



Farmacodinamia en los bovinos acción y efecto de los medicamentos

.....
M.V. Juan G. Restrepo S. / Especialista en Farmacología
Profesor de Farmacología
Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia, Universidad de Antioquia
E-mail: jugoresa@quimbaya.udea.edu.co
.....



Resumen

Los procesos de interacción entre el medicamento y los diferentes receptores celulares desencadenan acciones farmacológicas; una vez ocurren estas acciones, el medicamento induce modificaciones de una o varias funciones orgánicas. La parte de la Farmacología que estudia los mecanismos de acción bioquímicos y eléctricos que ejercen los fármacos sobre las diferentes células, así como sus efectos sobre los diferentes animales, se denomina Farmacodinamia o Fase Farmacodinámica.

El análisis de las acciones medicamentosas y de los efectos farmacológicos sentarán las bases para el empleo terapéutico racional de cada medicamento en los bovinos.

Summary

Interaction processes between the drug and different cell receptors unchain pharmacologic actions; once these actions occur, the drug induces modifications in one or more organic functions. The part of Pharmacology that studies biochemical and electric action mechanisms the drug has over different cells, as well as the effects over different animals is called Pharmacodynamics or Pharmacodynamic Phase.

The analysis of drug actions and pharmacologic effects will settle the basics for rational therapeutic use of each drug in bovines.

Introducción

Recordemos que cuando se pone en contacto el medicamento con el organismo, ambos interactúan recíprocamente: El organismo absorbe los medicamentos, los distribuye, posteriormente algunos de ellos son metabolizados, pero todos son excretados; el medicamento desencadena un mecanismo de acción y produce un efecto farmacológico. Existen tres fases entre la administración del medicamento y la aparición del efecto:

- **Fase Biofarmacéutica:** Primero se administra el fármaco o la forma farmacéutica por diferentes vías (enteral o parenteral), posteriormente se desintegra liberando el principio activo y luego ocurre la disolución de este principio activo en sus formas iónicas y no iónicas (12).

- **Fase Farmacocinética:** Como lo hemos mencionado el organismo absorbe, distribuye, metaboliza o biotransforma y excreta el fármaco (11).

- **Fase Farmacodinámica:** En esta fase ocurre la interacción fármaco - receptor celular, posteriormente se desencadena un mecanismo de acción produciendo el efecto fisiológico.

Fase Farmacodinámica

La Farmacodinamia estudia las acciones y efectos que producen los fármacos o medicamentos en el organismo, en otras palabras, es lo que el medicamento le hace al organis-



mo: Se une a receptores celulares, desencadena uno o varios mecanismos de acción y posteriormente produce el efecto terapéutico.

Veamos algunos conceptos importantes:

Modo de Acción

En el organismo, los medicamentos o fármacos no crean funciones nuevas sino que modifican las ya existentes. El modo de acción puede ser estimulación (aumento de la acción celular), depresión (disminución de la acción celular), liberación (se deprimen centros inhibitorios), irritación (estimulación violenta que implica daño celular) o reemplazo (es la sustitución de una secreción orgánica, por ejemplo, sustitución hormonal por deficiencia).

Mecanismo de Acción

Explica cómo se hace la estimulación, la depresión, la liberación, la irritación o el reemplazo a nivel celular. Son los fenómenos bioquímicos o eléctricos intracelulares que desencadenan el efecto después de la formación del complejo fármaco - receptor. Estos fenómenos son no observables y no medibles.

En el organismo,
los medicamentos
o fármacos
no crean funciones nuevas
sino que modifican
las ya existentes.





Efecto

Es la manifestación de la acción farmacológica y son fenómenos observables y medibles.

Ejemplo: anestésico general.

Uso: El TIOPENTAL.

Modo de acción: Depresor del sistema nervioso central.

Mecanismo de acción: Activa los receptores GABA que permiten la entrada de cloro a las células del sistema nervioso central; este anión hiperpolariza la célula y se genera un potencial de acción inhibitorio sobre dicho sistema nervioso.

Efecto: Sedación y anestesia general.

De acuerdo con el sitio de acción, los medicamentos se clasifican en:

- **De acción local:** El mecanismo de acción ocurre en el sitio donde se administra o se aplica el medicamento.
- **De acción sistémica:** El mecanismo de acción ocurre a distancia del sitio de administración.
- **De acción indirecta:** El mecanismo de acción ocurre en sitio diferente al que actúa el fármaco.

De acuerdo con el efecto que producen los medicamentos, estos se clasifican en:

- **Efecto principal:** Es el efecto terapéuticamente buscado.
- **Efecto secundario o colateral:** Puede ser benéfico pero no es el terapéuticamente buscado, por ejemplo, algunos antiinflamatorios no esteroideos también poseen efecto analgésico y/o antipirético.
- **Efecto adverso o reacción adversa:** Son inherentes a la acción farmacológica; puede ser cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presenta tras la administración de las dosis normalmente utilizadas en los bovinos,

por ejemplo, los antibióticos como las tetraciclinas pueden causar daño renal o los antiinflamatorios esteroideos pueden alterar el metabolismo hidroelectrolítico.

- **Efecto tóxico:** Generalmente es por exceso de dosis e implica daño celular.

Para que el medicamento pueda desencadenar el mecanismo de acción y producir el efecto necesita interactuar primero con receptores celulares.

Receptores

Son los mecanismos a través de los cuales producen sus efectos la mayoría de fármacos. Un receptor es una molécula proteica específica que suele estar localizada en la superficie, en el citosol o en el núcleo de las células; a los receptores de membrana celular se fijan sustancias endógenas o fármacos exógenos agonistas y provocan una activación o inactivación de la célula y una respuesta celular subsiguiente.

Cada célula expresa únicamente ciertos receptores; el número de receptores y su reactividad a los mensajeros es susceptible de modulación. En muchos casos existe más de un receptor para cada mensajero, de tal modo que un medicamento puede tener a menudo distinta especificidad farmacológica y distintas funciones según donde se fije.

Tipos de receptores

Los cuatro tipos de receptores para mensajeros químicos, fármacos y factores de crecimiento son los siguientes:

- **Receptores acoplados a canales iónicos:** Un ejemplo clásico es el receptor nicotínico



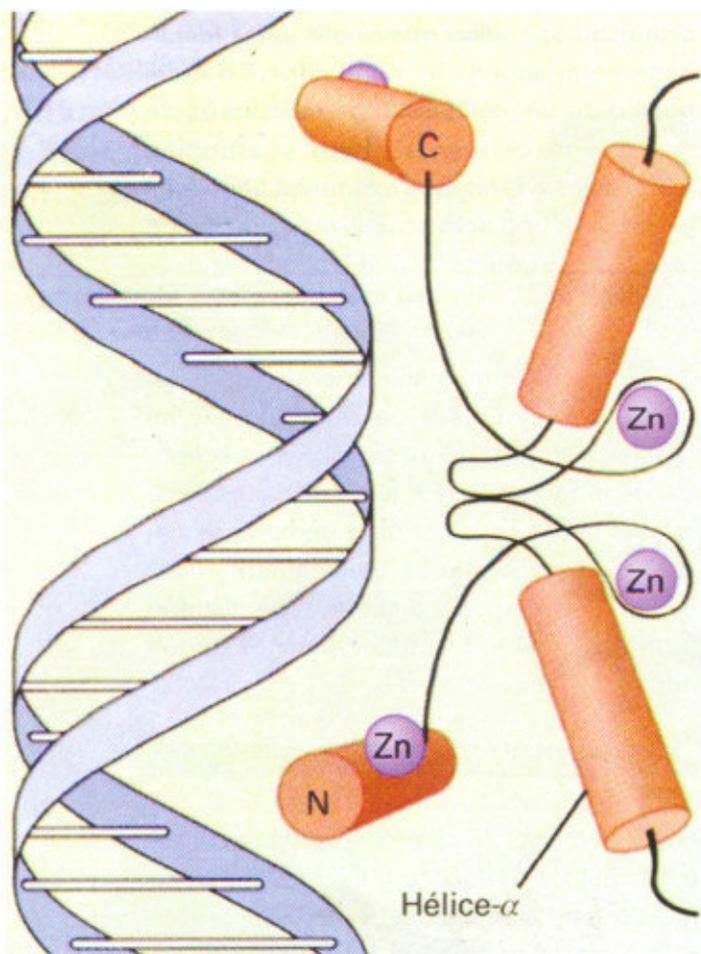
de la acetilcolina en la fibra muscular que permite el intercambio sodio - potasio.

- **Receptores acoplados a proteínas:** Están asociados a segundos mensajeros como la adenilciclasa, el AMP cíclico, el inositol fosfato y la fosfolipasa C. Los receptores muscarínicos de la acetilcolina, los adrenérgicos, los dopaminérgicos y los serotoninérgicos son ejemplos de receptores asociados a proteínas G.
- **Receptores acoplados a enzimas:** Estos receptores están implicados en la regulación del crecimiento y la diferenciación del organismo, así como a algunas respuestas a señales metabólicas; un ejemplo clásico son los receptores asociados a la tirosina cinasa.

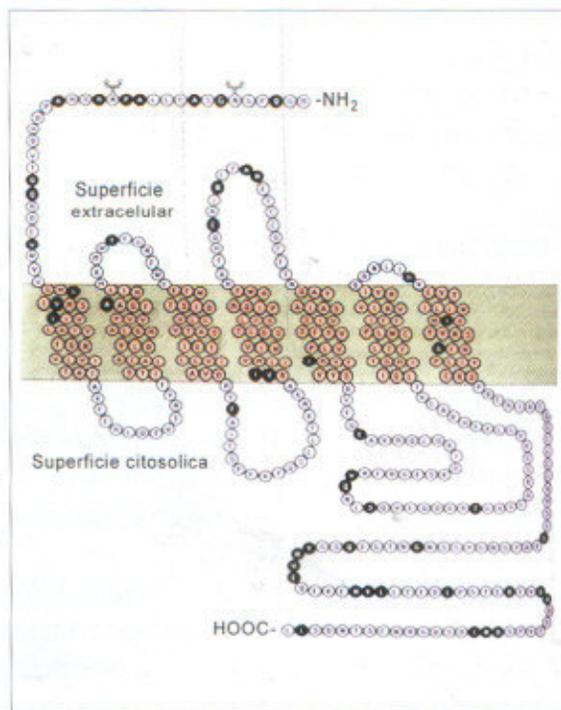
- **Receptores asociados a interacciones con el ADN:** Estos receptores están localizados intracelularmente, por lo tanto, los agonistas deben pasar a través de la membrana celular para poder alcanzarlos. Corticoides, hormonas tiroideas, ácido retinoico y vitamina D son moléculas que al establecer vínculo con sus receptores pueden interactuar con el ADN.

Características o propiedades de los receptores:

- **Sensibilidad:** Se necesita bajas concentraciones del fármaco para activar los receptores y producir un efecto.
- **Selectividad:** Es necesario un acoplamiento entre la estructura química del receptor y el medicamento para desencadenar el mecanismo de acción.
- **Especificidad:** Que el receptor farmacológico siempre sea el mismo para un fármaco determinado.



Tomado del libro Bioquímica por Mathews van Holde, pág. 328



Tomado del libro Bioquímica por Mathews van Holde, pág. 938



Interacciones

Fármaco - Receptor

La mayoría de los fármacos producen sus efectos al actuar a través de moléculas proteicas específicas llamadas receptores, pero también responden a sustancias químicas endógenas (adrenalina por ejemplo) o a hormonas (insulina y hormonas sexuales).

Los fármacos y las diferentes sustancias endógenas van actuar de una de las siguientes formas:

- Activan receptores y producen una respuesta (AGONISTA).
- Activan receptores y producen una respuesta leve (AGONISTA PARCIAL).
- Se asocia a receptores pero sin producir activación (ANTAGONISTA).

Los antagonistas se fijan a los receptores pero no los activan, no inducen un cambio en la conformación y, por lo tanto, no muestran ninguna eficacia; sin embargo, dado que los antagonistas ocupan el lugar del receptor, pueden bloquear su acción. Existen varios tipos de antagonistas:

- **Antagonista competitivo:** El fármaco antagonista compite con el agonista por el mismo receptor desplazándolo de su sitio de unión. Los relajantes musculares despolarizantes derivados del curare (curarizantes) compiten con la acetilcolina por el receptor nicotínico, la acetilcolina no puede activar este receptor y se produce la relajación muscular.
- **Antagonista no competitivo:** El fármaco antagonista no compite con el agonista por el mismo receptor, no lo desplaza; actúa sobre receptores diferentes produciendo el mis-



mo efecto. Un efecto anticolinérgico de la atropina como la disminución del peristaltismo, se debe a su acción sobre receptores muscarínicos; los analgésicos derivados del opio también poseen efectos anticolinérgicos, pero actúan sobre receptores opiáceos.

- **Antagonista fisiológico:** La sustancia antagonista actúa sobre receptores diferentes, produciendo efectos diferentes. La acetilcolina sobre receptores muscarínicos, causa disminución de las contracciones en el músculo liso de útero y vejiga; en cambio, la adrenalina actúa sobre receptores adrenérgicos produciendo aumento de las contracciones en los mismos órganos.
- **Antagonista químico:** El agonista y el antagonista reaccionan formando un complejo que no permite su absorción, es muy utilizado para el tratamiento de intoxicaciones. El carbón activado para absorber sustancias; las tetraciclinas tienen como antagonista químico.



mico a los derivados lácteos, ya que estos últimos forman quelatos con los antibióticos y no permiten su absorción a nivel gastrointestinal.

Para que un fármaco de acción específica actúe sobre su receptor y produzca una respuesta determinada necesita:

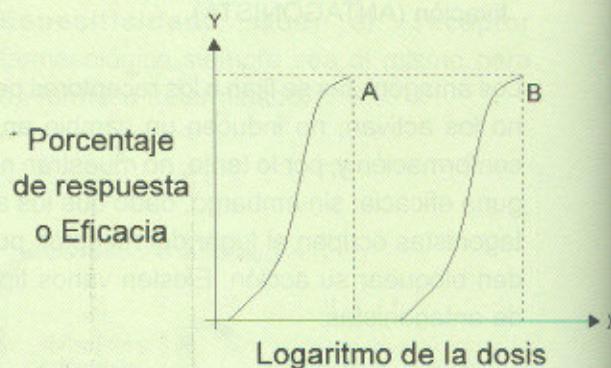
- Una dosis terapéutica, que es la cantidad necesaria de un fármaco para producir un efecto determinado, esto se denomina **POTENCIA**.
- Ubicarse en un área determinada o **BIOFASE**, que es el área donde se localiza el medicamento para que sea reconocido por el receptor.
- Que su estructura química interactúe con el receptor. A esta capacidad que tiene el medicamento se le denomina **AFINIDAD**.
- Tener **EFICACIA** o actividad intrínseca, que es el porcentaje de respuesta que puede producir un fármaco.

En general, existe una relación directa entre la dosis administrada de un fármaco (potencia) y la intensidad de la respuesta (eficacia); las respuestas a los fármacos son graduales y están en función de la dosis. Cuando se desea graficar la relación existente entre la **POTENCIA** y la **EFICACIA**, por razones prácticas en cuanto a la facilidad del análisis estadístico y la comparación de los datos, se prefieren las gráficas del porcentaje de respuesta versus el logaritmo de la dosis (ver gráficas). En dichas gráficas, el eje « Y » representa la eficacia (a mayor altura de las curvas se logra mayor porcentaje de respuesta y a menor altura menor eficacia) y el eje « X » representa la dosis (mientras más a la izquierda se encuentre el punto final del efecto, mayor es la potencia de un medicamento, es decir, necesita menos dosis para obtener un efecto determinado); por el contrario, mientras

más a la derecha se encuentre el punto final del efecto, menor es la potencia de un medicamento, es decir, necesita más dosis para obtener un efecto determinado.

Curvas logaritmo de la dosis - respuesta

Debemos tener presente con este tipo de curvas que siempre se comparan medicamentos que pertenezcan al mismo grupo farmacológico, por ejemplo, comparar antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) entre sí, nunca comparar antiinflamatorios esteroideos con no esteroideos o nunca comparar analgésicos opiáceos con los efectos analgésicos de los mismos AINEs.



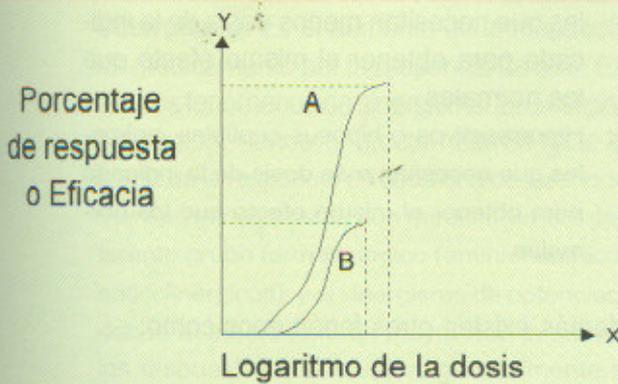
El eje « Y » representa la eficacia de un medicamento, en este caso, ambos medicamentos poseen el mismo porcentaje de respuesta o logran la misma eficacia.

El eje « X » representa la potencia de un medicamento, en este caso, el medicamento A es más potente que el medicamento B.

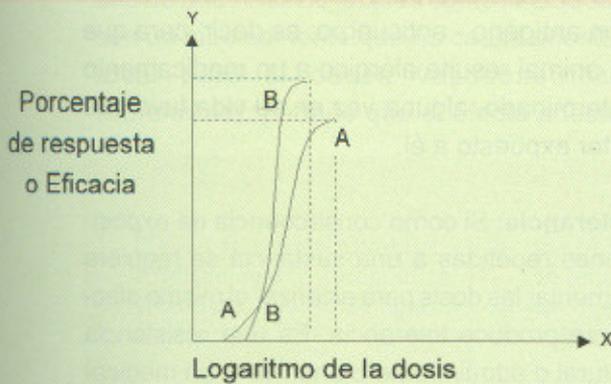
En general, existe una relación directa entre la dosis administrada de un fármaco (potencia) y la intensidad de la respuesta (eficacia).



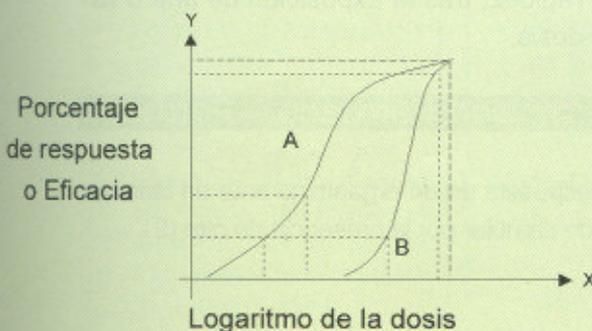
Curva logaritmo de la dosis - respuesta



En este caso, el medicamento A posee mayor porcentaje de respuesta que el B pero este último es más potente que A.



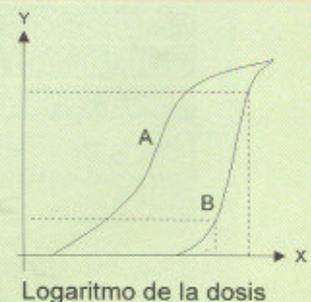
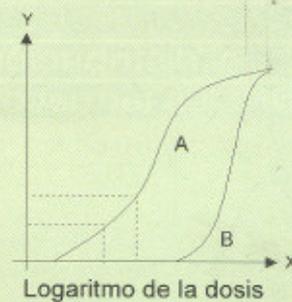
En este caso, el medicamento A posee menor porcentaje de respuesta que el B y a la vez es menos potente.



En este caso, ambos medicamentos poseen la misma eficacia porque alcanzan el mismo porcentaje de respuesta y la misma potencia, porque necesitan la misma dosis para lograr un efecto determinado.

Sin embargo, las pendientes de estas curvas sirven para determinar el **Margen de Seguridad** de los medicamentos A y B. El Margen de Seguridad nos ayuda a determinar qué tan seguro puede ser el medicamento. En este caso, podemos afirmar que A es más seguro que B, ya que la curva A al tener menos inclinación que la B indica que pequeños cambios en la dosis causan pequeños cambios en el efecto; por el contrario, pequeños cambios en la dosis con el medicamento B pueden causar grandes cambios en el efecto.

Si observamos detenidamente la gráfica, nos damos cuenta que pequeños cambios en la dosis del medicamento A generan pocos cambios en el porcentaje de respuesta o eficacia y pequeños cambios en la dosis del medicamento B genera grandes cambios en el porcentaje de respuesta, por lo que el medicamento B es menos seguro.





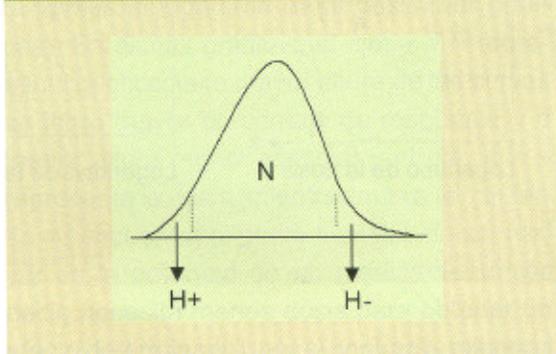
Factores que Modifican la Actividad de los Fármacos

Al momento de administrar un medicamento a un bovino se debe tener en cuenta factores como la hora de administración (no es lo mismo en la mañana, a medio día o en la noche), si se absorbe rápidamente o si se excreta lentamente (farmacocinética), la variabilidad biológica, las interacciones, factores fisiológicos (edad, sexo, nutrición, gestación) y factores patológicos (estrés, diestrés, hepatitis, alteraciones renales).

Variabilidad individual

Es algo propio de cada organismo que lo diferencia de los demás. Existen factores que influyen sobre la concentración que alcanza el fármaco en un animal determinado, es decir, una misma dosis de un fármaco no alcanza las mismas concentraciones y no produce efectos iguales en todos los animales; esto se debe a factores genéticos, fisiológicos y/o iatrogénicos. La respuesta de una población a cualquier fármaco se distribuye de forma normal y al graficar las frecuencias con que aparecen las respuestas en función de la dosis se obtendrá una curva de Gauss (ver figura 1).

Figura No. 1
Curva normal de distribución de la respuesta a los fármacos



N: Animales que presentan una respuesta normal a la dosis terapéutica.

H+: Hiperactivos o hipersusceptibles, animales que necesitan menos dosis de la indicada para obtener el mismo efecto que los normales.

H-: Hiporreactivos o hiposusceptibles, animales que necesitan más dosis de la indicada para obtener el mismo efecto que los normales.

Además existen otros fenómenos como:

Idiosincrasia: Es una respuesta cualitativamente diferente a la esperada, es una respuesta insólita con un efecto distinto del producido por el fármaco.

Alergia: Respuesta cualitativamente diferente a la esperada pero con previa sensibilización antígeno - anticuerpo; es decir, para que un animal resulte alérgico a un medicamento determinado, alguna vez en su vida tuvo que estar expuesto a él.

Tolerancia: Si como consecuencia de exposiciones repetidas a una sustancia se requiere aumentar las dosis para alcanzar el mismo efecto, se produce tolerancia. Es una resistencia natural o adquirida pero anormal a un medicamento; puede ser por absorción deficiente, eliminación rápida, metabolismo acelerado o cuando la célula se acostumbra a sustancias como la morfina.

Taquifilaxia: Es una tolerancia desarrollada con rapidez, tras la exposición de una o varias dosis.

Interacción Fármaco - Fármaco

La respuesta de un organismo ante un fármaco puede cambiar por la presencia de otro (9).



De esa interacción entre fármaco y fármaco se desprenden los siguientes fenómenos:

Sinergismo: Es el aumento de la respuesta a un medicamento por la presencia de otro. Existen dos fenómenos de sinergismo: El sinergismo de adición, donde el efecto neto es igual a la suma de la respuesta de cada uno de los medicamentos; generalmente son medicamentos de diferente grupo farmacológico (antihistamínicos y anticolinérgicos); y el sinergismo de potenciación donde el efecto neto es mayor que la suma de las respuestas individuales, generalmente son medicamentos de igual grupo farmacológico (penicilinas y aminoglucósidos).

Facilitación: Es el aumento de la respuesta a un medicamento por la presencia de otro, el uso de anestésicos locales como la Lidocaína con un medicamento que no causa anestesia local pero sí causa vasoconstricción (Adrenalina), permite que el efecto anestésico

co dure más tiempo; es decir, la Adrenalina facilita la acción de la Lidocaína.

Factores fisiológicos

Los terneros tienen un sistema enzimático poco desarrollado que le dificulta absorber algunos medicamentos; por el contrario, los animales de edad avanzada poseen un sistema enzimático ya deteriorado. La preñez y la presencia o no de alimentos en el tracto digestivo también pueden alterar la absorción de fármacos.

Factores patológicos

El estrés o el diestrés: La presencia de diarrea o enfermedades digestivas pueden alterar el tiempo de permanencia del medicamento, al igual que las alteraciones del hígado como principal órgano metabolizador o alteraciones del riñón como principal órgano excretor.

Bibliografía

1. BOOTH, N. and McDONALD, L. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Vol II. Zaragoza: Acibria. 1987. 528 p.
2. CCIS. Computerised Clinical Information. Systems. MICROMEDEX, INC. Drugdex. Grug information. 1996.
3. DAYKIN, P. Farmacología y Terapéuticas Veterinarias. México: Continental. 1980, 903 p.
4. FUENTES, V. Farmacología y Terapéuticas Veterinarias. 2. ed. México: Interamericana. 1992. 669 p.
5. HARDMAN, JG et al. Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9.ed. Nueva York: Interamericana. 1996. 1.905 p.
6. ISAZA, M. et al. Fundamentos de farmacología en terapéutica. 5. ed. Manizales: Lito-Pel. 1995 693 p.
7. LITTER, M. Farmacología experimental. 7. ed. Buenos Aires: Ateneo. 1988. 1.825 p.
8. LULLMAN, H. et al. Color atlas of pharmacology. New York: Thieme Medical Publishers, 1993. 369 p.
9. RESTREPO, J.G. Interacciones de los medicamentos en los bovinos. *En:* Despertar Lechero. No 18. (Ene. 2001).
10. RESTREPO, J.G. Distribución y Eliminación de Medicamentos en los Bovinos. *En:* Despertar Lechero. No 17. (Ene. 2000).
11. RESTREPO, J.G. Absorción de Medicamentos en los Bovinos. *En:* Despertar Lechero. Edición No 16. (Dic. 1998). p 73 - 80.
12. RESTREPO, J.G. Farmacología bovina: Principios generales. *En:* Despertar Lechero. No 15. (Ago. 1998). p 63 - 70.
13. SUMANO, H. y OCAMPO, L. Farmacología Veterinaria. Mexico: McGraw-Hill. 1988. 663 p.
14. VELASCO, A. et al. Farmacología de Velázquez. 16 ed. Nueva York: Interamericana. 1992. 1.242 p.