

FARMACOLOGIA Marco conceptual

- § Farmacología, definida en forma general es la ciencia de las drogas.
- § Farmacología deriva del griego "*Pharmakon*"= droga y "*Logos*"= conocimiento
- § En un sentido amplio Farmacología es una rama de las ciencias biológicas que estudia la acción de los agentes químicos sobre los seres vivos. La acción puede ser beneficiosa o dañina y el ser vivo puede ser animal o vegetal.
- § **Droga o fármaco** es toda sustancia química capaz de inducir una reacción o cambio en el funcionamiento celular y los tejidos vivos.

Subdivisiones de la Farmacología

FARMACOGNOSIA: fármacos vegetales, animales, minerales, sintéticos y semisintéticos. bioingeniería

FARMACOTECNIA Y FARMACIA: formas farmacéuticas industria farmacéutica dispensación

FARMACOCINÉTICA: ADME
VD clearance T1/2 biodisponibilidad bioequivalencia

FARMACODINAMIA:
Mecanismo de acción, efectos farmacológicos

FARMACOQUÍMICA relación estructura química-acción farmacología

FARMACOGENÉTICA
Farmacogenómica

Farmacología clínica: desarrollo de nuevos fármacos, ECC, contralor de nuevos fármacos y medicamentos, FVG, farmacoepidemiología

FARMACOGNOSIA : origen

- § **A- vegetal:** algunos fármacos se extraen o se originan en las plantas. De las raíces (ipecacuana, rawolfia); de los tallos (quinina); de las hojas (belladona, digital); de los frutos (opióceos) o de las flores (menta). Los fármacos extraídos son luego aislados y purificados
- § **B- Animal:** insulina (porcina o bovina); hormonas (tiroides, hipófisis, estrógenos, hormonas hipofisarias) etc.
- § **C- mineral:** carbonato de litio (depresiones psíquicas), el azufre, el sulfato de magnesio, etc.

FARMACOGNOSIA : origen

- § **D-sintético:** La síntesis química representa la principal fuente. acetil salicílico, indometacina, diclofenac, diazepam.
- § **E-Semisintético:** modificaciones en la estructura química de las drogas naturales realizadas en el laboratorio bioquímico-farmacológico (etinilestradiol, glucocorticoides).
- § **F-Bioingeniería:** *ingeniería genética* o recombinantes. Idénticos químicamente a los del organismo, síntesis proteica inducida por la incorporación del gen responsable en la estructura nuclear de microorganismos, como el colibacilo, o de otros organismos vivos.

FARMACOTECNIA y FARMACIA

- § Se ocupa de la síntesis, manufactura, preparación y expendio de fármacos.
- § Su ejercicio se encuentra regido por leyes específicas.
- § Las formas farmacéuticas (pastillas, grageas, comprimidos, jarabes, aerosoles, supositorios, inyectables, cremas, pomadas, etc.) constituyen la forma en que el fármaco es preparado con vehículos, excipientes, correctivos, etc., para administración al paciente.
- § Considerando el objetivo principal del Médico frente a los fármacos (la terapéutica) esta rama de la Farmacología tiene un interés secundario.

FARMACOQUÍMICA

- § Estudia la relación estructura química-acción farmacológica.
- § Los fármacos producen sus efectos y desarrollan sus mecanismos de acción de acuerdo con su estructura, los enlaces químicos entre las moléculas del fármaco y el receptor.
- § El conocimiento de la estructura química y los sitios activos de unión, ha permitido el desarrollo de nuevas moléculas por síntesis química, agentes naturales obtenidos de vegetales o animales, pueden ser modificados en el laboratorio y formar agentes con mayores acciones que el fármaco natural o con menos efectos indeseables, preservando la acción farmacológica.

FARMACOQUIMICA

- § Ej. Glucocorticoides: modificaciones químicas de la estructura del cortisol (metilación, deshidrogenación o fluoración), producen modificaciones en la acción farmacológica con incremento marcado de las acciones antiinflamatorias y disminuye el efecto mineralocorticoide, que generalmente es indeseable.
- § La farmacoquímica en farmacología médica solo tiene una trascendencia relativa y solo será considerada en relación a la utilidad terapéutica que el conocimiento químico pueda poseer.

FARMACOGENÉTICA

- § Rama de la Farmacología que se ocupa del estudio de factores genéticos relacionados con la respuesta individual a los fármacos.
- § La variación individual en la acción de los fármacos tiene en general un origen genético.
- § **BMJ 2000, 320:987-990 Pharmacogenetics.** Para los fármacos con importante polimorfismo genético en su metabolización: Se establecerá y registrará el genotipo de c/paciente, se dispondrá de "perfiles farmacogenéticos personales" esto disminuirá los ingresos hospitalarios y los costos asociados a reacciones adversas.

FARMACOGENÉTICA

Pharmacogenetics and adverse drug reactions. Lancet 356, 1667-1671, 2000

- § La GENÉTICA MOLECULAR y la GENÓMICA MOLECULAR (el estudio del conjunto de los genes del ser humano) han transformado la farmacogenética en los últimos años.
- § Los polimorfismos en los genes que codifican los enzimas metabolizadoras de fármacos, transportadores de fármacos, receptores farmacológicos y canales de iones pueden afectar el riesgo individual de padecer un efecto adverso, y alterar la eficacia del tratamiento farmacológico.
- § Alelos mutantes en un solo locus genético son los factores de riesgo individuales de reacciones adversas mejor estudiados, y pueden afectar a numerosas enzimas metabolizadoras de fármacos

FARMACOGENÉTICA

Pharmacogenetics and adverse drug reactions. Lancet 356, 1667-1671, 2000

- § Los dos alelos portados por un individuo en un locus genético determinado, conocidos como genotipo, pueden ser caracterizados a nivel del ADN
- § Se han clonado y caracterizado numerosos genes humanos, entre ellos los que codifican más de 20 enzimas metabolizadoras de fármacos y receptores farmacológicos, y sistemas de transporte de fármacos
- § La farmacogenómica, a través del estudio de genes que determinan la actividad de fármacos, su toxicidad y metabolización, proporciona la oportunidad de adaptar tratamientos farmacológicos específicos

FARMACOGENÉTICA

- § N-acetiltransferasa: se metabolizan por acetilación: Isoniazida, fenzilina, hidralazina, sulfonamidas, dapsona, sulfonilureas, etc
- § **acetiladores rápidos** (40-50% de europeos blancos y posiblemente latinoamericanos del sur) **acetiladores lentos** (10% de los japoneses).
- § Con frecuencia el metabolito acetilado es más tóxico que la droga original (isoniazida, sulfa, etc.).
- § En los acetiladores lentos se observan efectos tóxicos de sobredosis por disminución del metabolismo

FARMACOGENÉTICA

Pharmacogenomics -N Engl J Med 343, 1408-1409, 2000.

- § La isoenzima CYP2D6 afecta la metabolización de fármacos como bloqueadores β -adrenérgicos, antidepresivos, antipsicóticos y opiáceos.
- § La dihidropirimidina deshidrogenasa afecta la metabolización y, la neurotoxicidad del fluorouracilo
- § Variaciones de la secuencia del ADN pueden influir directamente sobre los efectos indeseados de un fármaco, o sobre su capacidad de interactuar con el receptor

FARMACOGENÉTICA

Clinical importance of the cytochromes P450. Lancet 2002, 360: 1155-1162

- § La superfamilia del citocromo P450 humano comprende 57 genes (CYP)
- § codifican los enzimas que pueden actuar en la metabolización de fármacos, compuestos químicos extraños al organismo, ácido araquidónico y icosanoides metabolismo del colesterol y síntesis de ác.biliares, síntesis y metabolismo de esteroides, síntesis y metabolismo de vitamina D3, hidroxilación del ácido retinoico y otras funciones desconocidas
- § Las mutaciones en muchos genes del CYP son causa de errores innatos del metabolismo y contribuyen a muchas enfermedades relevantes

FARMACOGENÓMICA

Aten Farmacéutica 2002, 4: 425-434.

- § Estudia la interacción entre factores genéticos individuales y la eficacia y toxicidad de fármacos, a través del análisis de las bases genéticas de la absorción, distribución, metabolismo, excreción y afinidad por el receptor diana de los fármacos.
- § Las técnicas moleculares van dirigidas al examen de la variabilidad genética de los individuos (polimorfismos), o a la identificación de perfiles de expresión característicos mediante técnicas de genómica o proteómica.
- § El obstáculo más importante para una aplicación clínica masiva radica en los aspectos éticos, especialmente la protección de los derechos de cada paciente, y el acceso a la información generada

Idiosincrasia

Fenómeno de base genética: déficit genético de:

- § Ez. **glucosa-6-fosfato deshidrogenasa** en los eritrocitos, se altera la cct de glucosa y disminuye el glutatión reducido, sustancias necesarias p/mantener la membrana celular eritrocitaria
- Hemólisis de glóbulos rojos: anemia hemolítica (aspirina, sulfas, cloramfenicol)
- § Ez. pseudo-colinesterasa plasmática, encargada de metabolizar la succinilcolina (bloq.neuromuscular)
- § Su falta impide la recuperación muscular respiratoria con apneas que pueden llevar a la muerte

TOXICOLOGÍA:

Se ocupa básicamente de los efectos nocivos de los farmacos.

Es la ciencia de los venenos: rama que se ocupa de estudiar los efectos de sustancias que no tienen aplicación terapéutica y que son nocivas y perjudiciales.

En relación con los venenos, la toxicología selecciona los antídotos más adecuados, sus vías de administración y las dosis más efectivas.

PLACEBO

Intervención que tiene por objeto simular un tratamiento médico, pero de la cual no se espera que solucione el problema (enfermedad o síntoma) que se va a tratar

Efecto placebo

Cambio en la enfermedad de un paciente, atribuible al papel simbólico y no a alguna propiedad farmacológica o fisiológica específica.

(Por lo tanto la obtención de un efecto placebo no necesita la administración de un placebo)

Explicaciones del efecto placebo

Disminución de la ansiedad
Expectativas
Aprendizaje (condicionamiento)
Efectos de las endorfinas
Además:
Historia natural de la enfermedad
Regresión a la media
Expectativas del medico

Uso del placebo

- § En investigación clínica, cuando se evalúa una intervención terapéutica, para distinguir sus posibles efectos del curso espontáneo de la enfermedad
- § En la práctica clínica habitual, como un tratamiento de eficacia no demostrada

Algunas propiedades del placebo

- § Tienen una curva de efectos en el tiempo
- § Tienen una relación dosis/respuesta:
2 cápsulas de placebo tienen un efecto más pronunciado que una sola
- § Pueden producir efectos indeseables:
Sobre todo somnolencia, cefalea, nerviosismo, insomnio, náusea y constipación
(Incidencia global de un 19% en voluntarios sanos en una revisión de 119 ensayos clínicos)

Respuesta terapéutica al placebo

Síntoma	Nº de pacientes	% respuestas positivas
Epilepsia	72	0
Psicosis	828	19
Esclerosis múltiple	152	24
Dismenorrea, trastornos menopáusicos	88	24
Dolor en general	961	28,2
Jaqueca	4908	32,3
Neurosis	135	34
Tos	44	41
Resfriados	246	45
Reumatismo	358	49
Mareo	33	58
Afecciones digestivas	284	58
Cefaleas	4588	61,9

Influencias perceptivas placebo

Las cápsulas:

- § Más grandes se consideran más potentes
- § Amarillas tienden a considerarse estimulantes o antidepresivas
- § Blancas tienden a considerarse analgésicos u opiáceos

Las inyecciones pueden producir efectos más duraderos que los comprimidos

Influencias de las expectativas

- § Cuando los voluntarios reciben una cápsula con un aparato para medir las contracciones gástricas, estas aumentan, disminuyen o no cambian, según el efecto que se les había dicho que produciría
- § Los que reciben un verdadero broncodilatador, los efectos eran aproximadamente del doble si se les decía que produciría este efecto, en comparación con los que se les decía que produciría el efecto contrario

Concepciones erróneas sobre el placebo

- § Aproximadamente un tercio de los pacientes responderán al placebo en los ensayos clínicos
- § El efecto del placebo es necesariamente breve
- § Ciertos tipos de personalidad tienen más probabilidad de responder al placebo
- § Las personas que responden al placebo no padecen cefalea
- § Dar un placebo equivale a no hacer nada

Desarrollo de nuevos fármacos

Descubrimiento o síntesis
Caracterización fisicoquímica
Farmacología experimental
Farmacodinamia
Farmacocinética
Toxicología aguda, subcrónica, crónica y específica
Farmacología humana

- | Fase I - tolerabilidad
- | Fase II - farmacocinética, farmacodinamia; búsqueda de dosis
- | Fase III - ensayo clínico; eficacia
- | **Fase IV – Farmacoepidemiología: FVG EUM**

Desarrollo de nuevos fármacos.... Diseño de nuevos fármacos

§ **ETAPA 1:** Farmacología básica experimental (Datos bioquímicos y farmacológicos)

§ **ETAPA 2:** a.Toxicidad aguda: DL50, DE50, Índice Terapéutico y de seguridad, etc.
b.Toxicidad subaguda
c.Toxicidad especial: 1>Efectos teratogénicos, 2>Efectos cancerígenos, 3>Efectos antifertilidad, d.Toxicidad crónica.

§ **ETAPA 3:** Evaluación Clínica:

§ FASE 1: Personas normales

§ FASE 2: Enfermos individuales

§ FASE 3: Pacientes en grupos

§ Fase 4: a. Autorización para su uso generalizado a nivel comercial., b.Información sobre reacciones adversas., c.Estudios crónicos.
Farmacoepidemiología: FVG EUM

Experimentación humana

§ FASE I: TOLERANCIA, a veces propiedades farmacodinámicas- Personas normales

§ FASE II: perfil farmacológico (a veces propiedades terapéuticas) La fase II busca la dosis, es la que más flaquea en epidemiología, numerosos fármacos bajaron la dosis, ej: hidroclorotiazida 100, 50, 25, 12.5, un E.C. demostró que con 6 mg posee efectos antihipertensivos sin E.I. Enfermos individuales

§ FASE III: ECC (valor terapéutico y E.I. más frecuentes Pacientes en grupos)

§ Fase 4: a. su uso generalizado comercialización
Farmacoepidemiología: FVG EUM

Ensayo Clínico

"E.C. es toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines:

- a) Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o datos referentes a su ADME en el organismo humano.
- b) Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
- c) Conocer el perfil de sus RAM y establecer su seguridad."

Ensayo clínico

"Actividad de investigación en la que se administra una pauta de prueba a seres humanos, p/valorar su eficacia e inocuidad. El término se halla sujeto a amplias variaciones de uso, desde la primera utilización en seres humanos, sin tratamiento de control alguno, hasta un experimento rigurosamente diseñado y ejecutado, con tratamientos de prueba y de control, con distribución aleatoria."

Potencialidad y limitaciones del ensayo clínico

La distribución aleatoria confiere al ECC su superioridad como método, porque asegura el equilibrio entre los grupos de los factores de riesgo conocidos, *así como de los desconocidos*

Ensayos clínicos pragmáticos y explicativos

ECC vs. PRACT. CLÍNICA HABITUAL

	ECC (Eficacia)	PCH (Efectividad)
Nº de pacientes	10 ² -10 ³	10 ⁴ -10 ⁷
Duración	Días/ semanas	Semanas, meses, años
Participantes	Excl. grupos de alto riesgo	Incluye toda la población
Patologías	Bien definida (artritis)	Mal definida (cualquier indicación)
N. de medicam.	1 o limitado	Indeterminado
Dosis	fijas	Variables
Patrones de uso	continua	Intermitente
Seguimiento	riguroso	menos riguroso

Potencialidad y limitaciones del ensayo clínico: número de pacientes

El número de personas que ha recibido un nuevo fármaco en el momento de su comercialización es del orden de 10²-10³

Para tener un 95% de probabilidad de identificar por lo menos un caso de un efecto con una incidencia de 1/10.000, es necesario tratar a unas 40.000 personas

Potencialidad y limitaciones del ensayo clínico: duración

De 80 ensayos clínicos que "demostraban" la pretendida eficacia de cinco AINE registrados en Gran Bretaña, 25 duraron menos de un día; sólo 4 duraron tres meses o más

La mayoría de los ensayos sobre antihipertensivos duran menos de 6 meses

De 22 ensayos clínicos con fluoxetina, sólo uno duró por lo menos 8 semanas

Potencialidad y limitaciones del ensayo clínico: participantes

- Edades extremas
- Mujeres
- Contraindicaciones potenciales
- Enfermedad más evolucionada
- Comorbilidad

Potencialidad y limitaciones del ensayo clínico: cuadros clínicos

§ Las agencias reguladoras exigen prueba de eficacia, y ésta es evaluada en pacientes casi inexistentes en la práctica real

§ Los pacientes de la práctica no son los de los EC ni los de los libros de texto

Potencialidad y limitaciones del ensayo clínico: participantes (ej.)

De 214 ECC sobre tratamiento del IAM, en un 60% se excluyó a los >75 años (el 80% de las muertes por IAM ocurren en >75 años)

Sólo un 2,1% de los participantes en EC con AINEs fueron >65 años

En 164 EC en oncología, los >65 años fueron 25% (en práctica real son 63%)

Potencialidad y limitaciones de los ensayos clínicos: dosis y dosificación

	dosis real(mg)	dosisEC(mg)
diazepam	5,2	10
clorazepato	10,1	20
lorazepam	1,4	2,5
flurazepam	31,3	30
flunitrazepam	2,1	1

Potencialidad y limitaciones de los ensayos clínicos: aplicabilidad en APS

Un 40% de los nuevos diagnósticos en APS no evoluciona a un cuadro que cumpla con criterios diagnósticos aceptables en EC

Un 38% de los pacientes crónicos atendidos en APS presenta comorbilidad

En la práctica habitual las intervenciones deben tratar a las personas y sus problemas, y no un solo diagnóstico, como ocurre en la mayoría de los EC
Rosser, Lancet 1999;

353:661-664

Prioridades de la investigación en terapéutica

“La mayoría de los ensayos están orientados por la tecnología, y no por un contexto conceptual que busque la respuesta de preguntas de la práctica habitual”

Rosser, Lancet 1999; 353:661-4

..paradoja del ensayo clínico y la *Evidence-Based Medicine*

¿Eficacia o efectividad?

§ Eficacia: Capacidad intrínseca del medicamento de modificar el curso clínico de una enfermedad

§ Efectividad: idem pero en la **práctica clínica habitual** y no en pacientes seleccionados en EC

FARMACOEPIDEMIOLOGÍA

§ Estudio de los efectos de los medicamentos sobre la sociedad

§ El estudio de los determinantes, características y efectos del uso de los medicamentos en grandes poblaciones

§ Objetivo: Examinar las diferencias entre la experimentación controlada y la práctica habitual

Analiza el impacto “real” del uso de los medicamentos en la práctica clínica habitual

Objetivos de la farmacoepidemiología

Examinar las diferencias entre la experimentación controlada y la práctica habitual

Caracterizar las contradicciones e inconsistencias que tanto dificultan la continuidad

Hacer un seguimiento de la influencia de la polarización y el conflicto sobre la racionalidad y el curso de la investigación farmacológica

Estudios de Utilización de Medicamentos

§ "la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, económicas y sociales resultantes"

(Comité de expertos de la OMS. *La selección de Medicamentos Esenciales. Serie de informes técnicos 615*. Ginebra: OMS, 1977)

Objetivos de los EUM

- § Descripción del uso de medicamentos
- § Valoración cualitativa del uso de medicamentos ("patrón de referencia")
- § Intervención para solucionar los problemas identificados
- § Identificación y análisis de problemas de uso de los medicamentos (magnitud, causas y consecuencias)
- § Análisis y desarrollo de acciones para solucionar los problemas
- § Análisis de los efectos de las acciones desarrolladas

EUM Cátedra Farmacología

- § EUM de consumo en las OS del NEA:
- § INSSsEP (Chaco), Ioscor (Ctes), IPS (Mnes), ISSUNNE (Ctes),
- § EUM Multicéntricos: EUM en hospitales psiquiátricos del NEA, EUM de utilización de ATB en hospitales del NEA y de Córdoba
- § EUM en CAPS de Corrientes
- § EUM Multicéntrico Latinoamericano Prevención del Reinfarto (PSIAL)
- § EUM multicéntrico muertes por hemorragia posparto (GIRMAHP)

A pesar del aumento progresivo los estudios que evalúan estrategias de intervención en los últimos años, es necesario profundizar en el estudio de las intervenciones más adecuadas y eficientes

FARMACOVIGILANCIA

Conjunto de métodos, observaciones y registros que permiten durante la etapa de comercialización o uso extendido de un medicamento detectar reacciones adversas y eventualmente, efectos farmacológicos o terapéuticos beneficiosos, no previstos en las etapas previas de control y evaluación de un medicamento.

DEFINICIÓN RAM (Reacción Adversa a Medicamento)

Comité de expertos: International drug monitoring: The role of national centres. Tech Rec Ser N° 498. Ginebra. Organización Mundial de la Salud. 1972

§ Reacción adversa a un medicamento (RAM) es cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica (OMS)



INCIDENCIA de las RAM

JAMA, April 15, 1998, vol 279, n°15 (metanálisis)

§4^a-6^a causa de muerte: Cardiopatía isquémica, cáncer, ACV, EPOC, accidentes, RAM....

§A- MEDIO HOSPITALARIO: 15% RAM
Ingresos: 5% por RAM Hospitalizados: 10-20%
presentan RAM, 7% graves y 0,32 fatales

§B- ATENCIÓN PRIMARIA: Se consumen 90% de los medicamentos, 2,5% de las consultas son por RAM, 40% de los pacientes presentan como mínimo 1 RAM durante tratamiento farmacológico.

La situación de FVG en Argentina..... y en el NEA.....

- § A mediados de los 70: algunos informes de programas de Farmacovigilancia. Experiencias aisladas que no generaron un proyecto general.
- § A fines del '93 la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del MSPyAS de la Nación puso en marcha un SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA.
- § '95 Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNNE se ha constituido en un nodo Regional del Sistema para el Nordeste Argentino.