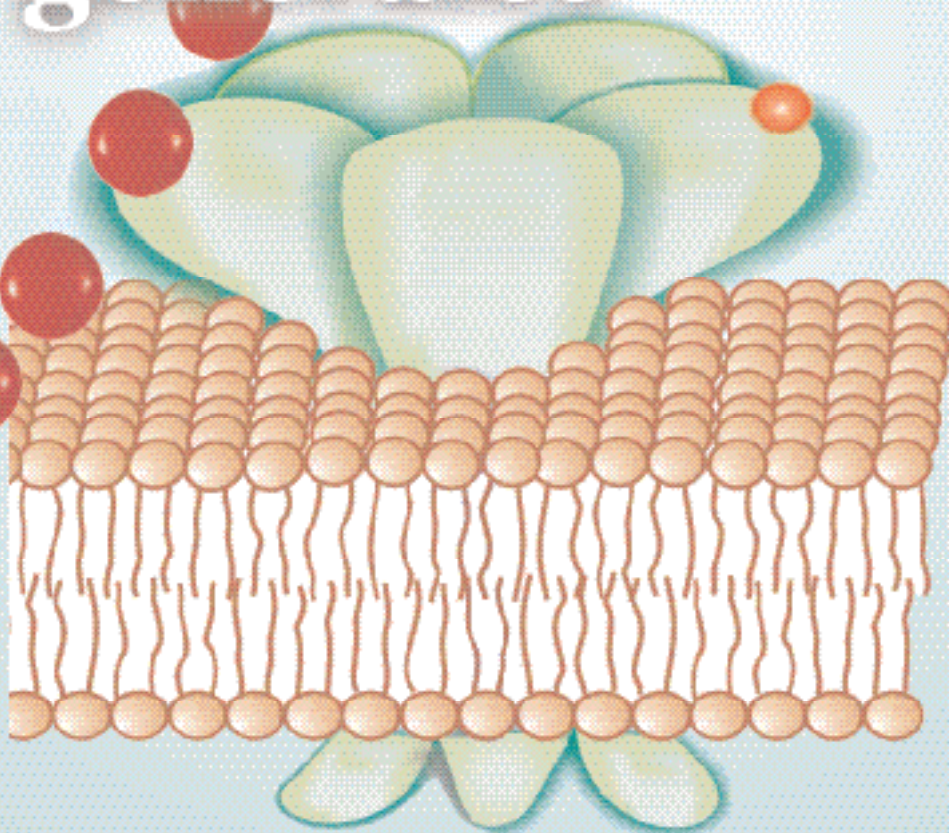




SECCIÓN  
1



# Principios farmacológicos generales



# CAPÍTULO 1

## Introducción, vías de administración de fármacos

### INTRODUCCIÓN

#### Farmacología

La farmacología es la ciencia de los fármacos (del gr., *pharmacos*, fármaco; *logos*, palabra). En un sentido amplio, trata acerca de la interacción de moléculas químicas de administración exógena (sustancias farmacéuticas) con sistemas vivos. Abarca todos los aspectos inherentes al conocimiento de estos agentes, pero fundamentalmente de los que son importantes para el empleo eficaz y seguro con propósitos médicos.

En la práctica odontológica es imprescindible tener una noción vasta de la farmacología con énfasis en ciertos aspectos porque:

- Los odontólogos tienen que recetar y utilizar fármacos, aunque de una gama limitada, para el tratamiento de las afecciones dentales.
- Muchos pacientes odontológicos sufren además otras entidades médicas, p. ej., diabetes, hipertensión, artritis, etc., posiblemente tratadas con agentes que pueden producir efectos sobre los dientes o interactuar con los fármacos recetados por el odontólogo.
- Los odontólogos pueden enfrentar una emergencia médica durante su intervención.

Durante miles de años la mayoría de los fármacos fueron productos naturales brutos de los que se ignoraba su composición y con una eficacia limitada. Sólo se conocían sus efectos evidentes sobre el organismo, aunque también de manera imprecisa; pero se ignoraba por completo la forma en que se pro-

ducían. En los últimos 100 años, aproximadamente, los fármacos se purificaron y clasificaron químicamente, y se creó una amplia variedad de agentes muy potentes y selectivos. Se aclaró el mecanismo de acción e incluso el blanco o diana molecular de muchos agentes. Esto fue posible por el crecimiento prolífico de la farmacología que constituye la columna vertebral de la terapéutica racional.

La farmacodinamia y la farmacocinética son las principales divisiones de la farmacología.

**Farmacodinamia** (del gr., *dynamis*, poder): efecto del fármaco en el organismo.

Comprende los efectos fisiológicos y bioquímicos de los fármacos y su mecanismo de acción en los niveles de sistemas y aparatos, subcelular, macromolecular, p. ej. adrenalina → interacción con receptores adrenérgicos → estimulación de la adenilcicla unida a la membrana celular mediada por la proteína G → aumento del 3', 5' AMP cíclico intracelular → estimulación hepática, glucogenólisis hepática e hiperglucemia, etc.

**Farmacocinética** (del gr., *kinesis*, movimiento): efecto del organismo sobre el fármaco.

Se refiere al movimiento del fármaco en el organismo y su alteración por éste incluye la absorción, la distribución, la unión, localización, almacenamiento, biotransformación y eliminación del agente, p. ej., el paracetamol se absorbe rápida y casi completamente por vía oral y alcanza niveles máximos en la san-

## 4 Introducción, vías de administración de fármacos

gre entre los 30 y 60 minutos; el 25% está unido a proteínas plasmáticas, se distribuye amplia y casi uniformemente en el organismo (volumen de distribución ~ 1 L/kg); la metabolización en el hígado es importante, sobre todo mediante la conjugación con glucurónido y sulfato y produce metabolitos inactivos que son eliminados en la orina, su vida media o semivida plasmática ( $t_{1/2}$ ) es de 2 a 3 horas y tiene un valor de depuración o clearance de 5 mL/kg/min.

**Agente activo o fármaco** Es la entidad química activa presente en un medicamento utilizado para el diagnóstico, la prevención o el tratamiento de una enfermedad. La OMS (1966) proporcionó una definición más amplia: "Fármaco es cualquier sustancia o producto que se utiliza o está concebido para modificar o explorar sistemas fisiológicos o estados patológicos para beneficio de quien lo recibe."

El término "droga" se emplea para referirse a sustancias adictivas.

Otros aspectos importantes de la farmacología son:

**Farmacoterapia** Es la aplicación de la información farmacológica junto con el conocimiento de la enfermedad para prevenirla, mitigarla o curarla. La elección del fármaco más apropiado, de la dosificación y de la duración del tratamiento forma parte de la farmacoterapia.

**Farmacología clínica** Es el estudio científico de los fármacos en el hombre. Comprende la investigación farmacodinámica y farmacocinética en voluntarios sanos y en pacientes, la evaluación de la eficacia y la seguridad de los fármacos y de estudios comparativos con otras formas de tratamiento, la vigilancia de las modalidades de empleo de las sustancias farmacéuticas, los efectos adversos, etcétera.

El objetivo de la farmacología clínica es la generación de datos para el empleo óptimo de los fármacos.

**Quimioterapia** Es el tratamiento de una infección sistémica o de una neoplasia con fármacos específicos que tienen toxicidad selectiva para el organismo infectante o la célula

maligna y efectos mínimos o nulos sobre las células del huésped.

Los fármacos, en general, pueden dividirse en:

**Agentes farmacodinámicos** Están concebidos para que produzcan efectos farmacodinámicos en el receptor.

**Agentes quimioterapéuticos** Previstos para inhibir o matar al parásito invasor o la célula maligna con efectos farmacodinámicos mínimos o nulos en el receptor.

**Farmacia o farmacotecnia** Es el arte y la ciencia de la elaboración y distribución de fármacos o la preparación de formas farmacéuticas apropiadas para la administración de los agentes al hombre y los animales. Incluye la recolección, identificación, purificación, aislamiento, síntesis, regulación y control de calidad de las sustancias medicinales. Es fundamentalmente una ciencia tecnológica.

**Toxicología** Es el estudio del efecto tóxico de los fármacos y de otras sustancias químicas (de uso doméstico, contaminantes ambientales, industriales, agrícolas, homicidas) con énfasis en la detección, prevención y tratamiento de las intoxicaciones. También incluye el estudio de los efectos adversos de las sustancias farmacéuticas, dado que la misma sustancia puede ser un fármaco o un tóxico, según la dosis.

### Nomenclatura farmacológica

Un fármaco generalmente tiene tres categorías de nombres:

a) **Nombre químico** Describe la sustancia químicamente, p. ej., 1-(isopropilamino)-3-(1-naftíxol) propan-2-ol en el caso del propranolol. Esto es complejo e inapropiado para su empleo en la prescripción. El laboratorio puede asignar un *número de código*, p. ej., RO 15-1788 (llamado posteriormente flumazenil), para mayor comodidad y simplicidad antes de acuñar un nombre.

b) **Denominación farmacológica** Es el nombre aceptado por un organismo científico competente, p. ej., United States Adopted

Name (USAN) o British Approved Name (BAN). Las denominaciones farmacológicas de los nuevos agentes se uniforman mediante un acuerdo para el uso exclusivo de la “denominación común internacional (DCI)” (recommended International Nonproprietary Name, rINN). Sin embargo, varios fármacos antiguos tienen más de una denominación farmacológica, p. ej., meperidina (Estados Unidos) y petidina (Reino Unido, India) para el mismo agente. Hasta la inclusión de la sustancia farmacéutica en una farmacopea, la denominación farmacológica también puede llamarse *nombre aprobado*. Después de su aparición en la publicación oficial se convierte en el *nombre oficial*.

En el lenguaje común se usa el término *nombre genérico* en lugar de denominación farmacológica. Etimológicamente esto es incorrecto: “genérico” debería aplicarse al grupo químico o farmacológico (o clase) del compuesto, p. ej., antibióticos aminoglucósidos, antidepresivos tricíclicos, etc.; sin embargo, se convirtió en sinónimo de la denominación farmacológica a causa del uso generalizado y la aceptación oficial.

*c) Denominación (marca) comercial* Es el nombre asignado por el laboratorio farmacéutico y constituye su patente o marca registrada. Un fármaco puede tener varias denominaciones comerciales p. ej., Altol®, Atcardil®, Atecor®, Aten®, Betacard®, Lonol®, Tenolol®, Tenormin® para el atenolol producido por diferentes laboratorios. Los nombres comerciales se crean para que sean pegadizos, cortos, fáciles de recordar y a veces sugestivos; p. ej., Lopresor® sugiere un fármaco hipotensor. Las marcas generalmente difieren entre países; p. ej. el colirio de timolol se comercializa con el nombre de Timoptic® en Estados Unidos y como Glucomol® en la India. Incluso un laboratorio puede distribuir el mismo producto con distintos nombres en diferentes países. Además, las presentaciones combinadas tienen varias denominaciones comerciales. Lo anterior introduce una gran confusión en la nomenclatura farmacológica.

Son muchas las razones para el uso de la denominación farmacológica cuando se prescribe un agente: uniformidad, conveniencia, economía y mayor comprensión (propranolol, sotalol, timolol, pindolol, metoprolol, ace-

butol y atenolol son todos betabloqueantes, pero sus nombres comerciales difieren). Sin embargo, es mejor recetar por el nombre comercial confiable cuando resulta importante asegurar la uniformidad del fármaco desde el punto de vista de la calidad, la biodisponibilidad, etc., y en particular cuando el control oficial de la calidad de los productos no es riguroso.

## VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La mayoría de los fármacos pueden administrarse por vías diversas. La elección de la vía más adecuada en determinada situación depende del agente y del paciente. El sentido común, la viabilidad y la conveniencia suelen establecer la vía de administración por emplear.

### Factores que gobiernan la elección de la vía

1. Propiedades físicas y químicas del fármaco (sólido, líquido, gas; solubilidad, estabilidad, pH, irritabilidad).
2. Lugar de acción deseado: localizado y accesible o generalizado e inaccesible.
3. Velocidad y grado de absorción del fármaco desde las diferentes vías.
4. Efecto de los jugos digestivos y del metabolismo de primer paso hepático del agente.
5. Rapidez de la respuesta deseada (tratamiento habitual o de emergencia).
6. Precisión de la dosis requerida (la i.v. y la inhalatoria proporcionan el ajuste preciso).
7. Estado del paciente (inconsciente, con vómitos).

Las vías de administración pueden dividirse en: a) las de acción local, y b) las de acción sistémica.

## VÍAS DE ADMINISTRACIÓN LOCALES

Estas vías de administración se utilizan solamente en el caso de lesiones localizadas ubicadas en sitios accesibles y para fármacos de absorción sistémica mínima, lenta o nula. Por lo tanto, se alcanzan concentraciones ele-

vadas en el lugar deseado sin exponer al resto del organismo, y los efectos colaterales sistémicos o la toxicidad son mínimos o nulos. Para los fármacos (en las dosis adecuadas) que se absorben desde estos lugares o vías puede servir como vía de administración sistémica. Las vías de administración locales son:

**1. Tópica** Consiste en la aplicación externa del fármaco en la superficie para una acción localizada. A menudo es la forma más conveniente y eficaz de aplicar el agente en la piel, mucosa orofaríngea o nasal, ojos, conducto auditivo, ano, vagina, etc. Otras formas de medicación tópica son la administración por vía oral de agentes no absorbibles para que actúen en la mucosa digestiva (sucralfato, neomicina), la inhalación de fármacos que actúan en la mucosa bronquial (cromoglicato sódico) y la aplicación en la uretra de soluciones o jaleas (yodopovidona, lidocaína). En odontología, los anti-sépticos, los astringentes y los hemostáticos a menudo se aplican como tinturas, pastas dentales, colutorios, gárgaras y caramelos.

**2. Tejidos más profundos** Algunas zonas profundas son abordables con jeringa y aguja, pero el fármaco debe ser de absorción sistémica lenta, p. ej., infiltración alrededor de un nervio o inyección intratecal (lidocaína, anfotericina B), inyección intraarticular (hidrocortisona), inyección retrobulbar (hidrocortisona).

**3. Irrigación sanguínea** La inyección intraarterial se utiliza como medio de contraste en la angiografía; los antineoplásicos pueden administrarse a través de las arterias femoral o braquial para localizar el efecto en las neoplasias de los miembros.

## VÍAS DE ADMINISTRACIÓN SISTÉMICAS

Las vías sistémicas se usan para que los fármacos lleguen a la circulación y sean distribuidos por todo el cuerpo, incluido el sitio de acción (véase fig. 1.1).

### 1. Oral

La ingestión es la forma más antigua y más común de administración de fármacos. Es más segura y cómoda, no requiere ayuda, no es invasiva, a menudo es indolora, el medicamento no tiene que estar estéril y por lo tanto

es más económico. Pueden administrarse por vía oral tanto formas sólidas (polvos, comprimidos, comprimidos de acción prolongada, grageas, cápsulas, sistemas terapéuticos gastrointestinales) como líquidas (elixires, jaras, emulsiones, mezclas).

### 2. Sublingual (s.l.) o bucal

El comprimido o glóbulo que contiene el fármaco se coloca debajo de la lengua o se tritura dentro de la boca y se esparce por la mucosa bucal. Sólo pueden administrarse de esta forma los agentes liposolubles y no irritantes.

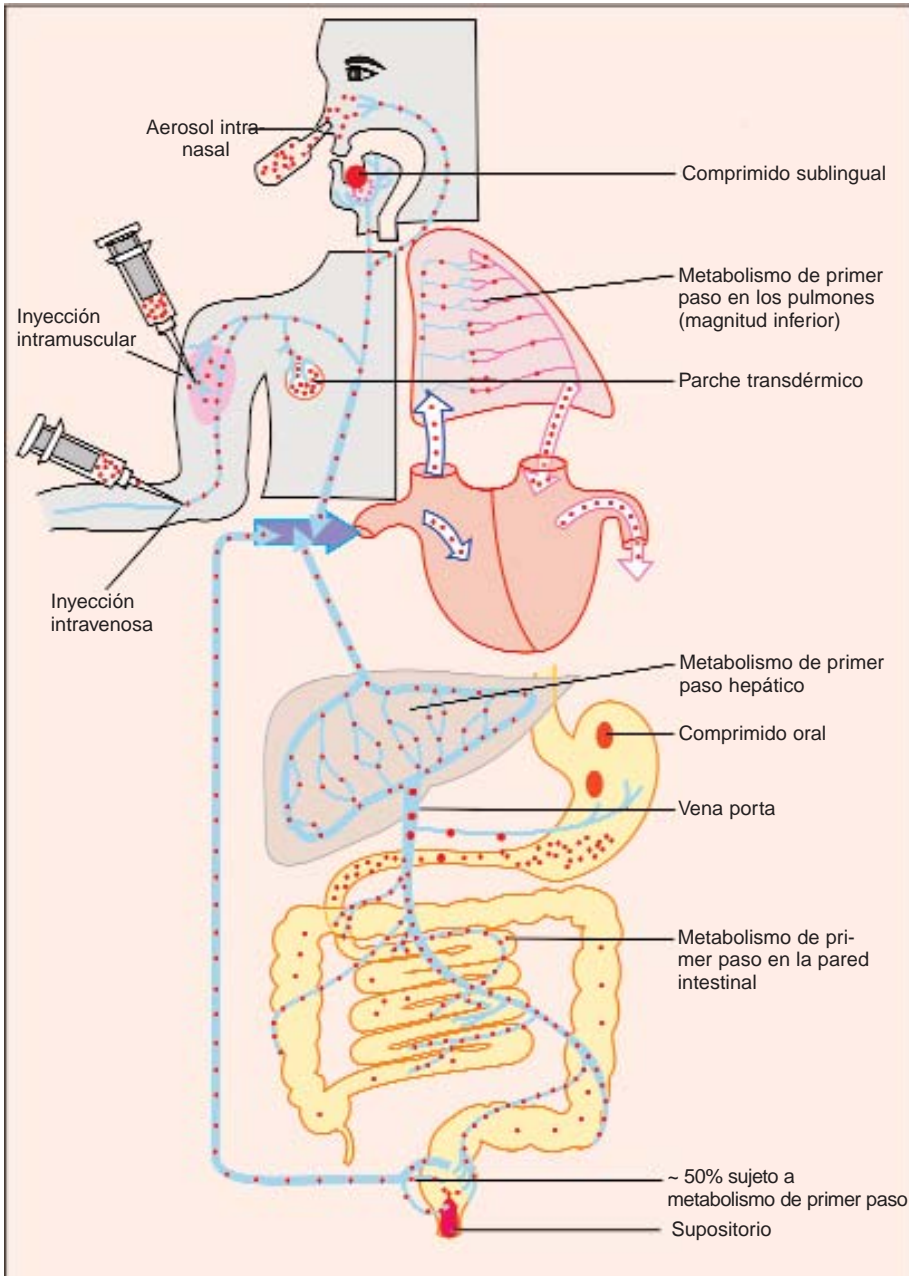
#### Limitaciones de la vía de administración oral

- La acción es más lenta y por lo tanto no es apropiada para las emergencias.
- La administración de fármacos de sabor desagradable (p. ej., cloranfenicol) es difícil; el agente puede introducirse en cápsulas para evitar esto.
- Puede ocasionar náuseas y vómitos (p. ej., emetina).
- No pueden utilizarse en el paciente que no coopera, que está inconsciente o con vómitos.
- Algunos fármacos no se absorben (p. ej., estreptomina).
- Otros son destruidos por los jugos digestivos (p. ej., bencilpenicilina, insulina) o en el hígado (nitroglicerina, testosterona, lidocaína) por un gran metabolismo de primer paso hepático.

La absorción es relativamente rápida: la acción puede producirse en cuestión de minutos. Si bien es un poco incómodo, se puede escupir el fármaco después de obtener el efecto deseado. Las principales ventajas radican en que evita el hígado y los agentes que experimentan efecto de primer paso hepático pueden pasar directamente a la circulación sistémica. Los agentes administrados por vía sublingual son la nitroglicerina, la buprenorfina y la desaminooxitocina.

### 3. Rectal

Algunos fármacos irritantes y desagradables pueden introducirse por vía rectal como



**Fig. 1.1** Trayecto de los fármacos absorbidos desde diversas vías de administración sistémicas y lugares donde se produce metabolismo de primer paso

*Nota:* Cualquier fármaco administrado por vía oral experimenta metabolismo de primer paso en la pared intestinal y el hígado, mientras que aproximadamente la mitad de lo absorbido en el recto pasa por el hígado. El agente que ingresa por cualquier vía de administración sistémica está expuesto al metabolismo de primer paso en los pulmones, si bien la magnitud es inferior para la mayoría de los fármacos.

supositorios o enemas de retención para que produzcan un efecto sistémico. Esta vía también puede utilizarse cuando el paciente experimenta vómitos recurrentes. Sin embargo, es algo incómoda y vergonzante; la absorción es más lenta, irregular y a menudo impredecible (en los niños, la absorción rectal de diazepam es confiable). El fármaco absorbido en las venas hemorroidales externas (cerca del 50%) evita el hígado, no así el absorbido en las hemorroidales internas. Los fármacos irritantes pueden ocasionar inflamación rectal. Algunas veces se administran por vía rectal aminofilina, indometacina, diazepam, ergotamina y otros fármacos.

#### 4. Cutánea

Los fármacos muy liposolubles pueden aplicarse sobre la piel cuando se busca una absorción lenta y prolongada. También se saltea el hígado. El agente puede incorporarse en una pomada y aplicarse sobre un área cutánea específica.

#### Sistemas terapéuticos transdérmicos

Existen dispositivos adhesivos o parches de varias formas y dimensiones (5 a 20 cm<sup>2</sup>) que liberan el fármaco que contienen a una velocidad constante hacia la circulación sistémica a través de la capa córnea (fig. 1.2). El agente (en solución o unido a un polímero) se mantiene en un reservorio entre una película protectora oclusiva y una membrana microporosa que controla la velocidad, la cara inferior de la cual está cubierta con un adhesivo impregnado con la dosis del fármaco, protegida a su vez por otra película que debe desprenderse antes de la aplicación. El fármaco alcanza la superficie cutánea mediante difusión e ingresa en la circulación por absorción percutánea. La membrana microporosa permite que la velocidad de administración del agente a la superficie cutánea sea inferior a la velocidad de absorción más lenta de la piel. Esto compensa cualquier variación en la velocidad de absorción de acuerdo con las propiedades de los distintos sitios. De tal forma, el agente ingresa al cuerpo a una velocidad constante y predecible independientemente del lugar de aplicación, por lo general el tórax, el abdomen, el brazo, la región lumbar, el glúteo y la región mastoidea.

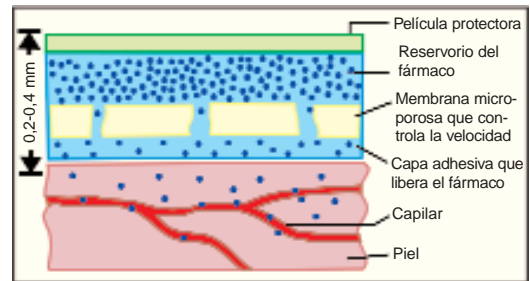


Fig. 1.2 Corte transversal de un sistema transdérmico de administración de fármaco.

En España se comercializan parches transdérmicos de nitroglicerina, fentanilo, buprenorfina, nicotina, estradiol y testosterona, mientras que en otros países se comercializan de dinitrato de isosorbida, hioscina y clonidina. Duran entre 1 y 7 días según el fármaco y están ganando popularidad, porque ofrecen concentraciones plasmáticas sin fluctuaciones del agente y disminuyen las variaciones interindividuales (el fármaco está sujeto a muy poca metabolización de primer paso hepático) y los efectos adversos. También son más convenientes, ya que muchos pacientes prefieren los parches transdérmicos a los comprimidos del mismo medicamento, y el cumplimiento terapéutico es mejor. Algunas personas experimentan irritación local y eritema, aunque en general son leves; pueden reducirse cambiando periódicamente el lugar de aplicación. La interrupción de la aplicación fue necesaria en el 2 al 7% de los casos.

#### 5. Inhalación

Algunos líquidos y gases volátiles se administran por vía inhalatoria para lograr una acción sistémica, p. ej., anestésicos generales. La absorción se produce desde la superficie de los alvéolos y la acción es muy rápida. Cuando la administración es suspendida, el fármaco difunde y se elimina rápidamente en el aire espirado. Por lo tanto, es posible la administración controlada con ajustes de un momento a otro. Los vapores irritantes (como el éter) causan inflamación del aparato respiratorio y aumentan la secreción.

#### 6. Nasal

La mucosa nasal puede absorber rápidamente muchos fármacos y se evitan por esta

vía los jugos digestivos y el hígado. Sin embargo, sólo algunos agentes, como los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y la desmopresina aplicados en aerosol o nebulización se administran por esta vía. Esta vía está probándose para algunos péptidos como la insulina.

## 7. Parenteral

(del gr. *par*, al otro lado de; *énteron*, intestino)

Designa la inyección del fármaco que pasa directamente al líquido tisular o a la sangre sin atravesar la mucosa intestinal. Se evitan de tal modo las limitaciones de la administración oral. La acción del agente es más rápida y segura (valioso en las emergencias). No produce irritación gástrica ni vómitos. La vía parenteral puede utilizarse incluso en el paciente inconsciente, el que no coopera o el que tiene vómitos. No hay posibilidades de interferencia de los alimentos o los jugos digestivos. Se sortea el paso por el hígado.

Las desventajas de la vía parenteral consisten en que la preparación debe estar esterilizada y es más costosa, la técnica es invasiva y dolorosa, se requiere la ayuda de otra persona (aunque es posible la autoinyección, p. ej., insulina en diabéticos), existen posibilidades de lesión tisular local y en general es más riesgosa. Las vías de administración parenteral importantes son:

**1) Subcutánea (s.c.)** El fármaco se deposita en el tejido subcutáneo laxo que presenta una inervación abundante (no pueden inyectarse agentes irritantes) aunque sea menos vascularizado (la absorción es más lenta). La autoinyección es posible porque no se requiere la penetración profunda. Esta vía se debe evitar en los pacientes en shock que experimentan vasoconstricción, ya que puede demorarse la absorción. Se pueden inyectar preparaciones de liberación lenta, como soluciones oleosas o suspensiones acuosas, para lograr una acción prolongada. Algunas formas especiales de esta vía son:

a) *Jeringa Dermojet* En este método no se utiliza aguja; con un dispositivo similar a una pistola, un orificio microdelgado proyecta un chorro de gran velocidad de la solución con el fármaco. La solución atraviesa las capas superficiales y se deposita en el tejido subcu-

táneo. Esencialmente es indoloro y apropiado para inoculaciones masivas.

b) *Implantación de cilindros de liberación lenta* El fármaco, en la presentación de un cilindro sólido, se introduce mediante un trocar y una cánula. Esto proporciona la liberación sostenida del agente durante semanas y meses; p. ej., DOCA, testosterona.

c) *Implantes no biodegradables y biodegradables* El fármaco cristalino está comprimido en tubos o cápsulas de materiales apropiados y se implanta debajo de la piel. Durante meses se produce la liberación lenta y uniforme del agente, lo cual brinda niveles sanguíneos constantes. El implante no biodegradable debe extraerse posteriormente, no así el biodegradable. El método se probó con hormonas y anticonceptivos (p. ej., Norplant®).

**2) Intramuscular (i.m.)** El fármaco se inyecta en uno de los músculos esqueléticos grandes: deltoides, tríceps, glúteo mayor, recto femoral, etc. En el músculo la presencia de nervios sensitivos no es tan importante (se pueden inyectar irritantes moderados) y hay una mayor vascularización (la absorción es más rápida). La administración es menos dolorosa, aunque la autoinyección a menudo resulta impracticable porque se requiere que la penetración sea profunda. Las preparaciones de liberación lenta pueden inyectarse por esta vía.

**3) Intravenosa (i.v.)** El fármaco se inyecta en forma de bolo (del gr., *bolus*, masa) o se administra lentamente durante horas en una de las venas superficiales. El agente alcanza directamente el torrente sanguíneo y los efectos son inmediatos (de gran valor en emergencias). La íntima de las venas es insensible y el fármaco se diluye con la sangre, de manera que incluso los productos muy irritantes pueden inyectarse por vía i.v., aunque los riesgos consisten en tromboflebitis de la vena inyectada y necrosis de los tejidos vecinos en el caso de que se produzca extravasación. Estas complicaciones pueden disminuirse mediante la dilución del fármaco o su inyección en una vía intravenosa. Sólo pueden inyectarse por vía i.v. las soluciones acuosas

## 10 Introducción, vías de administración de fármacos

(no las suspensiones) y no hay preparaciones de liberación lenta. La dosis requerida es menor (biodisponibilidad del 100%) y pueden administrarse volúmenes grandes. Una gran ventaja de esta vía radica en la posibilidad de ajustar la dosis del fármaco cuando la respuesta puede ser medida con precisión (p. ej., presión arterial) y la acción del agente es breve (p. ej., nitroprusiato sódico). Sin embargo, es la vía más riesgosa, ya que órganos

vitales como el corazón y el cerebro, entre otros, están expuestos a concentraciones elevadas del agente.

**4) Inyección intradérmica** El fármaco se inyecta en la piel originando un habón (p. ej., vacuna BCG, prueba de sensibilidad) o mediante *punciones múltiples* de la epidermis con una gota del fármaco. Esta vía sólo se emplea para propósitos específicos.