

Manual clínico de los antidepresivos

Víctor R. Uriarte Bonilla



Editorial Alfíl

MANUAL CLÍNICO DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Manual clínico de los antidepresivos

Víctor R. Uriarte Bonilla

Medicina UNAM. Psiquiatría y psicofarmacología en Munich, Alemania.
Profesor e Investigador de la Facultad de Psicología y Medicina, UNAM.
Expresidente de las Sociedades de Psiquiatría Biológica
y Farmacología Clínica.



**Editorial
Alfil**

Manual clínico de los antidepresivos

Segunda edición

Todos los derechos reservados por:

© 2010 Editorial Alfil, S. A. de C. V.

Insurgentes Centro 51–A, Col. San Rafael

06470 México, D. F.

Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57

e-mail: alfil@editalfil.com

www.editalfil.com

ISBN 978–607–7504–69–6

Dirección editorial:

José Paiz Tejada

Editor:

Dr. Jorge Aldrete Velasco

Revisión editorial:

Berenice Flores, Irene Paiz

Revisión médica:

Dr. Jorge Aldrete Velasco

Ilustración:

Alejandro Rentería

Diseño de portada:

Arturo Delgado

Impreso por:

Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.

Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos

03800 México, D. F.

Julio de 2011

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

Contenido

Introducción	VII
Capítulo 1. Principios generales de farmacología	1
Capítulo 2. Farmacocinética	17
Capítulo 3. Farmacodinamia (receptores)	37
Capítulo 4. Bioquímica de la depresión	45
Capítulo 5. Farmacoterapia por diagnóstico	73
Capítulo 6. Trastornos afectivos o del estado de ánimo	131
Capítulo 7. Los antidepresivos	163
Capítulo 8. Estabilizadores del afecto	269
Apéndice 1. Complicaciones mentales de diversos fármacos y otros compuestos	311
Apéndice 2. Efecto de los fármacos sobre la terapia electroconvulsiva	315
Apéndice 3. Toxicología	319
Referencias	325
Índice alfabético	333

Introducción

La complejidad del uso de antidepresivos, los excelentes resultados obtenidos en el tratamiento de este trastorno y de otras patologías, la seguridad en casos de sobredosis de los nuevos antidepresivos, la gran cantidad de pacientes que padecen este trastorno y la frecuencia con que visitan a los médicos no psiquiatras, por quienes son diagnosticados y tratados con frecuencia equivocadamente, obligaron al autor a realizar la presente obra, con el fin de clarificar el uso de este extenso grupo de medicamentos y facilitar con conocimientos actualizados la prescripción de estos fármacos, que cada vez son más utilizados en todo el mundo.

Por otro lado, algunos profesionistas que no están muy enterados de la farmacología repiten equívocos que se mencionan en los medios masivos de comunicación, como el hecho de que estas sustancias provocan farmacodependencia, tienen muchos efectos colaterales y no se puede vivir sin ellas, entre otros errores, lo cual desconcierta a la población necesitada de tratamientos verdaderamente útiles. Hay que tomar en cuenta que la depresión es una de las enfermedades que más incapacidad causan, a pesar de su aparente benignidad y del error de pensar que “echándole ganas” o encontrando problemas psicológicos ocultos se puede eliminar.

También es cierto que se ha exagerado la capacidad antidepresiva de estos fármacos, ya que en muchos casos, por más que se administren, no se logra controlar el trastorno; sin embargo, por el momento constituyen el tratamiento más barato, seguro y con los mejores resultados, en especial cuando se trata de una depresión grave o psicótica.

Según los diversos estudios, únicamente 10% de los pacientes que padecen depresión son tratados con procedimientos terapéuticos que han mostrado efectividad bajo un diseño científico apropiado; al resto (90%) se les aplican desde vitaminas y analgésicos hasta tratamientos mágicos y psicoterapias prolongadas e inútiles; no obstante, no hay que olvidar que las psicoterapias modernas, como la cognitivo-conductual e interpersonal, sí han demostrado capacidad terapéutica en este trastorno.

Este libro pretende ser sólo una guía para que el clínico, con base en su propia experiencia, pueda seleccionar las sustancias y las dosis que considere más útiles, y no siga de manera dogmática los resultados transcritos.

Aquí es necesario subrayar que una persona deprimida está teniendo una pérdida económica cada día que padece el trastorno, ya que no tiene la misma capacidad física ni mental para resolver los problemas; algunos dejan de trabajar durante periodos prolongados y otros pierden oportunidades laborales significativas, además de que se presenta deterioro familiar y de pareja, que a menudo resulta en graves conflictos, incluso en el divorcio, entre muchas otras alteraciones que se agregan a la condición del deprimido.

Por lo tanto, la utilidad del tratamiento antidepresivo puede definirse por el beneficio que produce, más los peligros de no tratar la enfermedad, menos la suma de los efectos adversos o colaterales de la terapia, menos el gasto económico del tratamiento y los trastornos que se provoquen por no haberlo recibido.

Principios generales de farmacología

INTRODUCCIÓN

En este libro se describen los antidepresivos; sin embargo, es obvio que para lograr un adecuado tratamiento no basta con el conocimiento de la parte farmacológica, ya que es preciso saber la contraparte, es decir, los tipos de depresión o entidades nosológicas sobre las cuales ejercen su efecto, o sea, las enfermedades que pueden beneficiarse con estas sustancias. Si no se articula convenientemente una parte con la otra, los resultados no sólo serán negativos, sino que podrán ser catastróficos.

Si bien es cierto que se han utilizado innecesariamente los fármacos, como sucede con cualquier otra terapia, no hay que olvidar que son la mejor alternativa para el tratamiento de muchas enfermedades y que el paciente tiene el derecho a la mejor terapéutica. La prescripción de fármacos se justifica cuando mejoran la calidad de vida del paciente, lo cual no significa necesariamente que se eliminará por completo la patología o todos los síntomas.

Es útil subrayar que la farmacología no se contrapone con otras terapias, salvo sus excepciones, y que los medicamentos son parte del manejo integral del paciente, por lo que el psiquiatra no debe conformarse con sólo prescribirlos correctamente.

Otro factor que debe estar siempre en mente del terapeuta es el hecho de que entre 30 y 80% de los pacientes no toman su medicación como se prescribe; además, 40% de los médicos que los recetan lo hacen en dosis insuficientes, dentro del concepto llamado “farmacofobia”, que obedece en gran parte a la falta de co-

nocimiento del profesionalista sobre las sustancias, con el agravante adicional de que existen pocas publicaciones sobre la dosificación en países como México. Esta causa constituye un factor importante que deberá considerarse cuando no se obtengan los resultados esperados. De modo que de un buen diagnóstico dependerá el resultado terapéutico, así como la prescripción exacta del medicamento.

Un fármaco es tan efectivo como la capacidad del médico para prescribirlo. Un ejemplo que a menudo se esgrime es que los fármacos son herramientas y, como tales, dependen de la habilidad del sujeto y del conocimiento de ellas. Un cincel y un martillo son también herramientas, pero el resultado es distinto si las maneja Miguel Ángel o si lo hace otra persona; pueden ser las mismas herramientas, pero la obra terminada será distinta; lo mismo ocurre con los medicamentos.

Muchos colegas se sienten poco profesionales si no prescriben un fármaco a todo paciente que los consulta. Por otro lado, la población exige del profesionalista una sustancia, pero hay que entender que en ocasiones no es necesario, por lo que sería menos profesional recetar sustancias y provocar con ellas una iatrogenia. Por eso, no dar un medicamento puede ser tan grave como darlo innecesariamente.

Siempre que aparece un fármaco en el mercado se afirma que tiene capacidades terapéuticas muy superiores y menores efectos colaterales a los ya conocidos, o bien que actúa en menor tiempo que los demás, pero la experiencia nos hace cautos respecto a estos nuevos medicamentos. Es posible que tengan muchas cualidades, pero en la mayoría de los casos vale la pena mantener una buena distancia crítica.

Con frecuencia resulta útil conocer varios nombres comerciales de un mismo compuesto, ya que en la práctica se observa que un paciente rechaza algún medicamento porque le produce algunos efectos colaterales y que la misma sustancia es muy bien aceptada con otro nombre, por lo que es casi seguro que aquí se involucra el efecto placebo, además de las características propias de la elaboración del fármaco por cada laboratorio. El caso de los genéricos es otro problema, ya que en México la vigilancia sobre su calidad deja mucho que desear.

La variabilidad de la respuesta individual se da por las diferencias en la absorción, la distribución tisular, el metabolismo y la excreción; además, se debe tener en cuenta que la mayoría de los fármacos provocan fenómenos poco entendidos y que el efecto terapéutico no siempre puede correlacionarse con los niveles plasmáticos, de tal forma que resulta más fidedigna la respuesta farmacodinámica que otros parámetros. Sin duda alguna, la respuesta clínica es la mejor valoración del efecto terapéutico; sin embargo, la mera exploración clínica no permite asegurar todas las modificaciones que el medicamento produce, por lo que en ocasiones se requiere una batería de pruebas bioquímicas y fisiológicas, cuyo fin es justipreciar los efectos terapéuticos y minimizar los colaterales.

Muchos estudios señalan también que el médico que prescribe olvida con frecuencia que estas sustancias modifican muchos procesos en el organismo, de ma-

nera que algunos colegas piensan que la administración de un tranquilizante o un analgésico no requiere precaución alguna, ya que no modifica ni la biometría hemática ni las pruebas de funcionamiento hepático; no obstante, todo esto puede producir alteraciones que, aunque no son impresionantes, limitan una amplia gama de actividades del paciente, alterando así la capacidad terapéutica y al mismo tiempo su recuperación.

El estudio de la farmacología involucra las propiedades fisicoquímicas de las sustancias, los efectos bioquímicos, fisiológicos y clínicos, y los mecanismos de acción, absorción, distribución, biotransformación y excreción. Está claro que, a pesar del avance en todas estas áreas, la correlación de la estructura química con la actividad clínica todavía presenta para el terapeuta mucha confusión; no obstante, la estructura química está relacionada íntimamente con la actividad farmacológica, pero por el momento se desconoce en una buena parte de los casos. Con respecto a este punto es importante mencionar un hecho frecuente, que consiste en que muchos especialistas se sienten poco profesionales si no entienden los cambios corporales que ejercen las sustancias que aplican, por lo que cada uno de ellos pretende explicar el efecto que se logra en la transmisión sináptica y las alteraciones que supuestamente son la causa del trastorno; se cree que es mucho más profesional asegurar una etiología y el mecanismo de acción de las sustancias —las cuales se desconocen hasta el momento— que la evaluación pura de las manifestaciones clínicas.

Aunque en este libro se mencionan muchos de los aspectos farmacológicos generales, el enfoque es predominantemente clínico y con este fin se han considerado los demás.

DEFINICIONES IMPORTANTES

Bioequivalencia dinámica o terapéutica. Similitud de efectos entre dos medicamentos de diferente estructura química. Por ejemplo, todos los antidepresivos son bioequivalentes, ya que tienen un efecto terapéutico similar en casi todas las depresiones. No obstante, la bioequivalencia dinámica puede referirse a un parámetro fisiológico —como el EEG—, a la ocupación de receptores y al incremento o disminución de neurotransmisores o de segundos mensajeros. El caso de las equivalencias terapéuticas merece cierta consideración, pues existen tablas donde se describen los miligramos de un fármaco paradigma y la equivalencia en los otros; sin embargo, un buen grupo de pacientes responde con un fármaco, pero no con el otro, a pesar de que se incremente la dosis muy por arriba de lo estimado, por lo que es importante que se considere que estas equivalencias son relativas más que absolutas.

Bioequivalencia química. Se refiere a los equivalentes farmacológicos que contienen la misma presentación de la sustancia. Por ejemplo, se ha visto que una tableta del fármaco producido por un laboratorio no es bioequivalente en concentración y eficacia al mismo fármaco hecho en otro laboratorio; esto quiere decir que cuando se cambia de un nombre comercial a otro no existe necesariamente el mismo efecto, por ello es sorprendente que una persona reaccione de manera distinta, lo cual parece algo absurdo para el médico, puesto que parte del hecho de que es la misma sustancia; sin embargo, los tipos de cristales que se forman, el tamaño de las partículas, las sustancias que se agregan para formar la tableta y otras características del que la produce alteran la absorción, la distribución y otros fenómenos farmacodinámicos, lo que es importante tomar en cuenta cuando se realiza un cambio de presentación o de marca.

Biotransformación. Consiste en las modificaciones que sufre un medicamento dentro del organismo.

Cronofarmacología. Es el efecto de un medicamento en relación con los ritmos biológicos.

Dosis de carga o de ataque. Se refiere a dosis elevadas al inicio de un tratamiento, con el objeto de lograr niveles plasmáticos altos lo más pronto posible, para controlar el cuadro o apresurar la recuperación.

Esquema de tratamiento o posología. Se refiere a la manera más útil y adecuada, desde el punto de vista clínico y farmacológico, para administrar los fármacos, lo que implica fundamentalmente considerar horarios, dosis, vida media, elevación plasmática mayor, efectos colaterales e idiosincrasia.

Farmacocinética. Paso de un fármaco en el cuerpo, desde que se administra hasta que se excreta. Incluye porcentaje de absorción, biodisponibilidad, niveles plasmáticos, pico de elevación y vida media de distribución y de eliminación, fenómenos que se describen con mayor extensión en el siguiente capítulo.

Farmacodinamia. Se refiere al impacto que los fármacos tienen en los seres humanos, como los efectos bioquímicos, fisiológicos y clínicos, y su mecanismo de acción conocido o probable.

Farmacogenética. Es el conjunto de características heredadas en la respuesta a los medicamentos.

Medicación por razones necesarias (PRN). Se refiere al uso a discreción de una sustancia por terceros o por el mismo paciente frente a eventos que al médico le es imposible controlar; por ejemplo, un sujeto que puede dormir bien con media pastilla de un somnífero, pero que en ocasiones requiere una tableta completa.

Niveles plasmáticos. Se refiere a la cantidad del fármaco madre y sus metabolitos activos que se encuentran en la sangre, ya sea unido a las proteínas o en forma libre.

Polifarmacia. Es el uso injustificado de dos o más medicamentos.

Recomendaciones generales para el buen uso de los fármacos y sus asociaciones

Para administrar un fármaco en forma racional es indispensable seguir algunos criterios, con el fin de evitar los errores más frecuentes que se derivan de las prácticas prescriptivas cuestionables y de alto riesgo, que incluyen:

- Sobremedicación o dosis injustificadamente elevadas.
- Carencia de días libres en la medicación crónica, salvo sus excepciones.
- Excesiva medicación “por razones necesarias”(PRN). Por ejemplo (137:123),* se ha publicado que 70% de los medicamentos PRN no se suministran con un criterio farmacológico adecuado, sino que responden a mecanismos rituales en la relación médico-paciente. Por esta razón el terapeuta deberá estar alerta ante un inadecuado uso de las sustancias, en especial si existe proclividad a la farmacodependencia con medicamentos que tengan este perfil —como las benzodiazepinas— o que muestren un elevado grado de simbolización.
- Poco conocimiento sobre los efectos colaterales.
- Uso inapropiado de los fármacos de elección por fármacos experimentales.
- Uso excesivo de analgésicos, hipnóticos, ansiolíticos y vitaminas.
- Poca revisión periódica y analítica de la medicación del paciente.
- Dosis múltiples al día (tres o cuatro veces), salvo sus excepciones.
- No considerar los niveles plasmáticos más altos como factor importante en la producción de efectos colaterales.
- Cambio prematuro de un fármaco por otro.
- Polifarmacia. Esto es particularmente frecuente cuando varios especialistas están medicando a un paciente y cada uno de ellos desconoce las implicaciones y las interacciones de las sustancias que prescriben los otros. Pueden verse en la literatura mundial casos de complicaciones graves, incluida la muerte, cuando se utilizan diversos medicamentos para múltiples trastornos, lo cual es más común en los ancianos. Un ejemplo claro es el caso de una paciente que presentó un paro cardíaco por el uso de amitriptilina, perfenazina, fenobarbital, alcaloides de la belladona, simeticona, furosemida y cimetidina; a pesar de recibir dosis terapéuticas de amitriptilina, esta paciente tenía niveles plasmáticos tóxicos. Esto sucede con frecuencia al administrar tantos medicamentos como los que recibió la paciente, de tal manera que es difícil predecir en este caso la farmacocinética y la farmacodinamia, que desencadenaron trastornos importantes.
- Uso inapropiado de las combinaciones.
- Escasa evaluación antes de la prescripción.

* Los dos números entre paréntesis indican los números de volumen y de página del *American Journal of Psychiatry*.

- Mal diagnóstico. Para conocer las entidades nosológicas sobre las que se aplicarán los fármacos es necesario entender la enfermedad, y para llevar a cabo una terapia racional es necesario establecer, en primer lugar, un buen diagnóstico, aun cuando en algunas ocasiones es muy difícil tener la absoluta seguridad de ello, sobre todo en los pacientes de primer ingreso o visita.
- Fármacos a discreción, como somníferos o calmantes. Con frecuencia puede verse que el cardiólogo, el ginecólogo y el psiquiatra prescriben cada uno un tranquilizante.
- Dosis subterapéutica de fármacos que requieren niveles precisos para actuar.
- A pesar de las limitaciones de muchos fármacos, a menudo se recetan sin indicaciones precisas, sin un adecuado seguimiento y sin definir los síntomas que se desea modificar.
- Se prescriben con frecuencia fármacos sedantes por la mañana y estimulantes por la noche, provocando trastornos del sueño y del estado de alerta correspondientes.
- Valorar si los efectos colaterales o el síndrome de abstinencia provocan manifestaciones mentales o en otras áreas del funcionamiento corporal antes de administrar otro medicamento o elevar la dosis del primero. Se debe tener en mente que una gran cantidad de fármacos provocan síndrome de abstinencia sin que sean por fuerza adictivos; tal es el caso de los anticonvulsivos, los antidepresivos tricíclicos, los neurolépticos, los anticolinérgicos, los bloqueadores beta y los corticosteroides, entre otros.
- Aplicación de un fármaco basado en una teoría bioquímica de la enfermedad y con la fantasía de que la sustancia corrige el trastorno mediante ese mecanismo.
- La duración del tratamiento depende del diagnóstico y del estado del paciente, sea crónico o agudo. Para tal efecto conviene revisar cada cuadro clínico en particular, además de la reacción específica de cada paciente.
- Desmesurado uso de analgésicos para trastornos psicósomáticos. En las naciones desarrolladas se utilizan sobre todo las benzodiazepinas o los antidepresivos, que en general son menos nocivos y más efectivos; por ello se hace un llamado a los colegas a entender que muchas de las molestias de los pacientes son manifestaciones mentales y que los analgésicos no corrigen el trastorno, por lo que su ayuda es muy limitada.
- Si se administró un medicamento y no se obtuvo el resultado deseado, es importante revisar si el paciente fue bien diagnosticado, si efectivamente tomó los medicamentos, si las dosis fueron terapéuticas y si se llevó a cabo el tiempo de tratamiento necesario (se puede ver cada fármaco en particular). Si estas condiciones son correctas, se aconseja cambiar de grupo químico. No obstante, se deberá evitar el constante cambio de medicamentos en forma prematura e innecesaria.

PRECAUCIONES

En farmacología implican las consideraciones que deben tomarse frente a determinadas patologías, condiciones fisiológicas o edad del paciente. Muchos fármacos pueden ocasionar teratogénesis durante el embarazo, ya que la placenta no tiene la capacidad de actuar como una barrera útil contra la mayoría, sino que prácticamente todas las sustancias que ingiera la madre llegan al producto, de manera que no es prudente administrarlos durante los tres primeros meses de gestación; sólo en caso de absoluta necesidad se emplearán los que hasta el momento se conocen como menos teratogénicos. En las pacientes de alto riesgo, como las diabéticas, que tomen antiepilépticos o antipsicóticos atípicos se recomienda la administración de 4 mg/día de folatos, para evitar las alteraciones del tubo neural (Koren y col., 2002). Pero los fármacos que la madre toma no sólo se transmitirán cuando el niño esté en su vientre, sino que continuarán a través de la leche materna y provocarán algunas alteraciones en el lactante; aunque las cantidades sean mínimas y sus efectos no puedan valorarse inmediatamente, se aconseja que las madres que tomen fármacos que se excreten en proporción significativa por esta vía no amamenten a sus hijos. Casi cualquier medicamento puede producir una alteración hepática cuando el paciente es hipersensible a la sustancia, de manera que cuando se presenten signos, síntomas o resultados de laboratorio, en los que se demuestre insuficiencia hepática, se aconseja retirar inmediatamente la medicación.

En lo que respecta a la dosificación, es necesario individualizar la cantidad con base en los esquemas que se proponen para cada sustancia. En muchos casos se recomienda utilizar un criterio empírico, haciendo un balance entre los efectos terapéuticos y los colaterales, de manera que es indispensable conocer las características de cada grupo y de cada fármaco en particular. Hay que tomar en cuenta la vida media de las sustancias, ya que pueden presentarse signos de acumulación, en particular cuando el tratamiento es crónico. Pueden existir componentes raciales tanto para los efectos farmacológicos cuantitativos como para los cualitativos (etnofarmacología); por ejemplo, parece que los africanos y los asiáticos necesitan dosis menores de los medicamentos que afectan el sistema nervioso que los demás grupos étnicos. Nunca está por demás insistir en que los medicamentos no se deben dejar al alcance de los niños o personas incapacitadas. En México todavía no existen los envases a prueba de niños, por lo que se debe prevenir doblemente al paciente, para que no los deje en cualquier sitio.

EFFECTOS COLATERALES

Se refieren a las manifestaciones indeseables que pueden presentarse con el uso de los fármacos. En muchas ocasiones es más importante conocer los efectos co-

laterales que los efectos terapéuticos de muchos medicamentos. Aquí también cabe señalar que los efectos colaterales son tan graves como la incapacidad del médico para reconocerlos.

Otro aspecto que no debe perderse de vista es que todos los fármacos producen efectos colaterales y es notorio que en los niños y los ancianos existe dificultad para verbalizar estas reacciones, de manera que se tiene que valorar con mucho cuidado cuando la prescripción se realice durante estas edades o condiciones especiales, como el retardo mental.

No hay que olvidar que los medicamentos presentan efectos colaterales en el momento en que surgen los efectos terapéuticos, ya que son molestias con las cuales hay que contar; por ello, estas sustancias no deben prescribirse con criterios terapéuticos rígidos, poco individualizados y sin una valoración final de las áreas que afectan, puesto que alteran considerablemente el funcionamiento general del paciente (Papakostas, 2008).

Es importante señalar que cuando se menciona el sistema COSTART de efectos colaterales se hace alusión a un tipo de evaluación de los efectos emergentes de los fármacos que recientemente salieron al mercado, de manera que si un paciente tuvo un infarto durante el tratamiento con dicho fármaco, tiene que aparecer, aunque no sea causado por éste. Con esta información sería inapropiado concluir que la sustancia provoca infartos; no obstante, son fenómenos que deberán valorarse durante el tratamiento.

Los efectos colaterales pueden dividirse en cuatro tipos:

1. **Típicos:** los que se presentan con elevada frecuencia cuando se administra una sustancia o un grupo de sustancias, como la irritación gástrica cuando se administra Aspirina®.
2. **Paradójicos:** los que muestran un efecto opuesto al típico de la sustancia, como la agitación psicomotora cuando se prescribe un calmante.
3. **Pendulares o de sobrecarga:** los que sobrepasan el efecto terapéutico, por ejemplo, cuando se provoca somnolencia diurna con un somnífero.
4. **Excepcionales, idiosincráticos o atípicos:** los que aparentemente no tienen nada que ver con el efecto terapéutico de la sustancia y se presentan con muy poca frecuencia; como la agranulocitosis por dipirona o una reacción alérgica.

Efectos colaterales sobre las funciones mentales

Algunos psicofármacos y otros medicamentos no clasificados como tales producen trastornos en el funcionamiento mental, ocasionando alteraciones significativas en su funcionamiento; en algunos casos se conoce el mecanismo de acción,

principalmente en las modificaciones que ejercen sobre los neurotransmisores, pero en otros casos no.

Entre las alteraciones más frecuentes sobre el funcionamiento mental se encuentra una importante disminución en las capacidades para el manejo de instrumentos que requieren precisión, por lo que se debe advertir a los pacientes que no conduzcan automóviles o trabajen con cualquier tipo de maquinaria, para evitar poner en peligro su integridad física o la de los demás, en especial durante los primeros días de tratamiento.

No obstante, los cambios en el estado de alerta y la concentración mental son parte de una amplia gama de modificaciones que los antidepresivos ejercen sobre la mente, por lo que también hay que esperar hipomanía, depresión, ansiedad extrema, somnolencia, letargo, apatía y taquipsiquia, entre otros.

Es muy importante explicarle al paciente los múltiples efectos colaterales de los antidepresivos, en especial a los que asisten a consulta externa, con el fin de evitar que suspendan el tratamiento o se alarmen por las molestias inesperadas que les producen; asimismo, es conveniente explicar los peligros que acarrea la combinación con otras sustancias, particularmente el alcohol, cuyas interacciones trastornan considerablemente la reacción esperada. La explicación debe ser individualizada para cada paciente, dependiendo de su condición mental; en ocasiones es imposible informarle al sujeto cuando está en un estado confusional, muy deprimido o sus ideas delirantes lo mantienen fuera de la capacidad para reaccionar con juicio, por lo que en estos casos es recomendable comunicárselo a sus allegados.

El médico debe tener un profundo conocimiento de los efectos colaterales y terapéuticos de cada medicamento, con el fin de mantener al paciente en un estado óptimo que le permita desenvolverse de la mejor manera posible en su hogar, su vida sexual, su trabajo y su tiempo libre. Con frecuencia pasan inadvertidos para el médico muchos efectos colaterales, porque se consideran “mínimos”, como la sedación, el aumento de peso, las pesadillas, la dificultad de concentración para trabajos intelectuales, la sequedad de boca, el temblor de extremidades, el lenguaje “arrastrado”, la visión borrosa, la acatisia, la rigidez muscular y la falta de deseo sexual; sin embargo, la familia y sus compañeros saben que algo anormal está pasando.

La actitud que algunos pacientes guardan hacia los fármacos es un aspecto que debe manejarse con mucha sutileza, ya que los efectos colaterales pueden interpretarse como empeoramiento de la patología. Un grupo de pacientes minimiza los efectos colaterales de los medicamentos, ya que considera que el dominio sobre sí mismo es muy importante para su curación; en estos casos es importante indicar los riesgos que involucran algunos fármacos. Otros pacientes perciben los efectos colaterales como parte de las manifestaciones del efecto terapéutico, así que, cuando proporcionamos un fármaco que no provoca ninguna sensación ex-

traña, el paciente cree que es una sustancia que no tiene efecto, de manera que muchos prefieren sentir las molestias, porque es la manera de percatarse de que el fármaco está actuando.

Características de los efectos colaterales según los receptores

Los efectos colaterales son muy amplios e incluyen los que se relacionan con los cambios provocados en las funciones de algunos neurotransmisores; a pesar de su especificidad, los nuevos medicamentos también afectan otros receptores, provocando los efectos colaterales correspondientes.

Un factor que jamás debe descuidarse al valorar los efectos colaterales relacionados con la capacidad para modificar los receptores de los neurotransmisores es el hecho de que algunos fármacos tienen metabolitos activos o inactivos, que también ejercen cambios en una amplia variedad de receptores (cuadros 1-1 y 1-2).

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS SEGÚN SUS CAPACIDADES TERAPÉUTICAS

Para una aproximación rápida a las capacidades terapéuticas de cada compuesto, respecto a cada patología, se realizó una clasificación que puede ser útil para el clínico, ya que a menudo los efectos terapéuticos de las sustancias son muy variados y complejos.

Esta separación resulta muy importante, puesto que algunos médicos creen que todos los trastornos van a responder favorablemente a los fármacos y que sólo es cuestión de una adecuada combinación o dosis, las cuales son condiciones que no están exentas de riesgos y iatrogenia, por más empeño que se ponga.

Medicación primaria

Consiste en los medicamentos que eliminan o disminuyen todos los síntomas básicos de una patología específica o parte de ellos.

1. **Medicamento de elección:** es el más confiable y efectivo para cierta patología; también se le conoce como fármaco de primera línea (*hard indication*). Esto no quiere decir que es efectivo para todos los pacientes; no obstante, es el que se recomienda utilizar de principio, ya que es el mejor estudiado. Es el fármaco que ha demostrado con varias pruebas bien diseñadas y elaboradas por distintos autores que es la sustancia más útil, en comparación con el resto, para los síntomas básicos del trastorno en cuestión.

Cuadro 1-1. Efectos colaterales según la actividad del fármaco sobre cada receptor

Anticolinérgicos muscarínicos

- Visión borrosa
- Estreñimiento
- Sequedad de boca (xerostomía) y de otras mucosas
- Hiposudoración
- Retardo de la eyaculación o eyaculación retrógrada
- Estado confusional
- Exacerbación del asma por disminución de las secreciones bronquiales y otras alteraciones relacionadas con la expectoración
- Hipertermia (porque impide la sudoración)
- Trastornos de memoria y concentración
- Exacerbación del glaucoma de ángulo cerrado
- Fotofobia por midriasis
- Taquicardia sinusal
- Retención urinaria
- Mejoría de los síntomas extrapiramidales

Colinomiméticos (se presentan sobre todo como rebote al suspender los anticolinérgicos o al administrar algunos antidecimentales)

- Broncorrea
- Rinorrea
- Náusea
- Vómito
- Diarrea
- Cefalea
- Inquietud
- Hipersudoración

Antidopaminérgicos D2

- Disfunción endocrina
- Hiperprolactinemia
- Disfunciones menstruales
- Alteraciones en el apetito sexual
- Capacidad antipsicótica
- Empeora los síntomas negativos de la esquizofrenia

Trastornos en los movimientos

- Acatisia
- Acinesia
- Distonía aguda de torsión
- Parkinsonismo
- Discinesia tardía
- Distonía tardía

Dopaminomiméticos

- Euforia
 - Hipomanía
 - Manía
 - Hiporexia
 - Incremento del apetito sexual
 - Riesgo de farmacodependencia
-

Cuadro 1–1. Efectos colaterales según la actividad del fármaco sobre cada receptor (continuación)

Exacerbación o producción de manifestaciones psicóticas

Tics y manierismos

Adrenérgicos

Incremento o disminución de las hormonas de la hipófisis

Estimulación de la respiración

Incremento del estado de alerta y de vigilia

Incremento de la actividad psicomotora

Reducción del apetito

Ansiedad

Insomnio

Descongestión de las vías respiratorias

Midriasis

Hipertensión arterial

Taquicardia

Temblor

Sudoración

Bloqueo de la capacidad antihipertensiva de la guanetidina

Según su actividad, facilitan o inhiben la liberación de otros neurotransmisores, como la noradrenalina y la acetilcolina

Incremento del efecto de las aminas simpaticomiméticas

Disfunción eyaculatoria y eréctil

Mejoría de la memoria relacionada con eventos de amenaza

Antiadrenérgicos α_1

Somnolencia

Mareo

Hipotensión postural

Taquicardia refleja

Potenciación de otros antihipertensivos

Incremento de peso

Adrenérgicos α_2

Hipotensión arterial

Disminución de la respuesta simpática desde el sistema nervioso central

Tranquilizante

Posible mejoría de los procesos cognitivos y de atención

Posible efecto antidepresivo

Posible antiagresivo en autismo

Posible efecto antipsicótico secundario a la disminución de DA

Útil contra la polidipsia psicógena

Antiadrenérgicos α_2

Priapismo

Bloqueo del efecto antihipertensor de la clonidina y la α -metildopa

Antihistamínicos (H1)

Hipotensión arterial

Sedación

Incremento de peso

Serotoninérgicos

Trastornos del apetito, anorexia

Cuadro 1-1. Efectos colaterales según la actividad del fármaco sobre cada receptor (continuación)

Náusea y vómito
 Diarrea
 Astenia
 Insomnio
 Reducción de peso
 Trastornos en el interés y la función sexual
 Extrapiramidalismo
 Incremento o disminución de la agresividad
 Aumento o reducción de la ansiedad
 Provoca psicosis cuando los niveles son muy elevados
 Síndrome serotoninéico
 Interacciones de riesgo con los IMAO, la fenfluramina y el L-triptófano y otras sustancias que incrementen la serotonina

Antiserotoninérgicos

Orexia
 Incremento de peso

Efecto sobre varios neurotransmisores

Agranulocitosis y otras discrasias sanguíneas
 Reacciones alérgicas
 Anorexia
 Alteraciones en la conducción cardíaca
 Náusea y vómito
 Crisis convulsivas

Nota: es importante considerar que muchas de las manifestaciones clínicas de los receptores se llevan a cabo como fenómeno de rebote o abstinencia; por ejemplo, al suspender un anticolinérgico aparecen náusea, vómito, diarrea, broncorrea, sialorrea, cefalea, inquietud e hipersudoración, entre otras manifestaciones.

- Medicamento de efectividad regular para los síntomas básicos: siempre es secundario al primero, aunque en algunos pacientes puede tener mejores efectos terapéuticos que el de primera línea. También se le llama fármaco de segunda línea (*soft indication*) o de alternativa farmacológica en patologías resistentes al tratamiento común o por sus efectos colaterales; sin embargo, se podría ayudar mucho a un limitado grupo de pacientes al utilizar este fármaco como prueba, ya que ha demostrado efectividad en un grupo menor de pacientes.

Cuadro 1-2. Frecuencia de presentación de los efectos colaterales

Comunes: tienen una frecuencia mayor de 15%
 Frecuentes: van de 14 a 1%
 Infrecuentes: van de 1 a 0.1% (1/1 000)
 Raros: van de 0.1 a 0.01% (1/10 000)
 Excepcionales: son de menos de 0.01% (1/10 000)

3. Medicamento de baja efectividad para la mayoría de los pacientes, aunque en algunos (los menos) puede ser muy efectivo o ayudar al menos parcialmente; se usa porque los demás medicamentos no ayudaron en los síntomas básicos, o sea, el paciente es resistente a ellos. También se llama fármaco de tercera línea.
4. Medicamento experimental: es el que en algunas publicaciones tiene proposiciones terapéuticas interesantes y se recomienda su uso por algunas conclusiones teóricas y porque se sospecha la causa de su efecto terapéutico, aunque a la fecha los resultados sobre la población clínica amplia no son concluyentes. También se recomienda después de un hallazgo casual donde ayudó a un paciente, aunque todavía no existen estudios bien diseñados y con una población extensa; no obstante se justifica su prescripción, por la ineficacia de los demás fármacos o por los importantes efectos colaterales de ellos. Existen algunas patologías donde la mayoría de los tratamientos medicamentosos son experimentales, porque todavía no se conoce un fármaco verdaderamente útil para controlar los síntomas. Como los reportes aún son preliminares, el tratamiento puede involucrar ciertos riesgos, por lo que se requiere una estrecha vigilancia y precauciones especiales —sobre todo con los efectos colaterales—, así como no prolongar su prescripción por mucho tiempo sin estar seguros de su efectividad.

Medicamentos asociados con los de primera, segunda y tercera líneas

Incrementan el efecto terapéutico (*augmentation*). También se les llama coadyuvantes o de apoyo, por lo que no tienen capacidad o tienen un efecto mínimo para modificar los síntomas básicos cuando se administran solos. No se refieren síntomas accesorios, sino que se pretende modificar los síntomas centrales.

1. No sirven necesariamente para esa patología, pero al combinarse con la medicación principal suman o potencian el efecto terapéutico sobre los síntomas básicos del trastorno.
2. Fármacos cuya capacidad terapéutica para un trastorno es escasa, pero que asociados con la medicación principal suman o potencian el efecto terapéutico.

Medicamentos de apoyo para síntomas asociados

También constituyen la llamada medicación secundaria. En este caso se incluyen las sustancias que no eliminan o reducen los síntomas característicos de un tras-

torno, sino que sirven de apoyo a la medicación principal, es decir, su utilidad se restringe a los síntomas accesorios o menores, como es el caso del insomnio o la ansiedad frente a una intervención quirúrgica. Este caso es diferente al tratamiento por síndrome, ya que el tratamiento parcial sólo mejorará uno o algunos componentes del cuadro.

Facilitadores

Medicamentos que no eliminan ningún síntoma, pero sirven para que otra terapia pueda llevarse a cabo, es decir, facilitan otra terapia. Esta capacidad farmacoterapéutica está sujeta a muchas controversias y todavía no se han valorado adecuadamente las condiciones facilitadoras. Por otro lado, esta situación no es fácil de demostrar, ya que el fármaco aparentemente no quita ni disminuye síntoma alguno o apenas lo hace, aunque sí facilita el acceso a otras terapias. Desde otro punto de vista, estos fármacos se han considerado como placebos activos, aunque su estudio comparativo bien diseñado indica un efecto superior al del placebo.

Tratamiento básico o primordial

Se refiere al momento en que la farmacoterapia demuestra ser el tratamiento que más ayuda a la patología en cuestión, por encima del resto de las intervenciones, aun cuando los beneficios sean limitados. Esto no significa que deban eliminarse los tratamientos restantes, sino que sin el tratamiento primordial el resto de las terapias se encuentran en entredicho, de manera que su administración es imprescindible, por lo que no sería ético omitirla del esquema terapéutico, aunque sea como prueba.

Prueba terapéutica

Se refiere al hecho de valorar escrupulosamente los efectos terapéuticos de un fármaco, para estar seguros de su utilidad. A menudo se requiere el uso de placebo para distinguir con precisión la utilidad de la sustancia activa. A pesar de que la literatura señale que un fármaco determinado es muy útil para una enfermedad específica, en ocasiones existen dudas sobre el beneficio para un paciente en concreto, por lo que necesita una valoración que sea lo más objetiva posible.

Corrector

Se refiere a un fármaco que disminuye o elimina los efectos colaterales de otro; esto quiere decir que jamás se tiene que prescribir solo en esa patología, ya que puede incluso exacerbar el trastorno básico, como ocurre con la aplicación de un

antiácido cuando se toma Aspirina®. También puede usarse un corrector como preventivo y no sólo para el manejo de los efectos colaterales que ya están presentes.

Prueba diagnóstica

Ocurre cuando se administra una sustancia de reconocida efectividad para un trastorno específico en un paciente con duda diagnóstica. Se supone que cuando responde apropiadamente la inclinación diagnóstica ocurre hacia el trastorno que mejoró.

Utilidad de los psicofármacos

1. Son sintomáticos o paliativos cuando su capacidad se restringe a disminuir o quitar los síntomas sin modificar la causa que los provoca.
2. Son profilácticos cuando evitan las recaídas o la presencia de otra patología.
3. Son curativos cuando eliminan la causa que provoca la enfermedad.
4. En el tratamiento accesorio o prescindible la prescripción es opcional, ya que el beneficio —en caso de obtenerlo— es mínimo, de manera que su aplicación requiere una justificación clara; de otra manera es mejor omitirlo.
5. En este caso, el trastorno responde muy poco al fármaco o cambia apenas los síntomas básicos, de manera que el uso de fármacos no es indispensable, aunque podría colaborar en el tratamiento integral de un enfermo.

Otras consideraciones importantes para valorar la efectividad del tratamiento farmacológico

1. La efectividad en la entidad nosológica, contemplando otros tratamientos. Indica que en algunos tipos de patología se recomienda, además de los fármacos, la aplicación de otro tratamiento que ayude a restablecer al paciente.
2. Evaluar el riesgo al aplicar otros compuestos o tratamientos para una enfermedad específica.
3. Los efectos colaterales deben ser mínimos, sobre todo en los tratamientos crónicos.
4. La seguridad, en especial con sobredosis y durante el tratamiento prolongado.
5. El precio para los pacientes de México, pues la mayoría de los nuevos fármacos están fuera de su alcance económico.

Farmacocinética

Se define como el paso de un fármaco por el organismo, desde su absorción hasta su transformación y eliminación.

A continuación se exponen los momentos más significativos de la farmacocinética, añadiendo algunos ejemplos como paradigma, en el entendido de que para explicar el fenómeno de un fármaco en especial se deberá buscar en el apartado correspondiente.

ABSORCIÓN

La absorción incluye tanto la velocidad como la proporción o medida con que un fármaco se asimila en el organismo, abandonando el sitio de administración. Cuando los fármacos se ingieren con algunos alimentos, éstos pueden influir en su absorción; sin embargo, se deberá tomar en cuenta que durante las comidas el flujo sanguíneo portal se incrementa, provocando una mayor absorción de casi todas las sustancias, además de que inmediatamente después de las comidas una buena parte del fármaco escapa a la biotransformación presistémica, ya que el hígado está muy ocupado con tanto sustrato.

Entre los factores principales que modifican la absorción se encuentran la afinidad del fármaco por las proteínas plasmáticas y los componentes tisulares, el flujo sanguíneo regional, la presencia de barreras especiales —como la del sistema nervioso central—, los factores fisiológicos —como ritmos biológicos, pH

y glucemia—, los factores patológicos —como inflamación o edema, diarrea y fiebre— y los factores farmacológicos, es decir, las interacción con otras sustancias.

Algunos de los fenómenos mejor conocidos que afectan la absorción oral de los psicofármacos son los siguientes:

1. El alcohol acelera la absorción de las benzodiazepinas, llegando hasta 100% a los 15 min; esto puede provocar una grave intoxicación con amnesia.
2. Cuando un fármaco está en mayor concentración en el estómago se presenta una mayor absorción por ósmosis; esto es de particular riesgo en las sobredosis, en especial de alcohol y otros tranquilizantes.
3. Los antiácidos, la fenilbutazona y los anticolinérgicos muscarínicos disminuyen la absorción de las fenotiazinas, los antidepresivos tricíclicos y otros compuestos.

BIODISPONIBILIDAD

Después de la absorción, que para este ejemplo se está utilizando como paradigma la vía oral, ya que es la forma más común de la aplicación de los antidepresivos, el fármaco pasa de la luz del tubo digestivo a la circulación porta, la cual lo conduce hacia el hígado (circulación enterohepática), donde una buena parte de la sustancia se transformará en metabolitos activos e inactivos, fenómeno conocido como biotransformación, descrito más adelante. Después de pasar este primer tránsito hepático, el fármaco se distribuye en la circulación sistémica, lo cual se llama biodisponibilidad o bioaccesibilidad sanguínea y se mide como el porcentaje de un fármaco que llega a la circulación sistémica. Cuando la administración es intravenosa el porcentaje es de 100. En el caso de la vía oral depende de la absorción, así como del primer tránsito hepático. Ya en la sangre, se dispone de un amplio grupo de medicamentos para un gran número de órganos y aparatos; sin embargo, no son aprovechables por otros, como es el caso del sistema nervioso central, ya que la barrera hematoencefálica lo impide, de modo que para ser bioaprovechables o bioutilizables tienen que llegar al espacio interneuronal o a los astrocitos y de esta manera tener acceso a las neuronas, que es el sitio donde se ejerce su actividad farmacológica.

DISTRIBUCIÓN

Una vez localizado el fármaco en la circulación sistémica, se distribuirá en toda la economía, dependiendo —como se sabe— de libertad para moverse. Una de las estructuras más importantes es el cerebro; este órgano está protegido por la

Llamada barrera hematoencefálica, conformada sobre todo por las uniones cerradas del endotelio vascular encefálico, donde para ingresar cualquier sustancia tiene que existir en muchos de los casos un receptor específico, pues a diferencia de la mayoría de los órganos, los vasos sanguíneos tienen ventanas (fenestras), lo cual permite el paso libre de una gran cantidad de compuestos hacia los diferentes órganos.

La distribución se refiere entonces a la forma en que un fármaco se reparte en el organismo. Uno de los elementos más significativos es el volumen de distribución (Vd), el cual es un parámetro teórico que considera que la concentración de medicamento en sangre es homogénea a la del resto de los tejidos, de modo que si el Vd excede el volumen plasmático (5 L en un adulto) se considera que la distribución se localiza fuera de la circulación sistémica (PGR, 1996).

RESERVORIOS Y COMPARTIMIENTOS

Se refiere a los tejidos que van a retener o almacenar el fármaco. Por ejemplo, en el tejido graso se almacenan fármacos liposolubles y en una persona obesa puede ser un elemento importante de reserva; a esto se le llama la capacidad del reservorio. Otros tejidos, como el músculo, el hueso, la piel y la sangre —este último elemento es muy importante, por lo que en seguida se describe—, pueden tener una participación significativa en el almacén de estas sustancias, dependiendo del sitio y del número de receptores donde se une el fármaco, de la afinidad por el receptor, de la constante de disociación de la sustancia y de la competitividad por estos sitios de almacén.

Como se sabe, la sangre no sólo es un vehículo, sino también es un reservorio de sustancias; de allí la importancia de valorar la cantidad de medicamentos que se localizan en el plasma.

Los niveles plasmáticos se refieren a la cantidad de fármaco que se localiza en la sangre y por lo general se valora en miligramos (mg) o microgramos (μg) sobre mililitro (mL).

Todos los fenómenos en farmacología son muy dinámicos y cambiantes, de modo que uno de los valores más significativos de los niveles plasmáticos es el tiempo para lograr la concentración plasmática más elevada del fármaco después de una administración oral (t_{max}); otro es la magnitud del pico de concentración plasmática (C_{max}), el cual se asocia a menudo con efectos colaterales.

La unión a proteínas plasmáticas se refiere a la proporción del fármaco que se encuentra en la sangre, el cual está unido a las proteínas; otro factor de importancia, y que también es un reservorio, es la unión a otros tejidos de la economía, lo cual significa en ambos casos que el medicamento no puede actuar en el sistema

nervioso central, ya que únicamente la fracción libre es la que puede cruzar la barrera hematoencefálica y alcanzar los receptores del cerebro.

Algunos fármacos, como la warfarina, la fenitoína y la teofilina, tienen un margen terapéutico muy estrecho y pueden involucrar interacciones con muchos fármacos al ser desplazadas de su unión con las proteínas plasmáticas. En este caso hay que tomar en cuenta la afinidad con la que un fármaco se une al receptor de los componentes plasmáticos, de manera que cuanto más afinidad tenga por el sitio respecto a la otra sustancia, mayor desplazamiento sufrirá el compuesto menos afín, lo cual significa que una proporción mayor de este fármaco se encuentra libre y ejerciendo su efecto farmacológico. El fármaco se desplaza cuando los sitios son poco específicos. Es así como se presenta una competencia por los sitios de unión, por ejemplo, las sulfonamidas desplazan a la bilirrubina no conjugada de su sitio de unión con la albúmina.

Un aspecto muy importante en la farmacodinamia de cualquier medicamento es la linealidad del fármaco en la sangre, que consiste en cuán rápido se obtienen niveles estables del compuesto en la sangre y cuán constantes se mantienen con la administración de las dosis subsiguientes. Los factores más importantes involucrados incluyen:

- Vida media del fármaco madre, ya que, si la administración es más frecuente que su vida media, existe la tendencia hacia la acumulación, pero si la vida media es de menor duración que los tiempos de administración existen momentos donde no hay niveles apropiados para que el órgano tome el fármaco de la sangre.
- Vida media de los metabolitos activos. En este caso se tiene que contemplar que cuando un medicamento produce varios metabolitos activos la linealidad del fármaco madre en sangre sigue una gráfica específica y los metabolitos otra, de manera que la estabilización de uno implica la desestabilización del otro.
- El fármaco puede provocar autoinducción o autoinhibición de manera significativa, lo cual conlleva a un decremento o incremento de los niveles plasmáticos y de la vida media de la sustancia conforme se cronifica el tratamiento.

VIDA MEDIA

Otro elemento indispensable que permite conocer el efecto del fármaco en el organismo es su vida media ($t_{1/2}$), es decir, el tiempo que dura una sustancia en la sangre hasta que se reduce a 50%. Es importante cuando el fármaco tiene una vida

media muy corta, pues requiere aplicación varias veces al día para mantener un nivel plasmático estable, mientras que cuando tiene una vida media larga se necesitan varias semanas para estabilizar los niveles del fármaco en sangre, además de que tiende a acumularse. Mucho se ha argumentado sobre el hecho de que el mejor fármaco es el que tiene una vida media de 24 h y no tiene metabolitos activos; sin embargo, desde el punto de vista clínico, no existe una diferencia significativa con otros compuestos de larga duración. Esto quiere decir que también se desconoce la manera en que el fármaco lleva a cabo el efecto terapéutico en muchos de los casos, pues no se sabe si lo hace mediante el mecanismo de “pega y huye”, es decir, que ciertos niveles plasmáticos de corta duración son suficientes para proporcionar un buen efecto terapéutico o se requiere un nivel estable en el plasma para lograr su cometido.

BIOTRANSFORMACIÓN

Se refiere a los cambios que sufre el fármaco dentro del organismo, o sea, cómo se transforma la sustancia por el paso del cuerpo, mediante los diferentes sistemas enzimáticos y de conjugación; esto es, lo que el cuerpo hace con las sustancias.

La biotransformación se lleva a cabo principalmente en el hígado, el riñón, el tracto gastrointestinal, la piel, los pulmones y el cerebro. Los organelos implicados son el retículo endoplásmico, el citosol, las mitocondrias y las membranas nucleares y celulares.

Para facilitar su estudio, la biotransformación se divide en dos fases: la fase I comprende los cambios enzimáticos y la fase II abarca los procesos de conjugación.

Fase I

Comprende las familias enzimáticas del citocromo P-450, implicadas sobre todo en la oxidorreducción, así como diversas enzimas con capacidades principalmente hidrolíticas, como esterasas, amidasas, hidrolasa epóxido-microsomal, proteasas y peptidasas.

Fase II

Se refiere a la conjugación biosintética, fundamentalmente por la glucuronidación (unión covalente entre el fármaco y el ácido glucurónico), localizada en la fracción microsomal hepática y extrahepática; a la sulfatación (unión con el sulfato) que se lleva a cabo en el citosol y a la acetilación (citosol), así como su unión