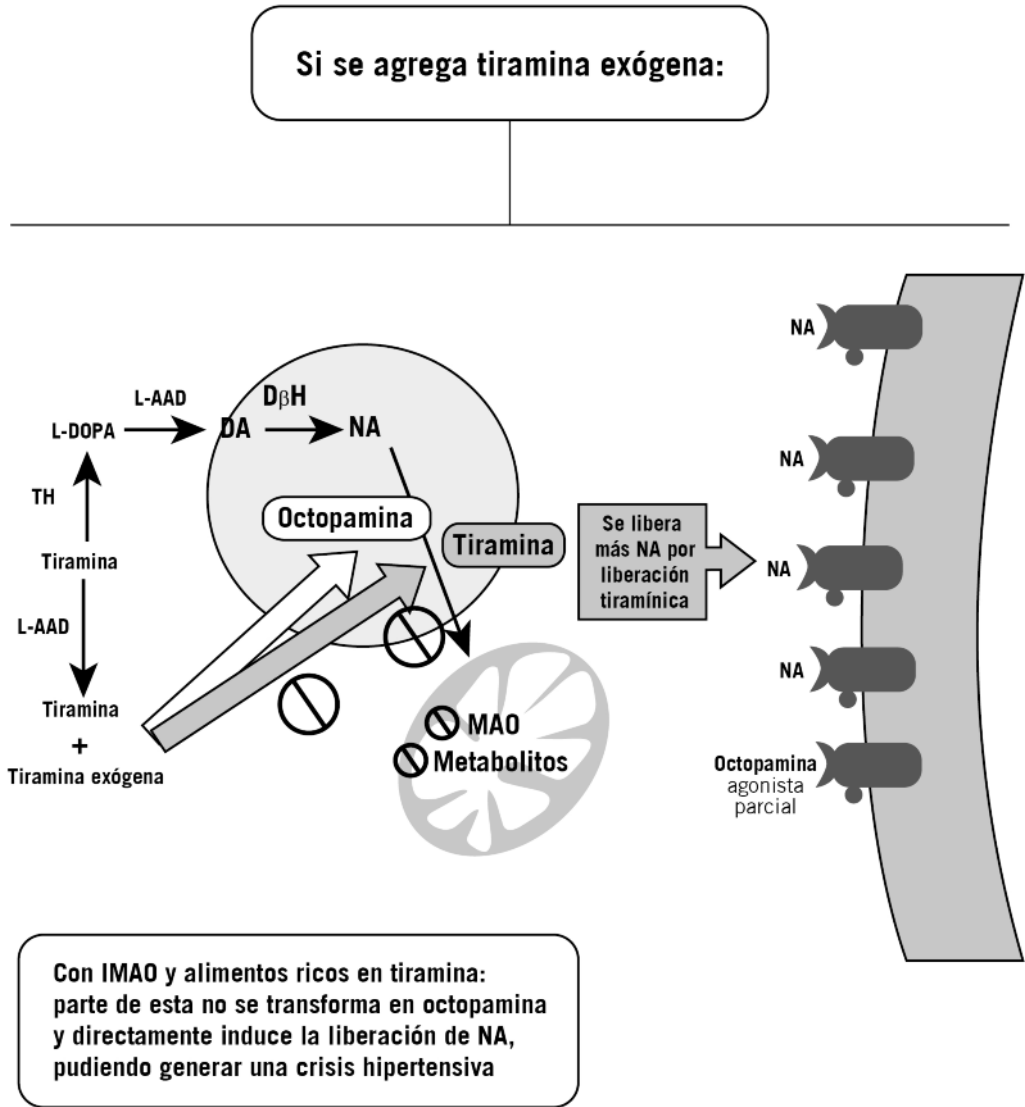


Figura 3

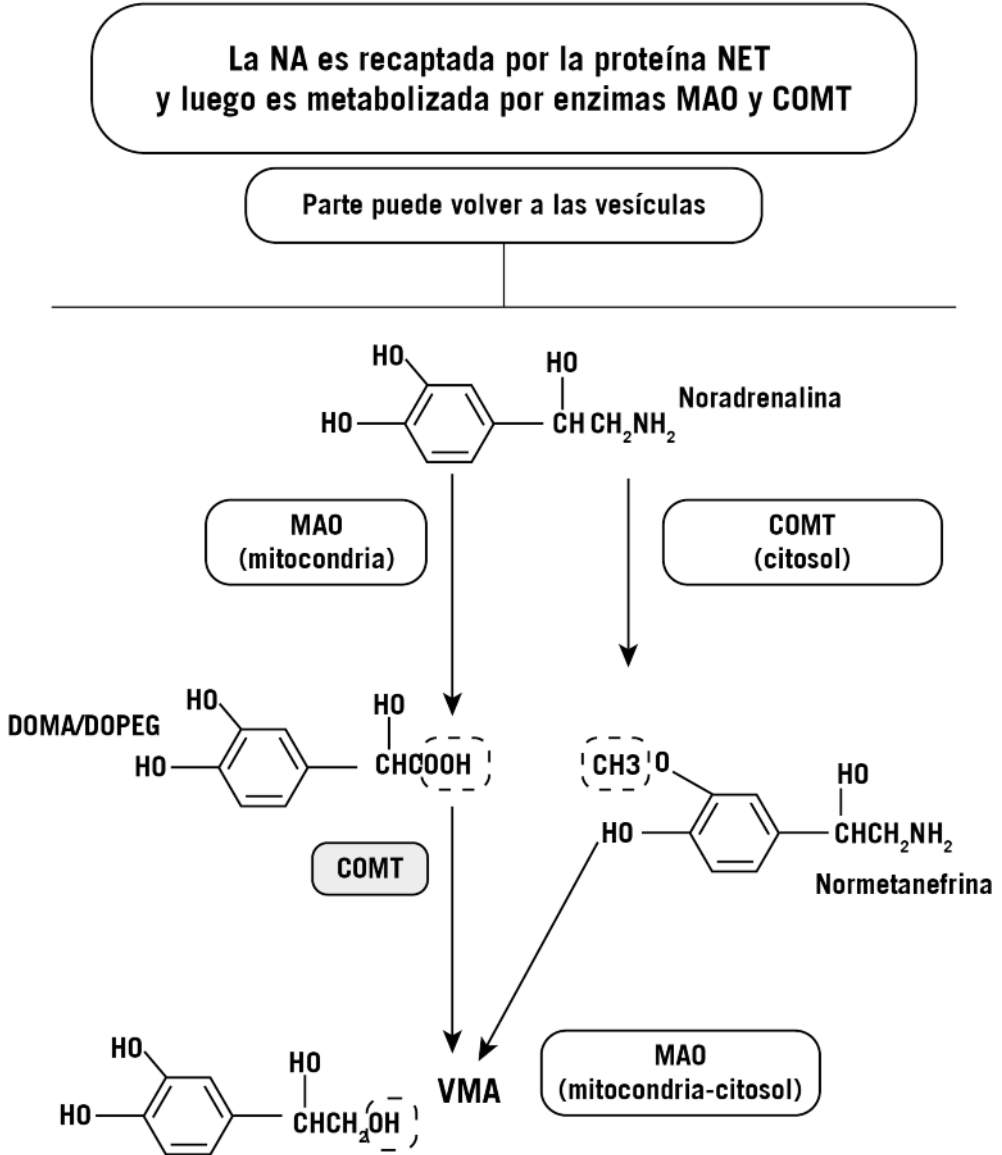
Liberación tiramínica o efecto tiramínico



NA: noradrenalina
DA: dopamina
L-DOPA: L-3,4 dihidroxi-fenilalanina
MAO: mono ánimo oxidasa
IMAO: inhibidores de la MAO
L-AAD: L-aminoácido aromática decarboxilasa
TH: tiroxina hidroxilasa
DβH: dopamina beta hidroxilasa

Figura 4

Metabolismo de la noradrenalina



MAO: mono amino oxidasa
COMT: catecol-O-metiltransferasa
DOMA: ácido 3,4-dihidromandélico
DOPEG: dihidroxifeniletilen glicol
VMA: ácido vanillinmandélico

Modificación farmacológica de la neurotransmisión

1. Biosíntesis

La síntesis de la neurotransmisión se encuentra regulada por:

- **Tiroxina hidroxilasa (TH):**

- Inhibida por acumulación de producto final (NA, DA, metabolitos).

- Inhibida por α -metiltirosina (uso en feocromocitoma).

- **L- aminoácido aromático descarboxilasa (L-AAD):**

- La α -metil-DOPA es sustrato de esta enzima que la transforma a un “falso neurotransmisor”, la α -metil-DA que entra a la vesícula (no es metabolizada por la MAO) y se libera junto con la NA reduciendo su acción, ya que su efecto vasoconstrictor sobre los receptores post sinápticos α_1 es menor que los de la NA y mayor en los pre-sinápticos α_2 , reduciendo así la liberación del transmisor por debajo de los niveles normales. Usada en especial en la hipertensión en el embarazo, debido a la contraindicación del uso de β bloqueantes en dicha condición.

2. Almacenamiento

La reserpina inhibe el VMAT2, impidiendo el almacenamiento en las vesículas sinápticas y produciendo agotamiento de las catecolaminas de las terminales nerviosas simpáticas ya que en el citoplasma se metabolizan en gran medida por la MAO intraneuronal. El bretilio, el guanadrel y la guanetidina: inhiben la liberación de NA inducida por un mecanismo Ca^{++} -dependiente (impulso nervioso).

3. Liberación

La tiramina, la efedrina y la anfetamina desplazan a la NA de las vesículas sinápticas de manera Ca^{++} -independiente, la cual es liberada al citoplasma donde puede ser metabolizada por la MAO o puede liberarse al espacio sináptico, probablemente a través del transportador NET funcionando en forma inversa, aumentando sus niveles. Autorreceptores: en la presinapsis, receptores α_2 y β_2 inhiben o estimulan, respectivamente, la liberación de NA.

4. Terminación y metabolismo:

El NET puede ser bloqueado de manera selectiva por distintos fármacos: cocaína, anfetamina y varios antidepresivos (tricíclicos, duales), generando un aumento de la NA en la biofase.

Los inhibidores irreversibles de MAO-A (por ejemplo, fenelzina, tranilcipromina) incrementan la biodisponibilidad de tiramina contenida en muchos alimentos, la cual estimula la liberación de noradrenalina desde las vesículas sinápticas mediante un mecanismo Ca^{++} -independiente, pudiendo ocasionar un incremento en la presión arterial (crisis hipertensiva).

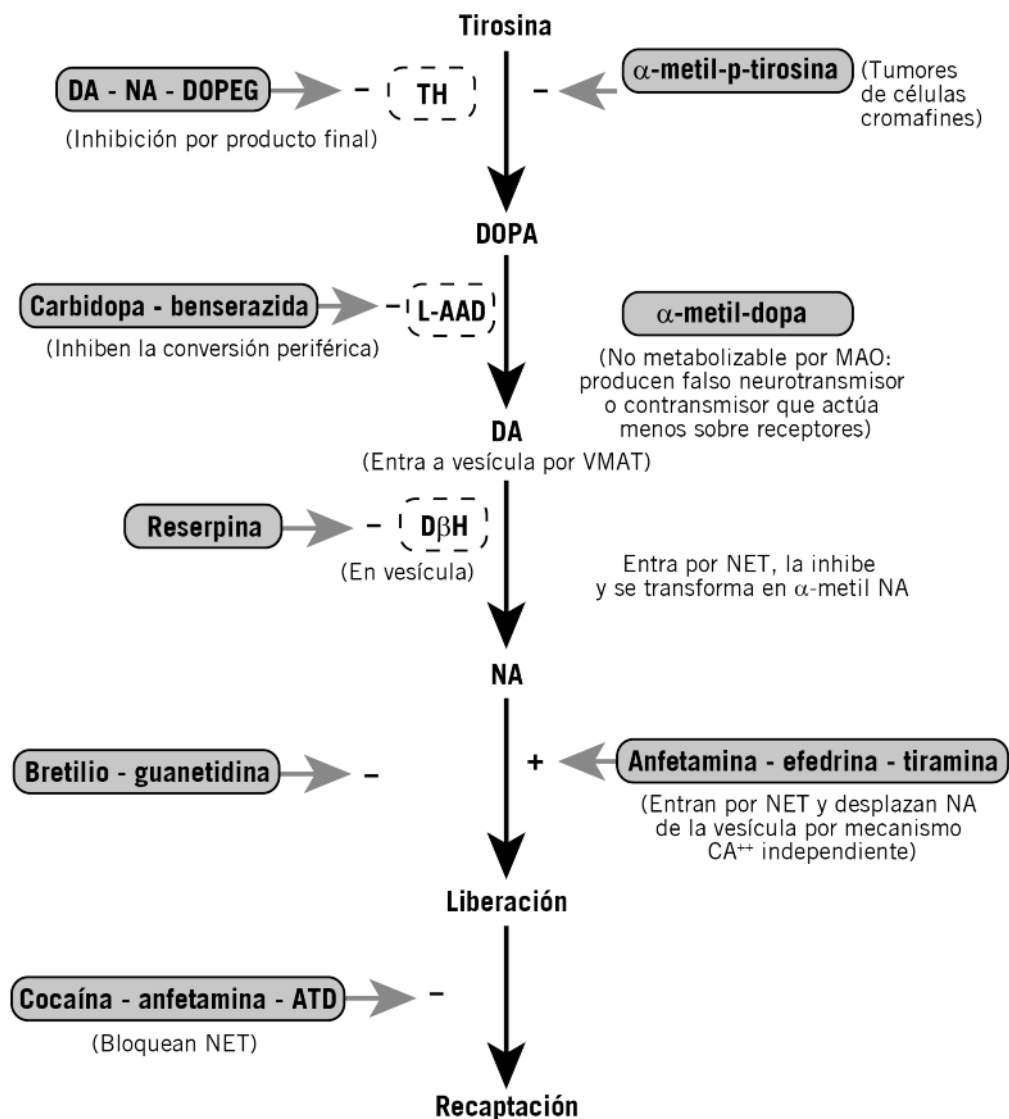
Clasificación de los receptores adrenérgicos

¿Cómo se descubrieron?

Dale demostró en 1913 que la adrenalina causaba dos tipos distintos de efectos: la vasoconstricción predominante y causante del aumento de la presión arterial y la vasodilatación en otros territorios.

Figura 5

Regulación de la neurotransmisión adrenérgica



NA: noradrenalina
 L-DOPA: L-3,4 dihidroxi-fenilalanina
 DA: dopamina
 MAO: mono amino oxidasa
 NET: transportador de NA
 TH: tiroxina hidroxilasa
 L-AAD: L-aminoácido aromática decarboxilasa
 DβH: dopamina beta hidroxilasa
 ATD: antidepresivos

El componente vasoconstrictor desaparecía si el animal era inyectado con un alcaloide del cornezuelo del centeno (ergot), provocando una caída en la presión arterial. Estas observaciones condujeron a Ahlquist en 1948 a demostrar la existencia de varias subclases de adrenoceptor, demostrando que en el experimento de reversión de adrenalina de Dale se reflejaba el desenmascaramiento de los efectos β de la adrenalina por el bloqueo del receptor α por el ergot.

Concentraciones pequeñas de adrenalina producen acciones predominantemente β , debido a la mayor afinidad por dicho receptor, mientras que concentraciones mayores producen intensas acciones α .

Subtipos

Todos los receptores adrenérgicos son acoplados a proteína G y se clasifican en:

- Receptores α : α_1 (Gq) y α_2 (Gi).
- Receptores β (Gs): β_1 , β_2 y β_3 , a los que se les agregó en los últimos años el β_4 .

Acciones farmacológicas de las catecolaminas y los simpaticomiméticos

Las catecolaminas y los agonistas adrenérgicos, también llamados simpaticomiméticos, generan sobre los órganos efectores los siguientes efectos:

1. **Excitación** en algunos tipos de músculos lisos, como los de los vasos sanguíneos y glándulas (α_1).
2. **Inhibición** de otros tipos de músculos lisos, como los de la pared intestinal y el árbol bronquial (β_2).

3. **Excitación** del corazón, que acelera la frecuencia y la fuerza de su contracción (β_1).

4. Acciones metabólicas: **aumento de glucogenólisis** en el hígado y el músculo (β_2).

5. Acciones endócrinas: **modulación** (incremento o disminución) de la secreción de insulina, renina y hormonas hipofisarias (β_1 , β_2 , α_2).

6. Acciones en el SNC: **estimulación** respiratoria, intensificación del estado de vigilia y de la actividad psicomotora, disminución del apetito (α_1 , α_2 , β_2).

7. Acciones presinápticas que inhiben o facilitan la **liberación** de neurotransmisores (α_2 , β_2).

Receptores adrenérgicos α

Receptores α_1 :

- Se ubican a nivel post-sináptico en el SNC y en el SNA (músculo liso vascular y no vascular como hígado, tracto gastrointestinal, glándulas).

- Al activarse producen constricción en el músculo liso, con excepción del tracto gastrointestinal, donde producen relajación.

- El receptor α_{1A} es el predominante en lechos vasculares, siendo particularmente abundante en el **tracto urinario**.

- El receptor α_{1B} media las conductas de habituación y exploración en el **SNC**.

Receptores α_2 :

- Se ubican en el SNC y SNA, en la pre y en la post sinapsis, a nivel de músculo liso

vascular y no vascular.

- Inhiben la liberación de noradrenalina de las terminales nerviosas simpáticas y suprimen los estímulos simpáticos eferentes desde el encéfalo, produciendo hipotensión.

- La unión con el receptor produce efectos antinociceptivos, sedación, hipotermia, hipotensión en el SNC.

Receptores adrenérgicos β

Receptores $\beta 1$:

La mayoría tienen ubicación post sinápti-

ca. Se ubican en el corazón, las plaquetas, las glándulas salivales y el tracto gastrointestinal.

Receptores $\beta 2$:

- Se ubican en la pre o post sinapsis de los vasos, bronquios, tracto gastrointestinal, músculo esquelético, hígado.

- Los presinápticos son facilitadores de la liberación.

- Los post sinápticos pueden encontrarse en el miocardio, pero en baja proporción.

- En el sistema vascular, la vasodilatación

Tabla 1

Localización y efectos de receptores adrenérgicos

| Órgano o sistema | Efecto simpático | Receptor involucrado |
|------------------|---|---|
| Ojo | Contracción del músculo radial del iris y midriasis Secreción del humor acuoso | $\alpha 1$ $\beta 2$ |
| Miocardio | Incremento de las 4 propiedades | $\beta 1$ $\beta 4$ |
| Vasos | Vasoconstricción Vasodilatación | $\alpha 1$ $\beta 2$ |
| Bronquios | Broncodilatación | $\beta 2$ |
| Tracto digestivo | Disminución tono Contracción esfínteres Inhibición secreciones | $\alpha 1$ $\alpha 2$ $\beta 1$ $\beta 2$ $\alpha 1$ $\alpha 2$ |
| Vejiga | Contracción trigono Relajación detrusor | $\alpha 1$ A $\beta 2$ |
| Útero | Contracción en embarazo Relajación | $\alpha 1$ $\beta 2$ |

mediada por β_2 es principalmente dependiente de la integridad del endotelio y es mediada por el óxido nítrico.

- Receptores β_3 : se ubican en tejido adiposo.

- Receptores β_4 : se localizan en tejido cardíaco, actúan de manera similar a los β_1 .

Fármacos agonistas adrenérgicos o simpaticomiméticos

Clasificación

A los agonistas adrenérgicos también se los denomina simpaticomiméticos porque ejercen la acción de la noradrenalina. Se clasifican en:

1. **Agonistas de acción directa:** actúan sobre los receptores adrenérgicos, selectiva o no selectivamente. Sus respuestas no disminuyen con la administración previa de reserpina. Una vez que se agotó el transmisor, las acciones de los fármacos pueden intensificarse porque la ausencia del neurotransmisor induce *up regulation* de los receptores.

2. **Agonistas de acción indirecta:** aumentan la disponibilidad de NA por desplazarla desde las vesículas (sus respuestas son anuladas por la reserpina), bloquear la recaptación o inhibir la degradación.

3. **Agonistas de acción mixta:** actúan de ambas maneras.

1. Agonistas de acción directa

Dentro del grupo de los agonistas adrenérgicos catecolamínicos de acción directa se encuentran:

Adrenalina

La adrenalina activa los receptores α_1 , α_2 , β_1 y β_2 , siendo 50-100 veces más potente sobre los β_2 que la noradrenalina.

- Por acción α_1 induce **aumento de la presión arterial y vasoconstricción en mucosas**.

- Por acción β_2 produce **vasodilatación** en las **arterias coronarias**, lo que aumenta el flujo sanguíneo, reduce la presión diastólica y genera taquicardia refleja.

- Por acción β_1 en el nodo sinusal exacerba la taquicardia y **aumentan las 4 propiedades del corazón**.

- Por acción β_2 dilatación induce **broncodilatación**.

- En el **tracto gastrointestinal** predomina la acción relajadora vía β_2 sobre la α_1 .

- En el **útero grávido relaja** vía β_2 .

- En la **vejiga relaja** detrusor vía β_2 y **contrae** trigono y esfínter vía α_1 .

- En el **ojo contrae** el músculo radial del iris vía α_1 , produciendo midriasis.

- A nivel metabólico, **estimula liberación de insulina** en el páncreas vía β_2 o **inhibe** vía α_2 (acción que predomina).

- En el hígado, a través de la activación de receptores β_2 , el AMPc formado activa la PKA, que fosforila la glucógeno sintetasa

e **incrementa** la **glucogenólisis**, además de estimular la gluconeogénesis, todo lo cual favorece la **hiperglucemia**.

Aunque el **SNC** contiene abundantes α y β -adrenoceptores, la adrenalina no **provoca efectos** llamativos porque atraviesa con dificultad la barrera hematoencefálica (BHE).

Noradrenalina

La NA activa los receptores α_1 , α_2 y β_1 . Tiene efectos **excitadores** potentes en el **músculo liso** vía α_1 y α_2 y baja actividad como relajante, ya que **no actúa sobre β_2** .

- Los **vasos sanguíneos de la piel** expresan fisiológicamente casi de manera exclusiva los receptores α , por lo que produce **constricción**.

- El **incremento de la presión arterial** por estimulación de los receptores adrenérgicos α_1 de vasos desencadena **reflejos compensadores** mediados por el sistema barorreceptor carotideoaórtico y, como consecuencia, **disminuye el tono simpático**, se intensifica el tono vagal, haciendo más lento el latido cardíaco.

Dopamina

La dopamina es el precursor de la NA. Si bien en concentraciones bajas la interacción principal se observa con los **receptores dopaminérgicos D1**, produciendo vasodilatación, las dosis pequeñas de DA en goteo intravenoso aumentan la filtración glomerular, el flujo sanguíneo renal y la excreción de sodio.

En concentraciones un poco mayores, la dopamina ejerce un efecto **inotrópico positivo** en el miocardio, pues actúa en los receptores adrenérgicos β_1 . También **induce la**

liberación de NA de las terminaciones nerviosas, lo que contribuye a sus efectos en el corazón.

En concentraciones altas, la **DA activa los receptores α_1** de vasos y ocasiona vasoconstricción más general.

Usos terapéuticos

El uso terapéutico de los agonistas directos se basa fundamentalmente en sus acciones en vasos sanguíneos, corazón y bronquios. Se indican en:

- Estado de shock (hipotensión, poco aporte de oxígeno a todo el organismo). El tratamiento con adrenalina ocasiona vasoconstricción periférica, aceleración de la frecuencia y fuerza de la contracción cardíaca.

- Anafilaxia a fármacos y otros alérgenos.

- Prolongación de la acción de anestésicos locales por disminuir el flujo sanguíneo local. La adrenalina se utiliza en muchos procedimientos quirúrgicos de vías nasales, faringe y laringe para contraer la mucosa y mejorar la visualización al limitar la hemorragia (vía α_1).

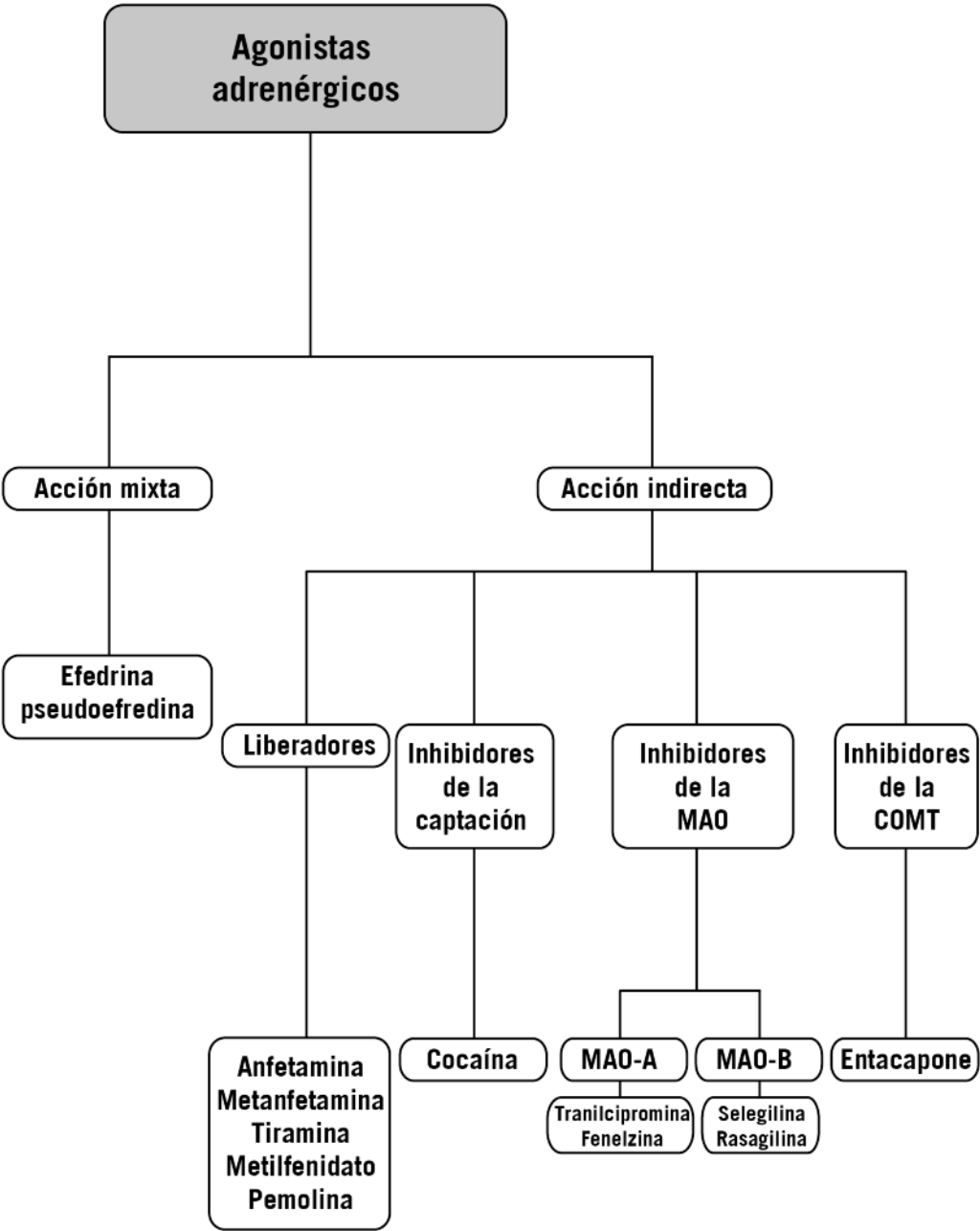
- En el corazón restauran el ritmo en individuos con paro cardíaco.

- Hemostático tópico en superficies sangrantes como las de la boca o úlceras gastroduodenales sangrantes durante la endoscopia del estómago y del duodeno.

2. Agonistas de acción indirecta

Dentro de este grupo se encuentran:

Figura 6
Agonistas simpaticomiméticos e indirectos



Anfetamina

La anfetamina facilita la liberación de NA. Entra en la terminal nerviosa a través del transportador NET de NA y entra en las vesículas sinápticas a través del transportador VMAT, intercambiándose con NA, que se acumula en el citosol. Una parte de esta se degrada por la MAO y otra escapa a cambio de la anfetamina a través del NET, para actuar en los receptores post sinápticos. Además inhibe la recaptación de NA, aumentando así la acción de la NA liberada. Posee acciones estimulantes potentes del SNC ya que atraviesa con rapidez la BHE.

- Produce una sensación de euforia, vigilia, alerta, insomnio, menor percepción de la fatiga, estimulación del ánimo con aumento de la iniciativa, confianza en sí mismo y capacidad de concentración y pérdida de apetito, habiéndose utilizado para el tratamiento de la obesidad. Mejora la realización de tareas intelectuales sencillas, pero también aumenta el número de errores. Incrementa el rendimiento físico en los deportistas y a menudo se abusa del fármaco con este fin.

- Acción sobre receptores α y β periféricos (vasoconstricción con o sin aumento de la frecuencia cardíaca, así como arritmias cardíacas).

- Es particularmente intenso el efecto contráctil en el esfínter de la vejiga, razón por la cual se ha utilizado la anfetamina para tratar la enuresis y la incontinencia.

- Es eficaz después de la administración oral y sus efectos duran varias horas. Puede aparecer dependencia psíquica y tolerancia.

- Derivados de anfetamina

De los derivados de la anfetamina la **metanfetamina** induce la liberación de dopamina y otras aminas biógenas en el cerebro e inhibe los transportadores de monoaminas a nivel neuronal y vesicular.

El **metilfenidato** es un estimulante del SNC. Es eficaz para tratar la narcolepsia y el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD).

La **pemolina** se utilizaba para tratar el ADHD, pudiéndose administrar una vez al día porque tiene una vida media larga. Por su vinculación con insuficiencia hepática grave, en EE. UU. se retiró del mercado en el 2006.

3. Agonistas de acción mixta

Se denominan agonistas de acción mixta a aquellos que comparten mecanismos directos e indirectos de acción que aumentan los niveles de neurotransmisores en biofase.

a. Efedrina

La efedrina intensifica la liberación de noradrenalina de las neuronas simpáticas mediante el mecanismo de liberación tiramínica. Dado que además es agonista de los receptores α y β , se lo clasifica como un fármaco simpaticomimético de acción mixta.

- Estimula la frecuencia y el gasto cardíaco e incrementa la resistencia periférica; como consecuencia, suele aumentar la presión arterial.

- La estimulación de los receptores α ubicados en el músculo liso de la vejiga puede

intensificar la resistencia a la salida de orina.

- La activación de los receptores β en los pulmones estimula la broncodilatación.

- Es un estimulante potente del SNC y después de la administración oral sus efectos pueden persistir horas.

- Efedrina, pseudoefedrina y fenilpropanolamina suelen utilizarse como precursores en la elaboración ilícita de metanfetamina (éxtasis).

- También son los más utilizados en los preparados orales para aliviar la congestión nasal.

Las acciones de las aminas simpaticomiméticas de acción indirecta están sujetas a taquifilaxia, es decir, que la administración repetida separada por intervalos cortos ocasiona una disminución rápida en su eficacia.

Agonistas adrenérgicos no catecolamínicos

1. Agonistas α

Dentro de los agonistas α se diferencian los selectivos para cada tipo de receptor, a saber:

Agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos α_1

- **Fenilefrina:** es un vasoconstrictor de acción directa. Se utiliza como descongestivo nasal y midriático en presentaciones nasales y oftálmicas.

- **Mefentermina y metaraminol:** estos fármacos son agonistas mixtos. Estimulan la

liberación de NA, por lo que intensifican la contracción del corazón, aumentando el gasto cardíaco y la presión arterial. Además, estimulan los receptores α_1 de forma directa. Se utilizan para el tratamiento de estados de hipotensión.

- **Midodrina:** es un profármaco que se activa al convertirse en **desglumidodrina**, que alcanza concentraciones máximas en alrededor de 1 h después de su administración. Una complicación frecuente en pacientes tratados con este fármaco es la hipertensión en decúbito dorsal, la cual puede reducirse si se administra el fármaco en lapsos en que el enfermo permanecerá de pie.

- **Otros agonistas α_1 : nafazolina, oximetazolina, tetrizolina, xilometazolina, fenoxazolina y tramazolina.** Aplicados localmente, su acción se limita a producir vasoconstricción de las mucosas, produciendo descongestión de las mucosas respiratorias y de la conjuntiva.

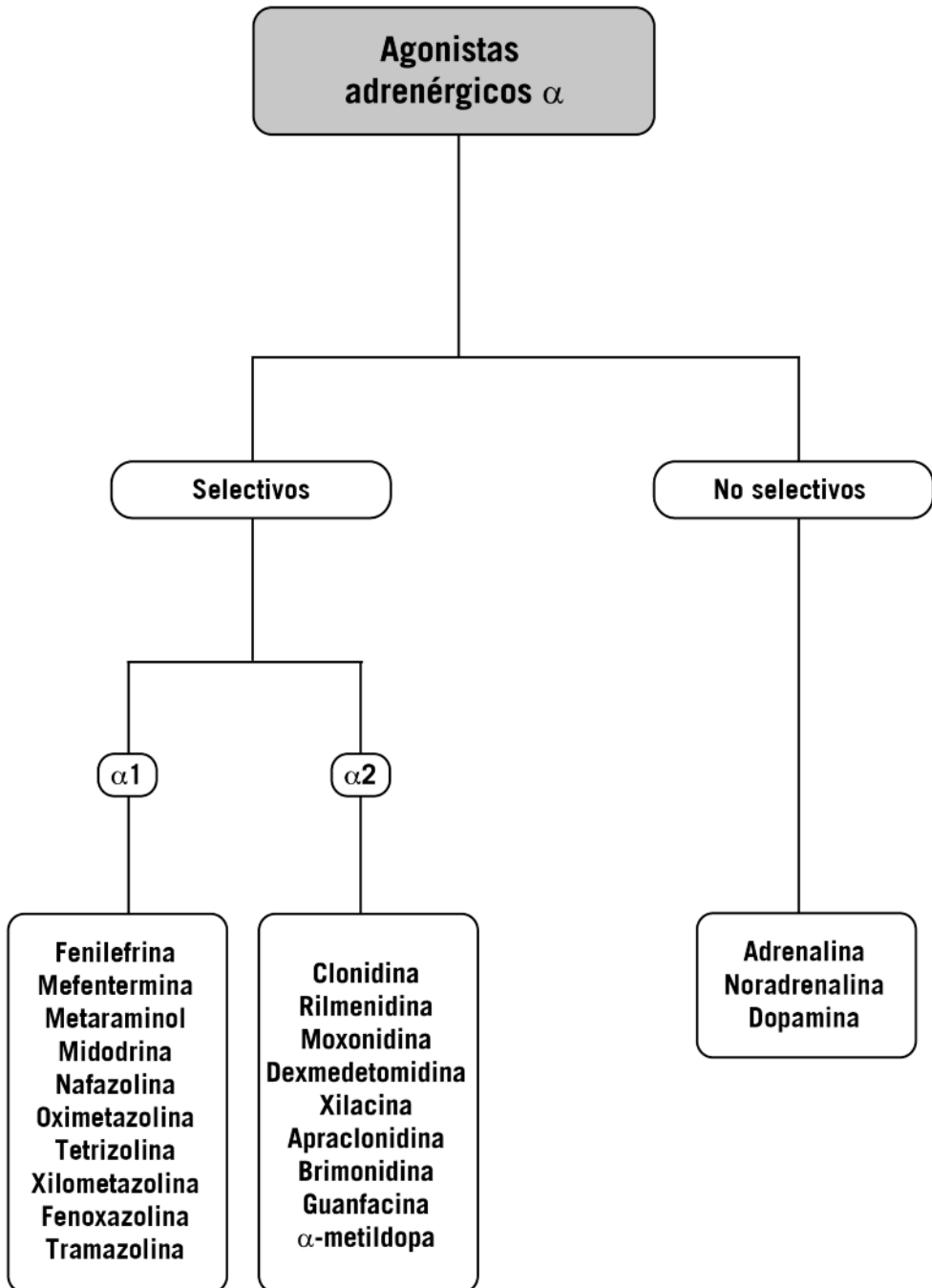
Agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos α_2

- **Clonidina:** se creó como un descongestivo nasal, ya que los receptores α_2 post sinápticos median vasoconstricción. Sin embargo, posee capacidad de disminuir la presión arterial por activar los receptores α_2 presinápticos en los centros de control cardiovascular del SNC. Se postula que parte de sus efectos serían mediados por los receptores de imidazolina (I), recientemente descritos, que inhiben la liberación de noradrenalina. Los principales efectos adversos son xerostomía y sedación.

- **Rilmenidina y moxonidina:** poseen perfiles de actividad similares a los de la clonidina.

Figura 7

Agonistas α



Se utilizan especialmente para tratar la hipertensión sistémica.

- **Dexmedetomidina y xilacina:** utilizadas en la anestesia, producen sedación y ansiólisis preoperatorias, así como analgesia por potenciar los efectos analgésicos centrales de los fármacos opioides administrados por vía sistémica, sin inducir depresión respiratoria.

- **Apraclonidina y brimonidina:** son derivados de la clonidina que conservan la capacidad de disminuir la presión intraocular al aminorar la producción de humor acuoso, con escaso o nulo efecto en la presión arterial sistémica. La importante hidrofilia de la apraclonidina impide el acceso al SNC, lo que reduce los efectos adversos típicos de la clonidina.

- **Guanfacina:** es más selectiva por los receptores α_2 que la clonidina. En Estados Unidos la FDA aprobó un preparado de liberación prolongada para tratar el síndrome del déficit de atención e hiperactividad en niños de seis a 17 años.

- **α -metildopa:** provoca efectos similares a los producidos por la clonidina, debido a su transformación en el falso neurotransmisor α -metil-noradrenalina, la cual es activa sobre los receptores α_2 .

Agonistas β

Los agonistas β adrenérgicos pueden ser selectivos para los subtipos de receptores o no selectivos.

Agonistas β no selectivos

- **Isoproterenol:** relaja el músculo liso, en especial de bronquios y vías gastrointesti-

nales. Se puede utilizar en situaciones de emergencia para estimular la frecuencia cardíaca en individuos con bradicardia o bloqueo cardíaco (por su acción β_1), en particular en la fase previa a la colocación de un marcapasos cardíaco artificial o en sujetos con taquicardia ventricular y arritmia ventricular. En trastornos como el asma y el shock, el isoproterenol ha sido sustituido en gran medida por otros simpaticomiméticos.

Agonistas selectivos de los receptores β_1 adrenérgicos

- **Dobutamina:** es relativamente selectivo del receptor β_1 , dado que se presenta en una mezcla de estereoisómeros, donde el isómero (–) es un agonista potente en los receptores α_1 , generando un aumento en la presión arterial, mientras que el isómero (+) es un potente antagonista del receptor mencionado. Sin embargo, el isómero (+) es también un agonista del receptor β_1 más potente que el isómero (–), dando como resultado neto efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos. El efecto cronotrópico es útil en el tratamiento de urgencia de arritmias, como la taquicardia ventricular, la bradicardia o el bloqueo cardíaco, en tanto que el efecto inotrópico es útil si conviene intensificar la contractilidad del miocardio.

- Otros fármacos de este grupo:

Prenalterol, xamoterol y epanolol, que son agonistas parciales.

Agonistas selectivos de los receptores β_2 adrenérgicos

- **Salbutamol o albuterol:** por vía inhalatoria causa broncodilatación en 15 minutos y por vía oral su acción llega a durar 6-8

horas. Desempeñan una función importante en el tratamiento de la broncoconstricción en asmáticos o en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Además, se utilizan para el tratamiento del trabajo de parto prematuro. Carecen de actividad adrenérgica α y tienen una menor posibilidad de generar algunos efectos cardiovasculares adversos porque no actúan sobre los β_1 . Sin embargo, su selectividad es relativa y desaparece cuando dichos fármacos alcanzan concentraciones altas. Una estrategia reciente para intensificar la activación preferente de los receptores β_2 pulmonares es la administración por inhalación de dosis pequeñas del fármaco en forma de aerosol, ya que esta vía de acceso origina la activación eficaz de los receptores β_2 de los bronquios, sin alcanzar concentraciones sistémicas significativas del fármaco.

- **Fenoterol y la terbutalina:** el fenoterol es más potente que el salbutamol y la terbutalina, por lo que incrementos excesivos pueden originar más efectos secundarios y la terbutalina provoca menos efectos adversos que el salbutamol. Después de la inhalación su acción comienza en forma rápida y su efecto suele durar de 4 a 6 horas. El posible vínculo entre el fenoterol y un incremento del número de fallecimientos por asma ha hecho que se le retire del mercado. La **terbutalina** es resistente a la metilación de COMT. Se utiliza para el tratamiento a largo plazo de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, así como para el broncoespasmo agudo, y también hay una presentación parenteral para el tratamiento de emergencia en el estado asmático.

- **Formoterol y salmeterol:** poseen una duración del efecto más prolongada, de

alrededor de 12 horas. El salmeterol tiene una selectividad 50 veces mayor por los receptores β_2 que el salbutamol. A semejanza del formoterol, es muy lipofílico y la duración de su acción es prolongada. Puede mostrar actividad antiinflamatoria. En Estados Unidos la FDA aprobó su uso para el tratamiento de asma, broncoespasmo, profilaxia de broncoespasmo inducido por ejercicio y contra la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En ellos tiene la misma eficacia que el ipratropio (antagonista colinérgico) y es más eficaz que la teofilina oral. El **arformoterol**, enantiómero (R,R) del formoterol, tiene el doble de potencia del formoterol racémico. Es el primer agonista β_2 de larga acción creado para inhalación y para usar con un nebulizador.

- **Carmoterol e indacaterol:** se encuentran en estudios clínicos de fase III en Estados Unidos. Poseen un inicio rápido y una duración prolongada. Su efecto broncodilatador dura 24 horas.

- **Ritodrina:** inhibe las contracciones uterinas en el embarazo a término.

- **Metaproterenol (orciprenalina en Europa):** junto con la terbutalina y el fenoterol es resistente a la metilación por parte de COMT. Los efectos surgen en minutos después de la inhalación y persisten varias horas. Después de la administración oral es más lento su comienzo de acción, pero sus efectos duran 3 a 4 horas, aunque se absorbe una fracción importante (40%) en forma activa después de la administración oral y con mayor facilidad ocasiona estimulación cardíaca. Se utiliza para el tratamiento a largo plazo de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, asma

y contra el broncoespasmo agudo.

- **Pirbuterol:** es el único preparado que se distribuye con un inhalador de dosis medidas activadas por la respiración, con lo cual se busca optimizar la llegada del medicamento a su sitio de acción al liberar un chorro del fármaco solo cuando el paciente comienza la inspiración.

- **Isoetarina:** fue el primer fármaco con selectividad por β_2 usado de manera generalizada para tratar la obstrucción de vías respiratorias. Es resistente a ser metabolizada por MAO, pero constituye un buen sustrato para la metilación por COMT. Como consecuencia, se le ha utilizado solo por inhalación para tratar episodios agudos de broncoconstricción.

- **Bitolterol:** es un nuevo agonista β_2 . Las esterasas en los pulmones y otros tejidos hidrolizan este profármaco hasta llevarlo a su forma activa. El efecto después de la inhalación dura de 3 a 6 horas.

- **Procaterol:** su acción comienza en forma rápida después de inhalado y persiste durante 5 horas.

Efectos adversos generales

Los principales suelen ser resultado de la activación excesiva de los receptores β .

Los sujetos con una enfermedad cardiovascular primaria están expuestos en particular al peligro de mostrar reacciones graves. Sin embargo, pueden disminuir si se administran los fármacos por inhalación y no por las vías oral y parenteral.

El temblor puede llevarse al mínimo si se comienza la administración oral con una dosis pequeña del fármaco y se incrementa

poco a poco a medida que surge tolerancia al temblor.

La taquicardia podría deberse a la activación de los receptores β_2 cardiacos o a efectos reflejos que provienen de la vasodilatación periférica mediada por los receptores β_2 . Cabe aclarar que los receptores β_2 están presentes en el miocardio de los seres humanos, por lo cual todos los agonistas adrenérgicos β_2 podrían tener la capacidad de estimular el corazón.

Antagonistas adrenérgicos

Clasificación

1. Antagonistas α

Al igual que los agonistas, los antagonistas pueden tener acción selectiva o no selectiva para los diferentes receptores.

Antagonistas no selectivos de los receptores α adrenérgicos

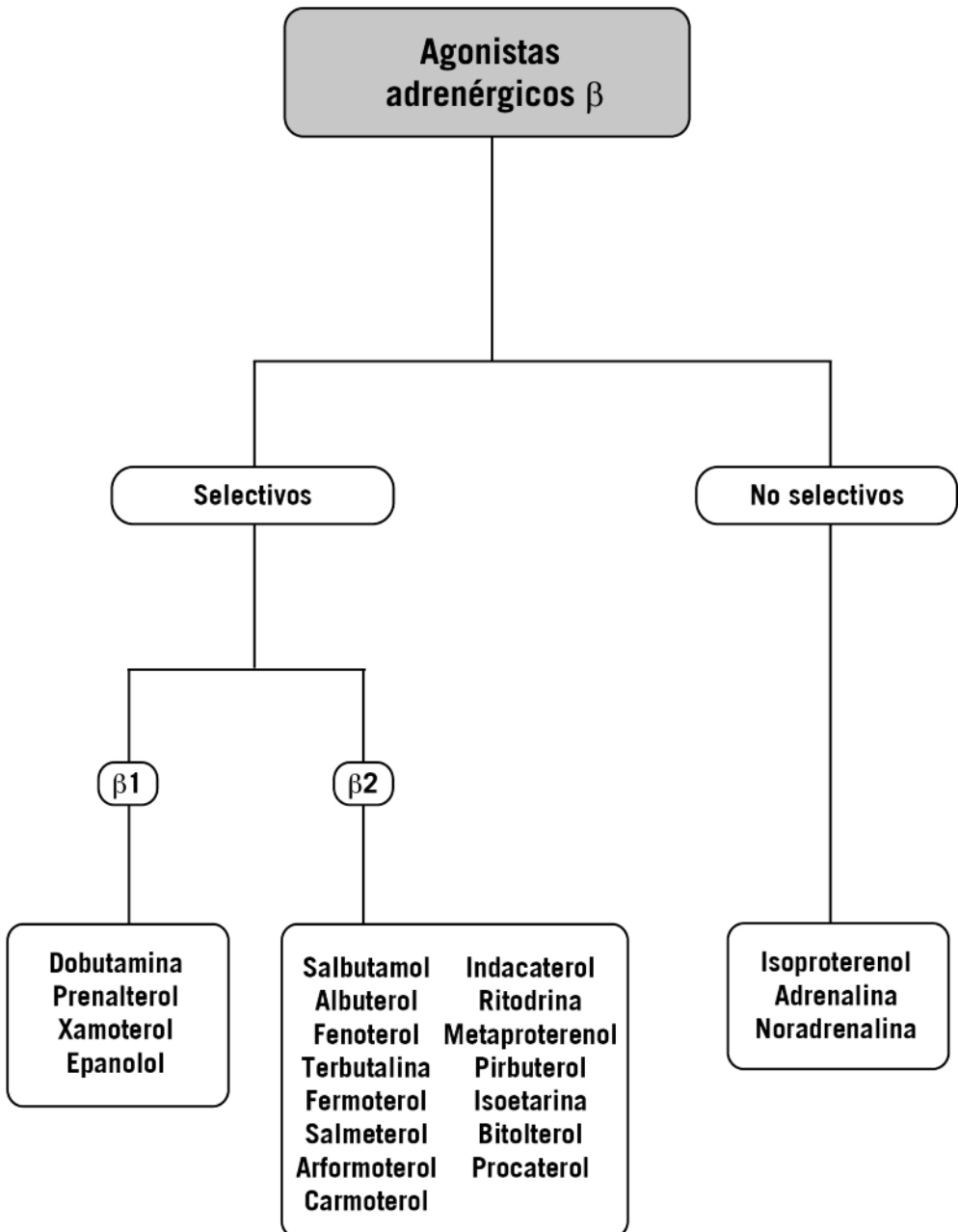
El mecanismo de acción en general consiste en los efectos vasodilatadores mediados por el bloqueo α_1 que provoca taquicardia refleja, facilitación de la liberación de noradrenalina por inhibir los α_2 inhibitorios y estimulación de la misma sobre el corazón, potenciando la taquicardia refleja y aumentando la fuerza de contracción a través de los receptores β_1 .

- **Fenoxibenzamina** (irreversible) y **fentolamina** (competitivo).

Debido a la taquicardia refleja que puede desencadenar arritmias sumada a la hipotensión postural limita el empleo de estos medicamentos para tratar la hipertensión esencial. Sin embargo, ambos se pueden usar para tratar la feocromocitoma,

Figura 8

Agonistas β



un tumor de la médula suprarrenal y neuronas simpáticas, que secreta cantidades enormes de catecolaminas en la circulación. Controlan los episodios de hipertensión intensa y llevan al mínimo otros efectos adversos de las catecolaminas.

Antagonistas selectivos de los receptores α_1 adrenérgicos

El mecanismo de acción general es la inhibición de la vasoconstricción inducida por las catecolaminas endógenas, reducción de la resistencia periférica por bloqueo α_1 adrenérgico, hipotensión y taquicardia refleja la cual al ser un efecto β , no resulta bloqueada.

- **Prazosina:** puede producir hipotensión postural.

- **Terazosina:** es un análogo menos potente que la prazosina.

- **Doxazosina:** es un análogo del prazosin que tiene una vida media más larga. Una ventaja del uso de este fármaco es que como tarda más en hacer efecto, tiene menor tendencia a producir hipotensión postural.

- **Alfuzosina y bunazosina:** poseen afinidad similar por todos los subtipos de los receptores α_1 .

- **Tamsulosina y silodosina:** tienen mayor potencia al nivel de los receptores α_{1A} que en los α_{1B} , lo cual lo hace apropiado para actuar a nivel del tracto urinario, donde estos receptores son más abundantes. Al inhibir la contracción del trigono, el esfínter vesical y el músculo liso de la uretra proximal y prostática, facilitan la micción en

pacientes con hipertrofia prostática benigna o con disfunción vésico-próstato-uretral, con nulos efectos sobre la presión arterial.

- **Alcaloides del cornezuelo del centeno:** fueron los primeros antagonistas de los receptores adrenérgicos que se descubrieron y muchos de sus aspectos farmacológicos generales fueron identificados en los estudios clásicos de Dale. Interactúa con receptores dopaminérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos. La **ergotamina** es agonista parcial de los receptores α_1 , pudiendo comportarse como bloqueante en situaciones y sistemas sometidos a estimulación simpática, al mismo tiempo que producen vasoconstricción intensa y duradera de arterias del territorio muscular, coronarias y vasos extracraneales, con elevación de la presión arterial.

- **Indoramina:** se usa para el tratamiento de la hipertensión, la hipertrofia prostática benigna y en la profilaxia de la migraña.

- **Urapidilo:** es un nuevo antagonista selectivo de los receptores α_1 . El antagonismo de los receptores α_1 periféricos constituye el elemento primario que ocasiona la hipotensión con este fármaco, aunque también se postula que podría actuar sobre el SNC.

Antagonistas selectivos de los receptores α_2 adrenérgicos

- **Yohimbina:** intensifica la corriente simpática de salida y potencia la liberación de NA de las terminaciones nerviosas, con lo cual se activan los receptores α_1 y β_1 en el corazón y vasos periféricos, con el incremento consecutivo de la presión arterial. Dado que la activación de los receptores α_2

en los islotes pancreáticos suprime la secreción de insulina, el antagonismo de los mismos puede facilitar su liberación, resultando beneficioso en pacientes diabéticos.

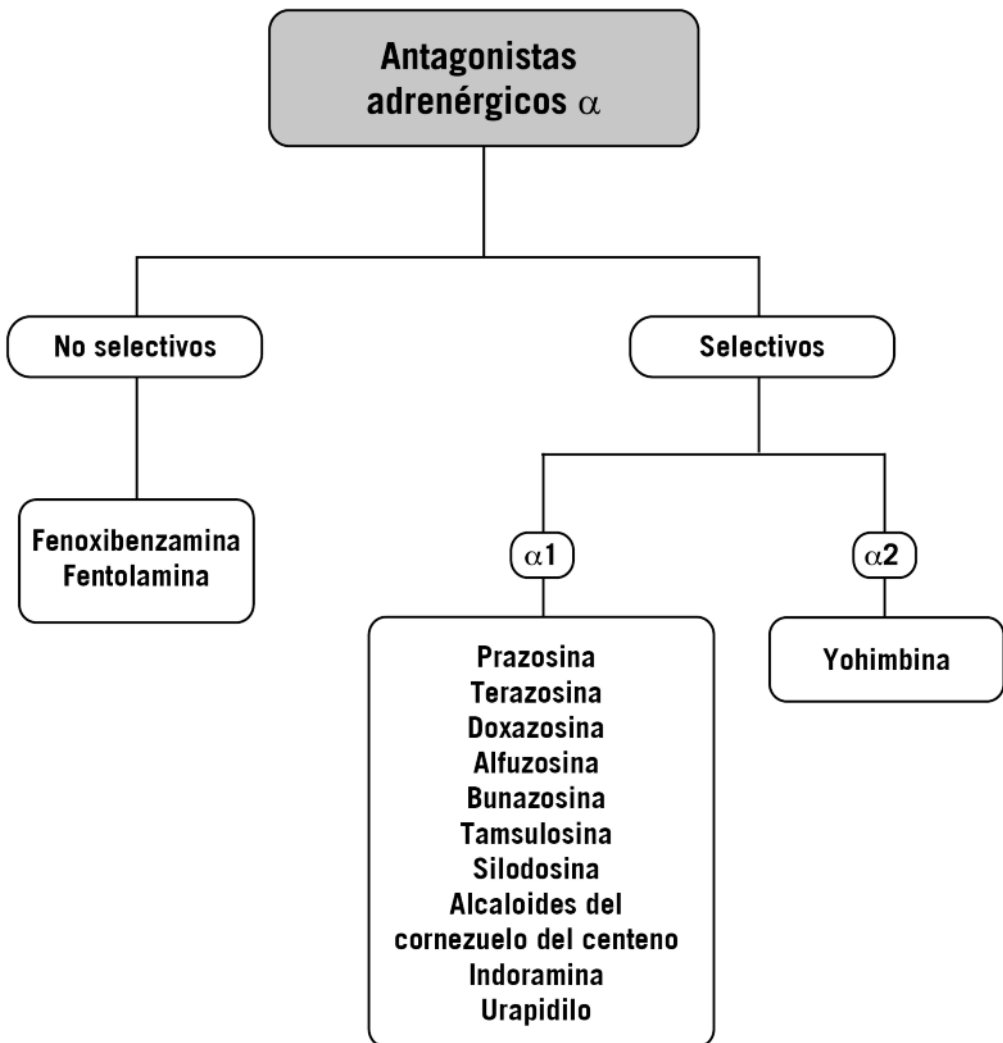
2. Antagonistas β

Clasificación

Una reciente clasificación se enfocó a separarlos por las propiedades de selectividad y/o acciones adicionales que se encon-

Figura 9

Antagonistas α



traron en diversos representantes de este grupo

- Sin selectividad-primera generación.
- Con selectividad por β_1 -segunda generación.
- Sin selectividad, con acciones adicionales en el aparato cardiovascular-tercera generación.
- Con selectividad, por β_1 con acciones adicionales en el aparato cardiovascular-tercera generación.

Antagonistas no selectivos de los receptores β adrenérgicos (primera generación)

- **Propranolol:** desarrollado a finales de la década del cincuenta, es un antagonista competitivo no selectivo de los receptores β , que sigue siendo el prototipo con el cual se comparan otros antagonistas de esta categoría. Aunque es un antagonista puro, es capaz de **activar** los receptores β , debido a su **actividad simpaticomimética intrínseca**. Esto permite una mínima actividad residual que puede impedir la bradicardia o el inotropismo negativo en el corazón en reposo. Tiene baja biodisponibilidad debido a su elevada fracción de extracción hepática y a su rápido metabolismo, pero cuando la dosis oral es muy alta, la extracción hepática se satura y la biodisponibilidad aumenta.

- **Nadolol y sotalol:** tiene baja biodisponibilidad. El nadolol tiene vida media larga.

- **Alprenolol y timolol:** agonistas inversos, pueden disminuir la actividad basal de los receptores β al desplazar el equilibrio de los receptores que se activan de manera espontánea hacia el sitio inactivo. Tiene

baja biodisponibilidad.

- **Carteolol:** posee **actividad simpaticomimética intrínseca**, comportándose como agonista β_2 , lo cual puede ser de utilidad en pacientes asmáticos.

- **Pindolol, bopindolol y oxprenolol:** son **agonistas parciales**, aunque las actividades intrínsecas de dichos fármacos son menores que las de un agonista absoluto como el isoproterenol. El bloqueo de los receptores β_2 en el músculo liso de los bronquios suele tener escaso efecto en la función pulmonar de personas normales, no asmáticas.

Antagonistas selectivos de los receptores β_1 adrenérgicos (segunda generación cardioselectivos)

Muestran una actividad mayor por los receptores β_1 que por los β_2 , en muchos casos no hay selectividad absoluta.

- **Atenolol, metoprolol:** no atraviesan barrera, atenolol es droga patrón de este grupo.

- **Betaxolol y bisoprolol:** con actividad intrínseca negativa: son *agonistas inversos*.

- **Celiprolol y acebutolol:** agonistas parciales β_2 .

- **Esmolol:** se puede administrar por vía intravenosa y se usa cuando se busca bloqueo β de breve duración.

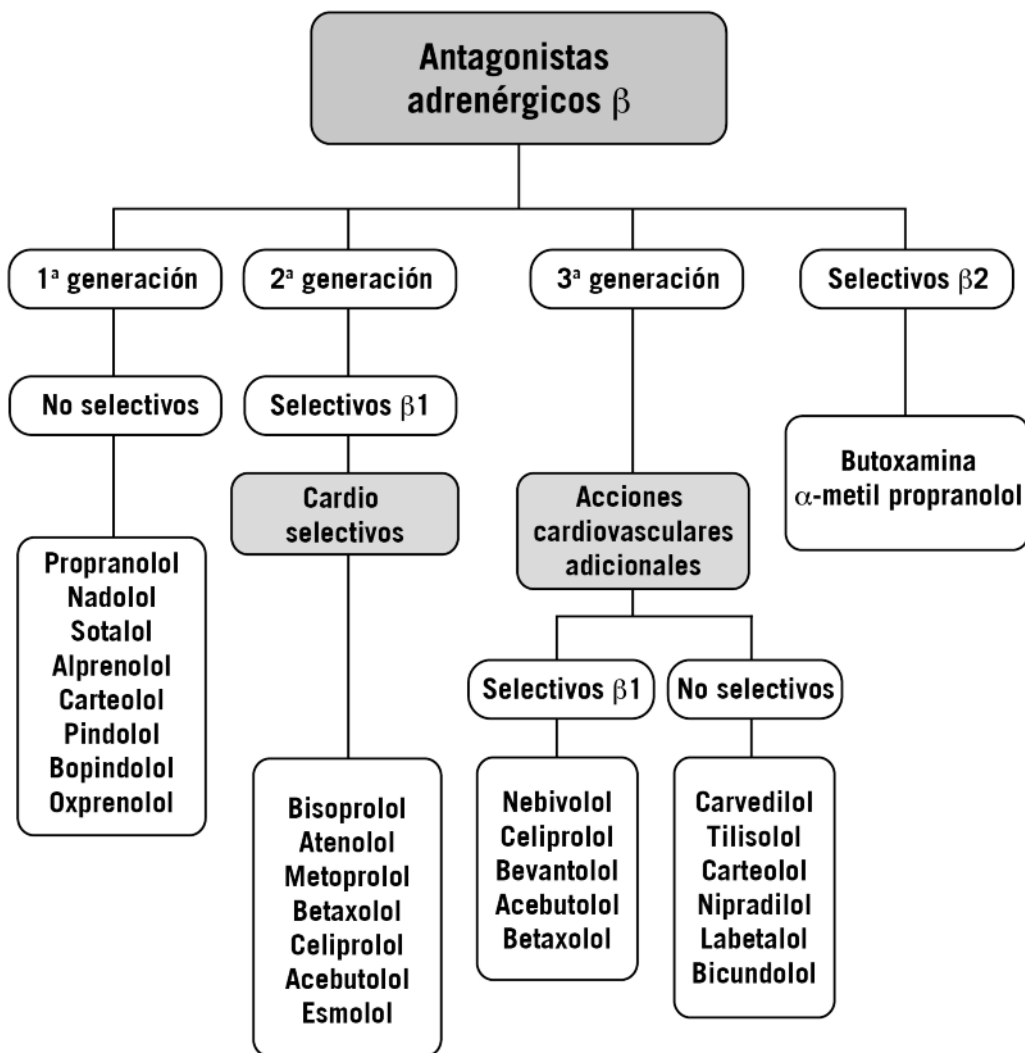
Antagonistas no selectivos de los receptores adrenérgicos con acciones cardiovasculares adicionales (tercera generación)

- **Tilisolol:** antagonistas β no selectivos, induce apertura de conductos de potasio.

- **Carteolol:** antagonistas β no selectivos, induce la producción de óxido nítrico
- **Nipradilol:** induce la producción de óxido nítrico.
- **Carvedilol, nipradilol, labetalol y bucindolol:** antagonistas β no selectivos y α_1 . En

estos casos se conserva el gasto cardiaco y hay una disminución mayor de la resistencia periférica, situación que también se observa con los antagonistas de los receptores β que son vasodilatadores directos. El **carvedilol** bloquea la penetración de calcio y posee actividad antioxidante y el **labetalol** son agonistas β_2 .

Figura 10

Antagonistas β 

Antagonistas selectivos de los receptores β_1 adrenérgicos con acciones cardiovasculares adicionales (tercera generación)

- **Celiprolol y nebivolol:** producción de óxido nítrico con la subsiguiente vasodilatación.

- **Bevantolol:** bloqueo α_1 .

- **Celiprolol, acebutolol:** cruzan la barrera hematoencefálica, activación de receptores β_2 .

- **Betaxolol, bevantolol:** bloquean la penetración de calcio.

Antagonistas selectivos de los receptores β_2 adrenérgicos

- **Butoxamina y α metil propranolol:** sin uso clínico.

El mecanismo de acción general de los antagonistas β se basa en que son capaces de inhibir tanto la actividad simpática β -adrenérgica como la respuesta a agonistas β -adrenérgicos. Algunos bloqueantes β presentan actividad intrínseca negativa, pudiéndose comportar como agonistas inversos.

Los principales efectos terapéuticos de los antagonistas de los receptores β se manifiestan en el aparato cardiovascular. Dado que las catecolaminas poseen acciones cronotrópica e inotrópica positivas, los antagonistas de los receptores β pueden disminuir la frecuencia cardíaca y la contractilidad del miocardio.

Cuando se activa el sistema nervioso simpático como ocurre durante el ejercicio o el estrés, los antagonistas de los receptores β aplacan la aceleración prevista en la frecuencia cardíaca. Se pensó que dichos efectos dependían en forma exclusiva del

bloqueo de los receptores β_1 , pero es posible que los receptores β_2 también regulen la frecuencia cardíaca. A pesar de su empleo generalizado como antihipertensores, no se conocen en detalle los mecanismos que explican este importante efecto clínico. Algunos de los mecanismos postulados incluyen:

a. Hipotensor por inhibición de la secreción de renina del aparato yuxtaglomerular por medio de los receptores β_2 , inhibiendo así la producción de angiotensina II y aldosterona y, por lo tanto, inhiben la vasoconstricción y la retención de agua debido a la angiotensina II y aldosterona, respectivamente. Sin embargo, el pindolol es un antihipertensor eficaz que ejerce escaso o nulo efecto en la actividad de la renina.

b. Acción sobre el SNC no definida ¿bloquean los β_2 presinápticos? Podría ser, aunque los fármacos que atraviesan poco la barrera hematoencefálica son antihipertensores eficaces.

c. Alteración en la sensibilidad de los reflejos barorreceptores.

d. Bloqueo de β -adrenoceptores presinápticos, cuya activación facilita la liberación de noradrenalina en las terminaciones adrenérgicas.

e. Disminución del gasto cardíaco, aumento de la resistencia periférica para mantener la presión arterial a través del bloqueo de los receptores β_2 vasodilatadores y la activación refleja de los α_1 vasoconstrictores.

Efectos adversos generales

Las catecolaminas estimulan la glucogenólisis y movilizan la glucosa en reacción a la hipoglucemia. Además de bloquear la glucogenólisis y reducir la movilización de glucosa hepática que debe ocurrir en respuesta a la hipoglucemia, demorando su normalización, los antagonistas de los receptores β interfieren en los efectos contrarreguladores de las catecolaminas secretadas durante la hipoglucemia al reducir la percepción de síntomas como temblor, taquicardia y nerviosismo. Por ello, habrá que usar con mucha precaución los antagonistas de los receptores adrenérgicos β en aquellos pacientes con diabetes y reacciones hipoglucémicas frecuentes. Pueden aumentar el tono bronquial y provocar intensa broncoconstricción en presencia de enfermedad pulmonar obstructiva. Además, pueden aumentar el tono vascular produciendo calambres y sensación de cansancio de las extremidades (fenómeno de Raynaud), lo que no aparece cuando se emplean aquellos bloqueantes que poseen actividad simpaticomimética intrínseca o son cardiosselectivos.

En el SNC pueden producir fatiga, alteraciones del sueño, como insomnio y pesadillas, y depresión.

Interacciones

Las interacciones de los antagonistas β son de tipo farmacocinéticas y farmacodinámicas. Es importante considerarlas debido al impacto que tienen al momento de medicar a un paciente. Las principales son:

- **Inducción enzimática:** fármacos como fenilhidantoína, rifampicina y fenobarbital, así como el tabaquismo, inducen la actividad de las enzimas biotransformadoras del hígado y pueden disminuir las concentra-

ciones plasmáticas de los antagonistas de los receptores β metabolizados de manera extensa como el propranolol.

- La **cimetidina** y la **hidralazina** pueden incrementar la biodisponibilidad de fármacos como el propranolol y el metoprolol al alterar la corriente sanguínea hepática.

- **Inhibición enzimática:** fármacos como los antifúngicos imidazólicos, diversos inhibidores de la recaptación de serotonina o el ritonavir la aumentan.

- Junto a los antagonistas de los conductos de calcio tienen efectos aditivos en el sistema de conducción del corazón.

- Los efectos antihipertensores pueden ser anulados por la indometacina y otros antiinflamatorios no esteroideos.

- La supresión brusca de antagonistas β puede producir un rebote probablemente debido a una *up regulation* de los receptores β_1 y generando un estado de hiperactividad simpática. Este fenómeno ha sido descrito para el propranolol y el metoprolol, pero no para el pindolol.

Usos terapéuticos

Los antagonistas β son ampliamente utilizados para:

- **Enfermedades cardiovasculares:** tratamiento de la hipertensión, de la angina de pecho y síndromes coronarios agudos, así como en la insuficiencia cardíaca congestiva. También se emplean a menudo para tratar arritmias supraventriculares y ventriculares.

- **Glaucoma de ángulo abierto:** el timolol, el

levobunolol, el carteolol y el metipranolol no son selectivos, en tanto que el betaxolol y el levobetaxolol muestran selectividad por β_1 . Estos fármacos disminuyen la producción de humor acuoso, lo que al parecer es el mecanismo de su eficacia clínica. En pacientes en estado crítico en quienes los efectos adversos como bradicardia, insuficiencia cardíaca o hipotensión pueden obligar a la interrupción rápida del fármaco.

Ejercicios

1. El paso limitante de la síntesis de noradrenalina está dado por:

- a. La tirosina hidroxilasa.
- b. La dopamina beta hidroxilasa.
- c. La disponibilidad de dopamina.
- d. Todas influyen.

2. La acción de la noradrenalina sobre el corazón:

- a. Es inhibitoria por acción β_3 y α_2 .
- b. Es inhibitoria por acción β_1 y α_1 .
- c. Es excitatoria por acción β_2 y β_3 .
- d. Es excitatoria por acción β_1 y β_4 .

3. La anfetamina y metanfetamina

- a. Actúan incrementando los niveles de neurotransmisor en sinapsis.
- b. Son agonistas adrenérgicos de acción indirecta.
- c. Inhiben la acción de la recaptación

tipo II de aminas.

- d. a y b son correctas.
- e. b y c son correctas.

4. El isoproterenol

- a. Relaja el músculo liso intestinal y produce diarrea.
- b. Por acción antagonista β_1 produce bradicardia.
- c. Está contraindicado en asma agudo por los efectos adversos.
- d. Es inhibitoria por acción β_3 y α_2 .
- e. Relaja el músculo liso bronquial y gastrointestinal.

5. La yohimbina

- a. Es un antagonista α por lo cual produce hipotensión.
- b. Bloquea de manera selectiva los receptores α_2 y produce hipertensión.
- c. Bloquea los receptores α_1 y produce taquicardia refleja.
- d. Bloquea los receptores α_2 y produce bradicardia.
- e. Bloquea los receptores α_2 y aumenta la liberación de noradrenalina.

Respuestas correctas:

- 1. a
- 2. d
- 3. d
- 4. e
- 5. e

Bibliografía

- Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. 2012, Mc Graw Hill (Eds), 12a edición, México.
 - Rang y Dale. Farmacología. 2016. Elsevier (Eds), 8a edición, España.
 - Florez J. Farmacología humana. 2014. Elsevier (Eds), 6a edición, España.
-

Farmacología clínica

Natalia Vicente

Introducción

¿Alguna vez experimentó usted o algún conocido un evento adverso a un medicamento? ¿Considera que estos pueden llegar a ser graves? ¿Utilizaría una droga que promete una cura sin ningún estudio científico que lo avale?

La respuesta a estas preguntas parece obvia; sin embargo, no siempre fue así.

A lo largo de la historia sucedieron distintos acontecimientos desastrosos como consecuencia de un control inadecuado de los fármacos, a raíz de los cuales se fueron creando distintos organismos gubernamentales cuya función es controlar de forma adecuada qué medicamentos salen al mercado, cómo deben ser estudiados (éticamente) y la detección de sus eventos adversos.

A lo largo de este capítulo vamos a ir desarrollando qué controles, evaluaciones y regulaciones necesita un fármaco para poder comercializarse, y a explicar por qué la única forma en la cual su estudio y control se da por finalizado es que el medicamento en cuestión sea retirado del mercado.

Objetivos

Objetivo general

- Estar capacitado para decidir por sí mismo si una nueva droga disponible en el mercado ha sido adecuadamente estudiada para el uso que se propone, antes de utilizarla en su práctica asistencial.

Objetivos particulares

- Decidir si los estudios preclínicos son adecuados y alcanzan para probar la droga en seres humanos.
- Conocer las fases de los ensayos clínicos y los objetivos principales de cada una de ellas.
- Poder diferenciar los tipos de estudios (abierto, controlado a doble ciego) y saber elegir cuál de ellos proporciona evidencia de mejor calidad.
- Entender la importancia de la farmacovigilancia.
- Conocer los distintos tipos de reacciones adversas y la tasa incidencia que deben

tener para ser pasible de ser detectadas en las diferentes fases de los ensayos clínicos.

- Relacionar el tipo de daño que puede producir una droga con el tiempo de gestación.

- Conocer las categorías de las drogas en el embarazo según la FDA.

Introducción

Hechos históricos relevantes

La reglamentación vigente actual para el control de la medicación usada en humanos tuvo una evolución relativamente reciente, estando frecuentemente provocados sus avances por tragedias ocurridas a lo largo del siglo XIX y XX; con el objetivo de prevenir que las mismas se repitan.

A continuación se enumeran algunos de los hechos más relevantes, ya que conocerlos ayuda a dimensionar las enormes consecuencias que pueden tener un control inadecuado.

Caso clínico

Usted se encuentra analizando trabajos científicos acerca de nuevos medicamentos: Sugardown y Chauazucar, ambos hipoglucemiantes. Sugardown presenta un índice de seguridad igual a 1 y el índice terapéutico es igual a 12.

Por su parte Chauazucar tiene índice de seguridad igual a 5 y un índice terapéutico de 9.5

¿Indicando cuál de estos hipoglucemiantes se sentiría más seguro? ¿Por qué?



- **1848:** Hannah Greener muere durante la anestesia general de rutina realizada con cloroformo. A partir de la preocupación del público por la seguridad de la anestesia se genera una comisión para el reporte de muertes relacionadas con la misma (precursor del reporte espontáneo de eventos adversos actual).

- **1913:** la heroína (comercializada por Bayer en 1898) es dejada de producir por su gran potencial adictivo, habiéndose detectado alrededor de 500.000 casos en EE. UU. para 1910.

- **1937:** ocurren 105 muertes por falla renal en Estados Unidos, secundarias al consumo de un elixir de sulfonamida que utilizaban como solvente al dietilenglicol. A raíz de esto, en 1938 se enmendó el acta original de alimentos y drogas (FDA) de 1906, requiriendo a las compañías farmacéuticas entregar un reporte de seguridad (estudios de toxicidad) a la FDA previo a la comercialización del medicamento. No requería todavía probar su eficacia.

- **1961:** William McBride denuncia un aumento del 20% en malformaciones fetales y la aparición de focomelia (previamente de baja incidencia), en asociación con el uso de talidomida como hipnótico y antiemético en el embarazo. En noviembre de ese año se inició el retiro de la droga del mercado, la cual afectó a más de 12.000 individuos, mayormente en Europa, Australia y Canadá.

Esto estimuló la formación de sistemas de farmacovigilancia para el reporte espontáneo de eventos adversos en Europa; otra enmienda del acta de alimentos y drogas de EE. UU. que refuerza los requerimientos de

seguridad (investigación preclínica y clínica) y eficacia; y la creación del centro mundial de farmacovigilancia por la OMS (1967).

- **1970:** se detectan 7 casos de adenocarcinoma vaginal en mujeres de 15-22 años, hijas de madres tratadas con dietilestilbestrol para la prevención del aborto, llevando a su contraindicación en el embarazo. Estudios posteriores evidenciaron algunos riesgos hasta en la tercera generación.

Esta historia fue una de las primeras en fomentar la creación de la farmacoepidemiología.

- **1982:** se retira la fenformina del mercado luego del reporte de 50 muertes secundarias a acidosis láctica. La primera muerte reportada en asociación a esta droga fue en 1959, 10 años antes que saliera al mercado.

- **1992:** la muerte de 25 personas debido al uso de un tónico de propóleo que contenía como excipiente al dietilenglicol lleva a la creación de la ANMAT en la Argentina.

Asimismo, la legislación vigente para garantizar que los ensayos clínicos se encuentren éticamente justificados y su diseño priorice la seguridad de los pacientes y el respeto a sus derechos humanos, también tuvo su origen en hechos históricos. A continuación, se enumeran algunos de los más relevantes:

- **1932-1972:** se llevó a cabo el estudio de Tuskegee de sífilis; en el cual se monitorizó durante 40 años la evolución natural de la sífilis en una población de 600 hombres afroamericanos de bajos recursos (habiéndose infectado previamente a 400 de ellos).

Se les ofreció atención médica gratuita, pero no se les informó de su enfermedad y se les negó el tratamiento a pesar de encontrarse este disponible desde 1950 (penicilina).

- **1933:** en Alemania bajo el régimen de Hitler se implementó una ley para la “prevención de enfermedades hereditarias”, la que resultó en cerca de 400.000 esterilizaciones forzadas en pacientes con diversas patologías (retraso mental, esquizofrenia, entre otras), continuando hasta el inicio de la Segunda Guerra Mundial.

- **1939-1945:** experimentación médica en los campos de concentración en Alemania, los cuales incluyeron estudios de supervivencia (ej.: número de días que se puede vivir tomando únicamente agua salada), eficacia de venenos, inoculación de enfermedades infecciosas, experimentos en gemelos, entre otros.

Definición

La farmacología clínica se define como la especialidad médica que utiliza al ser humano como sujeto experimental en el estudio de los fármacos; siendo su herramienta fundamental el ensayo clínico.

La especie humana puede dividirse en dos grandes tipos de poblaciones: general y específica. Dentro de estos últimos encontramos: pacientes con diversas patologías (como por ejemplo, insuficientes hepáticos, renales, cardiopatas), niños, embarazadas, madres lactantes y ancianos.

Los aspectos de los fármacos que evalúa la farmacología clínica son: eficacia terapéutica, reacciones adversas, farmacocinética y efectividad; entre otros.

Autoridades reguladoras nacionales de medicamentos

Corresponden a las dependencias de las instituciones de salud de cada país que cumplen determinadas funciones de regulación sanitaria de medicamentos. La Organización Mundial de Salud (OMS) y la Organización Panamericana de Salud (OPS) califican a dichas autoridades en América Latina en 4 niveles, siendo el IV el mayor de ellos, a quienes les otorgan la designación de Autoridad de Referencia Regional.

A continuación se enumeran las autoridades reguladoras nacionales de América:

- Argentina: ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica). Nivel 4.

- Brasil: ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Ministério da Saúde). Nivel 4.

- Canadá: HPFB (*Health Products and Food Branch of Health Canada*).

Ensayo clínico: Bradford Hill lo definió como un experimento éticamente justificado y cuidadosamente diseñado cuyo objetivo es responder a un problema planteado con precisión (concreto), el cual debe encontrarse definido a su inicio.

El cumplimiento de estas características se garantiza mediante la regulación de los organismos correspondientes a cada país (ANMAT en la Argentina).



- Chile: ISP (Instituto de Salud Pública). Nivel 4.

- Cuba: CECMED (Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Ministerio de Salud Pública). Nivel 4.

- Colombia: INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos). Nivel 4.

- Estados Unidos: FDA (*Food and Drugs Administration*).

- México: COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios). Nivel 4.

- Bolivia: UNIMED (Unidad de Medicamentos y Tecnologías de la Salud).

- Ecuador: Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Leopoldo Izuieta Pérez". Ministerio de Salud.

- El Salvador: Ministerio de Salud. Consejo Superior de Salud Pública.

- Guatemala: Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines.

- Paraguay: Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

- República Dominicana: Dirección General de Drogas y Farmacia.

- Costa Rica: Dirección General de Salud/Universidad/Caja Costarricense de Seguro Social.

- Honduras: Secretaría de Salud / Dirección

General de Regulación Sanitaria.

- Panamá: Dirección Drogas y Farmacia.
- Trinidad y Tobago: Autoridad Reguladora Nacional.
- Jamaica: División de Estandarización y Regulación.
- Suriname: Autoridad Reguladora Nacional.
- Guyana: Autoridad Reguladora Nacional.
- Perú: DIGIMED (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas).
- Venezuela: IHRR (Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel).

Ensayos clínicos

Características

Los ensayos clínicos deben presentar 3 características para considerarse correctamente diseñados:

- **Aleatoriedad/randomización:** es la asignación aleatoria de pacientes entre los grupos (actualmente generada por computadora). Tiene como objetivo prevenir la aparición de diferencias (sesgos) sistemáticas en el pronóstico de los grupos de pacientes a comparar al balancear, tanto los factores conocidos como los desconocidos; con un número suficiente de pacientes también se minimizan las diferencias por azar.

- **Enmascaramiento:** son aquellos procedimientos destinados a garantizar el desconocimiento por parte del paciente y/o quien lo asigna y evalúa del grupo de trabajo en el

cuál se lo ha incluido.

Es **simple** si una de las dos partes (el paciente o el equipo a cargo del ensayo) desconoce el grupo de trabajo.

Se denomina **doble ciego** cuando ambos lo desconocen. Es la medida más objetiva y la que predomina en la mayoría de los ensayos.

La evaluación **ciega por terceros** es aquella en la cual un médico que no pertenece al ensayo es el que conoce los distintos grupos, funcionando como un doble ciego con un supervisor que tiene todo el conocimiento.

Por último, existen estudios sin enmascaramiento que se denominan **abiertos**, no se recomiendan por su subjetividad y sesgo de selección.

- **Diseño:** cuando existe un grupo que recibe el medicamento en estudio y otro grupo es de control el diseño es **paralelo**. El grupo control puede recibir placebo o la droga patrón/más eficaz existente, siendo preferible esta última opción de encontrarse disponible.

Si el paciente recibe ambos tratamientos en un orden al azar (propio individuo como control) el diseño se llama **cruzado**.

Llevarlo a cabo requiere el cumplimiento de medidas éticas que garanticen los derechos

Recordar: el placebo es un preparado que no presenta sustancia activa (posee actividad farmacológica – ver efecto placebo más adelante – pero no en las dosis administradas ni para esa indicación).



de los pacientes. Para ellos se crearon a nivel mundial las **normas de la buena práctica clínica**.

De esta manera, en cualquier parte del mundo en donde se lleve a cabo un ensayo clínico rigen estas normas; las cuales se garantizan con el requerimiento de aprobación del protocolo por un comité de ética independiente (CEI), además del ente regulador. Como breve resumen de sus objetivos podemos citar:

1. Protección y derechos del sujeto.

a. Fase preclínica con experimentación exhaustiva

b. Evitar toda lesión, sufrimiento o muerte.

c. Consentimiento informado firmado por los voluntarios. El mismo debe aportar toda la información pertinente en un lenguaje claro.

d. Libertad del voluntario de interrumpir el ensayo sin repercusión alguna.

2. Investigador principal calificado, quien tiene la libertad de interrumpir el ensayo en cualquier momento.

3. Credibilidad de los datos.

4. Mejor calidad científica, técnica y ética.

Conservación de toda la información, fundamental para futuras revisiones.

Comité de ética independiente

Consiste en un comité nombrado específicamente, el cual sea independiente del patrocinador, investigador y centro en el cual se llevará a cabo; cuyo objetivo es la revisión, comentario y guía del protocolo conforme a las leyes y ordenamientos del país en el cual se lleva a cabo (Declaración del Helsinki, Nuremberg y Tokio).

Están compuestos por personas provenientes de diversos ámbitos: profesionales de distintas áreas (médicos y no médicos), no profesionales y personas con trayectoria en aspectos relacionados con la ética y los derechos humanos; quienes tienen la responsabilidad de verificar que se respeten

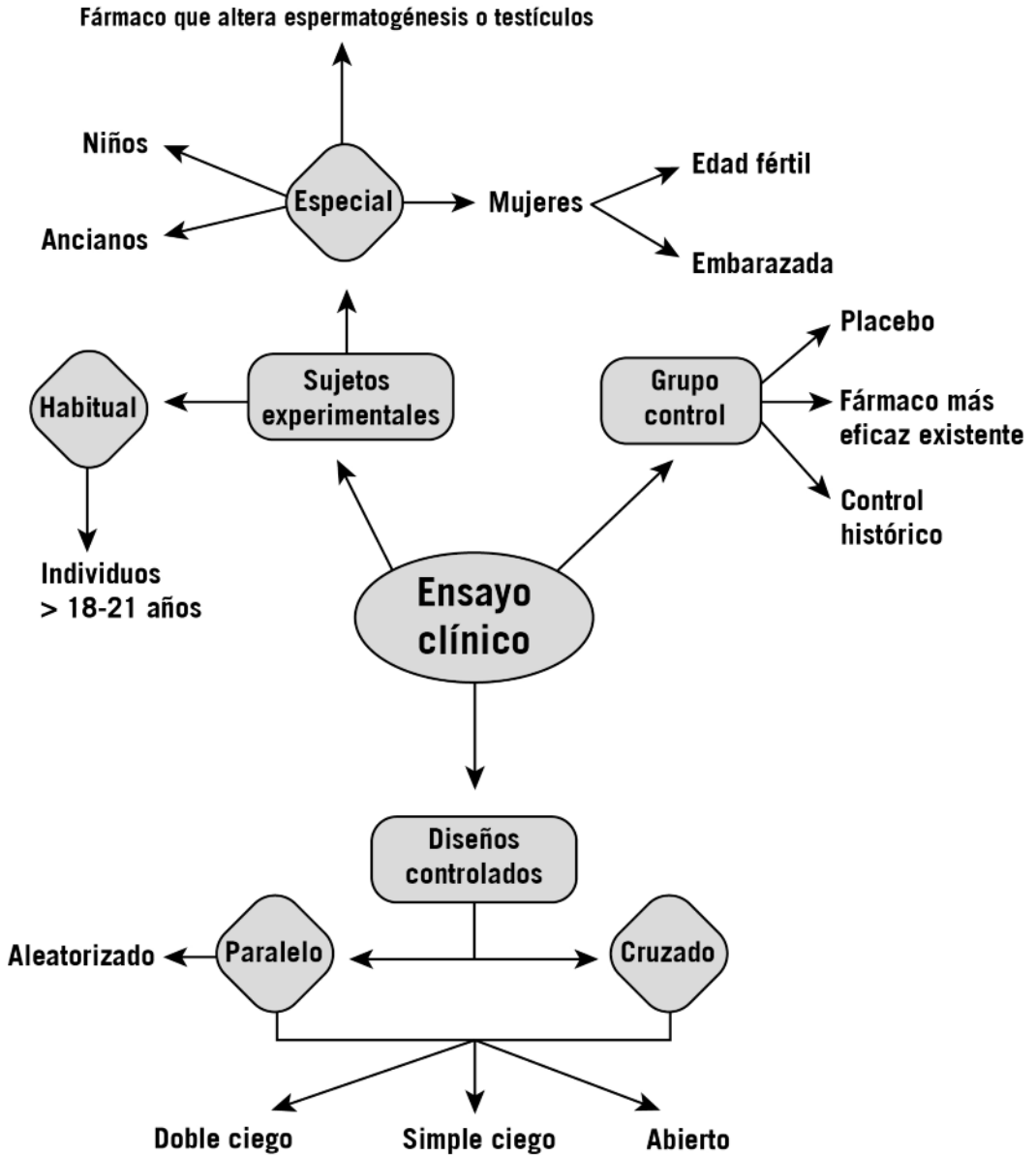


¡Importante! La evidencia de mejor calidad se obtiene de ensayos clínicos (fase IIb/III) controlados, aleatorizados y a doble ciego.

Su resultado podrá ser extrapolado a la población general con mayor seguridad si los mismos son multicéntricos (heterogeneidad en factores ambientales/culturales/étnicos), cuanto mayor sea el número de pacientes involucrados, larga duración del estudio (para medicación crónica) y si los criterios de exclusión no abarcan comorbilidades frecuentemente asociadas con la enfermedad a tratar en la población general.

Figura 1

Componentes de ensayos clínicos de fase IIb y III



los derechos, seguridad e integridad de los participantes.

Sujetos experimentales

Anteriormente hemos destacado cómo está compuesto un ensayo clínico, pero no desarrollamos qué características debe tener el sujeto experimental.

La población en la cual se va a aplicar el ensayo se denomina **muestra**. Deben incluirse pacientes que se asemejen a la población a la cual el fármaco en estudio esté destinado. Por ejemplo, si el fármaco en estudio es una insulina análoga se deben incluir pacientes diabéticos como parte de la muestra.

Se deben determinar criterios de inclusión (rango de edad, sintomatología, enfermedades preexistentes) y exclusión (niños, embarazadas, baja probabilidad de respuesta al tratamiento, algunas comorbilidades) de la muestra.

Si estos criterios son muy estrictos se construirá una muestra homogénea la cual será fácil de analizar, pero muy difícil de extrapolar a la realidad.

Poblaciones especiales

1. Mujeres

a. **Edad fértil:** solo cuando están concluidos los estudios de toxicología de la reproducción. Si queda embarazada el fármaco se suspende y la paciente es seguida hasta el periodo perinatal.

b. **Embarazada:** solo para fármacos con indicación en el embarazo.

2. Niños: cuando ya se terminó de estudiar en adultos y únicamente cuando su indicación es en una patología infantil.

3. Ancianos: para medicamentos con indicación en la tercera edad.

A pesar de existir indicaciones precisas para su inclusión en los ensayos clínicos, es raro encontrar estudios llevados a cabo en poblaciones especiales, en particular embarazadas y niños.

Fármacos que alteran la fertilidad

Requieren un consentimiento informado detallado, saber previamente la naturaleza y el grado de alteración que producen, la duración de la administración y estar indicados para tratar patologías que justifiquen el riesgo.

Desarrollo de nuevos medicamentos

La creación de nuevos medicamentos o principios activos es un proceso complejo, costoso y largo; tomando en promedio desde la obtención de la nueva molécula hasta su comercialización unos 10 años, como se observa en la Figura 2. Es importante remarcar que solo una minoría de los principios activos estudiados completa el proceso.

Consta de diversos pasos, entre ellos podemos nombrar:

1. Obtención de una nueva molécula mediante:

a. Síntesis química (diseño a partir de una estructura de base, de una diana terapéutica o modificando una droga preexistente).

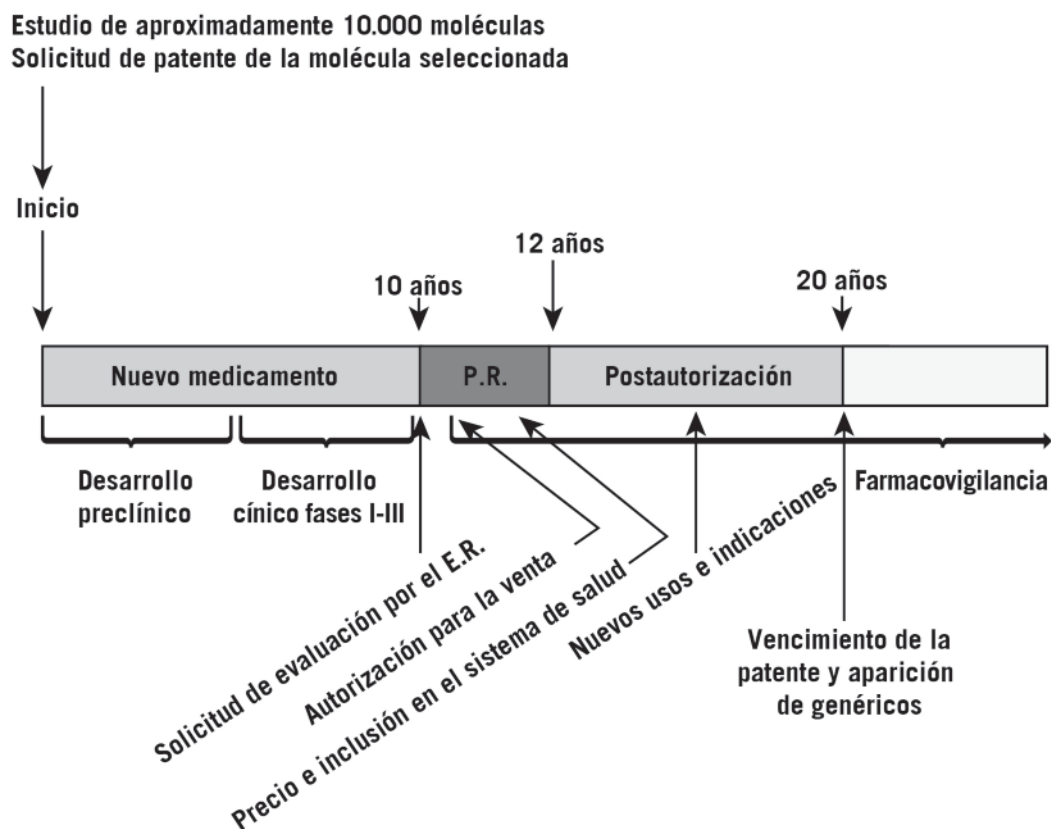
b. Ingeniería genética (drogas recombinantes).

c. Fermentación (antibióticos).

d. Extracción de fuentes naturales (plantas).

Figura 2

Tiempos aproximados en desarrollo de nuevos medicamentos



P.R: Procesos regulatorios
E.R: ente regulador

(Modificado a partir de Flórez, Jesús. Farmacología Humana, Elsevier, 6ta Ed, 2014).

2. Establecimiento de sus propiedades físico químicas.

3. Desarrollo farmacéutico: obtención de forma farmacéutica y excipientes óptimos, desarrollo de proceso de fabricación, identificar impurezas.

Esta nueva molécula requiere un proceso estipulado de desarrollo, con una secuencia de procedimientos experimentales que siguen un orden planificado, antes de poder ser comercializada.

Este proceso está dividido en dos grandes etapas en las cuales el fármaco es administrado a distintas poblaciones experimentales. En una primera etapa el fármaco es administrado en animales, fase denominada **preclínica**. Una vez finalizado los estudios en animales se prosigue a la fase **clínica**, llevada a cabo en humanos, la cual cuenta con distintos estadios o etapas como se ejemplifica en la Figura 3.

A fines didácticos vamos a separar las etapas cronológicamente, pero es importante recordar que se superponen, continuando la fase preclínica más allá del inicio de la clínica.

Fases de estudio de nuevos medicamentos

Farmacología preclínica (Fase 0)

Tiene como objetivo proveer la seguridad y conocimiento suficiente como para avanzar a la fase clínica mediante la experimentación en animales o sus sustitutos *in vitro*, extendiéndose de uno a cinco años (promedio 2,5). Su correcto desarrollo requiere de la elección del animal o modelo *in vitro* adecuado para cada prueba:

1. **Roedores:** rata, ratón, cobayo.
2. **No roedores:** gato, conejo, perro, cerdo, mono.
3. **Sustitutos/Alternativas:** técnicas y métodos fisicoquímicos (ej.: chitosan film), cultivos celulares, tisulares u orgánicos, sistemas microbiológicos (ej.: test de Ames, hongos.), células madre, chips de ADN, microfluidic chips, modelos computarizados de análisis, materiales de origen vegetal; entre otros.

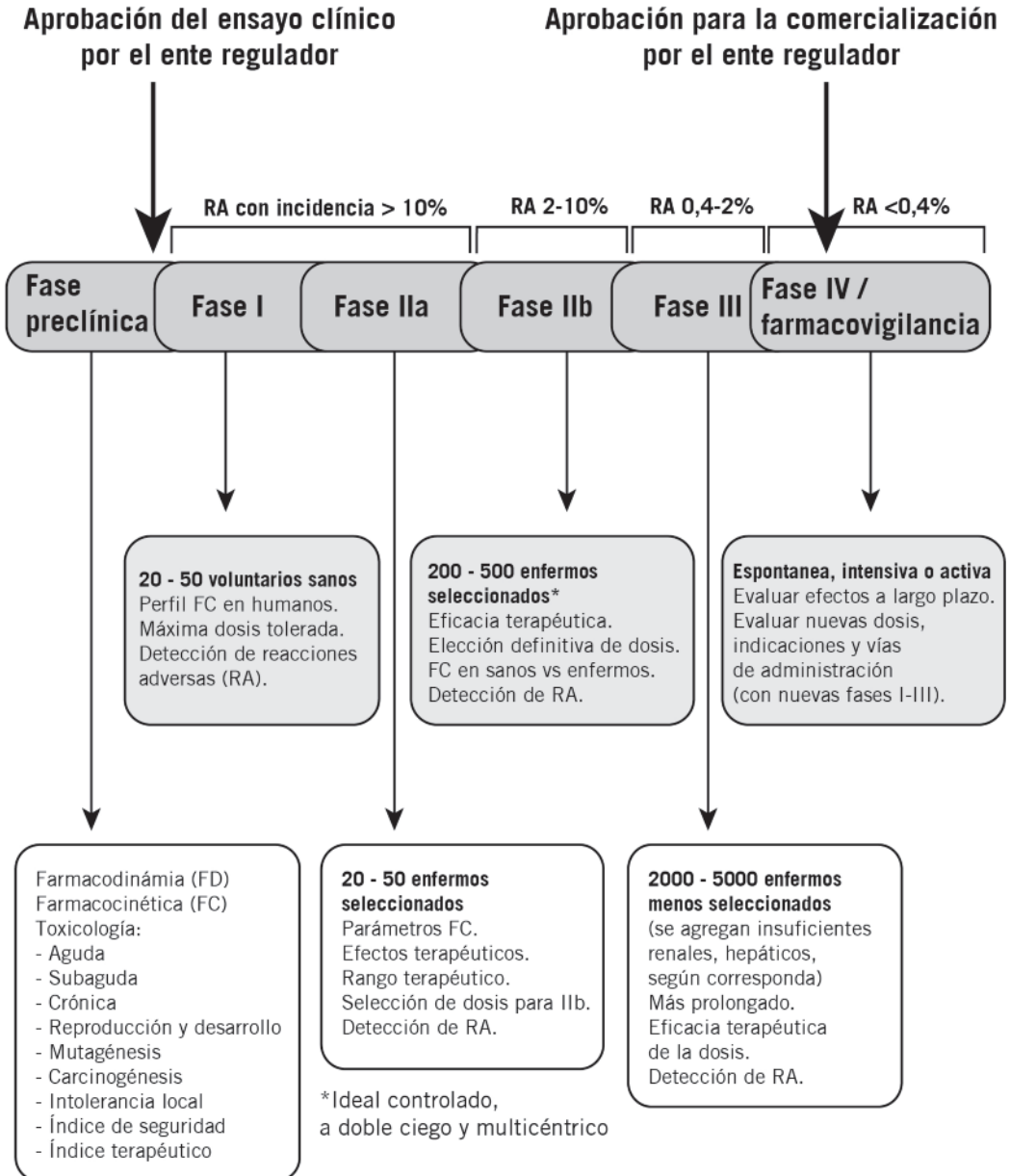
Se estima que de cada 250 fármacos que ingresan a la fase preclínica, 7 logran pasar a la clínica y tan solo 1 llega a autorizarse para salir al mercado.



A modo de ejemplo de la importancia de la selección del modelo adecuado: algunas especies como las ratas no expresan los canales IKr cardiacos (sí expresados en cobayos, conejos y perros), lo que impide su utilización para el análisis de algunos fenómenos, como por ejemplo: prolongación del QT.

Figura 3

Fases en el estudio de nuevos medicamentos



El ente regulador en la Argentina corresponde a ANMAT.

RA: reacciones adversas.

FC: farmacocinética.

FD: farmacodinamia.

(Modificado a partir de Flórez, Jesús. Farmacología Humana, Elsevier, 6ta Ed, 2014).

En ella se obtiene la siguiente información:

1. Farmacodinamia

Realización de las curvas dosis respuesta (CDR), estudios de *binding* y sus efectos en el organismo: órganos especiales (ej.: corazón para un betabloqueante) y hemodinamia.

Aporta información sobre:

- a. Efecto del fármaco a nivel: bioquímico, molecular, celular, tisular, órganos y animal entero.
- b. Perfil de acción en distintos sistemas y aparatos.
- c. Efecto principal y concomitantes (ya sean deseables o no).
- d. Porcentaje de eficacia en comparación a otras drogas similares probadas en ese modelo animal, de lo que se extrapola su probable eficacia clínica.

2. Farmacocinética

- a. Valioso cualitativamente: en ella se estudian las propiedades farmacocinéticas de la droga en cuestión (absorción, distribución, metabolismo y excreción), con diferentes dosis y vías de administración (incluyendo a todas las pensadas para la siguiente fase).
- b. Posibles interacciones con otras drogas a diferentes niveles.
- c. Permite elegir la especie más sensible para cada estudio de toxicidad, carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis.
- d. Se completan al mismo tiempo que se llega a la fase II de la parte clínica.

3. Toxicología

Aporta información sobre los posibles eventos adversos y toxicidad potencial del fármaco mediante su estudio en dosis única o múltiple, en todas las vías de administración propuestas para su uso y diferentes especies (roedores y no roedores de ambos sexos).

Incluyen estudios de:

- a. **Toxicidad aguda:** dosis únicas (con niveles de dosis fijas y crecientes en distintos grupos de animales), por todas las vías que se vayan a usar en el hombre y en condiciones estandarizadas en tres especies (una no roedor).
 - i. Dosis letal 50 (DL50): dosis que mata al 50% de los animales tratados.
 - ii. Dosis efectiva 50 (DE 50): dosis que produce eficaz en el 50% de los animales tratados.
 - iii. Duración habitual: 24 h.
 - iv. Sobredosificación.
 - v. Primeros datos de posibles efectos tóxicos.
 - vi. Lineamientos generales para estudio de toxicidad subaguda y crónica.
- b. **Toxicidad subaguda:** (rata y perro).

Se administran en diferentes vías dosis repetidas, con duración aproximada entre 1 y 3 meses, a 4 grupos de animales (uno control y 3 con dosis fijas y crecientes).

 - i. Dosis tóxica mínima (no tóxica).
 - ii. Dosis tóxica máxima tolerada (detectar toxicidad).
 - iii. Fenómeno de acumulación y/o tolerancia.
- c. **Toxicidad crónica:** (rata y perro).
 - i. Duración aproximada: 3-6 meses. (24 para drogas que se van a usar en tratamien-

tos crónicos).

ii. Mínimo 3 niveles de dosis.

d. **Reproducción y desarrollo:** el medicamento en cuestión es administrado en diferentes períodos según lo que se desea evaluar; y se realiza por varias vías de administración. Se encuentra comprendido por:

i. Fertilidad y capacidad reproductiva general: abarca lo detallado a continuación:

- Función gonadal.
- Ciclo sexual.
- Conducta de apareamiento.
- Frecuencia de implantación y concepción.
- Gestación temprana y tardía.
- Parto y lactancia.

ii. Teratogénesis: la droga es administrada a rata y conejo durante el período de organogénesis, estableciendo:

- Potencialidad embriotóxica.
- Potencialidad teratogénica (malformaciones).

- Toxicidad sobre la madre.

iii. Período peri y posnatal: desde el último período del embarazo hasta el fin de la lactancia, evaluando sus efectos sobre:

- Desarrollo fetal tardío.
- Trabajo de parto.
- Lactancia.
- Viabilidad y crecimiento neonatal.

e. **Mutagénesis y carcinogénesis:** se encuentran junto con los estudios de reproducción y desarrollo dentro de la categoría de “toxicidad especial”.

Son los de mayor duración (dos años), evalúan los cambios en la estructura génica y la incidencia de tumores con la administración por diferentes vías de la droga durante la mayor parte de la vida de un gran número de animales, evaluando también a sus crías.

Existen estudios más específicos de menor duración como el test en micronúcleos de ratón (*in vivo*), test de aberración cromosómica y el test de Ames (*in vitro*), los cuales otorgaron resultados más específicos.

Dentro de los estudios de toxicidad cabe destacar dos índices que se desprenden de la dosis letal y la dosis efectiva (Figura 4).

El **índice terapéutico (IT)** relaciona la dosis letal 50 (dosis que produce la muerte del 50% de animales) y la dosis efectiva 50 (dosis efectiva en el 50% de los animales).

Para decir que una droga es segura, lo ideal es que DL50/DE50 sea mayor a 10. En casos especiales, como HIV y cáncer en los cuales pueden aceptarse valores menores.

No permite evaluar si la dosis máxima efectiva se superpone con la dosis mínima letal, por ende, no aporta información clara sobre el riesgo del uso de dosis máximas de este fármaco.

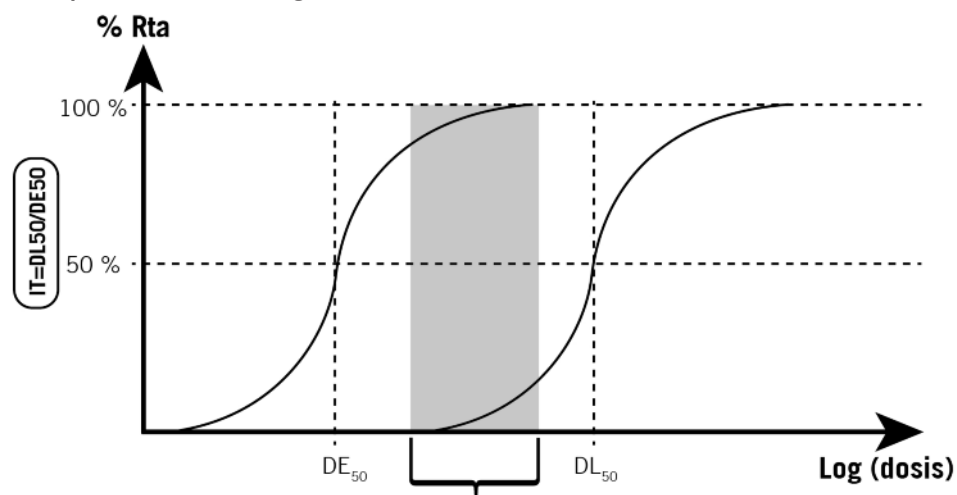
El **índice de seguridad (IS)** relaciona la dosis letal 1 (DL1), que es aquella letal en el 1% de los animales; con la dosis efectiva 99 (DE 99), aquella que es efectiva en el 99% de los mismos.

Es importante recordar que al extrapolar los resultados al hombre, el margen de error aumenta; por ejemplo: la talidomida en la rata no presenta teratogénesis (sí en el conejo).

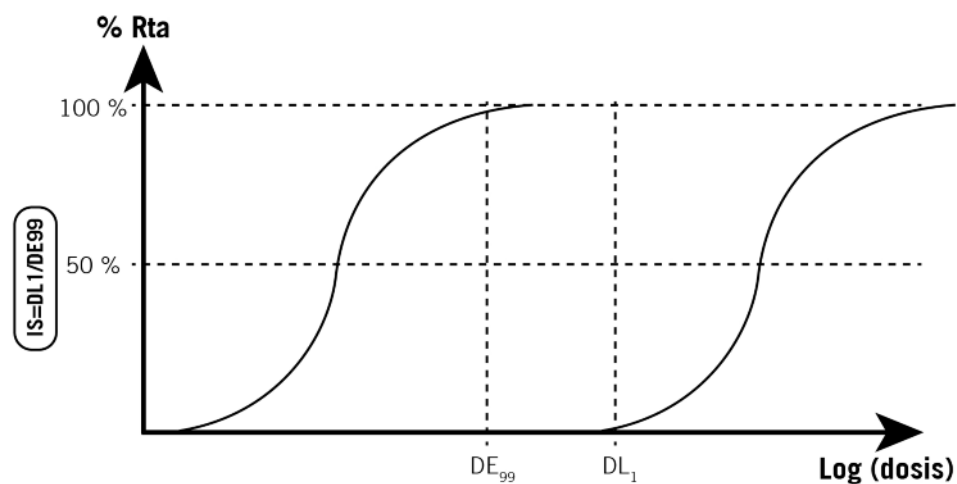


Figura 4

Índice terapéutico e índice de seguridad



Área de superposición entre la DE99 y la DL1



En el mismo se observa cómo es posible que a pesar de que el IT sea mayor a diez, la DE99 y la DL1 se encuentren superpuestas.

IS: índice de seguridad.

IT: índice terapéutico.

%Rta: Porcentaje de respuesta.

DE: Dosis efectiva.

DL: Dosis letal.

(Modificado a partir de Flórez, Jesús. Farmacología Humana, Elsevier, 6ta Ed, 2014).

$DL1 / DE99 \leq 1$: superposición DL1 y DE99. Se acepta solo en enfermedades con alta letalidad que no tengan otro tratamiento más aceptable.

$DL1 / DE99 > 1$: no se superponen, pero la diferencia entre ambas dosis es pequeña.

$DL1 / DE99 > 2$: Ideal: aporta la mayor seguridad para su uso en dosis máximas; cuanto mayor es, tanto más segura es la droga.

Una vez que la fase preclínica fue exitosa, el medicamento puede ser administrado en humanos, dando comienzo a la siguiente etapa.

Farmacología clínica:

Presenta cuatro fases en las cuales se van modificando distintas variables: el número de participantes, su estado salud/enfermedad, la complejidad de los estudios farmacodinámicos y cinéticos llevados a cabo. De estas, las primeras tres fases ocurren previo a la comercialización y tienen una duración de 2 a 10 años.

Para su inicio es necesaria la aprobación por parte del ente regulador de cada país (ANMAT en la Argentina) del diseño del

ensayo clínico.

Fase I:

Se encuentra a cargo del médico farmacólogo, involucra de 20 a 50 voluntarios **sanos**, en quienes se prueba en primera instancia una dosis única, luego dosis única en dosis crecientes hasta el máximo preestablecido previamente*; y finalmente dosis repetidas.

*La elección de dosis se hace a partir de la información recabada en la fase preclínica (1/10 de la DL 50 en la especie que haya resultado más sensible) y/o a partir de una droga similar (química y acción) utilizando la mitad o un décimo de su dosis. **siempre** se elige la menor dosis efectiva.

Tiene como objetivo:

- Detección de eventos adversos (junto con la IIa son posibles de detección aquellos cuya frecuencia de aparición/incidencia superen el 10%).
- Evaluar los efectos farmacológicos.
- Establecer su farmacocinética en humanos

Siempre que sea posible se intenta utilizar cultivos celulares para minimizar la experimentación en animales, pero con la tecnología disponible hasta el momento todavía no es posible hacerlo de forma completa; ya que no permiten evaluar la respuesta metabólica completa, respuestas idiosincráticas, farmacocinética.



Ventajas de las alternativas a la experimentación animal: descenso del número de animales usados, poder obtener resultados más rápido, reducción en los costos y mayor flexibilidad en el control de las variables del experimento.

(en general, hombres jóvenes sanos).

- Elección de la dosis para la siguiente fase.

Fase II:

Se encuentra a cargo del médico farmacólogo y se subdivide en:

Ila: temprana o inicial

Es llevada a cabo con 20 a 50 pacientes seleccionados: enfermos (con la patología para la cual está destinado el medicamento en cuestión) y sin comorbilidades que puedan interferir con la droga (insuficiencia renal o hepática), ni en tratamiento con otros medicamentos que puedan alterar los resultados.

Tiene como objetivo:

- Evaluar sus posibles efectos terapéuticos.
- Detección de reacciones adversas (aquellos con incidencia >10%).
- Determinar la dosis y rango terapéutico para la siguiente fase.
- Estudiar sus parámetros farmacocinéticos en individuos enfermos.
- Detectar posibles interacciones.

Ilb: Tardía o final

Se realiza en 200 a 500 pacientes seleccionados con la enfermedad en estudio. Idealmente mediante ensayos clínicos multicéntricos, controlados, aleatorizados y a doble ciego.

Tiene como objetivo:

- Establecer su eficacia.
- Elegir la dosis definitiva.
- Completar el estudio farmacocinético en individuos enfermos (comparación con los sanos).
- Detección de eventos adversos con una frecuencia de aparición del 2 al 10%.
- Detección de posibles interacciones.

Fase III:

Es llevada a cabo con 2000 a 5000 pacientes menos seleccionados (con comorbilidades acordes a las esperadas en la población a tratar), durante un tiempo más prolongado (mayor a 6/12 meses; pudiendo terminar abierto). Idealmente mediante estudios controlados, multicéntricos, aleatorizados y a doble ciego.



Para su comercialización en nuevas dosis/formulaciones/ vías de administración o para una indicación nueva se requieren nuevos estudios de fase I a III, y la aprobación de los mismos por el ente regulador.

Tiene como objetivo:

- Establecer su eficacia en la dosis seleccionada.
- Detectar eventos adversos con una incidencia del 0,4 al 2%.
- Detectar posibles interacciones.

Al finalizar se presentan los resultados al ente regulador nacional para la aprobación de su comercialización y uso en seres humanos (población general) en la dosis, forma de administración, formulación e indicación establecida previamente.

Fase IV (Farmacovigilancia):

Es definida por la Organización Mundial de la Salud como “la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos, como por ejemplo, la falta de eficacia, o eficacia disminuida”.

Presenta los siguientes objetivos:

- Detección de las reacciones adversas desconocidas hasta el momento por presentar una baja frecuencia de aparición (menor al 0,4%).
- Control de reacciones adversas conocidas, pudiendo cambiar su frecuencia de aparición.
- Detección de falta o disminución de su eficacia.
- Posibles interacciones medicamentosas.

- Identificación de los factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.

- Mejorar la regulación y prescripción de medicamentos (alertas en los prospectos, retiro del mercado de la droga o algún lote adulterado, informar a la población/personal de la salud).

Para cumplir con estos objetivos se emplean distintas metodologías, pero todas presentan una estructura similar:

- Efecto periférico (ubicado en servicios hospitalarios, departamentos de farmacología, centros de información, centros de toxicología, municipalidades, ministerio) que se encarga de la recolección y centralización de las sospechas de reacciones adversas o falta de eficacia detectadas ya sea por los profesionales de la salud durante su práctica habitual o por los mismos pacientes.

- Efecto central que recolecta, administra y analiza toda la información proveniente de los distintos efectores periféricos.

- Centro Coordinador perteneciente a la OMS situado en Uppsala, Suecia (*Uppsala Monitoring Center*), el cual recibe todos los reportes enviados desde los efectores centrales de todo el mundo. Analiza y genera estadísticas sobre la base de los reportes recibidos.

Hay que tener en cuenta que el nuevo medicamento fue administrado a 2500-5000 pacientes, por menos de seis meses (en general), en la última etapa antes de su comercialización; detectando eventos adversos con incidencia mayor al 0,4-1% y

de aparición temprana.

Por lo tanto, si un efecto adverso tiene una frecuencia de 1/10.000 o es pasible de detección solo tardíamente, pudo haber pasado desapercibido sin que ello tenga implicancia alguna en su severidad.

Estas reacciones adversas pueden ser detectadas solamente mediante la farmacovigilancia; especialmente mediante el reporte espontáneo de sospecha de toxicidad por quienes las prescriben/diagnostican.

Puede ser **espontánea**, cuando la notificación por parte del personal de la salud o pacientes es voluntaria (más frecuente); **intensiva**, cuando se realiza mediante técnicas de recolección sistemática de datos (centrada en el paciente o en el medicamento) sobre todos los efectos dañinos en una población determinada que se asume que son secundarios a la medicación; o mediante **estudios epidemiológicos**, ya sea retrospectivos (estudios de casos y controles/cohorte) o prospectivos (estudios de cohorte):

- Estudios caso control (retrospectivos):

son útiles cuando se estudian eventos adversos con baja incidencia y/o aparición tardía; y su presunta causa está relacionada con hábitos, factores ambientales o interacciones con drogas de venta libre/uso frecuente.

Se parte de un grupo de pacientes que presentó el evento adverso en cuestión y un grupo control que no; y se busca la diferencia de exposición a la causa sospechada. **No** establecen relación causal, solamente asociación entre **un** evento adverso y **múltiples** factores de riesgo.

- Estudios de cohorte (prospectivos o retrospectivos): son útiles para evaluar la incidencia de aparición de eventos adversos relativamente frecuentes ante la exposición a determinado factor de riesgo. Se parte de dos grupos: uno expuesto al factor de riesgo o tratamiento, y otro no (control); y luego de determinado tiempo se compara la tasa de aparición del EA en cuestión.

Permiten estimar riesgo relativo (asociación), absoluto (frecuencia) y estimar el atribuible.

Farmacovigilancia: actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos desde que salen al mercado. La misma continua durante todo el tiempo que dicho medicamento permanezca en el mercado.



Indicaciones fuera de *prospecto/off label*: no fueron evaluadas por el ente regulador y, por ende, su uso es de exclusiva responsabilidad del médico tratante; quien lo realiza basándose en su experiencia, el conocimiento científico disponible (reconocido por la opinión de expertos) y el problema de salud que enfrenta para el cual no exista un tratamiento o el mismo sea de difícil acceso.

Toxicidad embrionaria/fetal

De acuerdo con la semana de gestación (estadio de desarrollo) y el fármaco en cuestión (tipo y dosis) van a variar los efectos adversos posibles de los mismos; ya que un mismo fármaco en dos períodos diferentes del embarazo puede tener efectos drásticamente diferentes (yendo desde ser inocuo hasta malformaciones graves/muerte) y dos fármacos distintos en un mismo período pueden generar el mismo evento adverso.

Semana 1-2*: Período todo o nada. Durante esta etapa el embrión es altamente resistente a malformaciones, y el efecto de los fármacos o es inocuo o lleva al aborto.

Semana 3-8/12: Organogénesis. Este es el período de mayor vulnerabilidad, durante el cual comienza el desarrollo de los órganos fundamentales; el efecto de las drogas puede causar aborto o malformaciones de diversa severidad (ej.: focomelia).

Semana 9/12 al nacimiento: durante este período ocurre la maduración y desarrollo fetal, por lo que las drogas que actúan en esta etapa pueden alterar el crecimiento y función normal de los órganos y tejidos (ej.: sordera, déficit cognitivo).

Prenatal: las drogas administradas cerca o durante el trabajo de parto pueden tener (mediante acciones directas e indirectas) efectos sobre el recién nacido (ej.: abstinencia, depresión respiratorio por opioides) y el trabajo de parto (ej.: prolongación del mismo secundaria al consumo de AINEs).

*Este período puede extenderse hasta la tercera semana.

Categorías de riesgo fetal de la FDA

Las embarazadas son un grupo poblacional de riesgo para recibir medicamentos. Por lo tanto, existe una categorización universal de los medicamentos aprobados o prohibidos para su utilización en dicho grupo realizada por la FDA.

En la clasificación original (previa al 2015) se utilizan letras del abecedario como se detalla a continuación en la Tabla 1.

Nueva clasificación de la FDA

Retira de los prospectos las categorías con letras previamente enumeradas (por considerarla sobresimplificada e inadecuadamente actualizada) y requiere que en su lugar se encuentren secciones sobre el embarazo (incluye trabajo de parto y parto), lactancia y potencial reproductivo en hombres y mujeres. Dichas secciones deberán incluir un resumen de riesgo, consideraciones clínicas e información actualizada, con el objetivo de ayudar a los efectores del sistema de salud a sopesar adecuadamente los riesgos de su uso y aconsejar correctamente a sus pacientes.

Estos cambios entraron en efecto para las drogas de venta bajo receta que ingresaron en proceso de aprobación a partir de julio del 2015, mientras que aquellas aprobadas a partir del 30 de junio de 2001 van a realizar los cambios pertinentes de forma gradual durante el transcurso de 3 a 4 años. No van a ser modificados los prospectos de los medicamentos de venta libre.







Efecto placebo

El placebo consiste en una sustancia inerte (ej.: lactosa, vitaminas), la cual es

administrada a un paciente que cree que está recibiendo una medicación efectiva para el tratamiento de su enfermedad/síntoma. Esto debe realizarse siempre dentro de un marco ético; por ejemplo dentro de un ensayo clínico aprobado por el ente regulador o para evaluar respuesta ante la sospecha de un síndrome conversivo con el

Tabla 1

Categorías de la FDA para la clasificación de las drogas en el embarazo (alfabética)

| Categoría | Animal | Humano | Comentario |
|-----------|---|---|---|
| A |  |  | Estudios en humanos no mostraron riesgo en el primer trimestre. Sin evidencia de riesgo en otros trimestre (penicilina G, ác. fólico, vit. B6, levotiroxina en hipotiroidesos). |
| B |  | Incompleto | Estudios en animales no mostraron efectos adversos. Faltan estudios en humanos, pero se usan y no ha habido problemas (prednisona, insulina, ibuprofeno en el 1º y 2º trimestre, paracetamol). AAS en 1º y 2º trimestre. Si es necesario usarlo. |
| C |  o incompleto | ¿? | Estudios en animales mostraron efectos adversos. Faltan estudios en humanos. Si es médicamente necesario, usarlos (cuidadoso balance riesgo-beneficio) (fluconazol, ciprofloxacina, furosemida, dexametasona). |
| D |  o muy incompleto | Alguna evidencia de eventos adversos | Hay evidencia (reportes) de riesgo en feto humano. Beneficio potencial podría justificarlo en escasas ocasiones. ¡Cuidado! (Litio, fenitoina, doxorrubicina para Ca. de mama). |
| X |  | Evidencia clara de eventos adversos. | Estudios en animales y/o humanos muestran anomalías fetales o comunicación de RAD indican riesgo fetal grave (talidomida, isotretinoína). |

Nota: esta clasificación fue revisada y actualizada en el 2015, pero sigue siendo utilizada ampliamente y es la comúnmente encontrada en libros de texto, prospectos y artículos académicos; motivo por el cual consideramos importante su descripción en este libro.

paciente mientras el paciente permanece en observación.

El placebo no tiene actividad farmacológica propia para la indicación en cuestión (sí puede tenerla para otra), pero sí puede producir una respuesta farmacológica a través del poder de sugestión. Cuando dicha respuesta es beneficiosa se denomina **efecto placebo**, y en el contexto de un ensayo clínico controlado reduce la sobreestimación del beneficio obtenido con la administración del fármaco.

Efectos o reacciones adversas

A lo largo de las distintas fases de la farmacología clínica hemos visto que uno de los principales objetivos en común es la detección de los efectos adversos; por lo que es fundamental preguntarse “¿qué es un efecto adverso?”.

Definición

Son los efectos no deseados (dañinos, involuntarios) que ocurren como consecuencia de la administración de un fármaco para prevención, diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad para la cual se encuentra indicado; en la dosis y forma de administración usual.

El **efecto adverso** hace referencia al efecto producido por la droga, mientras que la **reacción adversa (RAD)** es aquella respuesta del paciente frente al efecto del medicamento.

Si bien existe la diferencia entre ambos términos es muy difícil diferenciarlos en la práctica médica, por lo cual se utilizan como sinónimos en casi todas las bibliografías.

Tipos de eventos adversos

Pueden clasificarse de acuerdo con el mecanismo a través del cual se producen y a su grado de severidad, como se resume en la Figura 5.

- Efectos secundarios

Los efectos secundarios son efectos indirectos, **resultado del efecto terapéutico** de una droga y no de su acción farmacológica.

Ejemplos de estos efectos son el síndrome de lisis bacteriana producido por ciertos antibióticos, la diarrea secundaria a la alteración de la flora intestinal por el uso de antibióticos de amplio espectro o la taquicardia refleja al efecto hipotensor de algunos fármacos.

Pueden ser previstos en los estudios preclínicos/clínicos.

No es un sinónimo de efecto colateral más allá de que en la literatura en más de una ocasión se utilicen los términos de forma indistinta.

- Efectos colaterales

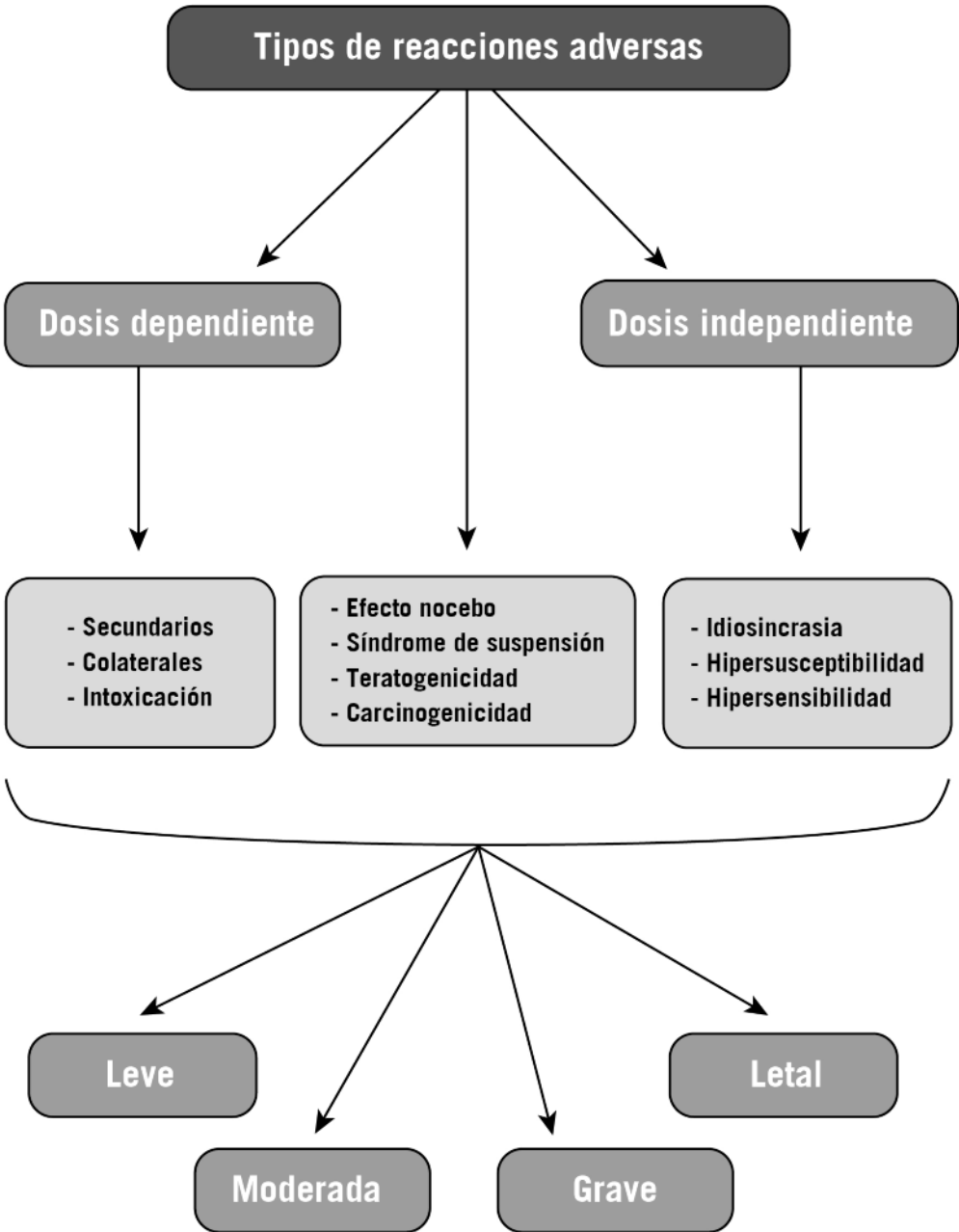
Los efectos colaterales son efectos no deseados que ocurren con dosis usuales y se encuentran **relacionados con la acción farmacológica de la droga**.

Pueden deberse a una amplia distribución del receptor donde la droga actúa (por ejemplo, los bloqueantes de los receptores H1 son antialérgicos a nivel periférico, pero a nivel del SNC producen somnolencia) o porque la droga actúa en más de un receptor (los bloqueantes H1 también tienen efecto bloqueante muscarínico).

Posibles ser previstos durante los estudios preclínicos/clínicos.

Figura 5

Tipos de efectos o reacciones adversas



- Intoxicación

Se observa intoxicación **con dosis superiores a las terapéuticas**. Podemos encontrar: mayor intensidad del efecto terapéutico (hipoglucemia con insulina), efectos colaterales o secundarios más intensos (hemorragia digestiva con AINEs) o nuevos efectos distintos de los terapéuticos (necrosis hepática por paracetamol). Las intoxicaciones accidentales suelen observarse de forma más frecuente cuando se utilizan fármacos con **bajo rango terapéutico**, como por ejemplo: litio, ciclosporina, teofilina, barbitúricos, etcétera.

- Efecto nocebo

El efecto nocebo es la presentación de efectos adversos (no deseados/dañosos) **en pacientes tratados con placebo** en ensayos controlados. Su importancia radica en evitar la sobreestimación de los eventos adversos del medicamento en estudio.

- Teratogenicidad

La teratogenicidad es la capacidad de una sustancia de producir malformaciones durante el desarrollo embrionario/fetal (ver toxicidad embrionaria/fetal).

- Carcinogenicidad

Es la transformación de una célula normal en una cancerosa inducida por la acción de una sustancia a través de procesos de mutación génica que incrementan la potencialidad proliferativa celular y disminuyen los procesos apoptóticos. Los compuestos que agravan el riesgo de generar cáncer se denominan carcinógenos. Se clasifican en: **Grupo I son carcinógenos** en

humanos, **Grupo 2A son probablemente carcinógenos en humanos**, **Grupo 2B posiblemente sean carcinógenos en humanos**, **Grupo 3 no existen datos de efecto carcinógeno** y **Grupo 4 poco probables** que tengan efecto carcinógeno.

- Idiosincrasia

Se denomina con este término a reacciones adversas que aparecen en **individuos susceptibles** (anomalías genéticas/factores ambientales). Tienen **baja frecuencia y producidas por un mecanismo desconocido no dependiente de la dosis**.

No pueden preverse en los estudios farmacológicos preclínicos y clínicos hasta fase III, ya que en general en los mismos se utilizan poblaciones relativamente homogéneas.

Ejemplo: pancitopenia idiosincrática producida por cloranfenicol.

- Efectos por mecanismo inmunológico

Son las conocidas **reacciones de hipersensibilidad**. Requieren una exposición previa a la droga (sensibilización). Ejemplos: shock anafiláctico por penicilina, lupus por hidralazina, entre otros.

Síndrome de supresión

El síndrome de supresión es la aparición de una serie de signos y síntomas (RAD) predecibles **al suprimir la administración del fármaco** de forma súbita o con un descenso rápido de dosis.

Pueden ser por exceso de función (ej.: *up regulation* de los receptores bloqueados por un fármaco) o por déficit de función (ej.: atrofia glandular por administración crónica de hormona).

Sus consecuencias van desde EA leves (molestias) hasta serios, siendo ejemplo de esto último un infarto secundario a aumento de doble producto en un paciente con una cardiopatía que suspendió bruscamente los betabloqueantes (regulación en más de receptores beta – taquicardia) o insuficiencia suprarrenal por la suspensión de glucocorticoides.

Son evitables mediante descenso paulatino de dosis según los tiempos estipulados para el medicamento en cuestión cuando se decide interrumpir su administración.

No está demás aclararles que si están decididos a dejar de tomarlo en contra del consejo médico sigue siendo necesario que consulten, así al menos lo hacen de la forma correcta. Esto tiene, además, la ventaja de tener la posibilidad de buscar alternativas terapéuticas durante dicha consulta.

Clasificación alfabética del tipo efectos o reacciones adversas

- **Tipo A (aumentadas):** relacionadas con el mecanismo de acción, predecibles y habitualmente dosis dependientes. Desaparecen al suspender la administración.



Nota: es aconsejable avisarle a los pacientes cuáles son los medicamentos que **NO** pueden dejar por su cuenta, explicándoles las posibles consecuencias de hacerlo.

- **Tipo B (bizarras):** mecanismo inmunológico o idiosincrático, impredecibles y habitualmente dosis independiente. Frecuentemente graves (ej.: anafilaxia tras la administración de contraste yodado/penicilina, hipertermia maligna durante la anestesia).

- **Tipo C (crónicas):** dosis y tiempo dependientes (uso continuo/crónico); en general son conocidas y predecibles.

- **Tipo D (demoradas):** son aquellos EA que aparecen de forma diferida, tiempo después de la administración del medicamento o incluso en los hijos de los pacientes (ej.: dietilestilbestrol). Son poco frecuentes, siendo los más serios teratogénesis y carcinogénesis, y en muchos casos es difícil asociarlos inicialmente al medicamento.

- **Tipo E (final del tratamiento/end of treatment):** síndrome de supresión.

- **Tipo F (falla terapéutica):** falta de eficacia inesperada de la terapéutica en cuestión.

Frecuencia de aparición de los eventos adversos

Para un paciente tratado con una sola droga, se calcula que el riesgo de padecer algún efecto adverso no supera el 4%. Cuando el número de fármacos que consume un mismo paciente se incrementa es lógico pensar que la frecuencia tiende a aumentar marcadamente. Esto sucede principalmente por dos fenómenos:

1. Suma de probabilidades: a pesar de que las drogas no interaccionen entre sí, la probabilidad de que el paciente presente alguna reacción adversa es igual a la suma de

las probabilidades de presentarlos con cada una de las drogas.

2. Interacciones entre los fármacos: cuando las drogas administradas poseen interacciones medicamentosas adversas. Cuanto mayor es el número de fármacos, mayores son las probabilidades de que existan interacciones (ej.: para 4 fármacos hay 6 posibles interacciones, pero para 6 las interacciones posibles son 15).

A la hora de comprender cuál es la frecuencia con la que un médico ve un determinado efecto adverso hay que tener en cuenta no solo la frecuencia con la cual una droga produce dicha reacción, sino también considerar la cantidad de pacientes a quienes se les prescribe el fármaco en cuestión. De lo que se desprende que en la práctica clínica veremos en múltiples oportunidades más casos de eventos adversos raros de drogas de uso habitual, que de eventos adversos frecuentes de drogas de uso excepcional.

Por ejemplo: si un fármaco “x” causa vómitos en el 1% de los pacientes que lo usan, y lo toman 100.000.000 pacientes/año, a lo largo del año se verán 1.000.000 de casos; mientras que tan solo se verán 150 casos de vómitos por el medicamento “y” a pesar que estos aparecen en un 15% de los pacientes que lo toman, teniendo en cuenta que esta droga es utilizada únicamente por 1.000 pacientes/año.

Un caso muy representativo es la colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* luego del tratamiento antibiótico: si bien la clindamicina presenta la mayor incidencia de este EA, el mismo se ve mayormente luego del uso de amoxicilina al ser este último utilizado de forma habitual en la práctica clínica (mayor número de pacientes).

Clasificación según gravedad

Serios

Son aquellos que amenazan la vida, causan la muerte, requieren hospitalización o prolongan una internación en curso, ocasiona alteraciones congénitas o una incapacidad significativa (invalidéz)/permanente.

No serios

Estos últimos se subclasifican según su severidad en graves, moderadas y leves.

- **Leves:** suelen observarse con mayor frecuencia, pero tienen escasa implicancia clínica. No interfieren con la realización de las actividades diarias, requieren tratamiento específico, ni justifican la suspensión del tratamiento.

- **Moderadas:** interfiere con las actividades de la vida diaria. Son clínicamente significativas, ya que requieren tratamiento y/o la suspensión de su administración.

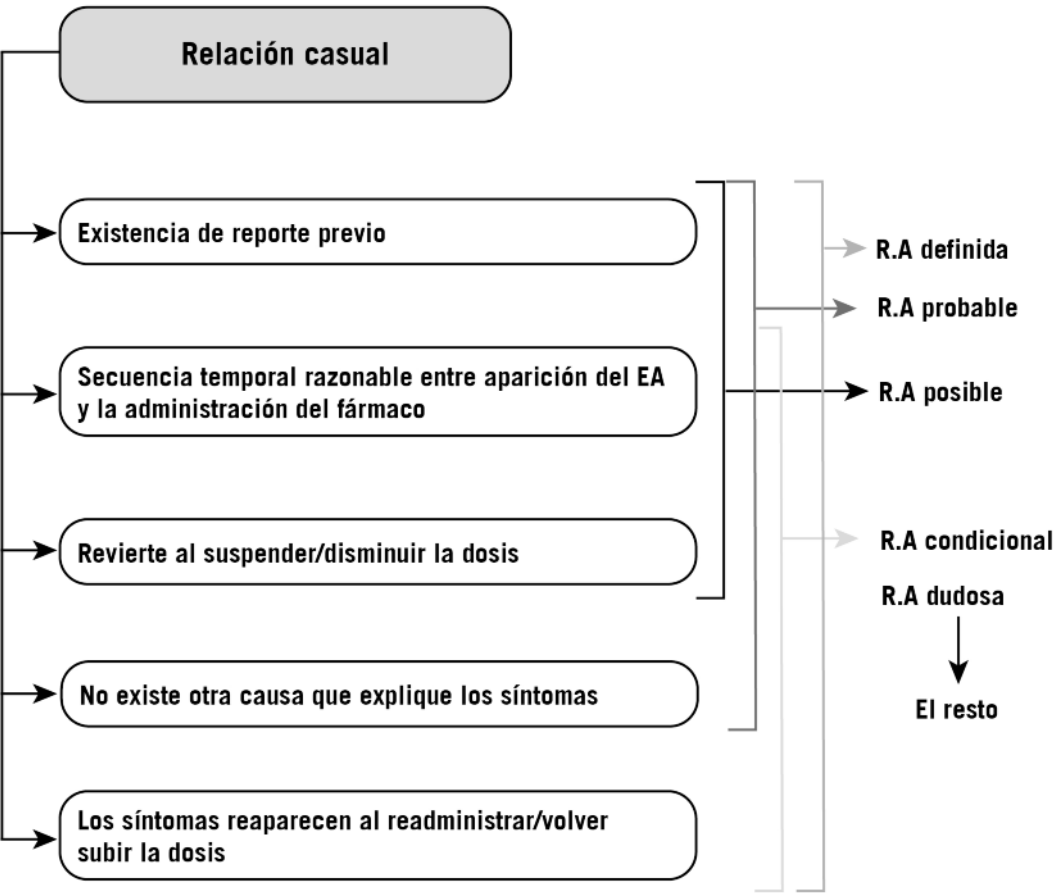
- **Graves:** interfiere significativamente con el desempeño de las actividades diarias, amenazan la vida del paciente, causan invalidez, requieren o prolongan la internación (similar a serios).

Relación causal

En muchas oportunidades es muy difícil asegurar que determinada sintomatología responda a la utilización de un fármaco, ya que en la práctica habitual los pacientes en general toman múltiples fármacos y se encuentran además expuestos a factores ambientales/infecciosos.

Existe una escala cuantitativa para intentar

Figura 6
Criterios de causalidad para la asignación de un signo o síntoma a una droga administrada (evento adverso)



calcular las probabilidades de que un evento clínico responda al uso de una droga como se observa en la Figura 6. Esta escala plantea 5 condiciones:

1. Signo o síntoma reportado previamente como EA asociado al fármaco en consideración.

2. Secuencia temporal razonable con la administración o suspensión del medicamento.

3. El signo o síntoma revierte al suspender el fármaco o disminuir su dosis. En el caso de un síndrome de supresión, la sintomatología debería revertir al readministrar el fármaco.

4. Los síntomas no pueden explicarse por otra droga ni por la patología del paciente.

5. La clínica reaparece al readministrar la droga o volver a aumentar la dosis.

Sobre las bases de estas condiciones es posible clasificar un evento adverso como:

- **Definido:** 1 + 2 + 3 + 4 + 5

- **Probable:** 1 + 2 + 3 + 4

- **Posible:** 1 + 2 + 3

- **Condicional:** 2 + 3 + 4

- **Dudoso:** hay una relación temporal improbable, pero no imposible y se cuenta con una explicación alternativa.

Ejercicios

1. Marque la opción correcta

- a) El índice terapéutico ideal es mayor a 2.
- b) El índice terapéutico mide las dosis que son efectivas, pero no letales.
- c) El índice de seguridad relaciona dosis que matan al 1% de animales con las dosis efectivas en el 99% de los mismos.
- d) El índice de seguridad ideal es menor a 2.

2. La farmacovigilancia reporta

- a) Efectos adversos con incidencia menor al 0,4%.
- b) Falta de eficacia.
- c) Efectos adversos conocidos.
- d) Todas son correctas.

3. Un fármaco que bloquea los receptores H1 se utiliza para atenuar la reacción alérgica, pero como efecto adverso genera somnolencia por el bloqueo del mismo receptor a nivel del SNC. Marque el tipo de reacción adversa al que corresponde

- a) Efecto colateral.
- b) Efecto secundario.
- c) Efecto idiosincrático.
- d) Efecto placebo.



Nota: el primer reporte de una reacción adversa a un medicamento es considerado condicional de acuerdo con esta clasificación, ya que al ser el primero NO existe un reporte previo.

4. ¿En qué categoría ubicaría a un fármaco que se puede emplear solamente ante el riesgo de muerte de la embarazada?

- a) B
- b) C
- c) D
- d) X

5. Un paciente de 55 años que padece de diabetes e insuficiencia renal es aceptado para participar en un ensayo clínico de un hipoglucemiante ¿En qué fase de la farmacología (clínica o preclínica) ubicaría el estudio en cuestión?

- a) Preclínica
- b) Fase IIa
- c) Fase III
- d) Fase IIb

6. ¿Qué características deberá cumplir un ensayo clínico de Fase III para darle a usted plena confianza en la conclusión obtenida por el mismo?

- a) Abierto, controlado, aleatorizado, multicéntrico, con un número de pacientes alto.
- b) A doble ciego, controlado, aleatorizado, multicéntrico, con un número alto de pacientes.
- c) Simple ciego, no controlado, aleatorizado, con un número bajo de pacientes.
- d) Doble ciego, no aleatorizado, controlado, con un alto número de pacientes.

7. ¿Cuál de los siguientes corresponden a un evento adverso dosis independiente?

- a) Hipersensibilidad.
- b) Intoxicación.

- c) Efecto secundario.
- d) Efecto colateral.

8. ¿Qué estudios de la fase preclínica del desarrollo de los medicamentos es necesario específicamente para su uso en una mujer en edad fértil/embarazada?

- a) Carcinogénesis.
- b) Toxicidad aguda.
- c) Teratogénesis.
- d) Toxicidad crónica.

Respuestas correctas

- 1. C
- 2. D
- 3. A
- 4. C
- 5. C
- 6. B
- 7. A
- 8. C

Respuesta al caso clínico

Preferiría utilizar Chauazúcar, ya que es el que presenta el mayor índice de seguridad. Al ser este mayor a 2 puedo utilizarlo tranquila sabiendo que aún en dosis máximas efectivas me encontraría lejos de su dosis letal mínima.

En el caso de Sugardown, a pesar de tener un mayor índice terapéutico, al ser su índice de seguridad igual a 1 su dosis efectiva máxima se superpone con su dosis letal mínima; habiendo otras opciones disponibles no lo utilizaría.

Bibliografía

- 1. “Guía de buenas prácticas de farmacovigilancia”; Ministerio de Salud; Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos; ANMAT. (2009)
- 2. “How Drugs are Reviewed in Canada” (Modificado 12/02/2015). Gobierno de Canada. Recuperado de: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/fact-sheets/drugs-reviewed-canada.html>
- 3. “Indicaciones médicas fuera de prospecto”. 30 de marzo de 2016. ANMAT, Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación, Argentina.
- 4. “Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule (3/12/14). U.S. Food & Drug Administration. Recuperado de: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>
- 5. “Sistema de Evaluación de Autoridades Reguladoras Nacionales de Medicamentos” (2017). Organización Panamericana de la Salud Recuperado de: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615%3A2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&catid=1267%3Aquality-drug-regulation&Itemid=1179&lang=es
- 6. “The Importance of Pharmacovigilance – Safety Monitoring of Medicinal Products”; World Health Organization (2002). ISBN 92 4 159015 7.
- 7. Aora T; Mehta A K; Joshi V, et al. “Substitute of Animals in Drug Research: An Approach Toward Fulfillment of 4R’s”. Indian J Pharm Sci. 2011; 73(1): 1-6.
- 8. Aronson J K, Ferner RE. “Joining de DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions”. BMJ. 2003; 327(7425): 1222-1225.
- 9. Bulpitt C. J. “Randomized controlled clinical trials”. 1983, pag vii. Springer Science+Business Media Dordrecht.
- 10. Caron J, Rochoy M, Louise G, Gautier S. “The history of pharmacovigilance”. Therapie. 216; 17, 129-134.
- 11. Chorro F J, Such-Belenguer L, López-Merino V. “Modelos animales de enfermedad cardiovascular”. Rev Esp Cardiol. 2009; 62: 69-84
- 12. Clare G. “The in vitro mammalian aberration chromosome aberration test”. Methods Mol Biol. 2012; 817: 69-91.
- 13. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla Á. “Farmacología Clínica”. Elsevier Masson, 6ta edición. 2014. Cap 7: Cos MA, González M; Armijo JA. Reacciones adversas a los medicamentos. Farmacovigilancia. Pag 106-120.
- 14. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla Á. “Farmacología clínica”. Elsevier Masson, 6ta edición. 2014. Cap 11: Avedaño C y Armijo JA. Desarrollo y autorización de medicamentos. Ensayos Clínicos. Farmacoepidemiología. Pag 193-205.
- 15. Gonorazky S. E. “Comites de etica independientes para la investigación clínica en la Argentina”. Medicina (Buenos Aires). 2008; 68: 113-119.
- 16. Hernandez-Avila M, Garrido-Latorre F, López-Moreno, S. “Diseño de estudios epidemiológicos”. Salud pública Mex. 2000; 42 (2).
- 17. Leazcano-Ponce E; Salazar-Martinez E, Hernandez-Avila M. “Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones”. Salud pública Méx. 2001; 43 (2).
- 18. Mandal J, Acharya S, Parija S C. “Ethics in human research”. Trop Parasitol. 2011; 1(1): 2-3.

- 19. National Research Council (US) Committee to Update Science, Medicine, and Animals. Science, Medicine, and Animals. Washington (DC): National Academies Press (US); 2004. Safety Testing.
 - 20. Pan American Health Organization. "Good Pharmacovigilance Practices for the Americas". Washington, D.C. 2011.
 - 21. Prof. Dr. Luis María Zieher. "Farmacología general y de la Neurotransmisión". 3ra edición Buenos Aires (Argentina): En: Zieher L. M., Iannantuono R. F., Serra H. A., editores; 2008. Falta agregar el cap – NO encuentro el libro.
 - 22. Routledge P. "150 years of pharmacovigilance". Lancer 1998; 351: 1200-01.
 - 23. Sachdeva P.; Patel B. G.; Patel B.K. "Drug Use in Pregnancy; A Point to Ponder!". Indian J Pharm Sci. 2990; 71 (1): 1-7.
 - 24. Sierra, X. "Ética e investigación médica en humanos: perspectiva histórica". Actas Dermosifilogr 2011; 102: 395-401.
-

Medicamentos biológicos

Claudia Carino, Adriana Sánchez Toranzo

Introducción

Los medicamentos pueden clasificarse según su origen. A grandes rasgos se dividen en los de origen sintético y los de origen biológico (MB).

Los MB (Medicamentos Biológicos) no son una novedad en el arsenal terapéutico, sí lo es en la actualidad el empuje y el desarrollo tecnológico que ha posibilitado su expansión y calidad.

Hasta la década de los 80 aproximadamente reinaban los primeros cómodamente. A partir del desarrollo de la biotecnología comenzó a elaborarse una nueva generación de productos biológicos y reposicionarse como nuevas armas terapéuticas.

Como mencionamos anteriormente los medicamentos de origen biológico no son nuevos. Nos acompañaron desde comienzos de la terapéutica, por ejemplo los medicamentos de origen herbario, o a partir de compuestos provenientes de animales, la denominada opoterapia.

La novedad reside en el impacto del avance de la biología molecular y de la biotecnología, en la elaboración de los MB. Con una calidad nunca alcanzada hasta el

momento consecuentemente, la tendencia es posicionarlos en la cabecera del diagnóstico, tratamiento y prevención.

Las últimas ediciones de los libros de farmacología tradicionales de habla hispana y angloparlantes, contienen información actualizada y necesaria para la formación del médico.

El objetivo de este capítulo es poner al alcance de los médicos no especialistas y alumnos los conceptos generales del tema, con la finalidad de comprender esta nueva área de la farmacología.

Objetivos

- Conocer conceptos generales de los medicamentos biológicos.
- Conocer avances de la biotecnología.

Sinonimias

Los medicamentos biológicos se los puede encontrar con los siguientes sinónimos: medicamentos de origen biológico, biofármacos (incluyen a proteínas, anticuerpos y oligonucleótidos como fármaco) o agentes biológicos.

Definiciones

Medicamento biológico

Los productos biológicos están definidos por la **Organización Mundial de la Salud (OMS)** como medicamentos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos, cuyos métodos de fabricación pueden incluir:

- Crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustratos.
- Empleo de células eucariotas.
- Extracción de sustancias de tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales.

- Productos obtenidos por ADN recombinante o hibridomas.

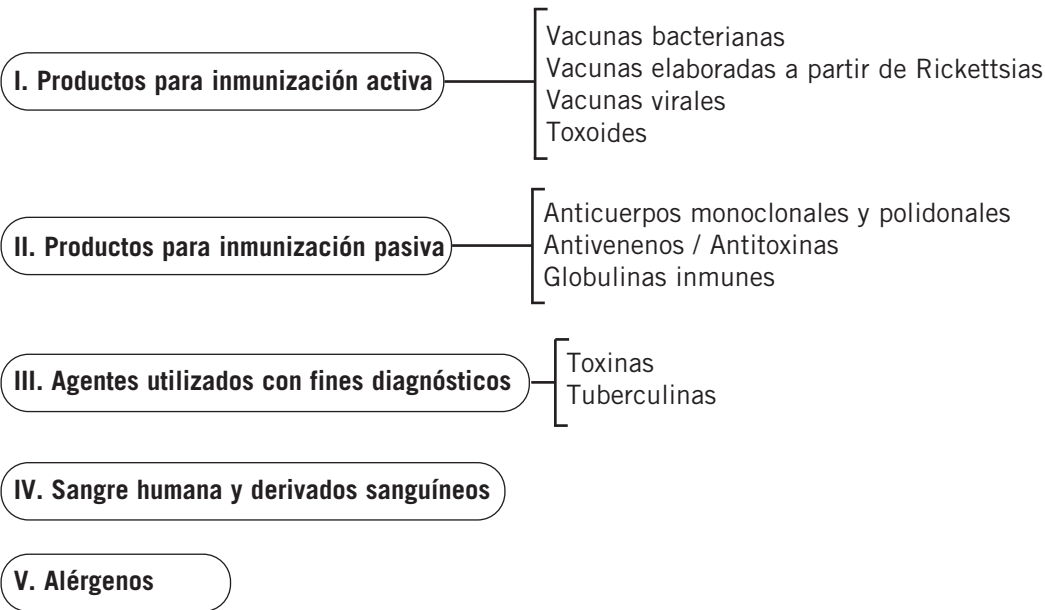
- La propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros.

La **Agencia Europea de Regulación de los Medicamentos (EMA)**, definió como medicamento biológico aquel cuyo principio activo es producido por un organismo vivo o a partir de él. Si bien esta definición es muy general y poco concisa, permite a los organismos reguladores y gobiernos de cada país, especificar y regular más concisamente.

En Argentina la **Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)**: en la página institucional en la web, de público acceso, en el sitio

Figura 1

Clasificación medicamentos biológicos según el uso



“medicamentos”, y allí medicamentos biológicos se podrá encontrar la información requerida la normativa vigente en general para MB.

Listados de medicamentos considerados por la OMS productos biológicos (EMA y OMS)

- Vacunas
- Alérgenos
- Antígenos
- Hormonas
- Citocinas
- Enzimas
- Derivados de sangre y plasma humano
- Sueros inmunes
- Inmunoglobulinas
- Anticuerpos
- Productos de fermentación (incluyendo los elaborados mediante tecnología recombinante)
- Reactivos empleados para diagnóstico *in vitro*.

Clasificación

Los medicamentos biológicos se clasifican de diversos modos según 1) el uso o 2) su estructura química, esta última es más simple y es la que está siendo utilizada ampliamente en la actualidad.

I. Proteínas o citoquinas recombinantes

Las proteínas recombinantes son aquellas proteínas que se producen mediante la técnica del ADN recombinante, es decir, expresando un gen de un organismo en otro organismo distinto. Para que estas proteínas sean útiles desde el punto de vista terapéutico tienen que conservar su actividad biológica y además se debe disminuir la inmunogenicidad del producto recombinante en el ser humano.

Las proteínas recombinantes, se diferencian de los fármacos tradicionales sintetiza-

Figura 2

Clasificación según su estructura química (Rand and Dale)



dos químicamente, además del proceso de producción, de dos maneras básicas:

- En su estructura química (obviamente proteica).
- En la similitud estructural y funcional entre las proteínas recombinantes y las moléculas endógenas.

Estas características afectan considerablemente su comportamiento farmacológico y la metodología necesaria para su investigación y desarrollo farmacéutico.

II. Anticuerpos policlonales - monoclonales

Los anticuerpos pueden ser **policlonales o monoclonales** según la cantidad de determinantes antigénicos, o epítomos del antígeno a los que tengan afinidad (uno o varios res-

pectivamente). Los anticuerpos policlonales y los monoclonales, por lo tanto, se diferencian fundamentalmente por su especificidad (ver Figura 3).

Anticuerpos policlonales: son aquellos que se obtienen de animales inmunizados y así, pues reaccionan contra varios epítomos del antígeno.



Epítome: son las estructuras sobre las cuales reacciona el sistema inmunológico.

Paratope: es la zona específica de unión del epítomo al epítomo del antígeno.

Figura 3

Diferencias entre anticuerpos poli y monoclonales

| Características | |
|---------------------------|---------------------------------------|
| Policlonales | Monoclonales |
| Mezcla heterogénea | Químicamente puros |
| Variación | Invariables |
| Irrepetibles | Producción ilimitada |
| Se usan antígenos | No se necesitan antígenos purificados |
| Reconocen varios epítomos | Muy específicos |
| Fácil reproducción | Un solo isitipo |
| Baratos | Producción compleja |
| | Caros |

Anticuerpos monoclonales: son altamente específicos ya que reaccionan contra un único epítipo del antígeno. Se clasifican en anticuerpos monoclonales murino, quiméricos, humanizado, humano.

Se denomina **anticuerpo monoclonal quimérico** cuando el anticuerpo es creado de tal manera que incorpora parte animal y parte humana. La parte animal o hipervariable (30%) es indispensable para que el anticuerpo tenga afinidad por el antígeno y la parte humana (70%) hace que el sistema inmune del receptor lo pueda tolerar más fácilmente.

Un **anticuerpo monoclonal humanizado** significa que contiene un 90% de material humano, lo que reduce la inmunogenicidad de los anticuerpos, es decir, el reconocimiento como extraño y posterior rechazo por el sistema inmune del receptor. La humanización es una técnica que se basa en la estructura terciaria del sitio de combinación con el antígeno, el paratopo, donde existen unas regiones responsables de la unión al antígeno mientras que otras zonas solo sirven de soporte estructural al paratopo. Por lo tanto, las regiones estructurales se obtienen de un anticuerpo humano, mientras que las regiones responsables de la unión al antígeno proceden del anticuerpo del ratón.

Los **anticuerpos monoclonales humanos** son aquellos que se obtienen a partir de cultivos de linfocitos humanos.

Este tema se ampliará posteriormente.

III. Proteínas de fusión

Combinan dos proteínas, la porción fija de una inmunoglobulina y un receptor celular.

Es una proteína elaborada con un gen de fusión, que se crea al unir partes de dos genes diferentes. Los genes de fusión se

pueden presentar de forma natural en el cuerpo mediante la transferencia de ADN entre los cromosomas. Por ejemplo, el gen BCR-ABL que se encuentra en algunos tipos de leucemia es un gen de fusión que elabora la proteína de fusión BCR-ABL. Los genes de fusión y las proteínas también se pueden producir en el laboratorio al combinar genes o partes de los genes de un mismo organismo o de organismos diferentes.

Causas del resurgimiento de los biofármacos como estrategia alternativa

Descubrimiento del genoma y avance en la biología molecular

Durante los últimos 20 años, los anticuerpos monoclonales han tenido una gran variedad de indicaciones terapéuticas, especialmente en oncología, enfermedades inflamatorias y trastornos hematológicos. La alta especificidad de estos anticuerpos ofrece una importante ventaja sobre los fármacos de síntesis, dado que aumenta la eficacia del tratamiento con una menor cantidad de efectos adversos en comparación con la terapia convencional. Esto se asocia a que desde el descubrimiento del genoma, y particularmente en los últimos años, hubo cambios importantísimos desde el punto de vista del estudio de las enfermedades. Hubo una modificación en la visión de las enfermedades y las estrategias para solucionarlas.

Vallance, Ryder y Weiner describen y explicitan el cambio de paradigma surgido recientemente, ver en la bibliografía adjunta. Estos autores sugieren que dentro de la visión y estrategias de tratamiento de las patologías se evolucionó pasando por diferentes etapas. Hace 60 a 70 años atrás se hablaba de una primera etapa de observación

de la enfermedad, posteriormente una segunda etapa de estudio del mecanismo biológico involucrado, es decir básico, para luego pasar a una tercera etapa de estudio del descubrimiento del mecanismo de la enfermedad. En la actualidad en el nivel del genoma se exploran proteínas, la expresión de las proteínas y también la falta de expresión de las proteínas.

A partir del descubrimiento del genoma se sabe qué pasa en una enfermedad a nivel molecular-celular, qué mecanismos y qué proteínas están involucradas en su génesis. Por lo tanto, podemos entender los mecanismos involucrados en una enfermedad y, a su vez, influir sobre estos para realizar la terapéutica. Lo complejo es que si bien a veces es un solo mecanismo el responsable, en la mayoría de los casos son muchos los que se ponen en juego, por lo tanto son patologías con *multitarget* al momento de la terapéutica.

Consecuentemente ahora se puede actuar sobre estos *multitarget* para influir sobre la enfermedad.

Diferencias entre medicamentos de síntesis y medicamentos biológicos

Una molécula de síntesis química, como el ácido acetilsalicílico es simple en com-

paración con una molécula biológica y se puede reproducir de forma exacta.

Una molécula biológica como la hormona del crecimiento es mucho más difícil de fabricar debido a que leves diferencias en los procesos de elaboración o en los excipientes, pueden traducirse en diferencias clínicas significativas.

Los anticuerpos monoclonales son moléculas biológicas de una magnitud mucho más compleja todavía.

Los medicamentos biológicos pueden ser: proteínas obtenidas por biotecnología, productos inmunológicos como vacunas y alérgenos, productos derivados de la sangre, plasma, y alternativas recombinantes, o productos obtenidos a partir de terapias avanzadas (génica y celular).

Pueden producirse a partir de células microbianas (por ejemplo, *Escherichia coli* recombinante o cultivos de levadura), líneas celulares de mamíferos y cultivos de células vegetales en bioreactores de varias configuraciones.

Importancia del proceso de elaboración y costo de producción de los medicamentos biológicos

La producción de **moléculas recombinantes** es difícil y costosa debido a los complejos pasos necesarios para la biosíntesis de las proteínas recombinantes terapéuticas:

- identificación del gen
- elección de la población de células que expresan la proteína
- purificación de la proteína producida.



Dato: en 2004, Walsh destacó que 140 biofármacos habían sido comercializados en todo el mundo el año anterior y que 250 millones de pacientes estaban recibiendo estos productos, con un coste de unos 30 millones de dólares.

Importancia en el monitoreo durante todo el proceso de elaboración

En la elaboración de los medicamentos biológicos es más importante el control de calidad en cada uno de los pasos que el control de calidad final (denominada evaluación de la calidad del producto terminado).

Por ejemplo, un producto químico tradicional requiere de 100 a 200 ensayos de control de calidad, mientras que un fármaco biotecnológico puede requerir más de 2000 entre el control en el proceso y el análisis del producto.

Esta complejidad es extremadamente relevante, debido a que variaciones aparentemente insignificantes en el proceso de

producción pueden conllevar a cambios estructurales en la molécula final que genere un enorme impacto en el comportamiento farmacológico del producto. En el caso de los fármacos biotecnológicos, se dice que **“el proceso es el producto”**, debido a que la estructura, la conformación y, por lo tanto, las propiedades farmacológicas del producto final se vinculan estrechamente con los procedimientos aplicados durante la fabricación.

Tecnología implementada

Los fabricantes deben diseñar nuevas técnicas para detectar y evaluar las moléculas proteicas, asegurando que estos méto-

Figura 4

Principales características diferenciales de los medicamentos tradicionales y de los medicamentos biológicos

| Medicamentos tradicionales | Medicamentos biológicos |
|--|---|
| Estructura no muy compleja | Estructura muy compleja |
| Bajo peso molecular < 1 kD | Alto peso molecular > 50 kD |
| Síntesis orgánica (semisintéticos) | Síntesis a partir de células/organismos vivos |
| Estructura bien caracterizada | No bien caracterizados |
| Pocos pasos críticos en su síntesis | Muchos pasos críticos en su síntesis |
| Homogeneidad en los principios activos | Complejas mezclas heterogéneas |
| Dosis máxima tolerada | Dosis biológica óptima |
| Curva dosis respuesta lineal | Curva dosis respuesta no lineal |
| Mecanismos de acción conocidos | Mecanismos de acción no conocidos |
| Eliminación por metabolización | Eliminación por degradación |

Cuñetti L. Generalidades de Medicamentos Biológicos. Septiembre 2014. Boletín Farmacológico del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”. Facultad de Medicina Universidad de la República de Uruguay. Montevideo. Uruguay.

dos distingan entre el medicamento biológico del componente propio del paciente. Además, desarrollar métodos de detección de anticuerpos contra el medicamento biológico. La aparición de anticuerpos contra el medicamento biológico es un posible efecto adverso del biofármaco.

Toxicología de los medicamentos biológicos

Los requerimientos toxicológicos también difieren entre los medicamentos biológicos y los sintéticos.

En el caso de muchos medicamentos biológicos, en especial los que afectan al sistema inmunitario, como los anticuerpos que potencian o inhiben la inmunidad, se requieren pruebas inmunotoxicológicas extensas para limitar el riesgo de efectos indeseables, como el síndrome por liberación de citocinas que se desencadena cuando el agente se administra a humanos.

Ensayos clínicos con medicamentos biológicos

- Diseño de los estudios de primera administración en humanos.

El diseño de los estudios de primera administración en humanos para tales agentes, con frecuencia, requiere un escalamiento de dosis en extremo cuidado y, muchas veces, dosificación en cohortes de un solo sujeto con observación estrecha y prolongada. Debido a que muchos agentes biológicos, en particular los anticuerpos, tienen una vida media sérica de varias semanas, se debe realizar una evaluación en forma cuidadosa del periodo durante el cual la cohorte de dosificación se observa antes de administrar la sustancia al grupo siguiente. También se analiza si el riesgo de la primera dosificación en humanos justifica el reclutamiento de voluntarios sanos, o si es preferible administrar el agente a pacientes con la condición patológica que se pretende tratar, en quienes se aportaría un beneficio y podrían tolerarse el riesgo de la administración del biológico.

Seguridad de medicamentos biológicos

Según Rang y Dale, en la actualidad, estamos habituados al uso de las proteínas con fines terapéuticos y conocemos bien muchos de los riesgos asociados.

Los reactivos de alta especificidad, como los anticuerpos monoclonales, plantean un

Síndrome de liberación de citoquinas o tormenta de citocinas: es un cuadro sistémico con fiebre, náuseas, hipotensión, cefalea, sarpullido, disnea, taquicardia, picazón de garganta y escalofríos que puede ser leve, moderado o grave con riesgo de muerte. Se produce como consecuencia de la liberación brusca de citocinas a la circulación frente a un agente patógeno. Se trata con corticoides.



Cohorte en estadística es un grupo de sujetos que comparten una característica concreta. **Cohorte de dosificación** es un grupo clasificado de pacientes en los cuales se realiza un ensayo clínico para determinar, a partir de la evaluación de diferentes variables la dosificación de un medicamento para una determinada indicación.

problema singular, ya que no pueden reaccionar con los antígenos correspondientes de otras especies y, por consiguiente, eluden su posible detección en los ensayos preclínicos sobre seguridad desarrollados en animales.

Monitorización terapéutica

La monitorización terapéutica de los medicamentos biológicos es multivariable y se utilizan parámetros clínicos y de otros tipos, al igual que los productos de síntesis.

Las diferentes variables a considerar dependerán de:

- **Sitio de acción.** Por ejemplo, no es lo mismo monitorizar el efecto de la insulina, que el efecto de un anticuerpo, que tiene su acción en un tumor dentro de un órgano determinado, o de anticuerpos que tengan su efecto en los linfocitos circulantes.

- **Variables farmacocinéticas** tales como absorción, distribución y eliminación. Hay que tener en cuenta que la concentración plasmática del medicamento en sangre, en la mayoría de los casos, no nos traduce una buena correlación con el efecto en el sitio de acción ni con la posibilidad de toxicidad. Recordar la hipótesis fundamental de la farmacocinética clínica: la concentración en plasma es directamente proporcional con la concentración en la biofase. La monitorización dependerá de cada medicamento en particular.

Proteínas y polipéptidos

Propiedades de proteínas y polipéptidos

Como anteriormente se ha mencionado péptidos como la insulina han sido utiliza-

dos en la medicina durante muchos años. Sin embargo, en la actualidad, frecuentemente surgen nuevos péptidos en el mercado farmacéutico y se intentan nuevas vías de administración u opciones para prolongar su vida media *a posteriori*.

A estos polipéptidos y proteínas se los clasifican en primera y segunda generación según su aparición en el mercado, por otro lado, y si son o no proteínas modificadas por ingeniería genética según Rand and Dale.

- **Primera generación:** son copias de proteínas o anticuerpos endógenos producidos mediante **tecnología de ADN recombinante**.

- **Segunda generación:** son proteínas o anticuerpos manipulados con **técnicas de ingeniería genética** para mejorar su rendimiento.

Biofármacos y proteínas de primera generación: estos suelen ser copias directas de hormonas humanas y otras proteínas preparadas mediante la **transfección del gen humano en un sistema de expresión**, posteriormente se realiza el cultivo y purificación de la proteína recombinante generada para su utilización como fármaco.

Transfección: es la introducción de material genético exógeno a células de cultivo.



Biofármacos y proteínas de segunda generación: estos se obtienen a través de las técnicas de ingeniería genética, primero se altera el gen de forma deliberada antes de su transfección para que la estructura de la proteína expresada se modifique, o se realizan algunas alteraciones en el producto final purificado. Las razones de estos cam-

bios suelen ser mejorar algunos aspectos del perfil de actividad de las proteínas. Las insulinas recombinantes humanas diseñadas para tener un comienzo de acción más rápido o mayor duración de acción, fueron los primeros fármacos de este tipo que se comercializaron.

Figura 5

Ejemplos de medicamentos biológicos de segunda generación

| Tipo de cambio | Proteína | Indicación | Razón del cambio |
|--|---|-----------------------|--|
| Alteraciones de la secuencia de aminoácidos | - Insulina | Diabetes | - Hormona de acción más rápida |
| | - Análogos del activador tisular del plasminógeno | Trombolisis | - V1/2 circulante más prolongada |
| | - Análogos del interferón | Antivírico | - Mejor acción antivírica |
| | - Análogos de factor VIII | Hemofilia | - Molécula más pequeña, mejor actividad |
| | - Proteína de fusión toxina diftérica - interleucina 2 | Linfoma de célula T | - Dirige la toxina a las células apropiadas |
| | - Proteína de fusión entre el receptor del factor de necrosis tumoral y fracción de la inmunoglobulina G humana | Enfermedad reumatoide | - Prolonga la V1/2 |
| Alteración de los residuos de hidratos de carbono | - Enzima glucocerebrosidasa | Enfermedad de Gaucher | - Estimula la captación de la enzima por los fagocitos |
| | - Análogos de la eritropoyetina | Anemia | - Prolonga la V1/2 |
| Unión covalente de polietilenglicol | - Interferón | Hepatitis C | Prolonga la V1/2 |
| | - Hormona de crecimiento humana | Acromegalia | Prolonga la V1/2 |

V1/2: vida media

Primera generación

- Suelen ser copias directas de hormonas humanas y otras proteínas sin modificar en un sistema de expresión adecuado (una línea celular que produce la proteína con buen rendimiento).
- Cultivo y purificación de la proteína recombinante.
- Utilización como fármaco.

Segunda generación

Se fabrican mediante técnicas de ingeniería genética.

- Se altera el gen de manera deliberada para que la estructura de la proteína a sintetizar resulte modificada.
- Transfección del gen humano modificado a un sistema de expresión adecuado.
- Cultivo y purificación.
- Alteraciones del producto final modificado.

Problemas relacionados en la elaboración de proteínas recombinantes

Elección del sistema de expresión

Existen varios tipos de problemas en relación con la fabricación de cualquier tipo de proteína recombinante. Uno de estos problemas es la elección del **sistema de expresión**.

La expresión en sistemas bacterianos posee diversas desventajas, por ejemplo, muchos de ellos contienen endotoxinas bacterianas, que se deben eliminar de

forma escrupulosa antes de administrar los compuestos a los pacientes.

Las células bacterianas no realizan el mismo tipo de procesamiento postraduccion que las células de los mamíferos, por ejemplo la glucosilación. Esto podría plantear problemas si la acción de la proteína dependiera en gran medida de esta modificación.

Para evitarlos, se emplean las células de mamíferos como sistema de expresión, por ejemplo, células de ovario de hámster chino (CHO), aunque en este caso se encuentran inconvenientes en el rendimiento de la producción del producto/proteína, pues, las células procariotas (bacterias) permiten una producción de proteínas más rápida debido a que se supone que una sola bacteria se divide cada 20 minutos.

Las células eucariotas de mamíferos, tales como aquellas del ovario de hámster chino (CHO), crecen de manera más lenta y, por lo tanto, toman considerablemente más tiempo en producir una cantidad similar del medicamento biológico o biofármaco.

Consecuentemente la secuencia de aminoácidos de la proteína resultante en ambos vectores de expresión es la misma, pero es necesario tener en cuenta que las bacterias no pueden glicosilar proteínas mientras que las células de mamíferos sí.

Si la glicosilación es esencial para que las proteínas sean activas la importancia de elegir el proceso de producción se magnifica.

Para la viabilidad terapéutica de los medicamentos biológicos recombinantes, especialmente en términos de seguridad, la formulación del producto final determinará la estabilidad, la conformación y, por consiguiente, la actividad biológica.

Sistema de expresión: refiere a los factores que trabajan juntos para rendir un producto determinado del gen tal como, por ejemplo, una proteína.



Proceso de postraducción: la modificación postraduccional de una proteína es un cambio químico ocurrido en esta después de su síntesis por los ribosomas.

Glicosilar: proviene del griego *glycos* que significa 'dulce'. Consiste en añadir carbohidratos o azúcares.

Metodología de ADN recombinante

Ventajas

Las proteínas recombinantes son aquellas que se producen mediante la técnica del ADN recombinante, es decir, expresando un gen de un organismo en otro organismo distinto.

En comparación con las técnicas tradicionales (síntesis química) para obtener moléculas proteicas, la **metodología del ADN recombinante** permite:

- Obtener los productos de manera más rápida y en cantidades mayores.
- Productos son más puros, menos susceptibles a contaminación.
- Productos más similares a la molécula endógena si se desea.

En la actualidad, la recombinación genética para obtener proteínas también se puede llevar a cabo en plantas y animales de granja que, en consecuencia, se vuelven transgénicos (la denominada 'granja farma-

céutica'). Por ejemplo, en 2006, la EMA aprobó una antitrombina-a producida en la leche de cabras en la que se había insertado el gen correspondiente.

Proteínas modificadas mediante ingeniería genética

Como anteriormente se ha mencionado en la descripción de medicamentos biológicos de segunda generación, a través de las técnicas de ingeniería genética **se altera el gen de forma deliberada antes de su transfección**, para que la estructura de la proteína expresada se modifique o puedan realizarse algunas alteraciones en el producto final luego de su purificación. Según Rang y Dale los objetivos de la modificación de las proteínas antes de su expresión son:

- **Modificación de sus propiedades farmacocinéticas.**
- **Generación de proteínas de fusión** u otras proteínas novedosas.
- **Reducción de la capacidad inmunogénica**, por ejemplo, por humanización.

Al **modificar las propiedades farmacocinéticas** de las proteínas recombinantes por ejemplo, la vida media (V1/2) de las proteínas en la sangre se puede aumentar. Es el caso de la **pegilación o adición de polietilengiol a la molécula**. Esta modificación postraduccion se ha aplicado a algunas hormonas humanas, como la hormona de crecimiento recombinante, los interferones, etc.

Proteínas de fusión

Las proteínas de fusión son uno de los subtipos de medicamentos biológicos en la clasificación de estos según su estructura química.

Son **proteínas recombinantes** que requieren procesos de producción más complejos. Se crean uniendo partes de dos o más genes diferentes, los cuales se codifican originalmente para proteínas independientes denominadas **proteínas de fusión**. Las proteínas de fusión comprenden dos o más proteínas modificadas para que se expresen como una cadena de polipéptidos única, en ocasiones unidas con un enlace corto, por ejemplo, el **etanercept**.

Anticuerpos monoclonales (AcMc)

Propiedades de los anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales ejercen su efecto de manera directa sobre su blanco de acción e indirectamente por intermedio del sistema inmunitario, ya sea por toxicidad celular dependiente de anticuerpos o por citotoxicidad dependiente de células. Asimismo, difieren de los agentes de molécula pequeña como los inhibidores de la tirocina kinasa, no solo en su mecanismo de acción, sino también en sus propiedades farmacocinéticas. Los anticuerpos son moléculas con propiedades particulares que podemos enumerar de la siguiente manera:

1. Los anticuerpos son moléculas grandes, las cuales tienen un costo de producción mucho mayor que el de las moléculas pequeñas.
2. Si bien podrían no tener acceso apropiado a ciertos tejidos o células, tienen afinidad elevada y especificidad alta para la unión.

PEGILACIÓN: es la conjugación de una proteína con una o más moléculas de polietilenglicol, con la finalidad de mejorar las propiedades fisicoquímicas de las proteínas o drogas terapéuticas.



ETANERCEPT: medicamento que inhibe el factor de necrosis tumoral (TNF) y se lo utiliza para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

3. Pueden desencadenar una respuesta inmunitaria.

4. Podrían tener vida media prolongada en la circulación.

5. Si activan los procesos líticos, pueden inducir la muerte y la depleción celulares de manera muy específica, como lo evidencia por ejemplo, el tratamiento para depleción de células B.

6. Las pruebas para el estudio de anticuerpos siguen en gran medida la misma rutina que se utiliza para los fármacos tipo moléculas pequeñas, pero existen consideraciones adicionales.

7. En especial, podría ser difícil predecir la dosis debido a que puede existir una relación dosis-respuesta con pendiente muy empinada, en particular si el anticuerpo produce activación más que neutralización.

8. La predicción de efectos en humanos puede ser dificultosa, como muestra de estos problemas, un agonista de la glicoproteína CD28 indujo una tormenta de citocinas en voluntarios sanos. Este ejemplo permite ilustrar el potencial de dificultad para la predicción de efectos en humanos y la necesidad de proceder con cautela suficiente con base en la biología de la molécula.

9. Está proyectado el uso de dominios más que de las moléculas completas de los anticuerpos monoclonales y la utilización de sitios de reconocimiento duales para permitir la unión simultánea de un anticuerpo a dos moléculas blanco.

Los anticuerpos monoclonales forman parte de la terapia biológica y de la denomi-

nada “terapia dirigida” y son de suma utilidad en oncología y reumatología.

Estructura

Los AcMc son inmunoglobulinas con una estructura en forma de Y que consiste en dos cadenas pesadas y dos livianas. Cada cadena contiene una parte constante y una variable. La región de unión al antígeno está formada por la parte variable de las cadenas pesadas y livianas.

Anticuerpos monoclonales de primera generación

- **Murinos nomenclatura: sufijo "momab"** para un anticuerpo de origen murino y estructura primaria de IgG murina.

Los monoclonales de primera generación fueron principalmente anticuerpos **murinos**, pero como eran proteínas de origen murino, provocaban una respuesta inmunitaria en el 50-75% de las personas receptoras, es decir, gran inmunogenicidad.

Otros factores limitantes eran la corta V1/2 en la circulación y la incapacidad de los anticuerpos de ratón de activar el complemento humano.

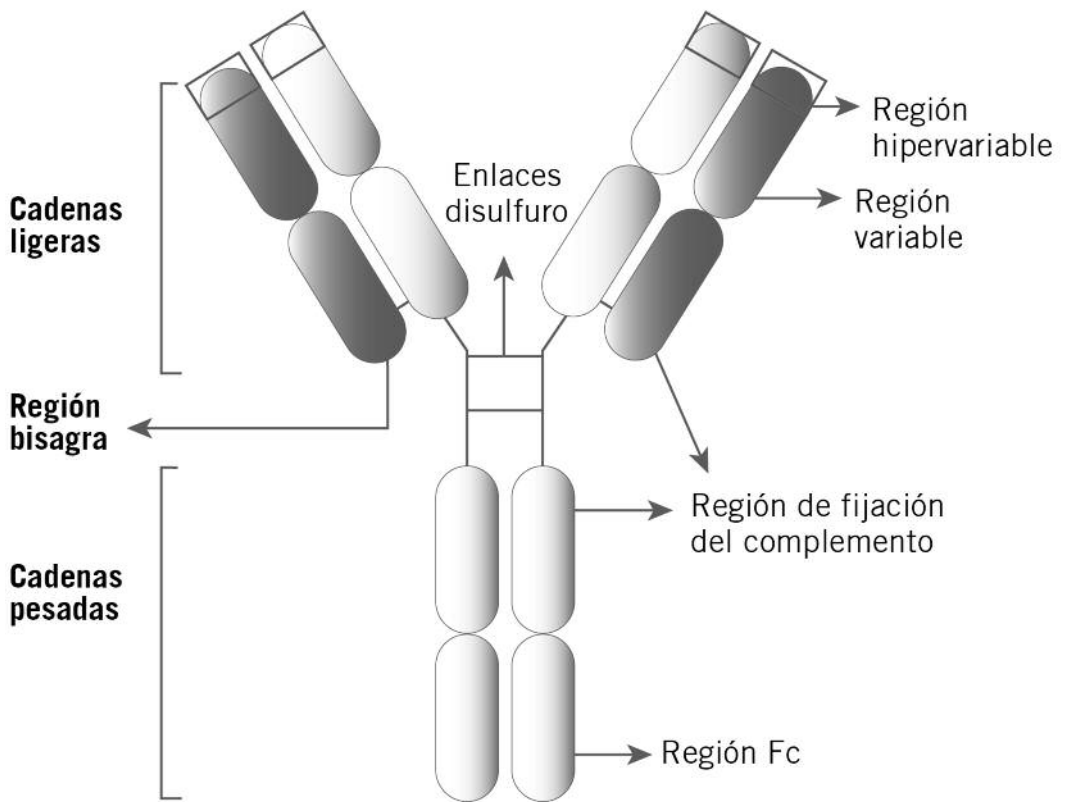
La mayor parte de estos problemas se han superado mediante el uso de anticuerpos monoclonales quiméricos, humanizados y con los humanos.

Anticuerpos monoclonales de segunda generación

- **Quiméricos y humanizados:** los dos términos se refieren al grado de modificación de los anticuerpos monoclonales. La molécula del anticuerpo comprende un dominio constante (Fc) y un dominio de unión con el

Figura 6

Estructura del anticuerpo monoclonal



Fc: dominio constante

anticuerpo (Fab) con regiones hipervariables que reconocen y se ligan al antígeno en cuestión (Ver Figura 6).

- **Anticuerpo monoclonal quimérico (sufijo "ximab")** cuando el anticuerpo es creado de tal manera que incorpora **parte animal y parte humana**. La parte animal o hipervariable (30%) es indispensable para que el anticuerpo tenga afinidad por el antígeno, y la parte humana (70%) hace que el sistema inmune del receptor lo pueda tolerar más fácilmente. Esto amplía en gran medida (unas cinco veces) la V1/2 plástica y mejora la funcionalidad de los anticuerpos en la medicina humana.

- **Anticuerpo monoclonal humanizado (sufijo "zumab")** como se mencionó anteriormente, contiene un **90% de material humano**, lo que reduce la inmunogenicidad de los anticuerpos. La humanización es una técnica que se basa en la estructura terciaria del sitio de combinación con el antígeno, el **paratopo**, donde existen unas regiones responsables de la unión al antígeno mientras que otras zonas solo sirven de soporte estructural al paratopo. Es sustituir toda la región Fc y Fab con el equivalente humano, salvo las regiones hipervariables, lo que genera una molécula que, aunque esencialmente tiene naturaleza humana, contiene los sitios de unión del anticuerpo murino. La **herceptina**, un anticuerpo monoclonal usado en el cáncer, es un ejemplo de este tipo de anticuerpos con utilidad clínica.

Figura 7

Ejemplos de anticuerpos monoclonales terapéuticos de segunda generación y proteínas de fusión

| Anticuerpo | Tipo | Diana | Aplicación |
|--------------------|--------------------|---|---|
| INFLIXIMAB | Mab quimérico | Factor de necrosis tumoral | Enfermedad de Crohn, enfermedad reumatoide |
| ADALIMUMAB | Mab humanizado | Factor de necrosis tumoral | Enfermedad reumatoide |
| ETANERCEPT | Proteína de fusión | Factor de necrosis tumoral | Enfermedad reumatoide |
| TRASTUZUMAB | Mab humanizado | Receptor del factor de crecimiento epidérmico HER2 | Cáncer de mama |
| PALIVIZUMAB | Mab humanizado | Virus sincitial respiratorio | Infecciones respiratorias en niños pequeños |
| OMALIZUMAB | Mab humanizado | Inmunoglobina E | Asma mediado por inmunoglobina E |
| ABATACEPT | Proteína de fusión | Epitopo B7 sobre las células presentadoras de antígenos | Enfermedad reumatoide |

Rang y Dale Farmacología. 2012. Capítulo 59 "Biofármacos y Terapia Génica". Séptima Edición. Elsevier España.

Por otra parte, también se han creado fragmentos de anticuerpos, formados solo por la región de unión al antígeno o por fragmentos variables de cadena simple, que presentan características específicas de distribución y eliminación.

- **Anticuerpos monoclonales humanos (sufijo "mumab")** son aquellos que se obtienen a partir de cultivos de linfocitos humanos, por lo tanto, tienen estructura primaria similar a la humana.

Farmacocinética de los anticuerpos

Según Domínguez – Gil Hurlé la complejidad estructural de los medicamentos biológicos ha aumentado en forma progresiva. La estructura química que presentan la mayoría de los productos biotecnológicos condiciona algunas propiedades que pueden dificultar su utilización terapéutica, estos se reflejan en su perfil farmacocinético. Entre ellas destacan la baja biodisponibilidad por vía oral, ciertas exigencias en la distribución tisular y celular, como también un aclaramiento plasmático elevado.

Aproximadamente, el 80% de los anticuerpos presentes en los seres humanos corresponden a la familia de las IgG. Todos los anticuerpos aprobados para uso tera-

péutico pertenecen a esta familia, dado que son los de mayor vida media. Esta característica es útil para lograr un efecto farmacológico prolongado y reducir la frecuencia de administración, aunque también es cierto que se prolonga el período durante el cual el paciente puede presentar efectos adversos.

Las diferencias entre productos de síntesis y medicamentos biológicos determinan procesos farmacocinéticos diferentes a los clásicamente descritos.

Interacciones

Las interacciones farmacocinéticas de los anticuerpos monoclonales no se producen por los clásicos mecanismos descritos de inducción e inhibición de los sistemas enzimáticos hepáticos. Sin embargo, puede resultar un efecto sobre la actividad de los sistemas microsomales a través de la **disminución de distintos mediadores inflamatorios**. El descenso en los niveles de IL-6 (interleukina 6) producida por tocilizumab determina una disminución en la expresión de distintos citocromos hepáticos (CYP 1A2, 2C9, 2C19). El uso de basiliximab se asoció con una disminución en los niveles de ciclosporina, lo cual sería secundario a disminución en la actividad del CYP.

Transporte paracelular: es la transferencia de sustancias a través de un epitelio mediante el paso a través del espacio intercelular entre las células.



Transcitosis: es el conjunto de pasos que permiten que una sustancia atraviese todo el citoplasma de un polo al otro de la célula. Implica el doble proceso endocitosis-exocitosis y es propio de células endoteliales de los capilares sanguíneos, transportándose así las sustancias desde la sangre hacia los tejidos.

Farmacocinética de péptidos

Los péptidos pequeños, con un peso molecular inferior a 40 kDa, pueden absorberse por transporte paracelular, mientras que para valores superiores participa la transcitosis, mediada, en algunos casos, por receptores de membrana. El proceso puede ser relativamente rápido, con valores de concentración máxima (C_{máx}) de 10-30 minutos para pequeños péptidos solubles, hasta varias horas cuando se trata de grandes proteínas.

Inmunogenicidad

La habilidad de estos fármacos proteicos de iniciar la respuesta inmunológica se conoce como inmunogenicidad. La inmunogenicidad de los anticuerpos, es decir, el reconocimiento como extraño y posterior rechazo por el sistema inmune del receptor. La inmunogenicidad se refiere al proceso, mediante el cual, el cuerpo humano se encarga de generar una respuesta a la introducción de una proteína u otra sustancia extraña. **Es el resultado de diferencias en la estructura tridimensional de cualquier molécula exógena frente a las proteínas propias.**

La respuesta humana a una sustancia extraña es típicamente la siguiente: producir anticuerpos que se ligan a las proteínas extrañas, desactivándolas y formando un complejo antígeno-anticuerpo, que puede llevar a serias complicaciones y efectos adversos.

Las moléculas grandes, complejas y con frecuencia inestables, tales como las proteínas terapéuticas y péptidos, tienen una mayor probabilidad de expresar regiones que se comportan como epítopos.

Además, las proteínas son más inmunogénicas si, como a veces es el caso, estas

moléculas no son exclusivamente de naturaleza humana.

La administración de anticuerpos monoclonales murinos se vio ensombrecida por la reacción inmunológica que ellos generaron cuando se identificaron como extraños en el ser humano. Estos anticuerpos se conocen como anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA).

Como anteriormente se mencionó las nuevas generaciones de anticuerpos monoclonales siempre tendieron a disminuir la inmunogenicidad acercando la estructura del producto a la humana hasta llegar a los anticuerpos monoclonales humanizados. Pero, incluso las proteínas recombinantes terapéuticas con una secuencia de aminoácidos que es idéntica a aquella de una contraparte natural, no están exentos de llevar determinantes antigénicos.

Factores que afectan la inmunogenicidad

Los factores que afectan la inmunogenicidad pueden estar **relacionados con el producto y son:**

- Secuencia de aminoácidos.
- Glicosilación.
- Pureza (material celular patrón).
- Excipientes.
- Estabilidad.

Los problemas también se pueden deber **a la sustancia activa o a la formulación:**

- Dosis y vía de administración.
- Vía (subcutánea > intravenosa).
- Dosis, e intervalo entre dosis.
- Sistema inmune del huésped.
- Almacenamiento.

La inmunogenicidad puede ser diversa en diferentes poblaciones de pacientes según

las patologías que estos cursen, y las indicaciones para las cuales se las aplica. Además, la inmunogenicidad debe ser evaluada a lo largo de toda la vida del medicamento biológico.

Biosimilaridad - intercambiabilidad

La EMA utiliza el término “biosimilar” o “medicamento biológico similar” para la copia autorizada de un medicamento biológico, por consiguiente, **biotecnológico producido de conformidad con requisitos específicos de calidad, eficacia y seguridad**.

Es más exigente hacer una copia de un medicamento biológico que de un fármaco sintetizado químicamente al que denominamos genérico.

En Europa consideran que los biosimilares son fármacos que están garantizados terapéuticamente tanto como los correspondientes biomedicamentos originales en términos de calidad, eficacia y seguridad, y que una vez que la molécula haya sido aprobada por la EMA, ya no es una copia sino otro medicamento biotecnológico. Algunos argumentan que incluso un biomejorado (*biobetter*) se puede producir en algunas ocasiones en las que se utilizan técnicas modernas para su producción. Además, una copia de un biomedicamento que no ha ingresado en la vía del EMA para su autorización y, sin embargo, se ha introducido en mercados no europeos, no se deberá llamar un biosimilar.

Biosimilaridad según la *European Medicines Agency* (EMA)

La EMA en el 2006 define biosimilaridad como “medicamento similar a otro medicamento biológico autorizado y que ha

vencido su patente”.

El biosimilar se utiliza para las mismas indicaciones aprobadas para el medicamento biológico original, a las mismas dosis y por la misma vía. Hasta ahora hay consenso entre todos los organismos reguladores internacionales de solicitar estudios de similitud para considerar a un producto como biosimilar.

A diferencia del medicamento sintético denominado genérico en el cual, teniendo resultados similares en las técnicas analíticas, el producto biosimilar requiere de ensayos clínicos para determinar la similitud. Datos, por ejemplo, farmacocinéticos iguales entre el innovador y el candidato biosimilar es condición necesaria pero no suficiente para definirlo como tal.

Para demostrar la biosimilaridad se deben tener en cuenta el **trípode de análisis o pilares**:

1. **Análisis analítico:** para evaluar datos constantes.
2. **Estudios preclínicos.**



Dato importante: una leve variación en el proceso de producción de un medicamento biológico puede modificar las características químicas del producto final, es decir, “el proceso es el producto”, y que esto podría, a su vez, conllevar a cambios en el comportamiento biológico de la molécula y, en consecuencia, a cambios en su seguridad y/o eficacia.

3. **Estudios clínicos:** para evaluar datos variables.

Es necesario tener los datos de los tres pilares que consisten en:

- **Validación del proceso de elaboración**, ya que el proceso hace al producto.

- **Seguimiento clínico de inmunogenicidad**, pues el biosimilar es un nuevo producto con una inmunogenicidad que le es propia ya que el proceso también es propio. El fabricante del biosimilar debe determinar el cociente riesgo beneficio para su producto. El riesgo del biosimilar puede no ser análogo al del fármaco innovador.

- **La farmacovigilancia del biosimilar es diferente** a la farmacovigilancia del innovador.

- **Asegurar la eficacia y la seguridad** del biosimilar.

- **Mostrar la similaridad entre el biosimilar y el innovador**, para ello realizar ensayos clínicos específicos denominados de similaridad.

- Para detectar las diferencias entre el biosimilar y el innovador **se debe actuar sobre la población más sensible**, pues es muy diferente hacer ensayos para mostrar similaridad que hacer ensayos clínicos para detectar las diferencias.

- Estos requisitos son tan exigentes que recientemente en febrero de 2012 la FDA, el Departamento de Salud y Servicios Humanos, el Centro para Evaluación de Fármacos e Investigación y el Centro para Evaluación de Biológicos e Investigación de

EE. UU. publicaron unas Guías para la Industria con consideraciones científicas en la demostración de la biosimilaridad de un producto referenciado.

Las **consideraciones especiales del diseño de los estudios clínicos para biosimilares** son:

- Extrapolación de la evidencia clínica entre distintas indicaciones.

- La eficacia observada en un ensayo clínico de un biosimilar para una indicación no implica que sea trasladada inmediatamente a otra indicación. Así como se realizó un estudio clínico para artritis reumatoidea debe realizarse un ensayo clínico para un carcinoma.

- Los estudios clínicos para determinar **similaridad** y estudios clínicos para determinar **intercambiabilidad**.

Todos estos requisitos son muy exigentes en comparación con el estudio de bioequivalencia que se solicita para determinar que un preparado farmacológico de un medicamento tradicional es intercambiable con el original.

A modo de resumen final podemos concluir que las principales características y problemas actuales del uso de los medicamentos biológicos son:

- La microheterogenicidad de los biofármacos que genera cambio en la eficacia y seguridad; esto ocasiona inconvenientes.

- Cuando el laboratorio quiere mejorar su producto, por ejemplo, pegilándolo y obtie-

ne como resultado nuevas cualidades que lo definen como nuevo producto.

- Dificultad en determinar biosimilaridad.
- Aún no hay criterios consensuados para su intercambiabilidad.
- Variabilidad de criterios de aprobación de medicamento biológicos por organismos reguladores.

Nuevos tipos de anticuerpos monoclonales se suman a los existentes son toxinas vinculadas a un anticuerpo dirigido a un antígeno específico asociado a tumores de superficie celular (inmunotoxina) o toxinas quiméricas.

Ejercicios

1. Los medicamentos biológicos se clasifican por:

- a. Productos de inmunización pasiva y activa.
- b. Por su uso o estructura química.
- c. Por ser proteínas recombinantes o anticuerpos monoclonales.
- d. Ninguna es correcta.

2. Los anticuerpos monoclonales:

- a. Son similares a los policlonales salvo que son más caros.
- b. Son de fácil reproducción por la industria farmacéutica.
- c. Son muy específicos, químicamente puros e invariables.
- d. Se producen por una mezcla heterogénea de antígenos.

3. Los medicamentos tradicionales y los biológicos se diferencian por:

- a. Los medicamentos biológicos tienen una estructura compleja.
- b. Los medicamentos tradicionales tienen una estructura proteica.
- c. Los medicamentos biológicos tienen mecanismo de acción conocido.
- d. Los medicamentos tradicionales y biológicos son homogéneos.

4. Los anticuerpos monoclonales:

- a. Tienen baja especificidad y afinidad elevada.
- b. Pueden tener una vida media elevada en circulación.
- c. Pueden desencadenar una respuesta inmunitaria.
- d. Todas son correctas.

5. Los medicamentos biológicos son moléculas complejas por:

- a. Su conformación es multiprotéica y lipídica.
- b. Cuando el laboratorio quiere mejorar su producto, por ejemplo, pegilándolo y obtiene como resultado nuevas cualidades que lo definen como nuevo producto.
- c. Es fácil determinar biosimilaridad.
- d. Todas son incorrectas.

Respuestas correctas

- 1. b
- 2. c
- 3. a
- 4. d
- 5. b

Bibliografía

- 1. Cuñetti L. Generalidades de Medicamentos Biológicos. Septiembre 2014. Boletín Farmacológico del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”. Facultad de Medicina Universidad de la República de Uruguay. Montevideo. Uruguay.
 - 2. Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. 2017. Biosimilars in IBD: from theory to practice. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 14(1):22-31.
 - 3. Declerck P, Farouk Rezk M. 2017. The road from development to approval: evaluating the body of evidence to confirm biosimilarity. *Rheumatology (Oxford)*. 56(suppl_4):iv4-iv13. doi: 10.1093/rheumatology/kex279.
 - 4. Declerck P, Danesi R, Petersel D, Jacobs I. 2017. The Language of Biosimilars: Clarification, Definitions, and Regulatory Aspects. *Drugs*. 77(6):671-677.
 - 5. De Mora F, Torres R. 2010. Medicamentos biológicos. Medicamentos derivados de la biotecnología ¿qué son? Una perspectiva farmacológica e histórica” *Diagnóstico*. 49(4).
 - 6. Dominguez - Gil-Hurlé. 2011. Farmacocinética de los medicamentos obtenidos por biotecnología. En el marco de la 9º Edición del curso de biotecnología aplicada a la salud humana. Edikamed S.L. Barcelona. Pp:113-121.
 - 7. FIFARMA: Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica. Biofármacos: la posición de FIFARMA. Documento aprobado por la Comisión Directiva de FIFARMA en su XXXV Asamblea general ordinaria 2 de mayo 2006.
 - 8. Kaur J, Kumar A, Kaur J. 2017. Strategies for optimization of heterologous protein expression in *E. coli*: Roadblocks and reinforcements. *Int J Biol Macromol*. pii: S0141-8130(17)32382-6. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.08.080.
 - 9. Keizer R, Huitema A, Schellens J, Beijnem J. 2010. “Clinical Pharmacokinetic of Therapeutics Monoclonal Antibodies”. *Clinical Pharmacokinetic*. 49(8): 493-507.
 - 10. Rang y Dale Farmacología. 2012. Capítulo 59: “Biofármacos y Terapia Génica”. Séptima Edición. Elsevier España. Pp:715-720.
 - 11. Ryder S, Weiner E. 2010. Capítulo 2: Desarrollo de fármacos. En: Waldman. Scott A, Terzic A. Farmacología y Terapéutica. Principios para la práctica. Manual Moderno. México DF.
 - 12. Tur MK, Daramola AK, Gattenlöhner S, Herling M, Chetty S, Barth S. 2017. Restoration of DAP Kinase Tumor Suppressor Function: A Therapeutic Strategy to Selectively Induce Apoptosis in Cancer Cells Using Immunokinase Fusion Proteins. *Biomedicines*. 4;5(4).
 - 13. Vallance P. 2010. Capítulo 1: Descubrimiento de fármacos. En: Waldman. Scott A, Terzic A. Farmacología y Terapéutica. Principios para la práctica. Manual Moderno. México DF.
 - 14. Waldman Scott A, Terzic A. 2010. Farmacología y Terapéutica. Principios para la práctica. México DF.
-

Esta edición de 5.000 ejemplares
se terminó de imprimir en
Provisiones Gráficas
Quilmes 284 - CABA - Argentina
en el mes de julio de 2018.

