

FARMACOLOGÍA

BOVINA:

Principios Generales

FARMACOLOGÍA



GLOSARIO

Sustancias iónicas: son sustancias con carga eléctrica por la pérdida o ganancia de uno o más electrones.

Sustancia no iónicas: son sustancias sin carga eléctrica.

Sustancias anfipáticas: son sustancias que se pueden comportar como ácidos o como bases.

Sustancia liposoluble: sustancia soluble en los lípidos.

Sustancia hidrosoluble: sustancia soluble en el agua.

Sustancia hidrófoba: sustancia que no absorbe el agua.

Sustancia hidrófila: sustancia que tiene facilidad para absorber agua.

Efectos fisiológicos: es la manifestación observable de la acción farmacológica.

Líquido intersticial: es el líquido ubicado entre las células biológicas.

Afinidad: es cuando una célula reconoce e interactúa con la estructura química de un medicamento.

Membrana plasmática: es la parte externa que envuelve las células.

Células eucariotas: son células que poseen el núcleo separado del citoplasma por una membrana

JUAN GONZALO RESTREPO
SALAZAR

Médico Veterinario,
Especialista en Farmacología,
Profesor de Farmacología,
Universidad de Antioquia

INTRODUCCIÓN

Por la importancia que tiene la farmacología en la medicina veterinaria y particularmente en la ganadería bovina, iniciaremos la publicación de una serie de artículos que ofrecen la oportunidad de mantenerse al día en los principios básicos necesarios para el uso racional de los medicamentos en la práctica diaria.

Cuando se pone en contacto el medicamento con el organismo, ambos interactúan; el medicamento produce un efecto farmacológico. Para que ocurra ese efecto el organismo lo debe absorber, distribuir, metabolizar y excretar. Existen tres fases entre la aplicación del medicamento y la aparición del resultado:

▶ **Fase Biofarmacéutica:** primero se administra el fármaco o la forma farmacéutica por vía oral y parenteral principalmente. Luego el medicamento se desintegra, liberando el principio activo y ocurre entonces la disolución de este principio activo en sus formas iónicas y no iónicas.

▶ **Fase Farmacocinética:** como lo hemos mencionado, el organismo absorbe, distribuye, metaboliza o biotransforma y excreta el fármaco. De cada uno de estos procesos hablaremos en próximos artículos.

▶ **Fase Farmacodinámica:** en esta etapa ocurre la interacción fármaco-receptor celular. Posteriormente se desencadena un mecanismo de acción, produciendo el efecto o los efectos fisiológicos.

Veamos primero algunas definiciones:

- **Droga:** sustancia química, biológicamente activa con efecto estimulante, deprimente, narcótico o alucinógeno.
- **Fármaco o Medicamento:** sustancia con propiedades biológicas susceptibles de aplicación terapéutica en el hombre y los animales.
- **Forma farmacéutica:** es el aspecto físico que adopta el medicamento acabado (cápsula, crema, solución oleosa, etc.).
- **Excipiente o vehículo:** sustancia farmacológicamente inerte, empleada para dar a una forma farmacéutica, las características convenientes para su administración, absorción, conservación o presentación.
- **Placebo:** sustancia inerte disfrazada de medicamento con el fin de explorar los efectos psicológicos de un tratamiento.
- **Farmacognocia:** ciencia que se encarga de estudiar el origen y estructura de los medicamentos.
- **Biofarmacia:** ciencia que se ocupa de preparar los medicamentos, con el fin de colocarlos a disposición del organismo.
- **Terapéutica:** es el empleo de los medicamentos en la prevención y tratamiento de las enfermedades.
- **Farmacología:** ciencia que estudia las sustancias utilizadas para prevenir, mitigar, diagnosticar o tratar enfermedades.

FARMACOCINÉTICA EN LOS BOVINOS

Para que un fármaco produzca sus efectos característicos, debe alcanzar concentraciones apropiadas en sus sitios de acción. Si bien éstas son obviamente una función de la cantidad del medicamento administrado, también dependen de la liberación del principio activo, del grado y velocidad de absorción, de la distribución, fijación y localización en tejidos, del metabolismo o biotransformación y de la excreción.

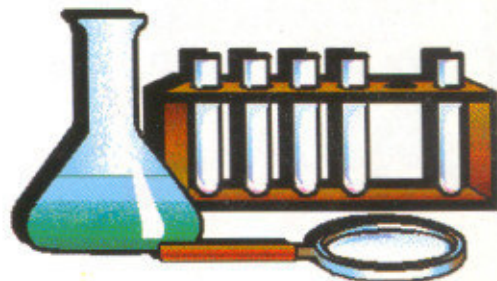
La concentración que alcanza un medicamento después de una dosis no permanece constante, sino que varía a lo largo del tiempo, siendo el resultado de un equilibrio dinámico entre los procesos farmacocinéticos; todos ellos entran en juego en el preciso instante en que las moléculas del fármaco penetran en el organismo.

Variabilidad individual

Existen factores que influyen sobre la concentración que alcanza el fármaco en un animal determinado. Esto se debe a:

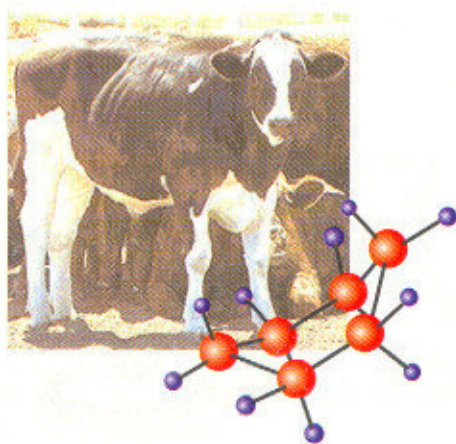
- **Factores fisiológicos:** diferencias entre distintas especies animales e inclusive dentro de las que dependen del patrón genético, sexo, peso y dieta. Son particularmente importantes las diferencias entre el ternero, el adulto y el animal de edad avanzada, así como la influencia de la preñez.
- **Factores patológicos:** la existencia de patologías que puedan alterar la función renal, hepática, digestiva, etc.
- **Factores yatrogénicos:** interacciones entre dos o más fármacos administrados que pueden alterar las características farmacocinéticas de uno u otro.

El conocimiento de los procesos Farmacocinéticos, de sus variaciones tanto individuales como en presencia de circunstancias especiales y patológicas, junto con la identificación de factores que puedan modificarlas, permite establecer la dosis de un medicamento, la vía y el intervalo de administración más adecuados. Así se podrá obtener la máxima eficacia con el mínimo riesgo y a menor costo en un paciente determinado.



Factores físico - químicos implicados en el transporte de fármacos a través de membranas biológicas

La absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y excreción de un fármaco implica su paso a través de membranas celulares. Para que el fármaco pueda llegar desde la sangre a su lugar de acción, debe atravesar diversas membranas biológicas: ha de salir de los capilares sanguíneos, pasar al líquido intersticial, penetrar en el interior de una célula e incluso al interior de estructuras celulares. En consecuencia, es indispensable tener en cuenta los mecanismos mediante los cuales los medicamentos cruzan las membranas y las propiedades físico - químicas de las moléculas; el tamaño y las formas moleculares, la solubilidad en el sitio de absorción, el grado de ionización y la solubilidad relativa de los lípidos en sus formas ionizadas y no ionizadas. Son características importantes de un medicamento.



Paso del medicamento a los tejidos

El paso del fármaco desde la sangre hasta los tejidos depende de la fijación de éste a las proteínas del plasma, ya que sólo la fracción libre del medicamento se esparce a los tejidos. La concentración que el medicamento alcanza en distintos tejidos no es uniforme, depende del flujo sanguíneo y de la afinidad del fármaco por ese tejido.

- Las barreras que debe atravesar un fármaco en movimiento son una o varias capas celulares, como sucede cuando se administran vía oral o intramuscular. A pesar de estas diferencias estructurales, la difusión y transporte de los fármacos por las barreras tienen muchas características comunes, ya que los distintos agentes, en general, pasan a través de las células y no entre ellas. Cuando un compuesto penetra en una célula, obviamente debe cruzar su membrana plasmática, que entonces, se considera su barrera común.

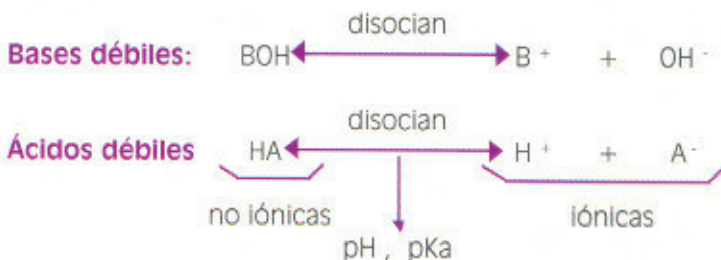
La mayoría de los fármacos son electrolitos débiles, o sea que se comportan como ácidos o bases débiles cuando se encuentran en solución acuosa, como es lo habitual dentro del organismo estarán parcialmente ionizados. Las formas no ionizadas, en función de su liposolubilidad se difundirán libremente a través de la membrana; las formas ionizadas, por su riqueza en grupos hidrófilos que interactúan con los dipolos del agua, son poco liposolubles y tienen grandes dificultades para expandirse a través de la membrana celular.

Un fármaco ácido en medio ácido no disocia, no diluye y aumentan las formas no iónicas

Un fármaco ácido en medio básico sí disocia, se diluye y aumenta las formas iónicas

Un fármaco básico en medio ácido disocia, o sea, aumenta las formas iónicas

Un fármaco básico en medio básico no disocia, o sea, aumenta las formas no iónicas



El grado de disociación depende de la naturaleza ácida o básica del fármaco, de la constante de disociación (pKa) y del pH del medio; la ecuación de Henderson-Hasselbach los relaciona de la siguiente manera:

Para fármacos ácidos:

$$pH - pKa = \log \frac{\text{no ionizadas}}{\text{ionizadas}}$$

Para fármacos básicos:

$$pH - pKa = \log \frac{\text{ionizadas}}{\text{no ionizadas}}$$

Cuando una membrana separa dos compartimentos en los que se encuentra disuelto un fármaco, sólo difundirá la forma no ionizada hasta alcanzar el equilibrio a ambos lados de ella. En el caso de que los dos compartimentos separados por la membrana tengan un pH diferente, la concentración del fármaco a ambos lados será también diferente, una vez alcanzado el equilibrio, la concentración será mayor en el lado en el que exista un grado más alto de ionización.

Veamos un ejemplo: la procaina es un anestésico local que se comporta como base y posee una constante de disociación de 9, si se aplica esta sustancia en un absceso (pH ácido de 5), ¿Qué cantidad se absorbe?

* $pH - pKa = \log \frac{\text{no ionizadas}}{\text{ionizadas}}$

* $5 - 9 = \log \frac{\text{no iónicas}}{\text{ionizadas}}$

* $-4 = \log \frac{\text{no iónicas}}{\text{ionizadas}}$

* elimino negativo y logaritmo $\text{antilog } 4 = \frac{\text{no iónicas}}{\text{ionizadas}}$

* antilogaritmo de 4 $\frac{1}{10000} = \frac{\text{no iónicas}}{\text{iónicas}}$

* $1 \times \text{iónicas} = 10000 \times \text{no iónicas}$

* reemplazo $1 \times 1 = 10000 \times \text{no iónicas}$

* $\text{no iónicas} = \frac{1}{10000}$

* Del total de 10001 formas sólo se absorben 0,0001 (las no iónicas) que corresponden a un 0,0000009 % ; el 99,99% de la procaina no se absorbe en un absceso.

MECANISMOS DE TRANSPORTE DE MEDICAMENTOS EN LOS BOVINOS

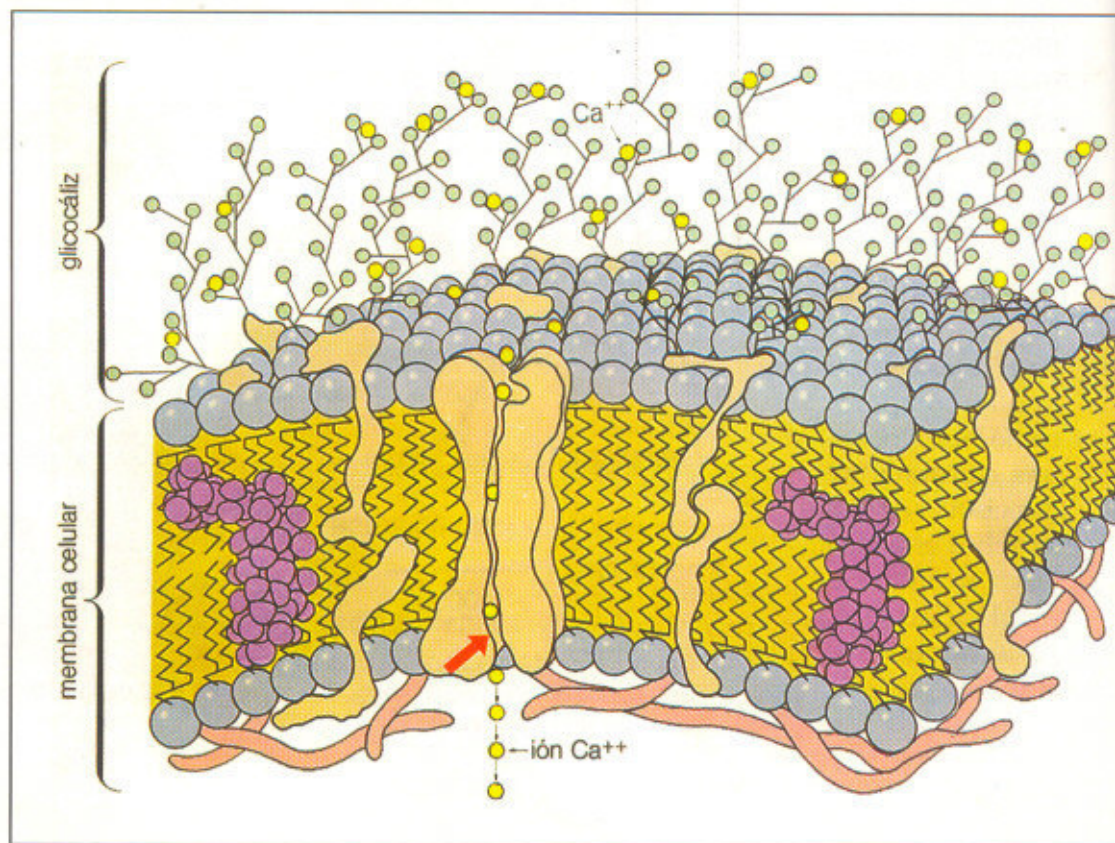
Cualquier desplazamiento de una molécula farmacológica dentro del organismo exige su paso a través de las membranas biológicas. Ésto influye tanto en los mecanismos de absorción como en los de distribución, metabolismo y excreción. Es preciso por lo tanto, recordar la naturaleza de la membrana celular y analizar inicialmente los sistemas generales de transporte de fármacos a través de éstas.

Además, los seres vivos estamos constituidos por soluciones que constan básicamente de dos componentes principales, el dispersante o solvente y los dispersos o solutos. El solvente, por excelencia, de los seres vivos es el agua; los solutos son de tres tipos: electrolíticos (sodio, potasio, calcio, magnesio, cloro, bicarbonato y fosfatos), no electrolíticos (carbohidratos y lípidos) y sustancias coloidales (albúmina, globulina y fibrinógeno).

Naturaleza de la membrana celular

La capacidad de una molécula farmacológica para traspasar membranas biológicas depende de las características físico - químicas de la molécula y de la naturaleza y composición de la membrana. No todas las membranas celulares e intracelulares son exactamente iguales, pero las células eucariotas muestran una estructura básica similar.

Las membranas celulares están conformadas por un conjunto de moléculas de lípidos y proteínas que se mantienen unidas por fuerzas de Van der Waals. Existen tres clases principales de lípidos: fosfolípidos, glicolípidos y colesterol; todos son anfipáticos, es decir, tienen una porción hidrófila o polar y otra hidrófoba o no polar. Las moléculas de fosfolípidos se orientan espontáneamente de forma perpendicular al plano de la membrana, sus grupos polares quedan alineados constituyendo una estructura relativamente rígida; mientras que las cadenas hidrocarbonadas de ácidos grasos se orientan hacia adentro, formando un ambiente fluido de cadenas hidrófobas. Esta bicapa lipídica determina la estructura básica de la membrana (figura 1).



Las proteínas son las responsables de la mayoría de las funciones de la membrana, se encuentran dispersas irregularmente en mosaico pudiendo ocupar todo o parte del grosor de la membrana y haciendo protrusión hacia adentro o hacia afuera de la misma.

Al igual que los lípidos, en general son anfipáticas, tienen una región hidrófoba que interactúa con las colas hidrófobas de los lípidos en el interior de la bicapa y regiones hidrófilas que están expuestas al agua en uno o en ambos lados de la membrana. Tanto las proteínas como los lípidos pueden formar enlaces covalentes con oligosacáridos.

Transporte que no atraviesa membranas celulares

Se realiza mediante los mecanismos de exocitosis y endocitosis. En la exocitosis, vesículas intracelulares se funden con la membrana celular siendo liberado y expulsado su contenido al exterior de la célula como por ejemplo neurotransmisores, aminas, iones y proteínas. En la endocitosis la secuencia se invierte, la membrana celular se invagina y forma vesículas pequeñas (pinocitosis) o grandes (fagocitosis) en el interior de la célula.

Transporte a través de membranas celulares

Existen varios tipos de transporte que atraviesan las membranas celulares: difusión, ósmosis, filtración y el transporte mediado por proteínas.

- **Difusión pasiva o simple:** es el paso de moléculas de soluto a través de las membranas celulares para alcanzar homogeneidad en el solvente, se realiza de mayor a menor concentración y no requiere gasto de energía; de esta manera, la difusión tiende a igualar las concentraciones de las sustancias que liberan a ambos lados de la membrana. Es un proceso rápido cuando la distancia que va a recorrer la molécula es corta, en cambio es un proceso relativamente lento si esta distancia a recorrer es grande.



La mayoría de los fármacos cruzan la membrana por difusión pasiva; la velocidad de difusión depende del gradiente de concentración, del tamaño y naturaleza de la molécula y de su liposolubilidad.

Difunden solutos liposolubles y algunos hidrosolubles de bajo peso molecular (etanol, úrea, iones cloro) y sin carga eléctrica; parece que la membrana contiene pequeñísimos poros llenos de agua, que permiten el paso de estas sustancias. Las moléculas pequeñas con carga eléctrica poseen una baja permeabilidad en las membranas celulares; en consecuencia, sustancias como los carbohidratos, aminoácidos y ciertos iones no difunden a través de la membrana y requieren mecanismos especiales para su paso.

- **Ósmosis:** es el paso de solvente a través de la membrana para igualar concentraciones. Cuando dos soluciones de diferente concentración se encuentran separadas por una membrana semipermeable que permite el paso de agua (solvente) pero no de solutos (electrolitos, sustancias no electrolíticas y coloidales); se observa que el agua tiende a pasar a través de la membrana, hacia las soluciones más concentradas con el fin de diluirla e igualar las concentraciones.

La fuerza que hace posible el paso del solvente es la presión osmótica, ejercida por los solutos, permitiendo el paso del agua.

- **Filtración:** es el paso del agua a través del endotelio capilar. Se ha comprobado que este fenómeno es el responsable directo del intercambio hídrico en los dos compartimentos del líquido extracelular.
- **Mediado por proteínas:** ciertas sustancias entran o salen de las células utilizando transportadores específicos, cuya naturaleza química se identifica con las proteínas integrales de la membrana citoplasmática. Este transporte, mediado por proteínas se divide en:
 - * **Transporte facilitado o difusión facilitada:** se realiza a favor de gradientes de concentración y no requiere gasto de energía (ejm: transporte de glucosa en los hematíes).
 - * **Transporte mediado:** la sustancia se transporta en contra de gradientes de concentración, requiere gasto de energía en forma de ATP procedente del metabolismo celular, es saturable y existe competencia por las proteínas transportadoras. Existen dos formas de transporte mediado propiamente dicho: la bomba de iones o transporte activo primario que se realiza a favor de un gradiente electroquímico, depende del magnesio y es activado por sodio o potasio (ejm: hidrogeniones, sodio-potasio, yoduros); y el transporte activo secundario, donde se transportan dos o más sustancias simultáneamente (ejm: canales iónicos, voltaje dependientes y canales iónicos, operados por ligandos).

BIBLIOGRAFÍA

1. **BOOTH, N. and McDONALD, L.** Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Zaragoza: Acribia, 1987. Vol. 2. 528 p.
2. **COMPUTERIZED CLINICAL.** Information Systems. Drugdex. Drug information. S.L. Micromedex, 1996.
3. **FUENTES, V.** Farmacología y Terapéuticas Veterinarias. 2 ed. Mexico: Interamericana. 1992, 660 p.
4. **HARDMAN, J.G. GOODMANS and Gilmans.** The pharmacological basis of therapeutics. 9 De. New York: McGraw-Hill. 1996, 1905 p.
5. **ISAZA, M.** et al. Fundamentos de farmacología en terapéutica. 5. ed. Manizales: litoPel. 1992, 693 p.
6. **JARAMILLO, HN.** Líquidos y electrolitos. 2. De. Medellín: Universidad de Antioquia. 1992, 204 p.
7. **LITTER, M.** Farmacología experimental. 7. ed. Buenos Aires: Ateneo. 1988, 1825 p.
8. **LULLMAN, H.** et al. Color atlas of pharmacology. New York: Thieme Medical publishers. 1993, 369 p.
9. **SUMANO, H. y OCAMPO, L.** Farmacología veterinaria. Mexico: McGraw-Hill, 1988, 663 p.