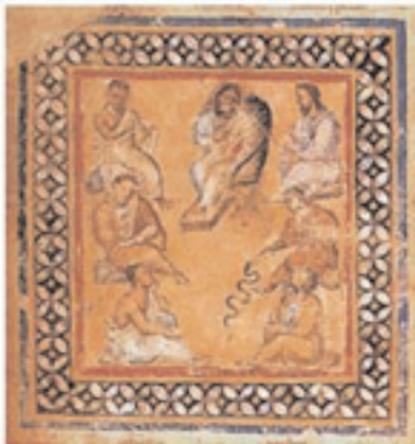


Farmacología general

Historia de la farmacología

Desde los principios de la humanidad se ha intentado tratar las enfermedades del hombre y de los animales con medicamentos. El conocimiento del poder curativo de determinadas plantas y minerales ya se consignaba en la antigüedad en tratados sobre las plantas. La creencia en el poder curativo de las plantas y determinadas sustancias se basaba meramente en conocimientos transmitidos los cuales, como resultado de la experiencia, no eran sometidos a controles importantes.

Las ideas



Claudio Galeno (129-200) fue el primero que intentó reflexionar sobre las bases teóricas del tratamiento farmacológico. La teoría, que interpreta lo experimentado y observado, debía hacer posible, de manera equivalente a la experiencia, una adecuada utilización de los medicamentos.

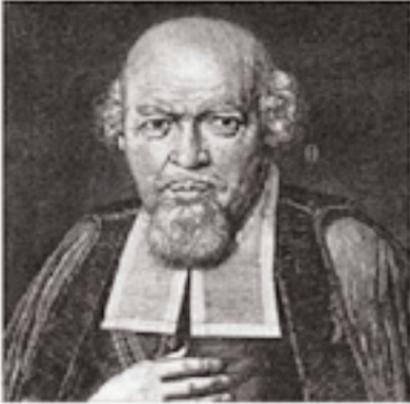
“Los empíricos dicen que todo se encuentra a través de la experiencia. Nosotros, sin embargo, opinamos que se descubre en parte por la experiencia, en parte por la teoría. Ni la experiencia sola ni la teoría sola son suficientes para descubrir todo.”

El impulso



Theophrastus von Hohenheim, llamado Paracelso (1493-1541), comenzó a cuestionar el sistema de doctrinas heredado de la antigüedad y potenció el conocimiento del principio activo en un medicamento prescrito (de esta manera, se opuso a la combinación sin sentido de sustancias, típica de la medicina medieval). Él mismo prescribía sustancias químicamente definidas con tanto éxito que, por envidia, fue acusado de “creador de venenos”. Para defenderse de esta acusación empleaba una frase que se ha convertido en el axioma de la farmacología: *“Si queréis definir correctamente un veneno, ¿qué hay que no sea veneno? Todas las sustancias son venenos y nada está libre de venenos; sólo la dosis diferencia a un veneno de una medicina.”*

Los comienzos



Johann Jakob Wepfer (1620-1695) fue el primero en utilizar en forma sistemática los experimentos en animales para comprobar la certeza de una afirmación sobre los efectos farmacológicos o toxicológicos.

"He reflexionado mucho. Finalmente, decidí aclarar el asunto mediante experimentos."

La institucionalización



Rudolf Buchheim (1820-1879) fundó en el año 1847 el primer Instituto Universitario de Farmacología en Dorpat (Tartu), introduciendo de esta manera la emancipación de la farmacología como ciencia.

Además de la descripción de los efectos de las sustancias, aspiraba a la explicación de sus propiedades químicas.

"La farmacología es una ciencia teórica, es decir, explicativa, y su rol consiste en presentarnos los conocimientos sobre medicamentos que promuevan nuestra evaluación correcta de su utilidad a la cabecera del enfermo."

Consolidación y reconocimiento general



Oswald Schmiedeberg (1838-1921) contribuyó conjuntamente con sus alumnos (12 de ellos ocupaban cargos en la cátedra de Farmacología) a elevar el prestigio de la farmacología en Alemania. Fundó junto con el internista Bernard Naunyn (1839-1925) la primera revista de farmacología que se ha publicado regularmente hasta la actualidad.

Estado actual

A partir de 1920 surgieron, además de los ya conocidos institutos universitarios, departamentos de investigación farmacológica en la industria farmacéutica. A partir de 1960 se instalaron departamentos de farmacología clínica en muchas universidades.

Sustancias naturales y principios activos

Hasta fines del siglo XIX los medicamentos utilizados para el tratamiento de las enfermedades eran productos de la naturaleza animada e inanimada, principalmente plantas o partes secas de plantas, pero también frescas. Éstas pueden contener sustancias con efecto curativo (terapéutico), pero también sustancias que pueden tener un efecto tóxico.

Con el objeto de disponer de productos terapéuticos vegetales durante todo el año y no sólo en el momento de la cosecha, ya desde los comienzos de la Edad Antigua se conservaban las plantas mediante su desecación o inmersión en aceites vegetales o alcohol. Algunos ejemplos son las hojas secas de la menta y de los tilos, al igual que las flores y hojas secas del cáñamo femenino (marihuana) o su resina (hachís), o bien el jugo lácteo deshidratado obtenido previamente de las cápsulas de las semillas de la adormidera por medio de una incisión (**opio bruto**).

Por medio de la colocación de plantas o partes de una planta en alcohol (etanol), se obtienen *tinturas*. En este proceso, el alcohol extrae de la planta componentes farmacológicamente activos. Las tinturas no contienen todo el espectro de sustancias presentes en la planta, sino sólo las solubles en alcohol. En el caso de la tintura de opio, estos componentes son los **alcaloides** (componentes alcalinos de la planta): morfina, codeína, noscapina (narcotina), papaverina y narceína, entre otros.

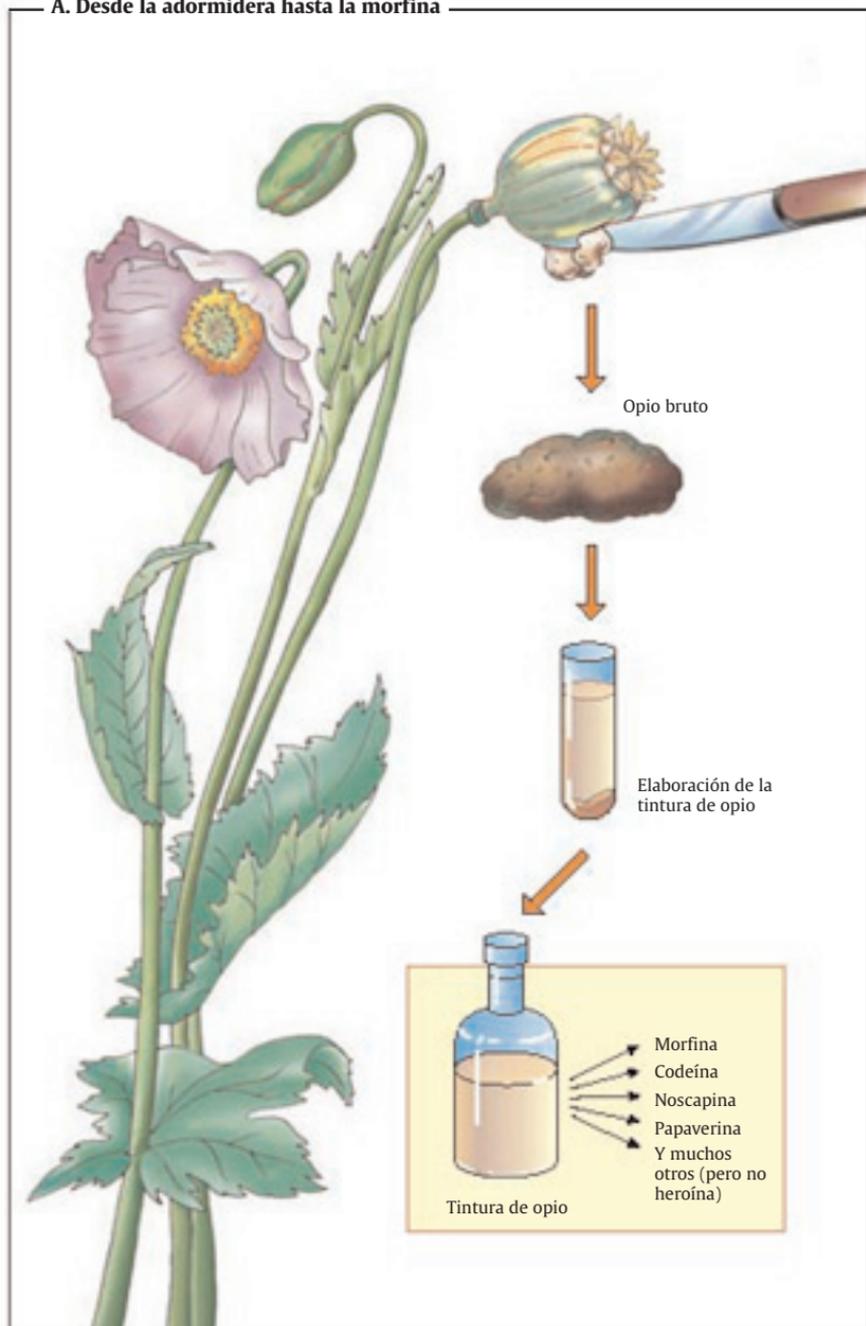
La elección de un producto natural o de un extracto para el tratamiento de una enfermedad significa, por lo tanto, la administración de una serie de sustancias de eficacia posiblemente muy diferente. Por ello, la dosificación de una sustancia dentro de la totalidad del producto natural administrado está sometida a grandes variaciones según su procedencia (lugar de origen de la planta), obtención (momento de la cosecha) y almacenamiento (duración y condiciones de almacenamiento). Por estos motivos, la relación de cada una de las sustancias entre sí puede variar de forma notable.

Después de la presentación pura de la morfina por F. W. Sertürner (1783-1841), se aislaron en los laboratorios farmacéuticos los principios activos de los productos naturales de una forma químicamente pura.

Los objetivos de la presentación pura de los componentes son:

1. Identificación de el o los componentes activos.
2. Análisis del efecto biológico (*farmacodinámica*) de cada uno de los componentes; análisis de su evolución en el cuerpo (*farmacocinética*).
3. Asegurar una dosis exacta y permanente en la terapia por medio de la utilización del componente aislado.
4. Posibilidad de la síntesis química; ésta no depende de un proceso natural limitado, y logra la condición para el análisis de la relación entre el efecto y la estructura química. Mediante este proceso se pueden sintetizar productos derivados del componente original, que se destacan por sus propiedades farmacológicas más favorables. Por modificación de la estructura química de las sustancias naturales, han surgido con frecuencia fármacos con efectos más potentes. Como ejemplo se puede mencionar aquí el fentanilo, que actúa como la morfina, pero con dosificaciones 10 a 20 veces inferiores a las requeridas por la morfina. Algunos derivados del fentanilo, por ejemplo el carfentanilo, son incluso 5,000 veces más efectivos que la morfina (se utiliza en medicina veterinaria para adormecer o anestesiarse grandes animales).

A. Desde la adormidera hasta la morfina



Plantas autóctonas europeas como fuente de medicamentos efectivos

Desde tiempos prehistóricos el hombre ha intentado aliviar sus enfermedades y heridas mediante el uso de diversas partes de las plantas o de preparados elaborados con plantas. De las culturas antiguas nos ha llegado a través del tiempo su recetario. En la Edad Media se recomendaban numerosas plantas curativas en los “libros de herboristería”. En la medicina moderna, en la que a cada medicamento se le exige una prueba objetiva de efectividad, de cientos de variedades de plantas a las cuales se les había atribuido un efecto curativo, solo quedan muy pocas como medicamentos de eficacia documentada. A continuación se presentan al menos cuatro plantas de la flora autóctona, que ya se usaban antes de la era científica, y cuyos componentes se encuentran hoy en uso como fármacos relevantes.

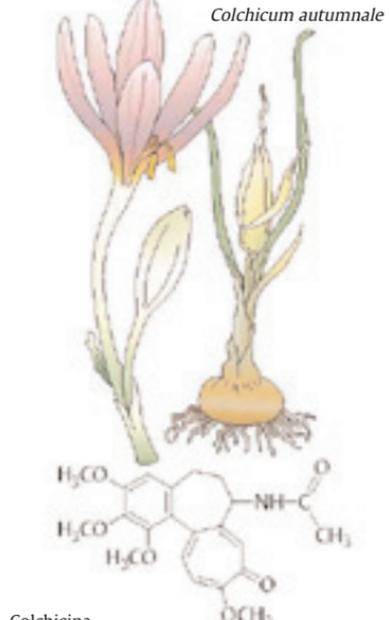
- A A una serie de plantas autóctonas, que se empleaban desde la Edad Media contra la “hidropesía”, pertenecen la dedalera (especies de *Digitalis*), el lirio de los valles (*Convallaria majalis*), el eléboro negro (*Helleborus niger*) y el evónimo o bonetero (*Eunonymus europaeus*). A fines del siglo XVIII, el médico escocés Whithering introdujo en la clínica el té de **hojas de Digitalis** como tratamiento de la “hidropesía cardíaca” (edemas de la insuficiencia cardíaca congestiva), y describió sus resultados exitosos. Los principios activos contenidos en estas plantas son esteroides con una o más moléculas de azúcar unidas al carbono 3 (p. 132). El **glucósido digitalico** de mayor relevancia médica, la digoxina, continúa obteniéndose de las plantas *Digitalis purpurea* o *lanata*, debido a que su síntesis es demasiado dificultosa y costosa.
- B La **belladona** (*Atropa* belladonna*, una solanácea), que crece en Europa Central, contiene en todas sus partes el alcaloide **atropina** y, en menor cantidad, **escopolamina**. El efecto de este fármaco ya se conocía en la antigüedad; entre otros

usos, sus extractos se empleaban también como cosméticos (colirios para aumentar el atractivo de las mujeres hermesas mediante la dilatación pupilar). En el siglo XIX se aislaron los alcaloides, se dilucidó su estructura química y se descubrió su mecanismo específico de acción. La atropina es hoy en día el principal antagonista del receptor colinérgico de tipo muscarínico (p. 108).

- C La corteza del **sauc blanco** (*Salix alba*) contiene derivados del ácido acetilsalicílico. Los preparados de corteza de sauce se empleaban ya en la antigüedad. En el siglo XIX se pudo aislar al **ácido salicílico** como el principio activo de este remedio popular. Este ácido simple se utiliza aún hoy en forma tópica (acción queratolítica), pero ya casi no se lo administra por vía oral contra dolores, fiebre o reacciones inflamatorias. La acetilación del ácido salicílico (introducida alrededor del 1900) a **ácido acetilsalicílico** (aspirina) mejoró la tolerabilidad oral.
- D El **cólquico** (*Colchicum autumnale*) pertenece a la familia de los lirios, florece en las praderas a fines del verano o en otoño, y el follaje y las cápsulas reproductivas aparecen en la primavera siguiente. Todas las partes del vegetal contienen un alcaloide, la **colchicina**. Esta sustancia inhibe la polimerización de la tubulina en microtúbulos, siendo estos últimos los responsables de los fenómenos de desplazamiento intracelular. Es así como, bajo la influencia de la colchicina, los macrófagos y los neutrófilos pierden su capacidad de transporte de organelas intracelulares. En esta acción se basa su efecto beneficioso en la crisis gotosa (p. 336). Además, la colchicina impide las mitosis, que se detienen en la metafase (efecto tóxico sobre el huso mitótico).

* El nombre refleja las características venenosas de la planta: Atropos era la diosa que cortaba el hilo de la vida.

A. Plantas autóctonas como fuente de fármacos

 <p><i>Digitalis purpurea</i></p> <p>Digoxina (digitohexosa)₃</p>	 <p><i>Atropa belladonna</i></p> <p>Atropina</p>
 <p><i>Salix alba</i></p> <p>Ácido salicílico</p>	 <p><i>Colchicum autumnale</i></p> <p>Colchicina</p>

Desarrollo de un medicamento

En el principio del desarrollo se encuentra la **síntesis** de nuevos compuestos químicos. Se pueden obtener sustancias de estructura compleja a partir de plantas (p. ej., glucósidos cardíacos), de tejidos animales (p. ej., heparina), de cultivos de microorganismos (p. ej., penicilina) o bien de células humanas (p. ej., urocinasas) o mediante métodos de ingeniería genética (p. ej., insulina humana). Cuanto más se conozca la relación entre la estructura y el efecto, tanto más dirigida podrá ser la búsqueda de nuevos principios activos.

Los **ensayos preclínicos** brindan información sobre los efectos de las nuevas sustancias. Los ensayos bioquímicos y farmacológicos (p. ej., experimentos de unión a receptor, p. 59) o los ensayos sobre cultivos celulares o células y órganos aislados, pueden servir para una primera orientación. Pero como estos modelos no pueden imitar los complejos procesos biológicos de un ser vivo, los fármacos potenciales deben ser administrados en animales. Recién en estos ensayos puede comprobarse si el efecto deseado se produce realmente y si no existen efectos tóxicos.

Los **exámenes toxicológicos** sirven para estudiar la toxicidad durante la administración aguda y crónica (toxicidad aguda y crónica), los posibles daños en el genoma (mutagénesis), la influencia sobre el desarrollo de cáncer (oncogénesis) o bien la provocación de malformaciones (teratogénesis). En animales se debe recoger información de cómo estos compuestos se comportan en el organismo con respecto a la absorción, la distribución y la eliminación (*farmacocinética*).

Ya en la etapa de los ensayos preclínicos, se observa que sólo una pequeña parte de los compuestos resulta adecuada para la administración en seres humanos. Mediante los métodos de la *tecnología farmacéutica* se elaborarán seguidamente las diferentes formas de presentación de las sustancias.

El **ensayo clínico** comienza con la **fase 1** en voluntarios sanos, con el objeto de comprobar si los efectos observados en los ensayos con animales aparecen del mismo modo en los seres humanos. Se debe determinar asimismo la relación entre la dosis y el efecto. El fármaco potencial creado para el tratamiento de una enfermedad se utiliza por primera vez en la **fase 2**, en pacientes seleccionados. En el caso

que se demuestre un efecto positivo y una cantidad aceptable de efectos secundarios, se continúa con la **fase 3**, en un número mayor de pacientes, a fin de comparar la capacidad terapéutica de la nueva sustancia activa con el tratamiento convencional existente. Durante el ensayo clínico se comprueba que algunas sustancias resultan ineficaces.

Así, de cada aproximadamente 10.000 nuevas sustancias sintetizadas, queda finalmente sólo un principio activo como fármaco.

La **autorización** para el uso de una sustancia como fármaco es emitida por un organismo estatal, después de la respectiva solicitud por parte del fabricante. En la República Federal de Alemania corresponde al Instituto Nacional de Fármacos y Productos Medicinales con asiento en Bonn (BfArM: *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*) o a la Comisión de la Unión Europea (*Kommission der Europäischen Union*) previo estudio de la documentación por la Agencia Europea de Medicamentos con asiento en Londres (EMA: *European Medicines Agency*). El solicitante tiene que demostrar, mediante los resultados de sus estudios, que los criterios de efectividad y seguridad se cumplen, y que las formas de presentación corresponden a las normas de calidad.

Después del registro sanitario, el nuevo principio activo puede ser introducido en el mercado como fármaco con un nombre comercial (nombres comerciales, véanse pp. 10, 356), y ponerse a disposición de los médicos para ser prescrito y de las farmacias para ser dispensado a los pacientes. Durante su administración a la población, se continúa observando si el fármaco conserva sus características (**fase 4** del ensayo clínico). Las actividades para el reconocimiento y la protección de riesgos farmacológicos durante el ensayo clínico y luego de la introducción al mercado se resumen bajo el concepto de **farmacovigilancia**. Esta etapa incluye la denuncia de los casos en que se sospechan efectos farmacológicos no deseados y su denuncia a la autoridad correspondiente en cada país. Sólo una adecuada evaluación entre **el beneficio y el riesgo**, basada en una experiencia de muchos años, permite determinar el auténtico valor terapéutico del nuevo fármaco. En el caso que el nuevo agente no ofreciera ventajas frente a los ya existentes, se deberá tener en cuenta la **relación coste-beneficio**.

A. Desde la síntesis de un principio activo hasta el registro sanitario de un medicamento

