



Universidad del sureste

Farmacología I

Asesor: Doctor Alfredo López

Resúmenes de la segunda unidad

Mi Universidad

Alumno: Noé Agustín Nájera Zambrano

Medicina humana

FARMACOLOGIA EN LA ETAPA EMBRIONARIA Y FETAL

EL empleo de medicamentos constituye la forma de atención a la salud más frecuente. Dentro de los principales consumidores de fármacos se encuentran las mujeres durante la gestación, en trabajo de parto y durante la lactancia. El estudio realizado por la Sociedad Canadiense, el Estudio Pegasus en Europa y otros. En el realizado por el Grupo Español por ejemplo sobre 1371 gestantes se encontró que el 7% no tomaba ningún medicamento, el 45% tomaba 3 o más, y de estos el 39% eran medicamentos de dos o más principios activos.

Aproximadamente del 2-3% de los recién nacidos presentan anomalías congénitas y de estas el 2-5% se debe a fármacos los mismos que deben actuar en el momento determinado en un embrión susceptible, a dosis suficientes y en un momento determinado de su desarrollo.

PRINCIPIOS FARMACOCINÉTICOS EN EL EMBARAZO-¿COMO LA FISIOLOGIA MATERNA-FETAL TIENE INFLUENCIA SOBRE LA BIODISPONIBILIDAD DE UN FÁRMACO? Los cambios farmacocinéticos durante el embarazo deben considerarse en el contexto de una unidad integrada de múltiples compartimentos: madre-placenta-membranas extraamnióticas-líquido amniótico-feto. Cada uno tiene funciones propias, con características genéticas o celulares y controles diferentes. La mayor parte de los estudios de disposición materno-fetal de fármacos proviene de estudios realizados utilizando el modelos animales como por ejemplo el de oveja embarazada.

La fisiología materna y fetal ejercen sin duda una influencia compleja sobre la biodisponibilidad de un fármaco y, por lo tanto, sobre la respuesta a la terapia. Cuando a la madre se le administran fármacos por vía intravenosa, la concentración en el plasma fetal se incrementa debido a que se establece un gradiente materno-fetal con tendencia al equilibrio, momento que coincide con el pico de la concentración fetal.

En consecuencia, el líquido amniótico puede funcionar como un reservorio, especialmente para metabolitos polares. Para cada fármaco está determinada por las características de eliminación materna, lo cual sugiere que la depuración placentaria es la vía predominante de eliminación fetal de fármacos liposolubles. Por otra parte, se ha demostrado que la placenta tiene la capacidad de metabolizar fármacos a compuestos más activos o tóxicos; también puede actuar como un depósito.

FARMACOLOGIA EN EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

FARMACOLOGIA DURANTE LA LACTANCIA Después del nacimiento, un niño podría estar expuesto a través del amamantamiento a fármacos que son tomados

por la madre. En un estudio de 14000 mujeres embarazadas o mujeres que amamantaban, 79% utilizaron medicamentos mientras amamantaban, con un promedio de fármacos de aproximadamente 3.9 fármacos.

Fármacos transferidos a la leche materna. Aunque si bien muchas de los fármacos que son tomados por la madre son transferidas a la leche materna, la cantidad y concentración que son transferidos son mínimos y relativamente seguros para el lactante. En general se dice que al menos el 1% de la dosis del fármaco tomado por la madre va a pasar a la leche y más tarde al lactante. En general, el epitelio alveolar es más permeable a los fármacos en la fase calostrál, la difusión simple es el mecanismo preferente y los fármacos básicos difunden más que los ácidos.

Factores Maternos Dosis y duración de la terapia: Las dosis bajas, poco frecuentes y de corta duración son las terapias más seguras para la lactancia, por que las dosis bajas en la leche materna exponen por menor tiempo al lactante a los fármacos. Para los fármacos contraindicados en la lactancia, debe suspenderse la lactancia, temporalmente, hasta terminar el tratamiento.

Farmacocinética: La concentración sérica del fármaco en la madre depende de a distribución, metabolismo y excreción del fármaco por la madre. Los fármacos con una vida media prolongada podrían resultar en exposición acumulada en el lactante.

Factores del Lactante La concentración del fármaco en la leche materna y la cantidad ingerida por el lactante por día determinan la cantidad total de fármaco ingerido por el lactante. La concentración serica del fármaco en el lactante depende de varios factores, incluyendo la habilidad del lactante para absorber, metabolizar y excretar la droga. Estos factores son influenciados por la edad gestacional del lactante y la edad postnatal. Ya que entre menos maduro este el hígado o el riñón, los infantes pretérmino son menos hábiles para metabolizar y excretar el fármaco comparado con los lactantes a termino.

Dosis relativa pediátrica (DRP) Uno de los métodos más usados para estimar la exposición del fármaco al amamantar el lactante es calcular la dosis relativa pediátrica. La cual muestra la relación de la dosis pediátrica obtenida a través del seno materno de la dosis materna oral. La dosis relativa pediátrica es calculada e la siguiente manera:
$$\text{Dosis relativa pediátrica} = \frac{\text{dosis pediátrica (mg/kg/d)}}{\text{dosis materna (mg/kg/d)}} \times 100$$
 La dosis pediátrica relativa es expresada en porcentaje. En general se recomienda que la DRP su valor deberá ser no mayor al 10% de la dosis materna. En productos pretermino deberá ser menor al 10% ya que cuentan con una menor capacidad para eliminar el fármaco a comparación de los productos a término.

FARMACOLOGIA EN EDAD PEDIATRICA

EDAD PEDIÁTRICA Los niños conforman una población única, con diferencias fisiológicas y de desarrollo definidas con respecto a los adultos. Además, no son un grupo homogéneo, ya que estas mismas características son muy diferentes en distintos tramos de la edad pediátrica (4): Neonatos: es el recién nacido hasta la 4^o semana de vida. Lactante: desde el mes de vida hasta los 2 años. Preescolar: desde los 2 años hasta 6 años. Escolar: desde los 6 años hasta los 12 años. Adolescente: desde los 12 años hasta los 18 años.

FARMACOCINÉTICA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA El constante desarrollo del organismo a través de las edades pediátricas impacta en la disposición de los fármacos. Estos eventos están relacionados con los cambios en la composición del cuerpo y la función de los órganos más importantes en el metabolismo y la excreción. Durante la primera década de vida, estos cambios son dinámicos y pueden no ser lineales, haciendo que la estandarización de dosis, mediante los mg/kg/dosis o la superficie corporal, sea inadecuada para asegurar la efectividad y seguridad de un fármaco en la infancia.

Para entender cómo el desarrollo afecta la farmacocinética de los medicamentos es necesario conocer la influencia de la edad pediátrica en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME).

Algunos medicamentos interactúan con los componentes de los alimentos (11), por ello es necesario tener presente la influencia de la nutrición enteral sobre la absorción de medicamentos en la edad pediátrica.

En el caso de la absorción por vía intramuscular se considera variable y, en general pobre, debido a un flujo sanguíneo relativamente bajo y por la poca masa muscular que presentan los niños pequeños.

Distribución: Luego de que el fármaco ingresa a la sangre, una parte se une a proteínas y el resto circula en forma libre, esta última fracción es la que llega al sitio de acción donde producirá el efecto farmacológico.

DOSIS EN PEDIATRÍA La farmacoterapia logra sus resultados a través de una selección idónea de la dosis para el paciente. Un método habitual para seleccionar la dosis pediátrica de un nuevo medicamento es la normalización de la dosis de adulto a peso corporal (mg/kg peso), asumiendo una relación lineal entre peso y dosis.

MONITOREO TERAPÉUTICO DE FÁRMACOS: UNA HERRAMIENTA ÚTIL PARA REDUCIR LA IMPRECISIÓN El monitoreo terapéutico de fármacos (TDM, por su significado en inglés, Therapeutic drug Monitoring), es una práctica en la que se miden las concentraciones de fármacos con el objetivo de optimizar la

farmacoterapia, maximizando la eficacia terapéutica, y minimizando la ocurrencia de reacciones adversas, permitiendo a la vez individualizar la terapia de cada paciente. Por las particularidades propias de la pediatría es recomendado el uso de TDM para fármacos seleccionados (14) y puede ser una herramienta útil para reducir la variabilidad en determinadas situaciones clínicas.

FALTA DE INVESTIGACIÓN: UN PROBLEMA PARA OBTENER DOSIS EFECTIVAS Y SEGURAS EN PEDIATRÍA. En muchos de los medicamentos disponibles para la pediatría, razones éticas y legales explican la falta de ensayos clínicos, pero también existen razones económicas, ya que los niños implica una cuota de mercado pequeña para la mayor parte de los medicamentos (42). En muchos casos, los resultados obtenidos en investigaciones con adultos no son extrapolables a niños y jóvenes, o algunas enfermedades ocurren sólo en la infancia por lo que fármacos específicos para dichas enfermedades no pueden ser ensayados.

USO NO AUTORIZADO DE FÁRMACOS EN PEDIATRÍA Como se ha planteado a la largo del texto, la poca evaluación científica de los fármacos habitualmente usados en pediatría es un problema frecuente. Como consecuencia, quienes administran o prescriben fármacos en niños se ven obligados a utilizar medicamentos en condiciones que no están aprobadas por las autoridades sanitarias. Estas condiciones se conocen como uso "off-label", término utilizado para la utilización de fármacos en casos específicos, al margen de un ensayo clínico, especialmente formas farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas por agencias regulatorias de medicamentos.

FARMACOVIGILANCIA EN PEDIATRÍA

La farmacovigilancia (FV) es la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos. Si bien las actividades de FV son similares, independiente de la edad de los pacientes estudiados, es preciso centrar la atención en la epidemiología de las RAM en la población infantil, ya que por un lado, la infancia constituye un grupo heterogéneo de edades que determina comportamiento farmacocinético impredecible a veces y por otra parte, sólo un pequeño porcentaje de medicamentos usados en niños han sido objeto de estudios clínicos rigurosos.

FARMACOLOGIA EN LA ADOLESCENCIA

La depresión mayor (DM) tiene una prevalencia del 2,8% en niños menores de 13 años y del 5,6% entre los 13-18 años. La prevalencia de los trastornos de ansiedad en niños y adolescentes es del 4% al 15%, según la edad y el tipo de trastorno. Así,

los más frecuentes son el trastorno de ansiedad por separación, el trastorno de ansiedad generalizada y la fobia social.

En el estudio Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA)⁷ se observó que los no respondedores a un ISRS mejoraban con el cambio a otro antidepressivo (ISRS o venlafaxina en caso de ineficacia del anterior) combinado con terapia cognitivo-conductual (TCC).

Las benzodiazepinas no han demostrado una eficacia superior a placebo en estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastornos de ansiedad, por lo que no se consideran psicofármacos de primera elección en estos casos. Las razones son las siguientes:

- Pueden provocar un fenómeno paradójico de desinhibición conductual con irritabilidad, agresividad e impulsividad, en especial en niños con TDAH.
- Provocan dependencia, tolerancia y cuadros de abstinencia, especialmente con benzodiazepinas de vida media corta, por lo que es importante llevar a cabo una suspensión gradual sustituyéndolas por otras de vida media larga.
- Existe un riesgo elevado de abuso en adolescentes. Si se prevé un uso prolongado, de más de 4 semanas, será recomendable iniciar un ISRS.

El adolescente empleamos los psicofármacos en numerosas ocasiones sin indicación aprobada según ficha técnica. El motivo de ello es la escasez de estudios controlados. Sin embargo, los beneficios alcanzados con los psicofármacos están claramente demostrados. Siempre será fundamental tener en cuenta que el tratamiento farmacológico no será el único aplicado. La plasticidad del cerebro de los niños y la influencia de los factores ambientales tendrán gran relevancia en la psicopatología infantil. De manera que las intervenciones psicosociales serán fundamentales e incluso más efectivas que las intervenciones psicofarmacológicas.

FARMACOLOGIA EN PACIENTE GERIATRICO

La confluencia de transiciones (demográfica, epidemiológica y de la demanda) nos sitúa en un nuevo paradigma sanitario donde la longevidad, la pluripatología y la tendencia a la discapacidad funcional de las enfermedades crónicas condicionan el denominado "perfil geriátrico". La intervención farmacológica, en este colectivo, tiene unas connotaciones específicas derivadas de los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos resultantes del envejecimiento fisiológico. Hay que resaltar que los problemas relacionados con los medicamentos van a tener que ver más con la

pluripatología asociada (drug-disease interactions) que con los aspectos estrictamente farmacológicos.

No podemos dejar de mencionar la importancia de priorizar el control sintomático y, por tanto, el estricto control del dolor en este colectivo. El reto continúa tratando de mejorar el importante problema de la adherencia terapéutica. Probablemente el abordaje multidimensional, el trabajo en equipo con la participación de disciplinas como enfermería y farmacia y la coordinación entre dispositivos asistenciales contribuirán a mejorar este problema.

La transición demográfica no es el único cambio sustancial experimentado en el terreno de la medicina a lo largo de los últimos años. La constante ha sido precisamente la confluencia de transiciones: social, tecnológica, de la demanda y, en particular, la transición epidemiológica. Esta última hace referencia al cambio observado en la prevalencia de enfermedades infecciosas, a primeros del siglo xx, frente al desplazamiento progresivo por las enfermedades crónicas.

Las enfermedades reumatológicas son paradigmáticas en este sentido, y su carácter crónico y las consecuencias funcionales que acarrear obligan a este abordaje multidisciplinar y coordinado. Muestra del gran impacto epidemiológico que representan estas enfermedades reumatológicas es el hecho de que la Organización Mundial de la Salud y las Naciones Unidas hayan definido el período 2000-2010 como la década de las enfermedades óseas y articulares, con la artrosis, la artritis reumatoide, la osteoporosis y la lumbalgia como las 4 entidades más relevantes.

Con relación a las enfermedades reumatológicas podemos decir que la distribución de la edad avanzada entre los diagnósticos reumatológicos se concentra en el grupo de las enfermedades óseas metabólicas (osteoporosis, enfermedad de Paget), seguido por los trastornos degenerativos articulares y de columna (espondiloartritis, artritis de mano, rodilla, cadera y hernia discal) frente a las enfermedades inflamatorias de articulaciones y columna, enfermedades del tejido conectivo y reumatismos de partes blandas.

En el individuo anciano, más que la enfermedad propiamente dicha importa mucho el terreno donde asienta, de aquí la importancia del concepto de reserva funcional orgánica, y así podemos comprender que ante un mismo agente nosológico la respuesta del individuo sea totalmente diversa.

Este concepto de reserva funcional tiene también trascendencia desde el punto de vista farmacológico. Los órganos involucrados en la determinación de los efectos farmacológicos son el conjunto cardiovascular que transporta y distribuye el

fármaco, el riñón que participa mayoritariamente en la eliminación del medicamento y el cerebro que es el que manda.

La práctica de la reumatología se caracteriza por un gran refinamiento de las habilidades exploratorias y de diagnóstico a la cabecera del enfermo, combinadas con un buen juicio clínico y adecuadas y oportunas intervenciones, más que intervenciones sofisticadas orientadas a la curación o al cuidado episódico.

FARMACODINÁMICAS EN EL ANCIANO

La variabilidad de la respuesta a la intervención farmacológica viene condicionada por diversos factores genéticos, edad, enfermedades, interacciones, cumplimentación, etc., y los cambios del envejecimiento y la enfermedad tienen como consecuencia alteraciones en los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos. Estos cambios fisiológicos producidos con el envejecimiento tienen un papel trascendental en el comportamiento de los distintos fármacos. A continuación resumimos las características farmacocinéticas más importantes en las personas mayores.

Absorción y biodisponibilidad

La biodisponibilidad de cualquier fármaco depende de diversos factores, y puede definirse como el producto de la fracción de la dosis administrada que es absorbida a través de la mucosa gastrointestinal, la fracción de la dosis absorbida que pasa del tracto gastrointestinal al torrente sanguíneo hepatoportal sin metabolizar, y la disponibilidad de primer paso hepática.

La motilidad intestinal (retraso en el vaciado gástrico, disminución del peristaltismo y retraso del tránsito colónico) también se ve afectada en el envejecimiento.

El transporte pasivo a través de la mucosa intestinal parece no alterarse en la mayoría de sustratos. El transporte activo de algunos nutrientes, como glucosa, calcio, vitamina B12 y leucina, en cambio, está alterado.

Volumen de distribución

La distribución de los fármacos depende de la composición corporal, de la unión a proteínas plasmáticas y del flujo sanguíneo a los diferentes órganos. Los efectos del envejecimiento en la unión proteica tienen una significancia mínima. Sabemos que en la población anciana hay un descenso de la concentración de albúmina sanguínea de alrededor del 10%. Este hecho condiciona que aumente la fracción

libre plasmática de determinados fármacos (piroxicam, ahora categoría de diagnóstico hospitalario).

Metabolismo y envejecimiento hepático

El aclaramiento hepático está influido por el flujo hepático sanguíneo, el aclaramiento intrínseco y la unión proteica. El envejecimiento está asociado a una reducción del flujo sanguíneo de alrededor del 40%, y también se aprecia una reducción en la masa hepática de orden similar, contribuyendo estos cambios a una reducción en el aclaramiento.

Existe una gran corriente de investigación sobre el efecto de las enzimas hepáticas. El envejecimiento no se ha asociado con ninguna alteración del contenido de proteínas microsomales hepáticas ni con la actividad de determinadas enzimas. Sin embargo, mientras el aclaramiento de medicamentos vía fase II de metabolismo no se altera y a pesar de que la actividad de las enzimas de fase I no se cambia con el envejecimiento; la mayoría de fármacos metabolizados a través de la fase I tienen un aclaramiento reducido en este grupo de población (paradoja de la fase I y teoría de Schmuker sobre aporte de oxígeno dificultado por el engrosamiento y la defenestración del endotelio).

Consideraciones farmacodinámicas

Los efectos de la edad sobre las acciones de los medicamentos en los receptores están poco investigados. Se dice que con el envejecimiento se produce una disminución tanto del número de receptores como de su sensibilidad a los medicamentos. En el terreno cardiovascular es donde se ha investigado más. Con el envejecimiento, en el sistema beta- adrenérgico se aprecia una disminución de la regulación de los receptores beta, con elevación de los valores plasmáticos de noradrenalina y una reducción de la respuesta del adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) a la estimulación betaadrenérgica. Esto puede explicar una menor respuesta al efecto broncodilatador o taquicardizante de algunos de estos fármacos betaestimulantes. Los cambios farmacodinámicos de las benzodiazepinas en el anciano son de especial importancia. La EC50 para sedación del midazolam intravenoso se reduce en un 50% en las personas mayores.