

ELEMENTOS DE FARMACOLOGÍA

INTRODUCCIÓN A LA FARMACOLOGÍA

EDGARDO RAFAEL MALASPINA GUERRA

2020

Portada: Biblioteca del autor.



**Dedicatoria: A mi colega, doctor Manuel Antonio Batres y a su esposa Katia.
Con alto aprecio.**

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.

CAPÍTULO 1

HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA UNIVERSAL.

Los diferentes pueblos y el conocimiento de los medicamentos. Hipócrates. Dioscórides. Galeno. Avicena. Paracelso. **La farmacología a través de las diferentes épocas históricas.**

CAPÍTULO 2

HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA EN VENEZUELA

Periodo precolombino. Periodo de la Conquista. **Periodo Colonial.** Fármacos durante la Guerra de Independencia. **Simón Bolívar y los remedios.** Medicamentos que recibió Simón Bolívar durante su última enfermedad. **Estudios de Farmacia.** Aportes.

CAPÍTULO 3

GENERALIDADES

Definición de Farmacología. Campos de la Farmacología. **Actuación de los medicamentos.** Acción de los medicamentos. **Efectos secundarios.** Administración de medicamentos. **La inyectora.** Intercambio de fluidos y medicamentos.

CAPÍTULO 4

LA RECETA O RÉCIPE

Definición. Historia. **Partes de una receta.** Medicamentos en la receta. **Posología o dosis.** Formas farmacéuticas. **Cómo escribir un récipe.** Abreviaturas importantes. **Vencimiento de medicamentos.**

CAPÍTULO 5

FARMACOCINÉTICA

Definición. Nemotecnia: LADME. **Membrana celular.** Transporte de los fármacos.

CAPÍTULO 6

FARMACODINAMIA

Definición. Receptor. **Efectos de las drogas.** Criterios CIOSM. **Interacciones medicamentosas.** Cualidades de los medicamentos de acuerdo a la interacción con el receptor.

CAPÍTULO 7

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Definición. Neurotransmisor. Sinapsis. **Neurotransmisores del sistema nervioso simpático.** Catecolaminas. Monoaminoxidasa (MAO). Neurotransmisor del sistema nervioso parasimpático. **Receptores adrenérgicos y colinérgicos.** Resumen.

CAPÍTULO 8

FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS

Definición. Simpaticomiméticos de acción directa: Adrenalina. Noradrenalina. Dopamina. Dobutamina. **Simpaticomiméticos de acción indirecta:** Efedrina. antidepressivos tricíclicos. **Efectos farmacológicos de los simpaticomiméticos.** **Algunos simpaticomiméticos de amplio uso clínico:** Fenilefrina. Etilefrina. Oximetazolina .Nafazolina.

CAPÍTULO 9

FÁRMACOS SIMPATICOLÍTICOS

Definición. Antagonistas de los receptores alfa 1: Tamsulosina. Terazosina. **Antagonistas de los receptores beta o betabloqueadores:** Propranolol Atenolol. Carvedilol. Timolol. Metoprolol.

CAPÍTULO 10

FÁRMACOS PARASIMPATICOMIMÉTICOS

Definición. Receptores estimulados por la acetilcolina: Muscarínicos. Nicotínicos. **Drogas colinérgicas según su mecanismo de acción:** De acción directa e indirecta.

CAPÍTULO 11

FÁRMACOS PARASIMPATICOLÍTICOS

Definición. Clasificación: Naturales (Atropina). Sintéticos (Hioscina)

Farmacodinamia. Algunos medicamentos. **Más sobre la Atropina:** Historia, derivados, aspectos literarios.

CAPÍTULO 12

FÁRMACOS ANTINICOTÍNICOS

Definición. Clasificación :Agente bloqueador ganglionar. Drogas bloqueantes neuromusculares .Toxinas botulínicas .La vareniclina.

CAPÍTULO 13

ANTIHIPERTENSIVOS. ESBOZO GENERAL.

Definición. Clasificación de los fármacos antihipertensivos. Combinaciones de fármacos antihipertensivos.

CAPÍTULO 14

ANTIHIPERTENSIVOS BETABLOQUEADORES

Características generales de los betabloqueadores. Betabloqueadores y diabetes. **Betabloqueadores no selectivos:** Propranolol .Carvedilol. **Betabloqueadores selectivos:** Atenolol. Metoprolol .Bisoprolol. Nebivolol.

CAPÍTULO 15

ANTIHIPERTENSIVOS ADRENÉRGICOS CENTRALES

Representantes: Clonidina. Metildopa. Metabolismo. Efectos farmacológicos. Efectos adversos. Uso en embarazo y lactancia.

CAPÍTULO 16

ANTIHIPERTENSIVOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Historia. Mecanismo de acción. Clasificación. Algunos representantes: **Diltiazem. Nifedipina. Amlodipino. Nimodipina.**

CAPÍTULO 17

ANTIHIPERTENSIVOS RELACIONADOS CON LA ANGIOTENSINA

Importancia. Historia. Tipos de angiotensina. Sistema renina-angiotensina.

CAPÍTULO 18

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA (IECA).

Clasificación. Usos clínicos. **Mecanismo de acción.** Acción molecular. **Los IECA son profármacos.** Efectos secundarios. **Interacciones con otras sustancias.** Captopril.

CAPITULO 19

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II

(ARA-II)

Efectos. Representantes. **Losartán potásico:** Usos clínicos. **Farmacodinamia.** Farmacocinética. **Efectos adversos.**

CAPITULO 20

LA CURIOSA RELACIÓN ENTRE LAS SERPIENTES Y LOS MEDICAMENTOS PARA BAJAR LA TENSIÓN ARTERIAL

CAPÍTULO 21

DIURÉTICOS

Repaso. Los riñones. Historia. **Clasificación:** Inhibidores de la anhidrasa carbónica. Diuréticos tiazídicos. Diuréticos del asa. Diuréticos ahorradores de potasio. Diuréticos osmóticos.

CAPÍTULO 22

LA APARENTEMENTE EXTRAÑA PERO MUY CIERTA RELACIÓN ENTRE LA MENSTRUACIÓN Y ALGUNOS DIURÉTICOS.

CAPÍTULO 23

GLUCÓSIDOS CARDÍACOS

Definición. Historia. **Farmacodinamia.** Signos de toxicidad. **Digoxina.** Una curiosidad histórica. **Uso criminal.**

CAPÍTULO 24

NITROVASODILATADORES

Definición. Farmacodinamia. **Tipos de nitratos orgánicos.** Nitroglicerina. **Nitratos para uso clínico.** Resumen.

CAPÍTULO 25

ÓXIDO NÍTRICO

Nociones generales. Historia. **Síntesis.** **Acción en los vasos sanguíneos.** Acción en la erección.

CAPÍTULO 26

SUSTANCIAS EXPLOSIVAS QUE TAMBIÉN SON MEDICAMENTOS.

CAPÍTULO 27

MEDICAMENTOS USADOS EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Definición de insuficiencia cardíaca (IC). Tipos de insuficiencia cardíaca. **Clasificación según la New York Heart Association (NYHA).** Criterios de Framingham para el diagnóstico de la IC. **Tratamiento de la IC.**

CAPÍTULO 28

HIPOLIPEMIANTES

Definición. Colesterol. **Clasificación de las grasas.** Lipoproteínas. **Transporte de los lípidos.** Clasificación de las lipoproteínas. **Dislipidemia.** Estatinas. **Fibratos.** Biorritmos y hora de tomar los hipolipemiantes.

CAPÍTULO 29

MEDICAMENTOS USADOS ANGINA DE PECHO

Definición histórica. **Epidemiología.** **Causas.** **Factores de riesgo.** **Cuadro clínico.** **Tratamiento.**

CAPÍTULO 30

ANTIBIOTICOS

Definición. Historia. **Aspectos generales.** Clasificación de los antibióticos según el lugar de sus acción.

CAPÍTULO 31

FARMACIA Y LITERATURA. LOS PARAÍDOS ARTIFICIALES DE CHARLES BAUDELAIRE

(El hombre ha querido crear el paraíso por medio de la farmacia y de las bebidas fermentadas.)

BIBLIOGRAFÍA

HOJA CURRICULAR DEL AUTOR

INTRODUCCIÓN

Los griegos utilizaban “Pharmaca” o “pharmakon (droga) desde los tiempos más incipientes del desarrollo de su arte médica. La farmacología se entiende como la ciencia que estudia el mecanismo de acción de los medicamentos y sus posibles efectos adversos.

Nuestra Farmacología la estudiamos a la manera clásica: teórica en la clases magistrales y práctica en los laboratorios. Nos enseñaban que las recetas deben escribirse en latín, la lengua universal de la Medicina, por eso cursamos obligatoriamente, durante un año, ese idioma; además, nos explicaban que todos los pueblos del mundo han aportado su granito de arena para el desarrollo de a la ciencia que nos ocupa. Todo ha cambiado; sin embargo, los botalones o principios de la Farmacología siguen siendo los mismos expresados a través de dos máximas que nos guían en la aplicación de remedios en busca de restablecer la salud perdida:

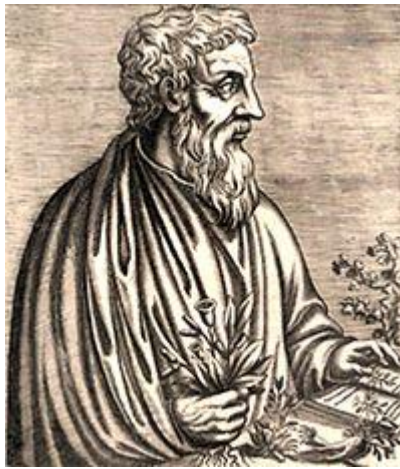
“Todas las sustancias son venenos, no existe ninguna que no lo sea. La dosis diferencia un veneno de un remedio”. (Paracelso).

“Que tu alimento sea tu medicina y tu medicina sea tu alimento” (Hipócrates).

Este manual constituye una introducción a la Farmacología para los estudiantes de Medicina, y se inicia con las generalidades de la disciplina, sus historia, el récipe, la farmacocinética, la farmacodinamia; para luego abordar los temas referentes a los fármacos relacionados con el sistema nervioso y el sistema cardiovascular. En capítulo aparte se da inicio al estudio de los antibióticos. Finaliza este ensayo con la reseña de una obra perteneciente al mundo de la literatura: “Los paraísos artificiales” de Charles Baudelaire quien afirmaba que “El hombre ha querido crear el paraíso por medio de la farmacia y de las bebidas fermentadas”.

CAPÍTULO 1

HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA UNIVERSAL.



[1]Pedanio Dioscórides

Los diferentes pueblos y el conocimiento de los medicamentos. Hipócrates. Dioscórides. Galeno. Avicena. Paracelso. . La farmacología a través de las diferentes épocas históricas

“Que el alimento sea tu medicina, y que tu medicina sea tu alimento”.

(Hipócrates)

La terrofagia ampliamente practicada por nuestros indígenas y por niños con parasitosis es un acto meramente instintivo. El uso del caolín o arcilla blanca en la farmacología moderna (kaopecón, kaopectate) es parte de la misma opera. Los elefantes, cerdos y muchos otros animales recurren al barro (barroterapia) para proteger su piel. Ese el principio del uso masivo de cremas en dermatología y proviene de la medicina instintiva, la cual acompaña al hombre desde sus propios orígenes.

El investigador y escritor colombiano Humberto Amaya Luzardo vivió más de treinta años en la selva amazónica donde realizó importantes observaciones sobre la medicina instintiva practicada por los indígenas. En su libro “Bajo el techo de paja” escribió sobre el tratamiento contra las mordeduras de serpiente: “Uno aprende mirando a los bichos. Si usted se pone a mirar a los micos y ve cuando una culebra muerde a un mico, entonces de la ramita que el coja y se eche , échese usted también de la misma. Si no le gusta mirar a los micos...agárrese a mirar a las culebras y de la pajita que ella coma, coja y coma usted también que esa es la que sirve.” Es decir, el uso de medicamentos nos viene desde la propia prehistoria, porque el hombre primitivo en medio de una naturaleza inhóspita y mágica recurrió a las hierbas para restablecer su salud, y para eso copio a los animales. Así, por ejemplo, Aristóteles supuso un antídoto contenido en el orégano porque notó que las tortugas lo comían cuando devoraban culebras venenosas.

Un estudio de la investigadora española Elisa Guerra-Doce revela que la utilización de drogas (como alcohol, amapola u hongos alucinógenos) era habitual en el mundo prehistórico. Según explica el artículo publicado por la revista Journal of Archaeological Method and Theory, el consumo de drogas en los pueblos prehistóricos era regulado de manera estricta ya que participaba del régimen de

creencias y rituales, por lo que era habitual en ceremonias tales como entierros, pero no llegaba a convertirse en una adicción individual. Era, en definitiva, un elemento de la vida comunitaria que permitía a los pobladores ponerse en contacto con su espiritualidad, en sintonía con las creencias populares respecto de lo que está más allá de la percepción. La investigación estriba en el descubrimiento de fósiles de hojas, frutos o semillas de plantas psicoactivas, residuos de bebidas alcohólicas y representaciones artísticas de la época, en las que se puede observar el cambio de ánimo generado por los efectos de bebidas. Se encontraron restos de adormidera en los dientes de un adulto del Neolítico en España, semillas de cannabis carbonizadas en Rumania, restos de cerveza de cebada y representaciones del uso ritual de hongos alucinógenos, en los Alpes italianos. Para la investigadora, el hecho de que la mayor parte de esta evidencia se haya encontrado entre miembros de la élite social de la época, demuestra que el consumo de drogas estaba regulado, y nada tenía que ver con el hedonismo y el placer privado, ya que involucraban la posibilidad de transportarse a otro mundo, el mundo espiritual, por lo que su uso implicaba la manipulación, delicada, de un valor sagrado.

Tres mil años antes de Cristo ya se conocían el ruibarbo, el opio y la efedrina. **En Mesopotamia** preparaban medicamentos desde hace cuatro mil años. Eso se debe al hecho de haber dividido la medicina en tres ramas: del cuchillo, de los exorcismos y de los remedios. Utilizaban belladona contra los espasmos o excrementos humanos como curativos, opio, arsénico, vísceras de animales, sauce, aceite de pino, orégano, sal y cerveza. Los sumerios llevaron a cabo las primeras operaciones farmacéuticas (deseccación, pulverización, molienda, prensado, filtración, decantación, etc.) y propusieron formas farmacéuticas como pomadas, lociones, cataplasmas, enemas, infusiones, vinos, emplastos, píldoras, jarabes y polvos. Las plantas medicinales se recolectaban de acuerdo a las fases lunares, lo que podemos interpretar como una incipiente noción de la biorritmología. En la Epopeya de Gilgamesh el héroe busca la vida eterna y trata de luchar contra la muerte con la

ayuda de una hierba que lo transformará de viejo en joven. En Mesopotamia apareció el récipe con sus respectivos sellos.

En Egipto el Papiro Ebers, describe la sintomatología y la prescripción para una enfermedad, así como los principios activos de plantas, animales y minerales, los alimentos que los contienen (leche, vino, miel...) y la formulación y preparación de medicamentos. Además, establecían unas pautas de administración de los medicamentos, a saber, de uso interno (tisanas, decocciones, maceraciones, píldoras...) y de uso externo (cataplasmas, ungüentos, emplastos, colirios, pomadas, inhalaciones...). Las enfermedades más comunes eran las oft micas, parasitarias y enfermedades de bajo vientre que se trataban con supositorios, enemas o laxantes. Los procedimientos torácicos se trataban con inhalaciones y las enfermedades de la piel con ungüentos. Como herramientas de trabajo usaban molinos de mano, morteros, tamices fabricados con papiro, balanzas, y para la conservación: recipientes de barro, vidrio, alabastro y serpentina, así como cajas de madera. Los antiguos egipcios vieron como el ibis cuando tenía mucha sed bebía agua colocándola con su pico en el recto. Eso les pareció observar. Por esa vía el líquido vital llega más rápido al torrente sanguíneo: la idea para la invención del supositorio estaba clara; y los egipcios lo inventaron hace cinco mil años sin tener nociones fisiológicas. A la hora de bajarle la fiebre a un niño el supositorio le gana al jarabe. Emplearon aceite de ricino, opio, genciana, trementina, mandrágora, cobre, sal, antimonio y grasa de animales. El antimonio el polvo lo llamaban Al-kohl, nombre que Paracelso dio al vino por considerarlo espíritu divino. Partiendo de su teoría del origen de las enfermedades como consecuencia de los obstáculos de los canales recurrían a los purgantes y a los vomitivos. Horus (hijo de Isis, diosa de la salud) era el dios de los oculistas y en él tiene su origen el signo del récipe (Rp). El ojo derecho de Horus simboliza al sol y el izquierdo a la luna, el cual fue lastimado en la pelea que sostuvo con Osiris. El ojo de Horus lastimado explica las fases lunares y se convirtió en un amuleto contra las enfermedades. En la Edad Media el ojo de Horus se convirtió en el número 4 (signo de Júpiter). Más tarde el

4 se transformó en la letra R, inicial de récipe (toma, en latín). **En China** conocían más de once mil sustancias, dos mil remedios y dieciséis mil fórmulas. Los medicamentos minerales más conocidos fueron: mercurio, nitro, alumbre y el azufre. Usaron infusiones, píldoras y cataplasmas. Emplearon polvos fosilizados cuernos de rinoceronte. Utilizaron el sauce para combatir el dolor. Hasta nuestros días han llegado la efedra (efedrina), el gin seng (raíz en forma humana) y el ginkgo biloba. Emplearon la organoterapia:  rganos de animales para tratar enfermedades del mismo en el hombre. Usaron la leche materna en la oftalmia del recién nacido, el mercurio contra la sífilis y el aceite de Chaulmoogra en la lepra. **En la India** el uso de las plantas tenía gran importancia en el tratamiento de las enfermedades. El médico le enseñaba a al alumno su selección y recolección. Una de esas plantas forma parte del arsenal terapéutico actual: la Rauwolf a Serpentina. El arbusto crece en el sur de Asia, especialmente en la India. El botánico alemán Leonhard Rauwolf la describió en el siglo XVI. La Rauwolf a tiene propiedades sedativas, antihipertensivas y antiarrítmicas. De ella se preparan los medicamentos reserpina, raused n, tensespina y otros. **En el pueblo hebreo** utilizaban como medicamento la mandrágora, bálsamos, aceites, gomas, esencias, frutos y narcóticos. **En Persia** los médicos eran divididos en prácticos, los de la palabra sagrada, los del cuchillo y los que usaban la hierba. Los sacerdotes enseñaban la medicina y uno de sus elementos de trabajo era la hierba haoma, con la cual se alcanzaba el estado espiritual máximo. Algunos autores dicen que la hierba haoma es la efedra. Arbusto del cual se extrae la efedrina que estimula el sistema nervioso central. Emplearon como medicamentos, además de la hierba haoma, la leche, la grasa, huevos de animales, orina de vaca y purgantes para purificar el cuerpo.

En Grecia se utilizaba Pharmaca o medicamento, sustancias venenosas y filtros mágicos en forma de polvo, raíces, empastes y brebajes. **Hipócrates** usó como medicamentos asfalto, alumbre, azufre, arsénico, plomo, agua de mar, sal marina, agua caliente, mandrágora, opio, belladona, perejil, beleño, laurel, loto, incienso, apio, aceite, lino, cebolla, harina de trigo, vinagre, vino, leche de vaca, leche de

cabra, hidromiel, frío, calor y aceite de cedro, hiel de buey, grasa de cochino y de pato, mirra, higos secos, corteza de granada. Uno de los médicos más destacados de Alejandría, **Herófilo**, dijo que “los medicamentos son un beneficio divino”.

En Roma Pedanio Dioscórides, médico de origen griego, desarrolló la farmacología. Viajó con las guerras y recogió hierbas. Escribió una obra sobre plantas medicinales, considerada la primera en su género. Citó más de 600 productos provenientes del reino animal. En Roma usaban como medicamentos coles, repollos, sal y laurel. **Galeno**, el médico más importante de la Antigüedad después de Hipócrates, es a quien se le atribuye la llamada preparación galénica. Recolectaba el mismo las plantas para hacer sus preparaciones. “...Le había administrado a mi paciente un remedio febrífugo y le había aplicado una lavativa para disipar la obstrucción intestinal y posibilitar, además, la expulsión regular de todos los humores perjudiciales. Después había ordenado que preparasen en vino con mucha agua y miel, y se lo había hecho tomar al enfermo a pequeños intervalos...”(De la novela sobre Galeno “El médico del emperador” de Tessa Korber).

En la Edad Media aparecen los gremios, los cuales agrupan a sus miembros por los instrumentos y materiales que usan: los cirujanos con los barberos y los médicos con los boticarios y los artistas (por los polvos que usaban, unos para curar y otros para los maquillajes). **En Bizancio** ya existían farmacias. Es en 1221 cuando se tiene constancia de la primera farmacia de Europa, creada por los frailes dominicos en el convento de Santa María Novella en Florencia (Italia). Estos frailes cultivaban hierbas y plantas y elaboraban medicinas y ungüentos para la enfermería del convento, pero no venderían al público hasta cuatro siglos después, cuando en 1658 tras el éxito de elaboraciones como Agua della Regina, Olio da bagno ó Aqua di lavanda, deciden abrir el establecimiento que de hecho hoy día permanece en el mismo lugar y abierto, aunque tras 1866 propiedad del estado. Pero realmente el primer establecimiento abierto al público se sitúa en Tallin (Estonia), que desde el momento que se crea el laboratorio, se decide poner a disposición del público los

medicamentos elaborados, esto es en 1422, que ya llevaban dos siglos funcionando los frailes de Florencia, pero aún no habían abierto al público. En el año 1240, **Federico II Hohenstaufen** emperador del Sacro Imperio Romano Germánico promulgó un Edicto (Edicto de Salerno) por el cual se decreta la separación entre los oficios de médico y farmacéutico, y también se publica el "Medici Speciali" (Venecia, 1252), primer estatuto dedicado a regular el mercado farmacéutico. **En la medicina árabe** se emplearon como medicamentos ámbar gris, alcanfor, mirra, clavos de especie, jarabes y elixires. Fue en 754 en Bagdad donde los árabes establecen las primeras farmacias, siendo reguladas por los abasidas en el siglo IX. Se considera a **Avicena** como el padre de la farmacología, y es quien consolida la separación de la farmacia y la medicina en el medio oriente, siendo los árabes los encargados de esta separación. Además, Avicena describió varias formas farmacéuticas para administrar los medicamentos: papelillos, tabletas, jarabes, polvo, ungüentos, baños aromáticos, aceites, tinturas, gotas medicinales y laxantes. **En el Renacimiento** (1453-1600) se inicia la ciencia moderna con la recuperación del mundo clásico. Además, Vesalio, Paré y Paracelso hacen nuevas aportaciones a la anatomía humana, la cirugía y la química, respectivamente. Se inventan nuevas formas farmacéuticas como extractos sólidos o tinturas líquidas, evolucionan las farmacias y los boticarios y se descubren nuevos fármacos. **Paracelso** introdujo el uso del mercurio para el tratamiento de la sífilis bajo el siguiente razonamiento: la enfermedad proviene de la diosa Venus por cuanto es producto del contacto sexual. Pero es un amor que las prostitutas venden, entonces es necesario tomar en cuenta al Mercurio, el dios del comercio. Algunos consideran a Paracelso el padre de la farmacología por el uso innovador de muchos medicamentos. Se publica

El "Recetario Florentino" (Florencia, 1498), considerado la primera farmacopea del mundo. En España la primera fue la "Concordia Apothecariorum Barchinonensium", publicada por el Colegio de Boticarios de Barcelona en 1511. **En el Barroco** (1600-1740) nace la ciencia moderna, gracias a las aportaciones de Bacon, Descartes y Galileo Galilei. En medicina destaca el nacimiento de la

filosofía moderna y en terapéutica el auge de la iatroquímica (utilización de la química para hacer medicamentos). Aparecen diversas farmacopeas y la farmacia deja de ser un arte. Durante la **Ilustración** (1740-1800) se produce en Francia el movimiento llamado enciclopedismo, que preconizaba la divulgación del saber al pueblo y que todos lo aprendieran. Se dan además los primeros pasos de la revolución industrial y se inicia la medicina preventiva por introducción de la vacuna. En el **Romanticismo** (1800-1848) Pasteur da un nuevo concepto de enfermedad: la microbiología médica. Se desarrolla la higiene pública y medicina social. Nace así la farmacología experimental y la química moderna que desarrolla el estudio de los gases y la Química Orgánica. En el **Positivismo** (1848 y 1914) se continúa desarrollando la medicina experimental, se identifican agentes patógenos causantes de enfermedades y su erradicación mediante vacunas. En terapéutica se desarrolla la quimioterapia sintética. Aparecen los inyectables, A. Wood inventa la aguja hipodérmica; Parvas la jeringa; Limousin las ampollas de vidrio, cachets, bolsas de oxígeno y goteros; y Denouel los extractos fluidos, tabletas y cápsulas. John Newport Langley desarrolla trabajos sobre la relación del Sistema Nervioso y los fármacos: Inicio de la farmacodinámica. En la **Edad Contemporánea** (1914-actualidad) se crea una nueva disciplina: terapéutica experimental. Se desarrollan además los fármacos, como principal recurso médico. Y llega el auge de la bioquímica y la biología molecular con la revolución tecnológica aplicada a la medicina y el desarrollo de la industria farmacéutica.

La **medicina indígena americana** tiene algunos datos importantes. **Entre los incas** el tratamiento de la enfermedad contemplaba el uso de sustancias provenientes de todos los reinos: carne de vicuña en las infecciones, sangre de cordero para los nervios, sangre de vicuña para la enfermedad de las montañas, vísceras de conejillo de indias contra el reumatismo, grasa de avestruz contra los tumores, pimienta en las enfermedades de los pies y para limpiar los dientes, granadilla en las diarreas, sulfato cúprico como cicatrizante, azufre con grasa de animales contra la sarna, arcilla en la disentería, sulfuro de arsénico contra la leishmaniosis, resina de

bálsamo del Perú en las enfermedades de la piel, etc. Mención aparte merece un singular aporte de la medicina inca a la farmacología universal: el uso de la **coca** como anestésico y de la **quina** contra el paludismo. La quina (yara – chuccho) la empleaban contra varios tipos de fiebre. Era difundida por los jesuitas por lo que la llamaron “polvo de los jesuitas”. En la **medicina azteca** se emplearon los baños de vapor para tratar ciertas enfermedades. Ese lugar era denominado termoazcalli y funcionaba con piedras calientes rociadas con sales de mercurio y sulfuro. La piroterapia se empleaba en la sífilis y enfermedades reumáticas. La **antibioticoterapia**: Los médicos aztecas conocieron de las propiedades curativas de ciertos hongos como por ejemplo el que se produce en una tortilla de maíz como manchas al ser sometidas a la humedad. Esas tortillas eran aplicadas para curar afecciones locales. El herbolario azteca es uno de los primeros en el mundo. En los jardines imperiales se cultivaban plantas medicinales las cuales eran clasificadas y estudiadas. Su redacción se hacía considerando las fases lunares. Los dibujantes detallaban sus características para su identificación en otros lugares. Los tratamientos de las enfermedades se hacían con oraciones y drogas provenientes de los reinos vegetales, animales y minerales. Utilizaban cocimientos y maceraciones, cataplasmas, píldoras, polvos, pomadas y tés. Recomendaban para las curaciones purgantes, vomitivos, narcóticos, abortivos y ungüentos. Empleaban carne de víbora, iguanas, lagartijas, agua de col, azufre, sal, tabaco, manzanilla, pimientos, hongos, jugo de tomate, atole de maíz, y otros productos médicos. **Los mayas** empleaban en el tratamiento de las enfermedades plantas como el tabaco y el maíz.

CAPÍTULO 2

HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA EN VENEZUELA



[2]Botica típica venezolana.

Periodo precolombino. Periodo de la Conquista. **Periodo Colonial.** Fármacos durante la Guerra de Independencia. **Simón Bolívar y los remedios.** Medicamentos que recibió Simón Bolívar durante su última enfermedad. **Estudios de Farmacia.** Aportes.

PERIODO PRECOLOMBINO

Los medicamentos de los indígenas venezolanos provenientes del reino vegetal, animal y mineral reforzaban su efecto a través de la magia. Utilizaban rabo de

alacrán, zábila, taparo, grama, guaco contra el veneno de serpientes, tuna, cardón, pringamoza contra los edemas, aritibare contra los dolores articulares, tacamahaca, baños de vapor, uña de danta en las enfermedades del corazón, piedra de iguana en el dolor del hígado, piedra de curvinas en males de la orina, guayacán y copaiba.

Como purgantes usaban: piñones de la tuna, ruibarbo, guanuco, aceite de higuera. Contra la buba usaban el guayaco, la zarzaparrilla, la zarzamora. El tabaco era usado como sedante y en múltiples enfermedades. Las heridas eran comprimidas con piedras, corteza de merey y puntos de fuego. El fruto del totumo era empleado en los abscesos en forma de cataplasmas. Aplicaban también para extraer el pus, espinas de cualquier material. Las diarreas eran curadas con hojas de guayabo, llantén, merey, cauñil o dividivi. En las fiebres usaban cañafístula y rosas. El algarrobo era empleado para sahumero, especialmente su resina. La erisipela era tratada con yuca amarga. La manteca de cacao se aplicaba en las quemaduras. El Palo de matías (Alauka entre los guajiros) era empleado como vermífugo, jugo de tapara Crescentia cujete) (para golpes, quina para la fiebre. Los helechos son untados contra todas las enfermedades. Plantas de sabana para las insolaciones. Los purgantes se utilizaban en la ictericia. La piedra de bezoar se recomendaba en la epilepsia. Esta enfermedad también era tratada con uña de danta. Las neuralgias las curaban con tabaco. En la cefalea se recurría a las sangrías frontales. El tabardillo (insolación) se trataba con sangrías, hidroterapia y piedra de bezoar.

PERIODO DE LA CONQUISTA (SIGLO XVI)

Los métodos curativos de este periodo histórico se corresponden con una medicina mágico- religiosa y empírica. Enrique Bernardo Núñez en su novela Cubagua habla de un adivino que :

“Improvizó una farmacia donde curaba la buba de los conquistadores con guayacán y aceite de drago...A veces llegaban a su tienda hombres devorados por el cáncer o la ceguera. Los murciélagos y las serpientes del Hupayari, las flechas envenenadas, cuando no mataban abrían la carne para una horrible agonía. Morían

rabiosos, entre convulsiones. Aplicaba a sus heridas un hierro encendido y ellos se prestan dóciles al suplicio con la esperanza de vivir, de volver a Europa. Pero si eran curados iban de nuevo en busca de oro.”

Para el tratamiento farmacológico los conquistadores recurrieron a productos provenientes del reino vegetal, usados por los indígenas. José de Oviedo y Baños así lo escribe:

“Produce esta provincia (Venezuela) singulares simples, de los que usa para su aplicación la medicina, como son la cañafístola, los tamarindos, la raíz de china, la tacamajaca, eficaz confortativo para la cabeza, el bálsamo de Carora, y el aceite que llaman de María o Cumaná, antídotos para cualquiera herida y célebres preservativos para todo pasmo”.

Juan de Castellanos (1522-1607) fue un soldado y cura español que escribió largas crónicas sobre la conquista en forma de versos. Su obra denominada “Elegia de varones ilustres de Indias” contiene información sobre la medicina de su época. Habla de médicos, enfermedades, heridas y tratamientos. El cirujano Diego de Montes es caracterizado muy bien:

Y celebre varón en medicina
que de yerbas halló grandes secretos,
con cuya propiedad a la contina
osalutíferos efectos.

Las gusaneras o miasis son descritas junto a su tratamiento con diaquilón, un ungüento, a base de óxido de plomo y aceite :

Y así los cuerpos en aquellos cuerpos,
se hinchen de gusanos sin ser muertos

salíales a todos mucho grano
con las alteraciones de un devieso,
y dentro molestísimo gusano,
áspero, peludillo y algo grueso:
da voces y gemidos el más sano
por ser aquel dolor en gran esceso,
hasta que ya cayeron en la cura,
que fue fácil y no de mucha dura

Pues de diaquilón (*)un parche hecho
sobre la hinchazón y carne flaca,
hace la fuerza del tanto provecho
que la mitiga y el gusano saca:
el duro torondón queda desecho,
la pena quita y el dolor aplaca;
y alguno me vendió por manifiesto
que falta de la sal causaba esto.

Sobre el uso del sublimado o solimán (compuesto tóxico de dos átomos de cloro
con uno de mercurio que se usaba como cosmético y como veneno) versifica:

Dijo señor García de Montalvo
polvo se solimán ser conveniente:
aqueste se probó siendo forzoso.

PERIODO COLONIAL (DESDE EL XVII HASTA 1810)

Una receta del licenciado Luis Espinoza de Trujillo en 1668 nos muestra el carácter mágico religioso de farmacia colonial en Venezuela:

Zumo de mastuerzo

Palomas abiertas por el vientre en la boca del estómago

Plantillas de piel de gato negro

Agua en taza de plata dorada con piedras bezares (piedras del estómago de algunos animales).

La primera botica de Caracas se estableció en 1649 por iniciativa del Cabildo de la ciudad. Los vecinos recogieron el dinero para la fundación del local farmacéutico que fue regentado por el boticario Marcos Portero. Como no había médicos la botica cerró pronto sus puertas. Al principio del siglo XVIII existía en Caracas una sola botica perteneciente al portugués Juan Barbosa. El 1723 el cirujano y boticario francés Pedro Bigot abrió una botica en Caracas.

El 10 de octubre de 1763 fue creada por el Dr. Lorenzo Campins y Ballester la primera Cátedra de Medicina en la Universidad Real y Pontificia de Caracas. El 14 de mayo de 1777 Carlos III creó el Protomedicato de Caracas a petición de Dr. Campins y Ballester. El protomedicato fue una institución surgida en España para reglamentar el ejercicio de la profesión médica. En 1477 se promulgó una ley, según la cual el Protomédico Real debía examinar en todo el Reino a los físicos, cirujanos, ensalmadores, boticarios, especieros y herbolarios para expedirles cartas de aprobación. Además, debía visitar las boticas y comprobar la calidad de las medicinas.

Valdés Rodríguez, el médico mejor preparado intelectualmente de la Colonia estaba residenciado en La Guaira en 1654, en 1669 vivía en Trujillo y en 1678 ejerció su profesión en Carora. Entre los bienes del Dr. Valdés Rodríguez se encontraron 17 hierros de cirugía, una sierra de cirugía y sustancias medicinales. Miguel Díaz de Perea, licenciado en Arte de Cirugía y Álgebra, llegó a Venezuela de la Isla de

Tenerife en 1688. Ejerció en Caracas y al morir en 1716 dejó , entre otras pertenencias , dos libras de canela y dos potes de plomo con tabaco en polvo. Francisco Guerra Martínez, de las Islas Canarias, llegó a Caracas procedente de la Habana. En 1695 se le reconoció su título de cirujano y algebrista. Ejercía la medicina y tenía una botica, donde una vez corrigió una fórmula al Dr. Fernando Gómez de Munar. Se le acusó de vender un medicamento diferente y fue encarcelado en 1698. También se le embargó la botica con su biblioteca. En ésta última se encontraban los siguientes libros: Tirocinio Farmacopea , Dioscórides y Modus faciendi cum ordine medicamenti. La Biblioteca de Juan Nadal, en 1658, constaba de los siguientes libros, entre otros: Farmacopea , De las sangrías y Oficina de medicamentos. En el testamento del médico canario Pedro Vital Pantoja es citado un libro: La palestra farmacéutica químico-galénica, de Félix Palacios. Lucas Rosalío Xaen tenía el libro Farmacéutica de Félix Palacios.

FÁRMACOS DURANTE LA GUERRA DE INDEPENDENCIA (1810-1821)

La asistencia médica en los campos de batalla durante la guerra de Independencia era precaria por no decir inexistente. La suposición es lógica teniendo en cuenta que hasta el comienzo de la era republicana la Escuela Médica de Caracas, fundada por Lorenzo Campins y Ballester, sólo había formado 32 doctores. No existía Erario Público, no había medicinas ni equipos sanitarios.

Durante el terremoto de 1812 en La Guaira, se conoce de la actividad humanitaria desarrollada por José María Vargas, la cual fue reconocida por la Municipalidad, resaltando su vocación humanitaria. Vargas acudió al sitio de la tragedia “desde la misma hora del desgraciado acontecimiento a sacar de entre las ruinas los heridos y moribundos, cargando muertos en compañía de sus hermanos, y día y noche socorrió con medicamentos y continúa asistiendo a cuantos heridos y contusos encontraba, salvando la vida a muchos infelices ...”.

En 1815 Mientras organizaba la Expedición de los Cayos , la cual se llevó a cabo en 1816, Bolívar escribe desde Jamaica: “Cierto que necesito soldados, muchos

soldados para llevar a buen fin la temeraria empresa, pero también es cierto que necesito médicos y practicantes que atiendan a los que enfermen o caigan heridos en la serie de combates que habrán de presentar al enemigo”.

En 1816 la situación de los patriotas desde el punto de vista de la asistencia médica en los campos de batalla era crítica. Los realistas están mejor organizados. El 3 de abril publican una resolución del Rey, según la cual se debe atender con “el mayor esmero la curación de los individuos militares”, y se sugiere tener en cuenta la diferencia de climas como factor negativo para el rendimiento de los soldados en las campañas. Se recomienda revisar la situación de los hospitales, cuántos hay y cuáles se mantienen con la Real Hacienda y con el aporte privado. Precisar el número de enfermos en cada hospital. “...Si se mantienen en salas distintas los enfermos de medicina y cirugía con la correspondiente guardia de practicantes cada noche y día”. También se habla de los medicamentos.

El 24 de julio aparece una nota en la Gaceta de Caracas sobre los productos que se exportan por el puerto de la Guaira. Se destacan los de origen vegetal usados ampliamente en la práctica médica de la época:

El guayacán (*Guajacum sanctum* L.) es empleado como estimulante, depurativo, diaforético, diurético, en resfriados, gripe asma, bronquitis, catarros crónicos, en reumatismo, gota, escrofulosis, afecciones en la piel, en la sífilis, y amenorrea.

La zarzaparrilla (*Smilax aspera*), era la opción en la artritis y enfermedades de la vías urinarias y venéreas. Y, finalmente se menciona la quina (*cinchona officinalis*), medicamento febrífugo, tónico y antiséptico. Su corteza era utilizada por nuestras culturas precolombinas antes del descubrimiento del Nuevo Mundo, y por mucho tiempo fue el principal medio para combatir el paludismo.

El 9 de septiembre de 1818 aparece un aviso en la Gaceta de Caracas sobre algunos libros en venta. Entre otros se promocionan algunos textos usados en las clases de Medicina de la Universidad Real y Pontificia de Caracas como el de Química de Lavoisier, relacionado con la farmacia.

En líneas generales en tiempos de las luchas independentista se observan las mismas características de la asistencia médico – sanitaria de todo el territorio nacional, inexistente del lado patriota en los primeros años de la Guerra: los médicos nuestros no tenían experiencia para tratar heridas por armas de fuego, no conocían el concepto de la sanidad militar ni el de la organización de hospitales de campañas y no tenían medicamento .Muy por el contrario el bando de los realistas estaba mejor organizado en ese aspecto desde un principio.

SIMÓN BOLÍVAR Y LOS REMEDIOS

Es innegable la importancia que le asignaba Simón Bolívar a la medicina de guerra. Sus decretos y disposiciones para mejorar la situación sanitaria en los campos de batalla así lo demuestran. No obstante, descuidaba su salud personal, y su relación con los médicos y la Medicina es contradictoria. Luis Perú de Lacroix relata en el Diario de Bucaramanga algunos hechos que confirman lo arriba expuesto. Una vez Bolívar estaba indispuesto con “el estómago cargado y un gran dolor de cabeza”. El Dr. Moor, su médico, le recetó un vomitivo y tártaro emético. Bolívar no cumplió estas recomendaciones, y alegó: “...no quiero drogas de botica...los médicos son como los obispos ; aquellos dan recetas, y estos siempre echan bendiciones , aunque sepan que a quienes las dan no quieren o se burlan de ellas”. Al día siguiente Bolívar se sintió bien y dijo que si se hubiese tomado lo indicado por el médico “quizá estuviera ahora con los humores revueltos y con una fuerte calentura”.

En otra oportunidad habló sobre el vino :”...es una de las producciones de la naturaleza más útiles al hombre que tomado con moderación fortifica el estómago y toda la máquina ...”Luego criticó el consumo de la mantequilla “por ser biliosa y muy dañosa...”.

Durante el paso por los Andes (1819), Bolívar fungió de médico para aliviar a sus soldados de los sufrimientos provocados por bajas temperaturas, según Víctor Manuel Ovalles. Bolívar ordenó flagelar a sus soldados con ramas de escoba. Además, hizo preparar guarapo de papelón caliente con jengibre. Ovalles dice: “El

Libertador había empleado el modo de tratamiento usado por los antiguos para despertar la sensibilidad por medio de la flagelación con ramitas. Y empleó el calor, la acción estimulante del jengibre y las calorías del papelón para hacer reaccionar aquellos organismos entumecidos por el frío”

Bolívar, luego de recomendar y dirigir esta acción curativa, sintió un fuerte dolor de cabeza. Ovalles escribe: “Mas sin pérdida de tiempo puso las testes en una totuma de aguardiente, el cual produce mucho ardor en el escroto, ocasionando una derivación eficaz”.

TRATAMIENTOS MEDICAMENTOS QUE RECIBIÒ SIMÒN BOLÌVAR DURANTE SU ÚLTIMA ENFERMEDAD

Enumerar los tratamientos y medicamentos que recibió Simón Bolívar durante su enfermedad nos da una idea general del arsenal farmacéutico de la época (1830).

A continuación, una lista:

Narcóticos (?), expectorantes , sulfato de quinina para entonar el estómago, leche de burra, emplasto de pez de Borgoña, untura anodina, goma arábica, paseos al aire libre en el campo, baños emolientes tibios, emplasto anodino narcótico en el epigastrio, refrigeración de la cabeza, remedios revulsivos en los extremos inferiores, frotaciones estimulantes, agua tibia para las manos, píldoras purgantes contra la congestión cerebral, vejigatorios, sinapismos, poción antileletárgica, agua de linaza, mixtura pectoral incisiva, linimento vesicante de Gondrel, tisana de semilla de linaza, agua mucilaginoso, julepe anodino, ventosas en la espalda, lavativas.

ESTUDIOS DE FARMACIA

Con la creación del Protomedicato en 1777 aparecen las boticas. El 22 de enero de 1827 Simón Bolívar, mediante decreto, derogó las leyes que regían la organización de la Universidad Real y Pontificia de Caracas. Esto permitía a los médicos y otros profesionales ser elegidos para ocupar el Rectorado. El 23 de enero fue elegido

José María Vargas como Rector. Las reformas universitarias tenían su fundamento en la Ley Organizadora de la Instrucción Pública sancionada en Bogotá el 18 de marzo de 1826. Esta ley abarcaba todo lo referente a la Educación desde la primaria hasta la superior y en su artículo 44 establecía la creación de las escuelas de medicina con sus respectivos edificios y cátedras. Allí se estipula el estudio de las asignaturas Farmacia y Farmacia Experimental. El decreto de Bolívar de 1827 disponía la enseñanza de las materias en Medicina, entre las cuales estaba Farmacia y Botánica. El 25 de junio de 1827 el Libertador creó por decreto la Facultad Médica del departamento de Venezuela. Automáticamente quedaba abolido el protomedicato.

Después de 1830 la facultad de medicina en la Universidad Central de Venezuela constaba de cinco cátedras: Higiene y Fisiología Humana, dirigida por José Joaquín Hernández; Anatomía, Cirugía y Química, dirigidas todas por José María Vargas y Patología Interna y terapéutica.

En 1849 el Código de Instrucción Pública estipuló que la carrera de medicina debía comprender siete cátedras: Anatomía general y descriptiva, Fisiología e Higiene privada y pública, Semiología General, Nosografía Patología y Terapéutica (Medicina Práctica); Cirugía; Medicina Legal y terapéutica y Materia Médica, Química Médica y Farmacia, Botánica.

En 1874 la Universidad Central contempla la Historia Natural para los futuros farmaceutas. En 1883 la Farmacia no aparece en los estudios de Medicina, aunque aparece la asignatura "Legal y Toxicología". A finales del siglo XIX no existía la farmacología como especialidad en las universidades. Hasta finales del siglo XIX no existió en Venezuela enseñanza universitaria de la Farmacia, la cual se inició en 1894 con el otorgamiento de los primeros títulos de Doctor en Farmacia. El 17 de diciembre de 1894, se instala la Facultad de Farmacia en la Universidad Central de Venezuela. En 1941, el Congreso Nacional eleva de nuevo las Escuelas de Farmacia al rango de Facultades y autoriza a la Escuela a otorgar el Título de Doctor. En 1946 se crea la Facultad de Farmacia y Química con dos Escuelas, la de

Química y la de Farmacia. En el año 1953, la Ley de Universidades incluye entre las Facultades Universitarias a la Facultad de Farmacia, en lugar de Facultad de Farmacia y Química. En 1960 se crean menciones en los estudios e farmacia. En 1969 la farmacia se estudia en 10 semestres.

APORTES

En 1898 se publica la Farmacopea Venezolana del Dr. Francisco Antonio Rísquez, declarado Código Farmacéutico Venezolano por el gobierno nacional.

En 1899 el Dr. Alfredo Machado utiliza por primera vez el Piramidón como antipirético en el Hospital Vargas. En 1900 el Dr. J. Villegas Ruiz usa la ipecacuana y purgantes para curar la disentería. Ese mismo año de ese mismo año el Dr. Conde Flores usa azufre para tratar la fiebre tifoidea y la disentería. El Dr. J.M Urosa utiliza la urotropina en infección urinaria

CAPÍTULO 3

GENERALIDADES



[3]Inyectadora de vidrio.

Definición de Farmacología. Campos de la Farmacología. **Actuación de los medicamentos.** Acción de los medicamentos. **Efectos secundarios.** Administración de medicamentos. **La inyectadora.** Intercambio de fluidos y medicamentos.

DEFINICIÓN DE FARMACOLOGÍA

(Del griego: farmacon: medicamento y logos: estudio. La farmacología es el estudio de la historia de los medicamentos, su farmacocinética y farmacodinamia.

CAMPOS DE LA FARMACOLOGÍA

1. Farmacocinética: la acción del organismo sobre el medicamento.
2. Farmacodinamia: la acción del medicamento sobre el organismo.
3. Farmacognosia: estudio de las drogas naturales.
4. Farmacotecnia: preparación de drogas.
5. Farmacoterapia: uso de medicamentos en enfermedades.
6. Farmacología clínica: evaluación de los medicamentos empleados en las enfermedades.
7. Farmacología molecular: sobre la acción del medicamento aun el organismo a nivel molecular.
8. Toxicología: estudio de los venenos.
9. Farmacometría: estudio de las dosis.

ACTUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS.

1. Estimulación: aumentan una función (cafeína).
2. Depresión: disminuyen una función (benzodiazepinas).
3. Irritación: alteran la morfología y función de las células (antimicóticos cutáneos).

4. Reemplazo: sustitución de una hormona faltante (la insulina).
5. Antiinfecciosa: los antibióticos.

ACCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

1. Local
2. Sistémica

EFFECTOS SECUNDARIOS

1. Efectos colaterales: somnolencia por un antihistamínico.
2. Intoxicación: hemorragia por anticoagulante.
3. Idiosincrasia: por razones genéticas: hipertermia por uso de anestésicos.
4. Alergias
5. Sinergia: Incremento de la acción de diversas sustancias debido a que actúan conjuntamente.
6. Efectos pleiotrópicos: beneficios adicionales, como en el caso de las estatinas que tienen otros efectos cardiovasculares beneficiosos, especialmente sobre la pared arterial.

ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS.

1. Vía enteral (a través del intestino). El medicamento ingresa al torrente sanguíneo por la vena porta, luego de haber sido sometido a las enzimas hepáticas (Efecto del primer paso). Vía bucal (oral y sublingual). La sublingual llega directamente a la vena cava superior y no es sometida al efecto del primer paso.
2. Vía parenteral (diferente al intestino y sin efecto del primer paso): intravenosa, subcutánea o hipodérmica, intramuscular, intradérmica (anestesia local), intraarterial.

Historia de la inyectora: La jeringa (del latín: syringa y del griego: syríggos) se basa en el invento del émbolo de Blas Pascal en 1650. Las primeras jeringas eran de madera o de metal y se usaron para aplicar enemas desde 1668. En 1853 el médico inglés Alexander Wood aplicó la primera inyección subcutánea. En 1886 Limousin y Friedlander inventaron las ampollas de vidrios para soluciones inyectoras. El Salvarsán, medicamento contra la sífilis inventado por Ehrlich, fue el primer preparado aplicado por vía intravenosa en 1910.

3. Vía intraperitoneal (para diálisis)
4. Vía intracardiaca (adrenalina)
5. Vía subaracnoidea o intratecal (punción lumbar)
6. Vía intraósea (punción esternal)
7. Vía rectal (supositorios).

INTERCAMBIO DE FLUIDOS Y MEDICAMENTOS

Los fluidos de los compartimentos intravascular y extravascular del organismo se intercambian fácilmente para mantener la homeostasis*:

1. El fluido intravascular sale de los vasos sanguíneos (fundamentalmente a través de los capilares) y entra en el espacio intersticial.
2. El mismo líquido que sale de los vasos sanguíneos hacia el espacio intersticial debe volver a la vasculatura.
3. Este intercambio de fluidos facilita la administración de medicamentos: una tableta o una inyección intramuscular o venosa llegará al foco hacia donde es dirigida para surtir efecto.

* La homeostasis : propiedad de los organismos que consiste en su capacidad de mantener una condición interna estable compensando los cambios en su entorno mediante el intercambio regulado de materia y energía con el exterior

CAPÍTULO 4

LA RECETA O RÉCIPE



[4]Ojo de Horus.

Definición. Historia. **Partes de una receta.** Medicamentos en la receta. **Posología o dosis.** Formas farmacéuticas. **Cómo escribir un récipe.** Abreviaturas importantes. **Vencimiento de medicamentos.**

DEFINICIÓN

La receta (lat. *recepta*: recibido) o récipe (imperativo del lat.: *recipere*: recibe, toma) es la forma legal de prescribir los medicamentos.

HISTORIA

La receta aparece por primera vez en Mesopotamia con sus indicaciones y sellos, pero el signo del récipe (Rp, Rx) tiene su origen en Egipto con el dios Horus (cuyo símbolo es una R con un ojo en el círculo superior) que significa salud y se le representaba con un halcón. Los griegos, sometidos por los romanos, lo difundieron

y luego fue relacionado con Júpiter (la variante romana de Zeus, padre de la luz, cuyo número es el 4, muy parecido a una R al revés) como una forma de solicitar iluminación. Mercurio nació en el cuarto mes del año, por eso su número es el 4, y por eso también el cuarto día de la semana es en su honor: miércoles. El símbolo Rx apareció en los tiempos de Nerón (37-68), propuesto por el médico Krinas para indicar el sometimiento del médico al poder del Estado. La “x”, entre los místicos, es una cruz sesgada que representa el equilibrio y simboliza la unión de las fuerzas del cielo y la tierra, cuya energía se unen en el centro. También es un amuleto contra los venenos. Cuando se escribe “Récipe/indicaciones” o simplemente “Rp/”, la barra diagonal (/) pudiera ser una evocación voluntaria o involuntaria del rayo de Mercurio o Zeus.

La Iglesia católica, para luchar contra el paganismo, estableció e impuso en la Edad Media que el Rx o Rp son las iniciales de Responsum Raphaelis, del arcángel Rafael, nombre hebreo compuesto por “rapha”: curar, y “el”: Dios ha curado, Dios sana.

PARTES DE UNA RECETA

1. El cuerpo, es la parte que va dirigida a la farmacia : (“el médico prescribe, el farmacéutico suscribe”).
2. Las indicaciones, es la parte para explicarle al paciente cómo debe tomar los medicamentos.

MEDICAMENTOS EN LA RECETA

1. Los médicos por lo general conocen 60 medicamentos para su práctica profesional, y algunos afirman que con 30 medicamentos bien aplicados se pueden tratar casi todas las enfermedades.
2. Los medicamentos etiotrópicos tiene un efecto directo sobre la enfermedad.
3. Los medicamentos paliativos o sintomáticos atacan algunos síntomas de la enfermedad.

POSOLOGÍA O DOSIS

1. Dosis; cantidad del medicamento.
2. Dosificación: cantidad de la dosis.
3. Dosis terapéutica: la que produce el efecto deseado.
4. Dosis mínima.
5. Dosis máxima: la mayor dosis que no produce efectos tóxicos.
6. Dosis tóxica.
7. Dosis letal
8. Dosis de mantenimiento.
9. Dosis de carga: al comienzo del tratamiento.

FORMAS FARMACÉUTICAS

Sólidas:

1. Tabletas, grageas o comprimidos: formas sólidas.
2. Cápsulas
3. Supositorios

Líquidas:

1. Suspensión: se debe agitar antes de usar para disolver las partículas del medicamento.
2. Jarabe: el medicamento esta disuelto en una solución azucarada.
3. Elixir.
4. Loción
5. Solución
6. Aerosol

Semisólidas:

1. Ungüento: tiene poca agua. Se usan como emolientes (sustancia usada como medicamento para ablandar una dureza, tumor o inflamación, suavizando y

protegiendo la piel o las mucosas y se emplea con éxito para el control del eccema).

2. Pomada: tiene más agua que un ungüento, pero menos que una crema.
3. Crema: tiene hasta un 50 % de agua.

CÓMO ESCRIBIR UN RÉCIPE

El Dr. José Francisco Torrealba escribió en “Voces para sordos” (1958) sobre la confusión de los pacientes con respecto a las indicaciones, por lo que recomendaba escribirlas de manera inteligibles para evitar malas interpretaciones.

En cierta ocasión una madre le administró a su hijo unas gotas sin contarlas con el cuentagotas, sino colocando un dedo sobre la boca del frasco. El niño murió. En otra oportunidad para tratar una parasitosis recomendó unos diez enemas de trementina, los cuales, por incomprensión fueron aplicados todos en un mismo día. Luego Torrealba se refiere a un caso curioso y peculiar: “Cierta día atendíamos a varios campesinos, entre estos un niño al que indicamos una inyección en la cara externa del muslo. El padre del niño abrió el muslo con una navaja e introdujo la ampolla íntegra con vidrio y todo sin romperla. Días después me llevaron al niño con un gran absceso y vimos que salía de la herida con el pus una botellita. Era la inyección indicada.”

Las confusiones y situaciones descritas arriba pueden tener su explicación en la ignorancia de la gente; y no dudamos que son muy comunes en muchos consultorios, sobre todo en el medio rural. La frecuencia de estos malentendidos puede aumentar si el médico hace sus indicaciones con unos trazos ininteligible, como es la costumbre. Algunos galenos, incluso, piensan que mientras más indescifrable es su ortografía, más autoridad poseen. Hasta tal punto lo anterior es cierto que en el populacho se afirma cuando no se entiende un escrito: “Tiene letra de doctor”.

Pues bien, el poeta Eugenio Montejó es tan contundente como enfático en un verso, que, de observarlo los médicos, tal cual, se evitarían o disminuirían algunos equívocos :

“Escribe claro.

Dios no tiene anteojos”

(Práctica del Mundo)

ABREVIATURAS IMPORTANTES

Algunas abreviaturas en latín se emplean en la literatura médica, aunque no para los pacientes:

1. BID :Bis in die :Dos veces al día.
2. TID :ter in die :Tres veces al día.
3. QD :quaque die: Cada día.
4. QID: quater in die: Cuatro veces al día.
5. Q3h: quaque 3 hora: Cada tres horas.
6. STAT: Una abreviatura médica común para urgencias o prisas. De la palabra latina statum, que significa “inmediatamente”.

VENCIMIENTO DE MEDICAMENTOS

1. Más del 90 % de los medicamentos son efectivos y seguros hasta 15 años después de su fecha de vencimiento.

2. La fecha de vencimiento responde a una exigencia de mercadeo y no a criterios científicos.
3. Los medicamentos se degradan lentamente y por eso conservan su efectividad por largo tiempo con pocas excepciones: nitroglicerina, insulina y algunos antibióticos en forma líquida.

CAPÍTULO 5

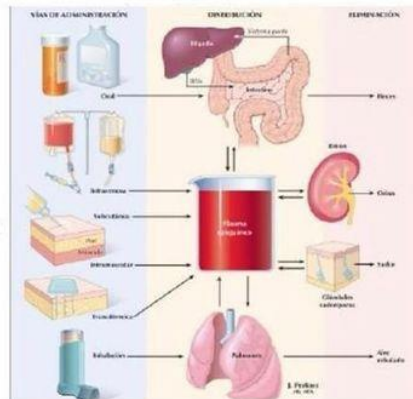
FARMACOCINÉTICA

Definición. Nemotecnia: LADME. **Membrana celular.** Transporte de los fármacos. **Citocromo P450.**

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Se producen por modificación en los procesos de **absorción, distribución, metabolismo o eliminación** de un fármaco por la presencia de otro en el organismo.

- L** Liberación
- A** Absorción
- D** Distribución
- M** Metabolización
- E** Eliminación



[5]LADME

DEFINICIÓN

Es lo que el organismo ejerce sobre las drogas o el paso de las drogas a través del organismo. Comprende 5 procesos:

NEMOTECNIA: LADME

1. Liberación
2. Absorción
3. Distribución
4. Metabolismo

5. Eliminación

MEMBRANA CELULAR.

Todos los procesos de la farmacocinética dependen de la membrana celular, la cual está conformada por:

1. Una bicapa lipídica (fosfolípidos y colesterol.) y tiene poros que permiten el paso de grasas y agua.
2. Una capa de proteína, unida a la anterior, que desempeñan funciones de canales de iones, receptores y diana terapéutica.

TRANSPORTE DE LOS FÁRMACOS.

Son de 2 tipos:

Transporte pasivo

1. Difusión simple: el medicamento atraviesa la membrana por simple difusión.
2. Filtración (membrana glomerular del riñón)

Transporte especializado

1. Transporte activo: requiere gasto de energía con empleo de bombas como la de sodio-potasio (neuronas, hepatocitos, túbulos renales).
2. Difusión facilitada: no requiere energía. En la superficie externa de la membrana el transportador se une al sustrato, y luego lo libera en la parte interna.
3. La endocitosis es un proceso por el cual la célula introduce moléculas grandes o partículas, y lo hace englobándolas en una invaginación de la membrana citoplasmática, formando una vesícula que termina por desprenderse de la membrana para incorporarse al citoplasma. Cuando la endocitosis da lugar a la captura de partículas se denomina **fagocitosis**, y

cuando son solamente porciones de líquido las capturadas, se denomina **pinocitosis**. La pinocitosis atrapa sustancias de forma indiscriminada, mientras que la endocitosis mediada por receptores sólo incluye al receptor y a aquellas moléculas que se unen a dicho receptor, es decir, es un tipo de endocitosis muy selectivo.

4. Exocitosis :secreción celular, es el proceso celular por el cual las vesículas situadas en el citoplasma se fusionan con la membrana citoplasmática y liberan sus moléculas.
5. Transcitosis : es un conjunto de procesos que permiten el paso de macromoléculas desde un espacio extracelular a otro, es decir, desde un dominio de membrana a otro distinto, mediante la formación de vesículas. Estas vesículas llevan una carga determinada en su interior, así como transportan proteínas de membrana con ellas. La transcitosis implica una combinación entre los procesos de endocitosis y exocitosis. Común en células epiteliales y endoteliales, se da también en muchas otras células, como las neuronas o los osteoclastos.

LADME

Liberación: el fármaco entra en el cuerpo y libera el contenido del principio activo administrado.

Absorción: el fármaco atraviesa las barreras (membrana celular, pared intestinal, placenta, hemoencefálica) y llega la circulación desde el sitio de administración. La absorción del fármaco depende de:

1. Solubilidad del fármaco.
2. Concentración del fármaco.
3. Área de la superficie absorbente (el intestino delgado es el principal lugar de absorción.).
4. Tamaño der la molécula del fármaco: el alcohol s absorbe rápidamente.

5. Vía de administración: por vía intravenosa el medicamento pasa directamente a la circulación sanguínea.

Distribución: llegada del fármaco a los tejidos y órganos correspondientes.

Depende de:

1. Las barreras: paredes de los capilares a través de las cuales se difunden y filtran los fármacos.
2. Biodisponibilidad: cantidad de medicamento que llega a la sangre. Porcentaje del fármaco en el plasma.
3. Unión proteica: Capacidad de un fármaco de unirse a una proteína plasmática. Mientras más fuerte este unido, menor será su posibilidad de su distribución porque no podrá a travesar las membranas celulares. Las proteínas comunes a las cuales se une un fármaco son la albúmina serosa humana, las lipoproteínas, glicoproteínas α , β , y a las γ globulinas.

Metabolismo: transformación del fármaco en sustancias más activas o inactivas (metabolitos). El metabolismo o biotransformación se realiza en 2 fases:

1. Reacciones no sintéticas que activan o inactivan las drogas: oxidación, reducción e hidrolisis
2. Reacciones sintéticas que inactivan las drogas : la conjugación o combinación de una droga con otras sustancias.

El proceso metabólico se realiza en:

1. Hígado
2. Riñón
3. Tracto gastrointestinal
4. Piel
5. Pulmones
6. Plasma
7. Cerebro

Sobre el metabolismo influyen:

1. La acción de las enzimas por inducción o inhibición. En el primer caso, el fármaco disminuye su actividad; mientras que el segundo, la aumenta.
2. Edad
3. Sexo
4. Factor genético
5. Vida media del fármaco: que indica el tiempo necesario para eliminar el 50% del fármaco del organismo, o bien el tiempo que tarda la concentración plasmática del fármaco en reducirse a la mitad de sus niveles máximos.

Eliminación: salida del fármaco del organismo. Se realiza a través de:

1. Riñón (la mayoría de los medicamentos salen por esta vía).
2. Sistema biliar
3. Pulmones
4. Saliva
5. Intestino
6. Sudor
7. Leche materna

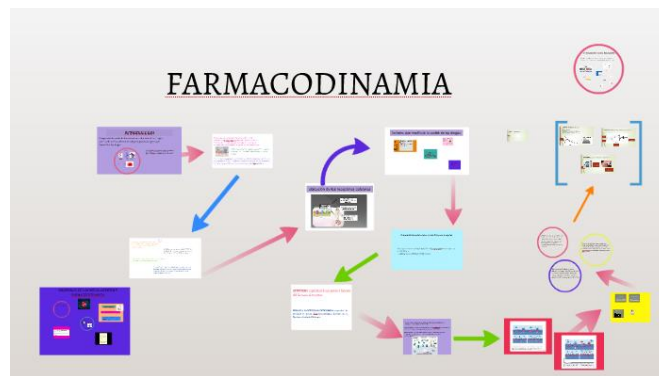
CITOCROMO P450

Citocromo P450 (CYP, por sus siglas en inglés)

Proteínas localizadas en el retículo endoplásmico de las células. La mayor concentración de estas enzimas está en el hígado y en los enterocitos, los cuales forman el recubrimiento de la pared intestinal. Aquí, son responsables del metabolismo oxidativo de muchos xenobióticos, incluyendo muchos medicamentos.

CAPÍTULO 6

FARMACODINAMIA



[6]Farmacodinamia

Definición. Receptor. **Efectos de las drogas.** Criterios CIOISM. **Interacciones medicamentosas.** Cualidades de los medicamentos de acuerdo a la interacción con el receptor.

DEFINICIÓN

Es lo que las drogas ejercen sobre el organismo. Estudia los efectos fisiológicos, bioquímicos y mecanismo de acción de los fármacos.

RECEPTOR.

Sitio de unión de un fármaco para ejercer su acción.

Clasificación de los fármacos de acuerdo al receptor

1. Agonistas: activan las células. Pueden ser completos o parciales.

2. Antagonistas: bloquean las células

Tipos de receptores

1. Proteínas reguladoras (hormonas y neurotransmisores).
2. Proteínas estructurales.
3. Proteínas que intervienen en el proceso de transporte.
4. Ácidos nucleicos .
5. Enzimas

Uniones de fármacos al receptor

1. Unión covalente (2 átomos comparten un electrón). Es irreversible y poco común.
2. Unión no covalente:
 - 2.1. Unión iónica: atracción de iones de diferentes signos.
 - 2.2. Unión de hidrógeno: con átomos negativos de oxígeno y nitrógeno.
 - 2.3. Unión de van der Waals: interacción entre electrones y los núcleos de moléculas por fuerza de atracción.

EFFECTOS DE LAS DROGAS

1. Estimulación
2. Inhibición
3. Efecto primario: es el efecto fundamental terapéutico deseado de la droga.
4. Efecto placebo: son manifestaciones que no tienen relación con alguna acción realmente farmacológica. El efecto placebo se define como la sensación de mejoría que experimenta un paciente con un tratamiento falso. Su efecto es positivo sólo si el paciente supone su valor curativo. Placebo proviene del verbo latino “placere” que significa complacer. En la Edad Media la palabra se refería al lamento de las plañideras profesionales en los funerales de alguna persona. En el siglo XVIII ya significaba algo que simulaba un medicamento. La Historia de la Medicina es la historia de los placebos. En China de 2000 medicamentos sólo la efedrina fue comprobada como efectiva contra la tos en 1920 , y específicamente contra la del asma. La medicina de Mesopotamia usó 265 remedios. En el Papiro de Ebers se nombran 842 prescripciones y 700 remedios. En la India se emplearon 600 remedios. El Corpus Hipocrático menciona 400 drogas. Galeno habla de

820. En la Antigüedad se usaron aproximadamente 4.785 drogas y 17.000 prescripciones, todas placebos, de cuyos efectos positivos no hay duda. Esas fueron las armas terapéuticas de los médicos del pasado. Por otro lado, 30 % de los norteamericanos recurre a las terapias alternativas y el 90 % de las mismas se fundamenta en el efecto placebo. Si la enfermedad mejora con el placebo, entonces el sustrato de la misma es el cerebro, el alma, el espíritu. .Antes de recetar un placebo es necesario precisar la existencia del efecto “nocebo”: ocurre cuando un paciente niega las expectativas deseadas.

5. Efecto indeseado: cuando el medicamento produce otros efectos que pueden resultar indeseados con las mismas dosis que se produce el efecto terapéutico.
6. Colateral. Efecto indeseado consecuencia directa de la acción principal del medicamento.
7. Secundario : efecto adverso independiente de la acción principal del fármaco.
8. Efecto teratogénico: que provoca anomalías físicas en el feto. El uso de medicamentos en las embarazadas de hacerse con sumo cuidado. Por ejemplo, en las hipertensas no puede recomendarse cualquier fármaco que no haya sido demostrado su inocuidad. El Metildopa ha sido empleado bajo estrecha supervisión médica y obstétrica en el tratamiento de la hipertensión durante el embarazo y no hubo ningún indicio clínico de que causara anormalidades fetales o afectara al recién nacido. Los reportes publicados sobre el uso de Metildopa durante todos los trimestres del embarazo indican que, si este medicamento se administra durante el embarazo, es remota la posibilidad de daño fetal. Aunque Metildopa atraviesa la barrera placentaria , aparece en la sangre del cordón umbilical y en la leche materna no se ha registrado ningún efecto teratogénico.

CRITERIOS CIOSM:

Son normas para la clasificación de las RAM (Reacciones adversas a los medicamentos) : Es una escala que clasifica la frecuencia con la que se producen

dichas reacciones. CIOMS es el acrónimo de Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, entidad en la esfera de la OMS (Organización Mundial de la Salud).

Muy frecuente: Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1 caso cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento. Se expresa $\geq 1/10$)

Frecuente: Se producen con una frecuencia mayor o igual que $1/100$ pero menor que $1/10$. Se expresa ($1/100$ y $< 1/10$)

Infrecuente: Se producen con una frecuencia mayor o igual a $1/1.000$ pero menor de $1/100$. Se expresa ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$)

Rara: Se producen con una frecuencia mayor o igual a $1/10.000$ pero menor que $1/1.000$. Se expresa ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$)

Muy rara: Se producen con una frecuencia menor de $1/10.000$. Se expresa $< 1/10.000$

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

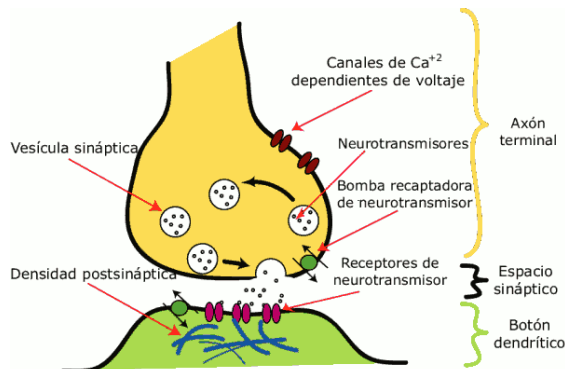
1. Sinergismo: aumento de la acción farmacológica de una droga con el uso de otra.
2. Antagonismo: anulación del efecto de una droga con el uso de otra.
3. Antídoto: sustancia que impide la acción de un tóxico.
4. Acumulación: el organismo no elimina totalmente la droga, la cual se acumula.
5. Tolerancia: resistencia exagerada ante una dosis ordinaria.
6. Intolerancia o Hipersensibilidad: respuesta exagerada a una dosis ordinaria.
7. Taquifilaxia: respuesta cada vez menos intensa hasta no producir ningún efecto farmacológico.
8. Mitridatismo: variante histórica de la Taquifilaxia: Mitridatismo es la práctica de la protección de uno mismo contra un veneno autoadministrándose poco a poco cantidades de veneno no letales. La

palabra deriva de Mitrídates VI, Rey de Ponto, al temer ser envenenado se ingiere con regularidad pequeñas dosis, con el objetivo de desarrollar la inmunidad a este veneno. Después de haber sido derrotado por Pompeyo, la leyenda dice que Mitrídates trató de cometer un suicidio utilizando veneno, pero a causa de su inmunidad tuvo que recurrir a un mercenario para hacerse atravesar con su espada.

CUALIDADES DE LOS MEDICAMENTOS DE ACUERDO A LA INTERACCIÓN CON EL RECEPTOR.

1. Afinidad: la droga actúa con el receptor.
2. Potencia: relación entre la cantidad de droga y sus efecto. Más potente es un medicamento si con una cantidad mínima se logra el efecto deseado.
3. Eficacia: capacidad de producir un efecto deseado.
4. Actividad intrínseca: efectividad del complejo fármaco-receptor para producir una respuesta.

CAPÍTULO 7

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DEL SISTEMA NERVIOSO
AUTÓNOMO

[7]Sinapsis.

Definición. Neurotransmisor. Sinapsis. **Neurotransmisores del sistema nervioso simpático.** Catecolaminas. Monoaminoxidasa (MAO). Neurotransmisor del sistema nervioso parasimpático. **Receptores adrenérgicos y colinérgicos.**
Resumen.

DEFINICIÓN.

El sistema nervioso autónomo (vegetativo o visceral) se relaciona con las funciones involuntarias del organismo: frecuencia cardíaca, contracción, dilatación de los vasos sanguíneos, secreción de las glándulas, digestión y circulación en general.

Se divide en:

1. Sistema nervioso simpático
2. Sistema nervioso parasimpático

Consta de fibras:

1. Aferentes o sensitivas

2. Eferentes o motoras.

Sistema nervioso simpático

Aumenta:

1. La presión sanguínea
2. La frecuencia cardíaca
3. La frecuencia respiratoria
4. Dilata las pupilas

Disminuye:

1. La peristáltica
2. La secreción de las glándulas intestinales

Sistema nervioso parasimpático

Disminuye:

1. La frecuencia cardíaca
2. La frecuencia respiratoria
3. Contrae el músculo liso (bronquios)
4. Estimula el sistema gastrointestinal (defecación)
5. Estimula la producción de orina

NEUROTRANSMISOR

Es una biomolécula que transmite información de una neurona a otra neurona consecutiva, unidas mediante una sinapsis. El neurotransmisor se libera por las vesículas en la extremidad de la neurona presináptica durante la propagación del impulso nervioso, atraviesa el espacio sináptico y actúa cambiando el potencial de acción en la neurona siguiente (denominada postsináptica) fijándose en puntos precisos de su membrana plasmática.

SINAPSIS

Es una unión (funcional) intercelular especializada entre neuronas o entre una neurona y una célula efectora (casi siempre glandular o muscular). En estos contactos se lleva a cabo la transmisión del impulso nervioso.

NEUROTRANSMISORES DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

La Noradrenalina (norepinefrina) es el principal neurotransmisor del sistema simpático (sistema adrenérgico)

Catecolaminas:

Son neurotransmisores que se vierten al torrente sanguíneo (además de a las hendiduras sinápticas, como corresponde a los neurotransmisores). Son un grupo de sustancias que incluyen:

1. La adrenalina (epinefrina)
2. La noradrenalina (norepinefrina)
3. La dopamina
4. La serotonina

Estas sustancias son sintetizadas a partir del aminoácido tirosina. Contienen un grupo catecol y un grupo amino.

Las catecolaminas pueden ser producidas en las glándulas suprarrenales, ejerciendo una función hormonal, o en las terminaciones nerviosas, por lo que se consideran neurotransmisores. El precursor de todos ellos es la tirosina, que se usa como fuente en las neuronas catecolaminérgicas (productoras de catecolaminas).

Las catecolaminas están asociadas al estrés y la obesidad. La enzima monoaminoxidasa (MAO) degrada las catecolaminas.

Monoaminoxidasa (MAO) :

Son enzimas que catalizan la oxidación de monoaminas y la degradación de neurotransmisores -aminas (serotonina, noradrenalina). Se encuentran unidas a la

membrana externa de la mitocondria en la mayoría de los tipos celulares del organismo.

Se ha asociado a niveles inusualmente altos o bajos de las MAO en el organismo a la depresión, abuso de sustancias, trastorno por déficit de atención y madurez sexual irregular. Los IMAOs (Inhibidores de la Monoamino oxidasa) son uno de los más importantes tipos de medicamentos prescritos para el tratamiento de la depresión, aunque son un tratamiento de última línea debido al riesgo de la interacción del medicamento con la dieta u otros fármacos. Niveles excesivos de catecolaminas, epinefrina, norepinefrina y dopamina pueden conducir a una crisis hipertensiva y a niveles excesivos de serotonina que pueden conducir a su vez a un síndrome serotoninérgico.

NEUROTRANSMISORES DEL SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO.

La acetilcolina es el principal neurotransmisor del sistema nervioso parasimpático (sistema colinérgico).

Produce:

1. Vasodilatación
2. Bradicardia
3. Estimula la actividad gastrointestinal

RECEPTORES ADRENÉRGICOS Y COLINÉRGICOS

Receptores adrenérgicos (Alfa y Beta)

Receptores alfa:

1. Alfa 1: vasos sanguíneos, útero, esfínteres vesicales, próstata, tracto digestivo, glándulas salivales y sudoríparas.
2. Alfa 2: plaquetas, células beta del páncreas. Su activación estimula el parasimpático.

Receptores Beta:

1. Beta 1: miocardio y su sistema de conducción, riñones, adipocitos. Su estimulación produce efecto inotrópico y cronotrópico positivos, aumenta la velocidad de conducción, la renina y la lipólisis.
2. Beta 2: bronquios, vasos sanguíneos, piel, tracto digestivo, vejiga, páncreas.
3. Beta 3: tejido adiposo.

Receptores colinérgicos: (Muscarínicos y colinérgicos)

1. **Receptores Muscarínicos:** repiten las acciones del sistema nervioso parasimpático. Se encuentran en:
 - 1.1.El corazón
 - 1.2.Endotelio vascular
 - 1.3.Glándulas exocrinas

Tres tipos de receptores muscarínicos:

1. M1 en las neuronas simpáticas posganglionares
 2. M2 en el músculo liso o no voluntario (órganos internos) y en tejido cardíaco.
 3. M3 en las células parietales gástricas, endotelio vascular y músculo liso vascular.
2. **Nicotínicos** : actúan sobre las fibras de los sistemas simpáticos y parasimpáticos.

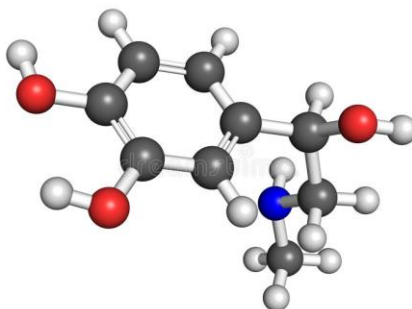
Resumen:

El sistema nervioso autónomo se divide en simpático y parasimpático. Sus funciones se realizan a través de sustancias llamadas neurotransmisores que transmiten información de neurona a neurona a través de un puente denominado sinapsis. Los neurotransmisores del simpático (sistema adrenérgico) se llaman

catecolaminas, y son la adrenalina, la noradrenalina, la dopamina y la serotonina. La enzimas monoaminooxidasa (MAO) degradan las catecolaminas. Las sustancias inhibidoras de las monoaminooxidasa son empleadas contra la depresión. El principal neurotransmisor del parasimpático (sistema colinérgico) es la acetilcolina, la cual es responsable de las contracciones musculares. Los receptores adrenérgicos son alfa y beta. Los alfa son 1 (próstata) y 2 (actúan como el parasimpático). Los beta son 1 (miocardio), 2 (bronquios), y 3 (tejido adiposo). Los receptores colinérgico son muscarínicos (M1,M2,M3) y nicotínicos.

CAPÍTULO 8

FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS



[8]Molécula de la adrenalina.

Definición. Simpaticomiméticos de acción directa: Adrenalina. Noradrenalina. Dopamina. Dobutamina. **Simpaticomiméticos de acción indirecta:** Efedrina. antidepresivos tricíclicos. **Efectos farmacológicos de los simpaticomiméticos.** **Algunos simpaticomiméticos de amplio uso clínico:** Fenilefrina. Etilefrina. Oximetazolina .Nafazolina

DEFINICIÓN

Son los fármacos que estimulan la adrenalina: los hay de acción directa y de acción indirecta)

1. DE ACCIÓN DIRECTA Y USOS CLÍNICOS:

- 1.1. **Adrenalina:** Asma bronquial, anafilaxia, edema angioneurótico, choque postoperatorio, colapso cardíaco. La palabra adrenalina se deriva de las raíces latinas ad- y renes que significa "junto al riñón"),

en referencia a la ubicación anatómica de la glándula suprarrenal en el riñón. Las raíces griegas *epi* y *nephros* tienen un significado similar, "sobre el riñón", y dan origen a epinefrina. **Historia:** La adrenalina fue descubierta en las supraterrenales por el fisiólogo polaco Napoleón Cybulski en 1895. En 1901, el químico japonés Takamine aisló y purificó con éxito la hormona de las glándulas suprarrenales de ovejas y bueyes. La adrenalina fue por primera vez sintetizada en un laboratorio por Friedrich Stolz y Henry Drysdale Dakin, de forma independiente, en 1904.

- 1.2. **Noradrenalina:** Hipotensión arterial, shock anafiláctico, resucitación cardiopulmonar, infarto al miocardio, corrección de alteraciones hemodinámicas.
- 1.3. **Dopamina:** Corrección de alteraciones hemodinámicas en estados de shock por falla miocárdica, trauma, septicemia, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca. **Historia:** La dopamina fue sintetizada artificialmente por primera vez en 1910 por George Barger y James Ewens en los Laboratorios Wellcome en Londres, Inglaterra. Fue llamada Dopamina porque es una monoamina, y su precursor sintético es la 3,4-dihidroxifenilalanina (L-Dopa). En 1952, Arvid Carlsson y Nils-Åke Hillarp, del Laboratorio de Farmacología Química del Instituto Nacional del Corazón en Suecia, pusieron de manifiesto su importante papel como neurotransmisor. Éste y otros logros en transducción de señales en el sistema nervioso le valieron a Carlsson el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 2000. **Importante:** En el cerebro de pacientes con enfermedad de Parkinson degeneran y mueren las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, las cuales proyectan hacia los núcleos del putamen y caudado del estriado, núcleos que participan en los ganglios basales, provocando la pérdida de control de los movimientos voluntarios. El tratamiento para esta enfermedad es restaurativo, al intentar compensar la pérdida de dopamina que se

produce por la muerte neuronal dopaminérgica. Sin embargo, para poder hacer llegar la dopamina hasta el cerebro y compensar su déficit, se administra su precursor, la L-Dopa (levodopa), normalmente junto a la carbidopa para evitar la degradación de la L-Dopa en plasma y aumentar la cantidad de precursor que llega al cerebro. Una vez atravesada la barrera hematoencefálica, la L-Dopa es metabolizada hasta dopamina gracias a la dopa descarboxilasa.

1.4. **Dobutamina** : Hipotensión arterial , shock cardiogénico

2. DE ACCIÓN INDIRECTA:

2.1. Las que aumentan la liberación de las catecolaminas (anfetaminas, derivadas de la efedrina) .**Efedrina** : (Ephedra: nombre genérico que proviene del griego antiguo: Ephedra :asentada sobre.): Agonista adrenérgico de acción mixta. Se emplea en hipotensión, como fluidificante de la secreción bronquial (Pidrol) . Por vía oral para rinitis vasomotora, sinusitis aguda, fiebre del heno, congestión sinusal. Como estimulante del SNC, en el tratamiento de la narcolepsia y estados depresivos. En la terapéutica de la urticaria. **Historia** :La efedrina es el principal alcaloide presente en la planta Ephedra Vulgaris, y varias especies del género Ephedraceae. Es propia de países templados y secos, encontrándose en mayor cantidad en áreas desérticas o áridas. Fue utilizada en la farmacopea tradicional china como remedio para la sudoración profusa, la artritis, la bronquitis y otros problemas, desde el primer siglo antes de Cristo. Tanto hindúes como paquistanés la usaban como tratamiento del asma, y en Norteamérica indios y pioneros ingleses la administraban para síntomas de resfrío o decaimiento. La efedrina fue aislada de la planta y cristalizada recién en 1885 por el bioquímico japonés Nagayoshi Nagi. Recién en 1930 se popularizó como compuesto de primera línea para el asma. Al poco tiempo se

transformó en el principal alcaloide del que se derivaron las anfetaminas, y su uso se extendió a muchos medicamentos.

- 2.2. Las que bloquean la recaptación de las catecolaminas (antidepresivos tricíclicos)

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS SIMPATICOMIMÉTICOS.

Sistema cardiovascular :

1. Agonistas de los receptores beta 1:
 - 1.1.Efecto cronotrópico positivo (aumenta los latidos del corazón)
 - 1.2.Efecto inotrópico positivo (aumenta la fuerza con la que se contrae el corazón).
2. Agonistas de los receptores alfa 1: contracción del músculo liso y aumento de la resistencia periférica.
3. Agonistas de los receptores alfa 2: Inhiben el sistema simpático por lo que disminuyen la tensión arterial : Metildopa y clonidina

Sistema respiratorio:

Agonistas de los receptores beta 2: relajan el músculo liso bronquial: salbutamol y formoterol. Agonistas de los receptores Alfa 1: descongestionante nasal : Fenilefrina

Visión:

Agonistas de los receptores alfa 1: provocan midriasis

Sistema gastrointestinal:

1. Agonistas alfa y beta: relajan el músculo liso gastrointestinal.
2. Agonistas de los receptores alfa 1: contracción de los esfínteres gastrointestinales.

Efectos sobre otros sistemas: aumentan la glucogenólisis, la lipólisis, aumentan la secreción de insulina; aunque los agonistas de los receptores alfa 2 la disminuyen. Los agonistas de los receptores alfa 1 aumentan el tono de la vejiga y de la próstata.

ALGUNOS SIMPATICOMIMÉTICOS DE AMPLIO USO CLÍNICO

Con acción sobre los receptores α_1 (Mnemotecnia : FEON)*

1. **Fenilefrina:** Descongestionante nasal. Entra en la composición de los medicamentos Monosulpa y Rinomax. También forma parte de remedios anticatarrales como el Robitussingrip.
2. **Etilefrina :** Se usa en casos de hipotensión arterial (Effontil).
3. **Oximetazolina :** Descongestionante nasal (Nasin,Afrin) y como solución oftálmica en afecciones conjuntivales (Clarix).
4. **Nafazolina :** como descongestionante nasal (Ninazo, Nas) y en colirios (Clarasol, Clearize).

*Una regla mnemotécnica es una oración corta y fácil de recordar que ayuda de manera artificiosa a relacionar palabras, con el objetivo de memorizar conceptos con más facilidad. El término proviene de la mitología griega, Mnemósine o Mnemosina, diosa de la memoria.

Con acción sobre los receptores β_2

Broncodilatadores

1. Salbutamol
2. Fenoterol
3. Formoterol
4. **Clembuterol :** Además de sus efecto sobre los receptores beta-2 broncodilatador tiene efectos termogénicos y anticatabólicos. Esto se debe a su capacidad para aumentar ligeramente la temperatura corporal basal, lo que aumenta el consumo de calorías (energía). Se piensa que un aumento de 0,5°C conlleva un aumento de un 5% en las calorías consumidas para el

mantenimiento corporal. Estudios realizados en ganado sugieren que el Clenbuterol también posee propiedades anabólicas. Sin embargo, esto no se aplica a los humanos, tal vez por no disponer de suficientes receptores beta-3, que aumentan la producción de insulina y la sensibilidad a la misma.

Nota importante: Los únicos simpaticomiméticos que no estimulan el sistema simpático para aumentar la tensión arterial son Metildopa y Clonidina, que, por el contrario, son hipotensores porque actúan sobre el sistema parasimpático.

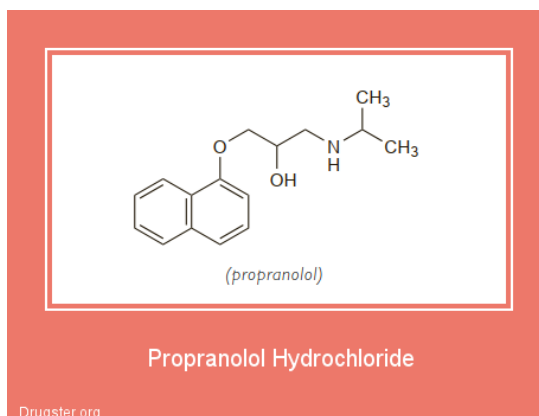
CAPÍTULO 9

FÁRMACOS SIMPATICOLÍTICOS

Definición. **Antagonistas de los receptores alfa 1:** Tamsulosina. Terazosina.

Antagonistas de los receptores beta o betabloqueadores: Propranolol Atenolol.

Carvedilol. Timolol. Metoprolol



[9]Fórmula del Propranolol

DEFINICIÓN.

Los fármacos simpaticolíticos son los que suprimen la actividad del sistema nervioso simpático. Inhiben los receptores adrenérgicos, con excepción de la clonidina y la metildopa, ya que este receptor es presináptico e inhibe la liberación de las catecolaminas adrenalina y noradrenalina.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ALFA 1

Un representante importante es la **tamsulosina** (antagonista de los receptores alfa 1 en la próstata): empleada en la hiperplasia prostática benigna. Relaja el músculo

liso de la próstata. Tiene una vida media de 10 horas, se metaboliza en el hígado y se elimina casi totalmente con la orina.

La **terazosina** también es un antagonista de los receptores alfa 1, y se utiliza en la hiperplasia prostática benigna y en la hipertensión arterial.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES BETA O BETABLOQUEADORES

Producen los siguientes efectos:

1. Efecto cronotrópico negativo (disminuyen los latidos del corazón)
2. Efecto inotrópico negativo (disminuye la fuerza con la que se contrae el corazón).
3. Disminuyen la tensión arterial e intraocular.
4. Disminuyen la liberación de renina.
5. Bloquean los receptores beta 3 (disminuyen la lipólisis)
6. Bloquean los receptores beta 2: en el hígado inhiben la glucogenólisis, y en los pulmones producen bronco espasmo.

Los betabloqueadores son no selectivos y selectivos

No selectivos:

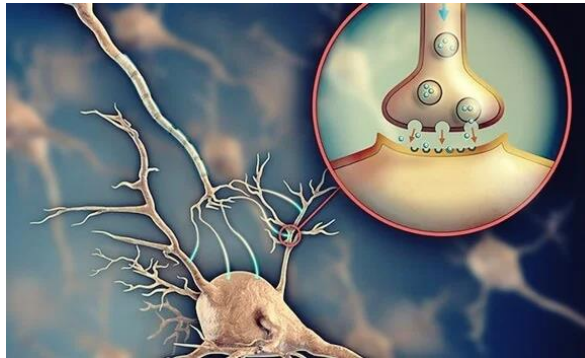
1. **Propranolol** : se utiliza como antihipertensivo, pero actúa no sólo sobre los receptores beta 1, sino también sobre los beta 2 en los pulmones y puede provocar broncoespasmo.
2. **Atenolol** : antihipertensivo
3. **Carvedilol**: antihipertensivo
4. **Timolol**: disminuye la tensión intraocular. Se usa para tratar el glaucoma.

Selectivos: un representante de este grupo es el **metoprolol**, antagonistas de los receptores beta 1. Puede ser utilizado en asmáticos hipertensos, precisamente

porque es selectivo para los receptores beta 1 y no influye sobre los receptores beta 2.

CAPÍTULO 10

FÁRMACOS PARASIMPATICOMIMÉTICOS



[10] Acetilcolina

Definición. Receptores estimulados por la acetilcolina: Muscarínicos. Nicotínicos.
Drogas colinérgicas según su mecanismo de acción: De acción directa e indirecta.

DEFINICIÓN

Son los que estimulan el sistema nervioso parasimpático, actuando sobre el neurotransmisor acetilcolina.

RECEPTORES ESTIMULADOS POR LA ACETILCOLINA

1. **Muscarínicos** (su nombre proviene del hongo matamoscas, manita muscaria, el cual paraliza los insectos que la contactan).

Efectos:

- 1.1. Bradicardia
- 1.2. Vasodilatación
- 1.3. Aumento del peristaltismo (diarrea, cólicos)
- 1.4. Aumento de secreciones salivales.
- 1.5. Broncoconstricción

- 1.6. Aumento de la micción
- 1.7. Diaforesis (sudoración abundante)
- 1.8. Miosis
2. **Nicotínicos** (alcaloide de la planta de tabaco *Nicotiana tabacum*, que a su vez lleva el nombre del embajador francés en Portugal, Jean Nicot de Villemain, que envió el tabaco y las semillas a París en 1560, lo presentó al rey de Francia, y promovió su uso medicinal .

DROGAS COLINÉRGICAS SEGÚN SU MECANISMO DE ACCIÓN

1. De acción directa

- 1.1. Acetilcolina
- 1.2. Betanecol
- 1.3. Carbacol
- 1.4. Metacolina
- 1.5. Nicotina
- 1.6. Muscarina
- 1.7. Pilocarpina
- 1.8. Succinilcolina

2. De acción indirecta

- 2.1. Edrofonio
- 2.2. Neostigmina
- 2.3. Piridostigmina
- 2.4. Fisostigmina

Los medicamentos de acción indirecta son usados en la miastenia gravis, enfermedad neuromuscular autoinmune y crónica caracterizada por grados variables de debilidad de los músculos esqueléticos (los voluntarios) del cuerpo. La denominación proviene del latín y el griego, y significa literalmente «debilidad muscular grave». También son empleados en la atonía intestinal y retención urinaria postoperatorio.

CAPÍTULO 11

FÁRMACOS PARASIMPATICOLÍTICOS



[11] *Atropa belladonna*

Definición. Clasificación: Naturales (Atropina). Sintéticos (Hioscina)

Farmacodinamia. Algunos medicamentos. **Más sobre la Atropina:** Historia, derivados, aspectos literarios.

DEFINICIÓN

Son fármacos que antagonizan las acciones muscarínicas. Tienen los siguientes sinónimos:

1. Antimuscarínicos
2. Anticolinérgicos
3. Bloqueadores colinérgicos
4. Colinolíticos

5. Bloqueadores parasimpáticos

CLASIFICACIÓN

1. Naturales

1.1. Alcaloides de origen vegetal : atropina, escopolamina (afectan al sistema nervioso a través de la barrera hematoencefálica)

2. **Sintéticos** : hioscina, ipratropio (no afectan al sistema nervioso central)

FARMACODINAMIA

1. Reducen las secreciones salival, gástrica, bronquial y el sudor.
2. Reducen el tono muscular liso
3. Reducen el peristaltismo
4. Relajan la musculatura bronquial
5. Midriasis
6. Aumentan la actividad cardíaca

Algunos medicamentos

1. Oxibotunina (usado en la vejiga hiperactiva)
2. Propiverina (en la incontinencia urinaria y vejiga hiperactiva)

ATROPINA

La atropina es una sustancia extraída de la planta *Atropa Belladonna*. Carlos Linneo (1707-1778), el botánico sueco clasificador de las plantas le dio ese nombre por *Átropos*, ya que el consumo de sus frutos causa envenenamiento y muerte.

Las parcas en la mitología griega eran tres viejas hermanas responsable del hilo de la vida y la muerte. Cloto, hilaba; Láquesis devanaba; y *Átropos* (Morta en la mitología romana) lo cortaba provocando en fin de la existencia humana. La segunda parte del nombre, *Belladonna* (mujer hermosa en italiano), se debe a que las

damas romanas la usaban como cosmético para el cutis y los ojos. En estos últimos produce midriasis o dilatación de las pupilas. Digresión: una vez leí una poesía oriental donde se decía: “Tienes los ojos hermosamente grandes como los de una vaca”.

La Belladona fue utilizada en Egipto como narcótico; y en Siria para “alejar los pensamientos tristes”. En la Edad Media fue ampliamente usada por las brujas en pócimas y ungüentos. Una receta de esa época contiene Belladona y grasa de recién nacido para untar en la piel y aplicar en la vagina. También era buena para aplicarla a las escobas y volar. Los incas conocieron la Belladona y la usaron con fines medicinales. Los indios de Chile emplearon el chamico como medicamento, una planta con efecto atropínico. Con Belladona envenenaron a las tropas de Marco Antonio en la guerra de Esparta. El emperador Claudio fue envenenado con esa planta. En 1582 los soldados de Macbeth envenenaron al ejército danés con licor que contenía Belladona. En Suiza una enfermera fue condenada a 20 años de trabajos forzados por haber envenenado a 9 personas con Belladona, de las cuales 6 murieron.

En 1820 el químico francés Joseph Pelleterier aisló la Atropina de la Belladona.

Las neuronas son las células del sistema nervioso. Tienen un cuerpo y unas prolongaciones: las dendritas y los axones. Los contactos entre estas últimas conforman las sinapsis o uniones de las neuronas, y sirven para llevar los impulsos nerviosos, los cuales son transportados por moléculas químicas llamadas neurotransmisores.

Uno de estos neurotransmisores es la acetilcolina, aislada en 1867 (Bayer). Sus propiedades farmacológicas fueron descritas en 1914 por Hallett Dale, y confirmadas por Otto Loewi. Ambos científicos recibieron el premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1936 por sus investigaciones.

La parte del sistema nervioso que no depende de nuestra voluntad se llama autónomo., y sirve para controlar el ritmo cardíaco, la presión arterial, por ejemplo. Se divide en simpático y parasimpático. La actuación de ambos sistemas se fundamenta en un antagonismo dialéctico: el simpático aumenta la frecuencia cardíaca, mientras que el parasimpático la disminuye. El simpático contrae el estómago, el parasimpático lo relaja. En los pulmones el simpático dilata los bronquios, el parasimpático provoca espasmo. La acetilcolina funciona como el parasimpático (en el sistema digestivo provoca espasmo con náuseas, vómitos y diarrea), como el nervio llamado Vago; y como la muscarina, una sustancia contenida en el pescado putrefacto.

La atropina (hiosciamina, daturina; se encuentra en las plantas *Atropa belladonna* y *Datura stramonium*) contrarresta los efectos de todos los anteriores, por eso se dice que es un antagonista muscarínico. Otra sustancia alcaloide (es decir orgánica, de origen vegetal y básica), hermana de la atropina es la Escopolamina (hioscina; se encuentra en la planta *Hiocyamus niger*). La Escopolamina también se encuentra en la mandrágora, planta usada en la antigüedad como afrodisíaco y para aumentar las posibilidades de fecundación. En la Biblia, en el Genesis, Raquel la usó para tratar de salir embarazada.

La escopolamina o *Scopolia* como nombre genérico fue otorgado en honor a Giovanni Antonio Scopoli (1723 - 1788), médico y naturalista italo-austríaco.

La atropina, la hiosciamina y la hioscina son isómeros (tienen los mismos componentes, pero son un poco distintas en sus propiedades físicas y químicas debido a las posiciones de los átomos en las moléculas).

De los alcaloides anteriores se derivan:

1. Butilbromuro de hioscina (**Buscapina, Hiofenil**). Cuando se le agrega Metasulfonato sódico se llama **Buscapina Compositum**. Es **Buscapina Plus** si se le agrega acetaminofén, el cual es el mismo **Analper Plus**. Con Metamizol es **Butilamina Compuesta** que es el mismo **Sarifán**

Compositum. Con Oxazepam se llama Vuscobras. Con Ibuprofeno se llama **Brugesina**.

2. La **Butropina** y el **Eumidral**, muy empleados en la práctica pediátrica, son medicamentos que contienen Atropina y Butabarbital. El **Atroverán** es Atropina más papaverina.
3. Homatropina (Litropina) usado como antiespasmódico.
4. Otro derivado importante de la Atropina es el **Ipatropio** empleado en la nebuloterapia de la crisis asmática (**Berodual, Respidual, Duovent**).
5. Un sedante neurovegetativo es el **Ervostal** (extracto de belladona, con ergotamina y fenobarbital)

Otras consideraciones:

1. La miastenia grave es una enfermedad autoinmune con debilidad muscular y fatiga. Aparece cuando el organismo produce anticuerpos que obstaculizan la transmisión de la acetilcolina. Se trata con **Neostigmina** y **Fisostigmina** que frenen la acción de la colinesterasas, la causante del mal. Por eso la Atropina y sus derivados están contraindicados en esta patología.
2. La Escopolamina es una de las sustancias llamada popularmente burundanga, palabra de origen afrocubano que significa bebedizo. Se usa con fines delictivos. Se diferencia de la Atropina sólo en que tiene un puente de oxígeno entre los carbonos 6 y 7; esto le permite penetrar la barrera hemoencefálica y alterar el funcionamiento del sistema nervioso (amnesia temporal, somnolencia y sonambulismo). La leyenda urbana dice que la burundanga es usada en polvos que penetran la piel. Lo cierto que esa no es

la manera de administrarla para cometer delitos, sino en las bebidas, las comidas y el cigarrillo.

Aspectos literarios

1. En muchas obras literarias se menciona la escopolamina, como en el libro “El misterio de Miraflores” sobre el asesinato del hermano del dictador venezolano Juan Vicente Gómez, acaecido en 1923. La escopolamina fue utilizada en las investigaciones del crimen. El autor, Pablo Sulbarán escribe: “Luego del asesinato los sospechosos son sometidos a torturas inverosímiles. Son colgados por los testículos, además de los latigazos. Por recomendación médica se le aplicó a los prisioneros “la droga de la verdad”, que un tal doctor House, en Estados Unidos, utilizaba en fase de experimentación, con la constatación de que “produce en las personas una especie de estado de sueño o hipnosis y responde mecánicamente a las preguntas formuladas. La droga actúa sobre la voluntad del individuo para vencer su resistencia”. Se trataba de la escopolamina o burundanga”.
2. En la novela de Carlos Fuentes “Aura” se nombra la belladona, entre otras plantas que conforman el jardín de la casa donde se desenvuelven los personajes: “Las hierbas olvidadas que crecen olorosas, adormiladas: las hojas anchas, largas, hendidas, vellosas del belefio: el tallo sarmentado de flores amarillas por fuera, rojas por dentro; las hojas acorazonadas y agudas de la dulcamara; la pelusa cenicienta del gordolobo, sus flores espigadas; el arbusto ramoso del evónimo y las flores blanquecinas; **la belladona**. Cobran vida a la luz de tu fósforo, se mecen con sus sombras mientras tu recreas los usos de este herbario que dilata las pupilas, adormece el dolor, alivia los partos, consuela, fatiga la voluntad, consuela con una calma voluptuosa”.

CAPÍTULO 12

FÁRMACOS ANTINICOTÍNICOS



[12] Curare .*Strychnos toxifera*.

Definición. Clasificación :Agente bloqueador ganglionar. Drogas bloqueantes neuromusculares .Toxinas botulínicas .La vareniclina

DEFINICIÓN

Inhiben los receptores nicotínicos. Son anticolinérgicos. Son usados en:

1. Anestesiología
2. Para el tratamiento de la drogodependencia (tabaquismo)

CLASIFICACIÓN

1. **Agente bloqueador ganglionar:** se usan poco.

2. **Drogas bloqueantes neuromusculares:** bloquean la transmisión neuromuscular, causando parálisis del músculo esquelético afectado porque inhiben la síntesis o liberación de acetilcolina. Algunas drogas de este grupo son el **verocuronio**, **succinilcolina** y el **pancuronio**, empleados en anestesiología. **El curare** o tubocurarina tiene gran valor histórico, y es citado por el sabio Alejandro Humboldt en 1807. En 1780 el obispo Mariano, en su visita pastoral a Venezuela, llegó hasta el pueblo llanero llamado Guardatinajas. Allí vivían indios cumanagotos, quienes hicieron una exhibición para distraer al dignatario religioso con arco y flecha. Fray Joseph Francisco de Caracas registró el hecho de esta manera: “Con estas armas (arcos y flechas) cazan, pescan, se defienden y matan, untando sus lancetas con un veneno que llaman curare, tan activo que lo mismo es tocar la sangre que infeccionar toda su masa y causar la muerte; sin embargo, como en el mismo acto de recibir la herida, se acierta a tener un grano de sal en la boca, puede el paciente escapar la vida.” (Castillo,1996) Es decir conocían este importante veneno, usado en la farmacología moderna, y trataban de aplicar un posible antídoto. En 1850, **Claude Bernard** estableció las bases científicas de los relajantes musculares al mostrar la actuación del curare sobre la unión neuromuscular, bloqueando el impulso de los nervios motores. Inyectó curare en el saco linfático de la rana y observó un efecto paralizante del músculo, pero la conducción nerviosa estaba intacta y la estimulación eléctrica sobre el músculo no estaba alterada. Este experimento sirvió como base para descubrir que el efecto del bloqueo neuromuscular del curare ocurría en la placa motora terminal.
3. **Toxinas botulínicas** : impiden la liberación de la vesícula de acetilcolina y por tanto la transmisión neuromuscular. Estas toxinas actúan sobre proteínas denominadas sinaptobrevinas y syntaxinas, que acercan la vesícula a la membrana externa de la célula y favorecen la fusión de éstas para la consiguiente liberación del neurotransmisor a nivel presináptico. Estas

toxinas están indicadas para el tratamiento de tortícolis espasmódico, arrugas y estrabismo.

4. La vareniclina (chamix) es un agonista parcial del receptor nicotínico de acetilcolina, Es un medicamento no nicotínico para dejar de fumar. Básicamente actúa reduciendo el efecto de la nicotina en el cerebro y reduciendo la ansiedad causada por el síndrome de abstinencia. Vareniclina fue descubierta en Pfizer a través de experimentación modificando la estructura de la Citisina, la cual simula los efectos que tiene la nicotina en el cerebro, estimulando las señales de recompensa.

CAPÍTULO 13

ANTIHIPERTENSIVOS. ESBOZO GENERAL.



[13] Tensiómetro.

Definición. Clasificación de los fármacos antihipertensivos. **Combinaciones de fármacos antihipertensivos.**

DEFINICIÓN

Para el tratamiento de la hipertensión arterial se emplean medicamentos, cuya farmacodinamia se corresponde con los diferentes mecanismos fisiopatológicos que dan origen a la enfermedad.

CASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

1. Betabloqueadores
2. Adrenérgicos centrales
3. Calcioantagonistas

4. Antihipertensivos relacionados con la angiotensina.
5. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
6. Antagonistas de la angiotensina II
7. Diuréticos

COMBINACIONES DE FARMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

La práctica médica ha detectado las mejores combinaciones posibles de los fármacos antihipertensivos

Son buenas combinaciones:

1. Diuréticos tiazídicos con antagonistas de los receptores de angiotensina.
2. Antagonistas de los receptores de angiotensina y antagonistas del calcio.
3. Antagonistas del calcio e inhibidores de ECA
4. Diuréticos tiazídicos e inhibidores de ECA.

No se recomienda la combinación de antagonistas de los receptores de angiotensina con inhibidores de ECA.

CAPÍTULO 14

ANTIHIPERTENSIVOS BETABLOQUEADORES



[14] Atenolol

Características generales de los betabloqueadores. Betabloqueadores y diabetes.
Betabloqueadores no selectivos: Propranolol .Carvedilol. **Betabloqueadores selectivos:** Atenolol. Metoprolol .Bisoprolol. Nebivolol

CARACTERÍSTICAS GENERALES

1. Selectividad: si actúan más sobre algún receptor: selectivos beta-1(atenolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol) o no selectivos beta-1 y beta 2(Propranolol, carvedilol).
2. Actividad simpaticomimética intrínseca (ASI) : pueden estimular la acción simpática de los receptores beta.
3. Liposulobilidad : los betabloqueadores hidrofílicos no se absorben tan rápidamente como los lipofílicos, tiene semivida larga y no atraviesan la

barrera hematoencefálica. Tiene alta liposolubilidad : Propranolol, metoprolol y carvedilol. Baja : bisoprolol, y muy baja: atenolol.

BETABLOQUEADORES Y DIABETES

Los betabloqueadores afectan el metabolismo de la glicemia de la siguiente manera:

1. Aumento de la producción hepática de la glicemia.
2. Bloqueo de la liberación de insulina.
3. Disminuyen la utilización periférica de la glucosa.

BETABLOQUEADORES NO SELECTIVOS.

1. Propranolol :

Betabloqueante no selectivo (actúa sobre los receptores beta 1 ,2 y 3). Constituye el primer betabloqueante verdaderamente eficaz. Su uso clínico representa el mayor avance en la lucha contra las enfermedades cardiovasculares después de que William Withering empleó las digitales purpurea para tratar los edemas de origen cardíaco en 1785. El médico escocés James W. Black recibió el premio Nobel en 1988 por el descubrimiento del Propranolol en la década de los 60.

Farmacodinamia: su efecto hipotensivo se debe a su acción cronotrópica e inotrópica negativa.

Farmacocinética: tiene una vida media de 6 horas, se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina.

Otros usos: en migraña, ansiedad, miedo escénico, taquicardia.

Posología: hasta 160 mg al día en 4 dosis.

Presentación: tabletas de 10, 40 y 80 mg,

Nombres comerciales: algoren, inderal.

Efectos secundarios: insomnio, por ser un betabloqueador lipofílico (beta 3) y penetrar la barrera hematoencefálica. Hipertrigliceridemia (acción sobre los receptores beta3)

Importante: Es sustancia dopante, prohibida en las competencias deportivas.

2. **Carvedilol:**

Recomendado en pacientes diabéticos porque sensibiliza la insulina y mejora el perfil de los lípidos plasmáticos.

BETABLOQUEANTES SELECTIVOS.

1. **Atenolol**

Es betaselectivo 1, aunque debe usarse con cuidado es asmáticos porque pudiera afectarlos a través de los receptores beta 2. Apareció en 1976 para sustituir al Propranolol. No atraviesa la barrera hematoencefálica.

Su actividad dura 24 horas. Atraviesa la barrera de la placenta. Se elimina a través del riñón. Está contraindicado en la bradicardia (pulso menor de 50 latidos por minuto). Puede provocar diabetes mellitus 2. La dosis mínima es de 25 mg , y la máxima de 100 mg al día.

2. **Metoprolol :**

Disminuye el ritmo cardíaco, la contractilidad y gasto cardíaco, disminuyendo así la presión sanguínea.

3. **Bisoprolol :**

Antihipertensivo cardioprotector .Reduce ligeramente la tolerancia a la glucosa. Inhibe la secreción de renina.

4. **Nebivolol:**

Beta bloqueador altamente selectivo de los receptores beta 1. Además de ser cardioselectivo, el nebivolol induce la vasodilatación por óxido nítrico, mediante su efecto agonista sobre los receptores beta 3 del endotelio que estimulan la óxido nítrico sintasa. Este mecanismo es diferente al producido por otros beta bloqueadores vasodilatadores tales como el carvedilol y el labetalol, los cuales producen este efecto mediante el bloqueo de los receptores alfa adrenérgicos. Es casi 4 veces más cardioselectivo que el bisoprolol. Esta actividad se logra con una dosis de 5 mg, pero se pierde con una dosis mayor.

Resumen

El primer betabloqueador fue el Propranolol, seguido del atenolol. El nebivolol se diferencia de los otros betabloqueadores en que además de actuar sobre los receptores beta produce vasodilatación por activación del óxido nítrico.

CAPÍTULO 15

ANTIHIPERTENSIVOS ADRENÉRGICOS CENTRALES



[15]Metildopa

Representantes: Clonidina. Metildopa. Metabolismo. Efectos farmacológicos. Efectos adversos. Uso en embarazo y lactancia.

REPRESENTANTES

Hay dos representantes: clonidina y metildopa.

1. Clonidina :

Agonista α -2 selectivo que tiene acción directa sobre el α 2. Es antihipertensivo usado también la neuropatía y como somnífero. Reduce la producción de norepinefrina y aumenta la actividad parasimpática. Provoca vasodilatación.

Farmacodinámica

1. Estimula selectivamente los receptores alfa -2.
2. El cerebro cierra el bucle de retroalimentación negativa para el control de catecolaminas y acepta que los niveles de éstas son altos.
3. El cerebro reduce las señales a hacia la médula adrenal y así baja la producción de catecolaminas.
4. La presión sanguínea baja.

Efectos adversos

Reduce la liberación endógena de la insulina , efecto que debe ser tomado en cuenta en el tratamiento de la diabetes mellitus.

2. Metildopa

La alfametildopa (metildopa), se deriva del aminoácido fenilalanina. Es agonista de los receptores alfa₂ adrenérgicos. Es el preparado de elección en la preeclampsia y la eclampsia.

Mecanismo de acción.

Se metaboliza en α -metilnoradrenalina en el encéfalo, y activa a los receptores adrenérgicos α_2 centrales. Disminuye la presión arterial de forma similar a como lo hace la clonidina.²

METABOLISMO

1. Se metaboliza por la descarboxilasa de aminoácido L-aromático en neuronas adrenérgicas hacia α -metildopamina, que después se convierte en una α -metilnoradrenalina.
2. Esta última se almacena en las vesículas secretoras de neuronas adrenérgicas, y sustituye a la noradrenalina en sí.
3. Cuando la neurona adrenérgica activa su neurotransmisor, se libera α -metilnoradrenalina en lugar de noradrenalina.
4. La unión proteica es menor de un 20 %.
5. El metabolismo es hepático y se excreta por los riñones.
6. Su vida media es de 105 minutos,

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS

1. Reduce la resistencia vascular sin alterar la frecuencia cardíaca.
2. Su efecto dura 8 horas.

EFFECTOS ADVERSOS

1. Somnolencia
2. Mareos
3. Nauseas

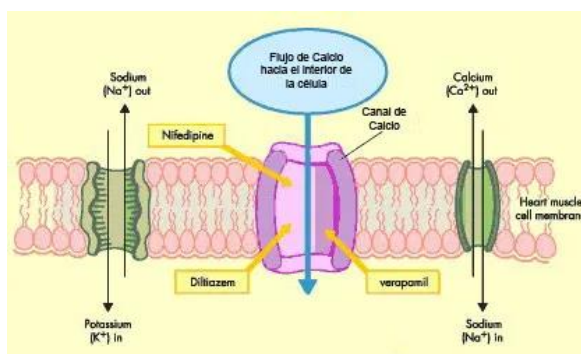
4. Dolor de cabeza
5. Depresión
6. Psicosis
7. Disminución la libido
8. Parálisis de Bell
9. Parkinsonismo
10. Anemia (por formación de anticuerpos).

USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA

Atraviesa la barrera placentaria y se distribuye en la leche materna, pero no tiene efecto teratogénico.

CAPÍTULO 16

ANTIHIPERTENSIVOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO



[16] Antagonistas del calcio

Historia. Mecanismo de acción. **Clasificación.** Algunos representantes: **Diltiazem. Nifedipina. Amlodipino. Nimodipina.**

HISTORIA

A partir de 1960 (Fleckenstein y Godfraind) se demostró que ciertos fármacos al bloquear la penetración del calcio a los miocitos disminuyen la contracción cardíaca. La cinarizina y otros medicamentos antagonistas del calcio señalaron el camino para entender cómo se bloquean las contracciones musculares. En 1962 (Hass y Hartfelder) se descubrieron los efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos del verapamilo. En 1967 asoció esos efectos al bloqueo del calcio hacia los miocitos.

MECANISMO DE ACCIÓN

1. El calcio penetra a las células a través de los canales L,T,N Y P.
2. Los bloqueadores del calcio actúan accionando sobre los canales lentos (L) en el miocardio.
3. Se produce vasodilatación vascular.
4. La resistencia vascular periférica se reduce.

CLASIFICACIÓN

1. No dihidropiridinas
 - 1.1. Difenilalquilaminasas : Verapamilo
 - 1.2. Benzodiazepinas: diltiazem
2. Dihidropiridinas
 - 2.1. De primera generación: Nifedipino
 - 2.2. De segunda generación: Amlodipino, nicardipino, nimodipino.

ALGUNOS REPRESENTANTES

Diltiazem

Farmacocinética:

1. Biodisponibilidad : 40%.
2. Metabolismo : hepático (inhibe el citocromo P450 3A41).
3. Vida media 3-4,5 horas.
4. Excreción: renal, heces, glándula mamaria en mujeres lactantes.

Farmacodinamia:

1. Vasodilatación coronaria y de vasos sanguíneos periféricos.
2. Disminución de la resistencia vascular periférica.
3. Disminución de la poscarga cardíaca (resistencia contra la que el ventrículo debe enfrentarse para expulsar la sangre hacia los grandes vasos sanguíneos o la presión que la contracción del ventrículo debe sobrepasar para que se abran las válvulas aórtica o pulmonar y la sangre sea impulsado hacia la arteria aorta o la arteria pulmonar).
4. Efecto inotrópico negativo.
5. Efecto cronotrópico negativo.
6. Efecto dromotrópico (conductibilidad) negativo.
7. Efecto hipolipídico.

Usos clínicos

1. En la hipertensión arterial
2. En la angina de pecho
3. En la taquicardia supraventricular.
4. En las fisuras anales: en forma de gel (efecto vasodilatador).

Nifedipina

Farmacocinética

1. Biodisponibilidad :45-56%.
2. Unión proteica :92-98%
3. Metabolismo: hepático y gastrointestinal (inhibe el citocromo P450 3A41).
4. Vida media : 2 horas
5. Excreción :Renal >50%, bilis 5-15%

Farmacodinamia

Semejante al de los antagonistas del calcio.

Peculiaridad:

Con jugo de toronja aumenta su efectividad, ya que esta fruta desactiva el citocromo P450.

Amlodipino

Se patentó en 1986 y empezó a comercializarse en 1990. Se puede administrar hasta en niños después de los seis años.

Farmacocinética:

1. Biodisponibilidad: 60 %.
2. Vida media: 50 horas.
3. A los 8 días alcanza un nivel estable en el plasma.
4. Se metaboliza en el hígado por el citocromo P 450.
5. Se elimina por la orina.

Farmacodinamia:

1. Bloquea los iones de calcio en el músculo liso vascular.
2. Vasodilatación.

3. Disminución de la resistencia vascular periférica
4. Es antagonista de la aldosterona, la cual conserva el sodio y eleva la tensión arterial.
5. Es diurético (se ha comprobado en perros)

Efectos adversos

6. Edema periférico en un 10,8 % de los pacientes con una dosis de 10 mg al día.
7. Las mujeres son 3 veces más propensas a sufrir de edemas en comparación con los hombres.
8. Palpitaciones
9. Sonrojos
10. Mareo
11. Nauseas
12. Cansancio
13. Dolor abdominal
14. Somnolencia

Nimodipina

Utilizado en l hemorragia subaracnoidea. Tiene trofismo por la trama vascular cerebral, por eso se utiliza en el vasoespasma cerebral para evitar la isquemia. Se administra en los primeros cuatro días después de la hemorragia y durante tres semanas.

Farmacocinética:

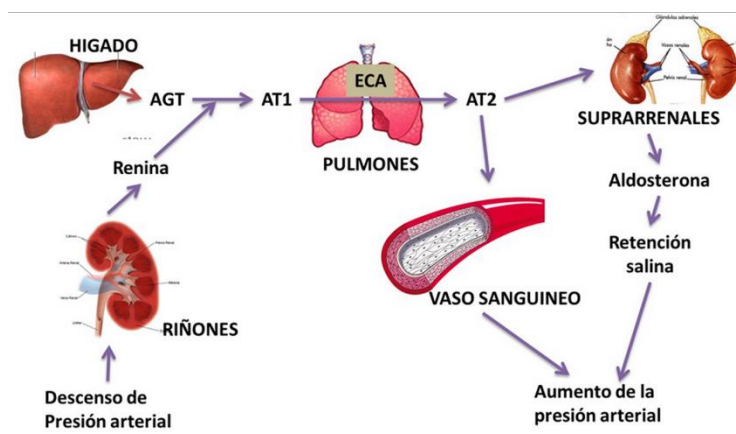
Absorción: Niveles plasmáticos a la hora y media. El valproato aumenta sus concentraciones. Se metaboliza en el hígado con el citocromo P-450. Se excreta por vía renal.

Farmacodinamia:

Relaja el músculo liso arterial. Esto favorece el flujo colateral al dilatar las arteriolas de la piamadre (meninge interna que protege al sistema nervioso central: encéfalo y médula espinal).

CAPÍTULO 17

ANTIHIPERTENSIVOS RELACIONADOS CON LA ANGIOTENSINA



[17] Sistema renina angiotensina

Importancia. Historia. **Tipos de angiotensina.** Sistema renina-angiotensina.

IMPORTANCIA.

Los antihipertensivos relacionados con la angiotensina ocupan lugar importante en la práctica médica para el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca crónica.

HISTORIA

En 1939 el doctor Braun Menéndez y sus colaboradores, en Argentina, descubrieron una hormona que denominaron **Hipertensina**. Nel de Page descubrió la misma sustancia y la llamó **Angiotonina**. En 1956 Leonard Skeggs aisló la **enzima de conversión de la angiotensina (ECA)** y explicó su funcionamiento. En 1957 los investigadores acordaron llamar la hormona en cuestión con un nombre compuesto

que recordará sus denominaciones iniciales: **Angiotensina**. Antes, en 1898, fue descrito un extracto de riñón, denominado **Renina** con efecto vasopresor. La renina no es vasopresora por sí misma. Es una enzima que convierte una sustancia inactiva del plasma, el **Angiotensinógeno**, en la ya mencionada angiotensina. En 1970 Sergio Ferreira descubrió que el veneno de la víbora lanceolada (*Bothrops jararaca*) puede inhibir la ECA. La acción inhibidora reside en el pentapéptido bradykinin potentiating peptide (BPP) , inestable en el organismo y que potencia la bradiquinina , la cual causa vasodilatación por medio de la secreción de prostaciclina, óxido nítrico y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio. La búsqueda de una sustancia estable que pudiera utilizarse en la práctica médica en calidad de hipotensor llevó a la descripción del captopril en 1974, el cual se empleó por primera vez en 1981. En 1983 apareció el enalapril. La segunda generación de inhibidores de ECA se desarrolló desde 1990 con el lisinopril y el ramipril.

Las investigaciones conllevaron al descubrimiento de sustancias que actúan como antagonistas de la angiotensina II, la primera y más conocida de las cuales se denomina DuP753 o losartán.

TIPOS DE ANGIOTENSINA

Hay 3 tipos de angiotensina: la I, la II y la III. Cada una deriva de la anterior a partir del angiotensinógeno: la angiotensina I forma la II, y esta última produce la III. La II es la más activa.

Angiotensina I

La renina actúa sobre el angiotensinógeno del hígado para producir angiotensina I. La ECA que encuentra en los pulmones transforma la angiotensina I en angiotensina II.

Angiotensina II

La renina actúa sobre el angiotensinógeno. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) entra en acción para producir angiotensina II. La ECA aumenta la sed, la ingesta de líquido, aumenta la presión sanguínea y la secreción de aldosterona. Las enzimas para producir la angiotensina II se encuentran en el cerebro y en la médula espinal y en otros órganos. La Saralina y la relasina bloquean la producción de angiotensina II.

La angiotensina es el vasopresor más potente conocido. Regula la producción de aldosterona, aumenta el calcio en el corazón y la fuerza de contracción del músculo cardíaco, aumentan la secreción de vasopresina y actúa sobre el metabolismo hepático.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

El sistema renina-angiotensina se relaciona con la hipertensión arterial. La renina, producida por el riñón, actúa sobre el angiotensinógeno del hígado para producir angiotensina I. La enzima convertidora origina la angiotensina II, la cual se encuentra en endotelio, particularmente del pulmón. Las angiotensinasas del plasma originan la angiotensina III.

Existen dos tipos de receptores de la angiotensina II : AT1 y AT2. La activación de los receptores AT1 explican la actividad farmacológica de la angiotensina II y se relacionan con la hipertrofia e hiperplasia del músculo liso vascular y miocardio.

La angiotensina II produce:

1. Contracción arteriolar en riñón, piel y en el ámbito esplácnico. Su efecto es menor en cerebro, en las arterias coronarias, en los pulmones y la musculatura esquelética.
2. Aumenta la resistencia vascular periférica(acción adrenérgica). Su efecto hipertensor es 40 veces mayor que el de la noradrenalina.
3. Sobre el corazón ejerce acción inotropa positiva (actividad simpática) y bradicardia.
4. Provoca el crecimiento de células musculares lisas vasculares y células miocárdicas. Esto provoca hipertrofia e hiperplasia vascular y cardíaca.
5. Estimula la liberación de noradrenalina.
6. Estimula la secreción de la vasopresina.
7. Disminuye la excreción urinaria del sodio
8. Estimula la secreción de la aldosterona.
9. Estimula la secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal.

La acción farmacológica sobre el sistema relacionado con las angiotensinas de las sustancias, cuyo objetivo es la disminución de la tensión arterial sistémica, tiene varias vertientes:

1. Actuación sobre los estimuladores de la renina.
2. Bloquear la acción de la renina sobre el angiotensinógeno.
3. Actuación sobre la producción de la angiotensina II.(Inhibir la enzima convertidora)
4. Recurrir a los antagonistas de la angiotensina II.
5. Modificar la producción de la aldosterona.

CAPÍTULO 18

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA (IECA).



[18] Captopril

Clasificación. Usos clínicos. **Mecanismo de acción.** Acción molecular. **Los IECA son profármacos.** Efectos secundarios. **Interacciones con otras sustancias.** Captopril.

CLASIFICACIÓN

1. De primera generación
 - 1.1. Captopril (grupo dulfhidrido)
 - 1.2. Enalapril (grupo carboxilo)
2. De segunda generación
 - 2.1. Ramipril (grupo carboxilo)

Los IECA tienen una estructura química semejante al veneno de la serpiente Bothrops jararacá, el cual potencia la bradiquinina, produce vasodilatación e hipotensión.

USOS CLÍNICOS

1. Hipertensión arterial.
2. Insuficiencia cardíaca: por reducción de la tensión de la pared del miocardio mediante la reducción de la angiotensina II.
3. Infarto de miocardio.
4. Nefropatía diabética: disminuyen la proteinuria, revierten la fase de microalbuminuria.

MECANISMO DE ACCIÓN

1. Inhiben la enzima convertidora de la angiotensina (vasoconstrictor arteriolar).
2. Disminuyen la producción angiotensina II.
3. Evitan la eliminación de bradiquinina (vasodilatador).
4. Disminuyen el tono vascular.
5. Disminuyen la resistencia vascular.
6. Disminuyen la secreción de aldosterona.
7. Disminuyen la producción de sodio.
8. Evitan los efectos mitógenos negativos de la angiotensina en el infarto del miocardio.

ACCIÓN MOLECULAR

Las estructuras moleculares de los IECA y de la angiotensina I son similares. La ECA se confunde ,se une a los IECA , es bloqueada y no puede convertir la angiotensina I en angiotensina II.

LOS IECA SON PROFÁRMACOS

Por ser profármacos se activan con las enzimas del organismo, luego de absorberse en un 20 %. Los únicos que no se activan de esta manera son el lisinopril y el captopril. Por eso este último se emplea sublingual en situaciones de emergencia

EFECTOS SECUNDARIOS

La acumulación de bradiquinina trae como consecuencia vasodilatación y esto puede producir:

1. Tos seca
2. Urticaria
3. Edema angioneurótico
4. Dolor de garganta
5. Disfonía
6. Asma
7. Mareos
8. Sopor
9. Dolor de cabeza

Otros efectos secundarios

1. Hiperpotasemia: por la disminución de la aldosterona, la cual elimina el potasio.
2. Trastornos óseos y de crecimiento del feto con aumento de mortalidad.

INTERACCIONES CON OTRAS SUSTANCIAS

1. Potencian el efecto de los antidiabéticos orales y de la insulina.
2. Los antiinflamatorios no esteroides disminuyen la bradiquinina y por eso minimizan el efecto hipotensor de los IECA.
3. Los alimentos salados disminuyen el efector hipotensor de los IECA.
4. La combinación con aspirina mejora la supervivencia de pacientes con cardiopatía isquémica.

CAPTOPRIL

Fue el primer IECA. Se sintetizó a partir de la angiotensina I y del receptor de la ECA. El captopril se mimetiza con péptidos la angiotensina I y se le une para bloquearla.*

Presentación: comprimidos de 25,50 y 100 mg.

Posología: 2.3 veces al día.

Dosis máxima diaria: 150 mg. Puede usarse con un diurético tipo tiazida.

Usos clínicos:

1. Hipertensión arterial
2. Insuficiencia cardíaca
3. Infarto de miocardio : se inicia el tratamiento al tercer día con una dosis de 6, 25 mg.
4. Nefropatía diabética (incluso en pacientes normotensos)

Efectos adversos:

1. Angioedema
2. Neutropenia y agranulocitosis
3. Hiperpotasemia
4. Daños fetales
5. Rash
6. Disgeusia
7. Tos (2 % de los pacientes)

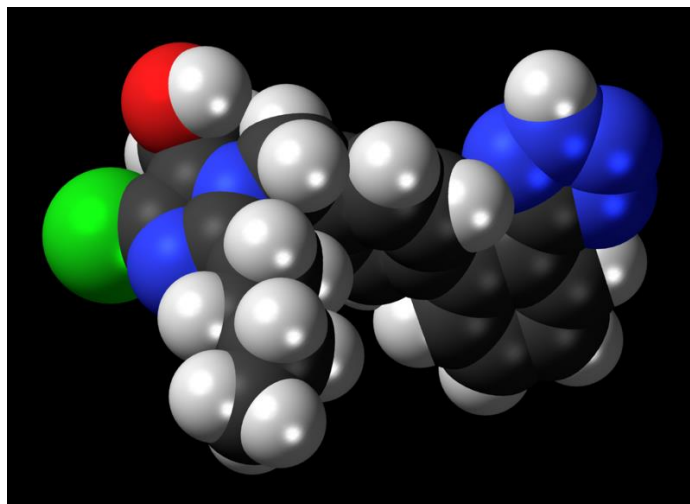
*Nota: la mimetización es un fenómeno ampliamente conocido en la naturaleza. El camaleón cambia de colores para sobrevivir y algunos insectos adoptan los colores de sus enemigos venenosos. Hipócrates dijo : Similia Similibus Curantur, lo semejante se cura con lo semejante. Paracelso también recurrió a este aforisma para preparar sus remedios: "ninguna enfermedad puede curar, por el contrario, sino solo por su propia naturaleza". Edward Bach escribió: "Toda curación que no se origina desde adentro es dañina". El principio del similar puede formularse así: El similar

cura al similar, o sea: Las enfermedades pueden curarse con sustancias que provoquen habitualmente síntomas y signos similares a los que provoca la enfermedad.”

CAPITULO 19

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II

(ARA-II)



[19] Molécula de losartán potásico

Efectos. Representantes. **Losartán potásico:** Usos clínicos. **Farmacodinamia.** Farmacocinética. **Efectos adversos.**

EFFECTOS

Bloquean directamente el receptor AT1 de la enzima de la angiotensina II, y esto provoca:

1. Vasodilatación
2. Reducción de la vasopresina (hormona antidiurética producida por el hipotálamo y secretada por la hipófisis)
3. Reducción de la aldosterona
4. Disminución de la tensión arterial

REPRESENTANTES

1. Losartán potásico
2. Valsartán, 40, 80 , 160 mg.
3. Telmisartán, 80 mg.
4. Irbesartán, 150, 300 mg.
5. Olmesartán, 40 mg.
6. Candesartán, 8 mg.

LOSARTÁN POTÁSICO

El primer antagonista de los receptores de la angiotensina II que apareció.

Usos clínicos:

1. Hipertensión arterial
2. Nefropatía diabética

3. Superior al atenolol para prevenir eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, ictus).
4. Efecto beneficioso sobre las mitocondrias para mejor uso de la energía celular en la vejez.
5. Efecto uricosúrico.
6. Potenciador cognitivo.

Farmacodinamia

1. Disminuye la resistencia periférica (poscarga)
2. Disminuye el retorno venoso cardíaco (precarga)
3. Bloquea los efectos de la angiotensina II, incluyendo la liberación de la aldosterona.

Farmacocinética:

1. Por efecto de primer paso en el hígado el losartán se convierte (un 14 %) en un metabolito (5-carboxílico), antagonista del receptor AT1, más potente que el propio losartán.
2. La biodisponibilidad es de un 32 %.
3. Metabolismo a través del citocromo P450.
4. Concentración plasmática máxima en una hora luego de la dosis oral.
5. Excreción a través de la orina, la bilis y las heces.

El losartán y otros antagonistas de los receptores de la angiotensina exhiben toxicidad fetal y se deben evitar durante el embarazo, especialmente en el segundo y tercer trimestre.⁷

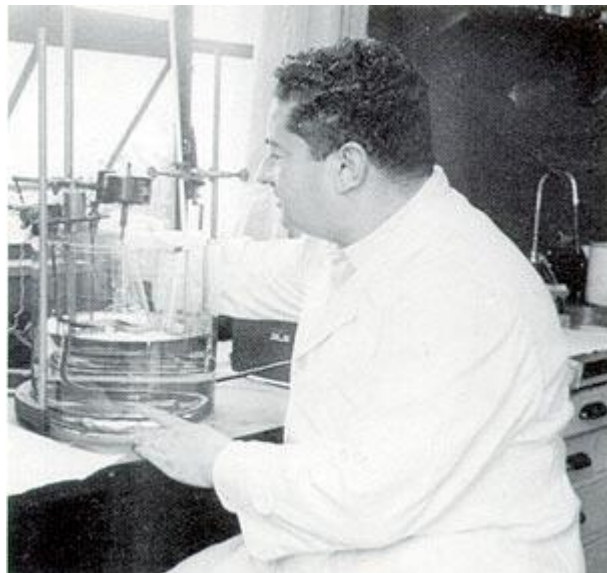
Efectos adversos

1. Toxicidad fetal
2. Congestión nasal
3. Mareos
4. Dolor de espalda

5. En los diabéticos: diarrea, fatiga, presión arterial baja, niveles bajos de azúcar en la sangre, potasio elevado, y dolor en el pecho.

CAPITULO 20

LA CURIOSA RELACIÓN ENTRE LAS SERPIENTES Y LOS MEDICAMENTOS PARA BAJAR LA TENSIÓN ARTERIAL



■ [22] Mauricio Rocha e Silva.

1

Los que conocen de serpientes (ofidiólogos) las dividen en culebras y víboras. Las venenosas están entre las segundas, y no pasan del 20 % del total de las serpientes. La Organización Mundial de la Salud afirma que cada año son mordidas más de cinco millones de personas en todo el mundo, casi tres millones enferman por el veneno, y ciento cuarenta mil mueren.

2

¿Por qué se envenenan los mordidos de serpientes? ¿Por qué mueren? Los indígenas americanos usaban el veneno de las serpientes en sus flechas para cazar; tal vez porque se dieron cuenta que las mismas serpientes lo emplean para esos mismos fines: muerden, vierten el veneno sobre la presa, la cual se paraliza, y luego la engullen. Son muchos los efectos del veneno de serpientes sobre el organismo de los animales y de los humanos; pero todos convergen en un punto: el shock hipotensivo. Es decir, la tensión arterial baja dramáticamente produciendo debilidad, desmayo y hasta la muerte.

3

En 1948 el médico brasileño Mauricio Rocha e Silva usó gotas de veneno de la jaraca o “víbora brasileña del hoyo” en experimentos con animales, y notó su efecto hipotensor por dilatación de los vasos sanguíneos. Luego inyectó el veneno en la sangre y aisló la sustancia que disminuía la tensión arterial. Observó también que esa sustancia hacía más lento el movimiento de los intestinos de los animales, y por eso decidió llamarla “**Bradicinina**” (del griego bradi: lento, lentitud; y cinina: relacionado con).

4

El descubrimiento de la bradicinina o bradiquinina por parte de **Mauricio Rocha e Silva** resultó ser la clave para sintetizar los medicamentos contra la hipertensión arterial. Los laboratorios debían encontrar la fórmula para convertir el veneno de

las víboras en medicamento. Ya lo había dicho Paracelso, un médico suizo a quien como a nuestro José Gregorio Hernández también le encienden velas: “La enfermedad está en la naturaleza y también su cura, la cual es una sustancia que puede ser veneno o remedio. Todo depende de la dosis”.

5

Desde finales del siglo XIX se empieza a conocer el mecanismo que eleva la tensión arterial: una sustancia producida en el riñón (renina) provoca la producción de la angiotensina I (angio, del griego: vaso sanguíneo), la cual es convertida por una enzima (convertasa) en angiotensina II. Esta última es la verdadera culpable de la hipertensión arterial.

La pieza que faltaba al rompecabezas es esta: la convertasa no sólo estimula la producción de angiotensina II (que sube la tensión), sino que también disminuye la bradiquinina (que baja la tensión). El veneno de la víbora saca del juego a la convertasa y pone a funcionar la bradiquinina: y la tensión baja.

6

Ahora faltaba encontrar una sustancia con las propiedades hipotensoras del veneno y sin sus efectos dañinos para la salud. Y fue encontrada en un laboratorio estadounidense en 1977: el metil mercapto propionil prolina. Pero para que no se nos enredará la lengua, al pronunciar ese estrambótico nombre de cuatro partes, decidieron tomar las cinco últimas letras del segundo componentes y algunas letras del tercero: CAPTOPRIL. Luego se descubrieron el enalapril, el ramipril, etc.

7

Los medicamentos se dividen en profármacos y fármacos. Los primeros entran por nuestras bocas, van al estómago, el intestino delgado, el hígado, luego al torrente sanguíneo y más tarde al sitio para el cual fueron indicados. Es decir, tardan cierto tiempo para surtir su efecto. Los segundos van directamente al grano eludiendo todas esas alcabalas de los primeros. El enalapril es un profármaco, mientras que el

captopril es un fármaco. Es por eso que en una crisis hipertensiva colocamos un captopril debajo de la lengua y no un enalapril, por ejemplo.

8

Los medicamentos de los que estamos hablando se denominan IECA (Inhibidores de la enzima convertidora (convertasa) de la angiotensina); y, como ya dijimos, uno de sus mecanismos es a través de la bradiquinina que baja la tensión. Pero esta sustancia además de dilatar los vasos sanguíneos provoca inflamación. Esos efectos a veces son más pronunciados en algunas personas, sobre todo en la garganta; y esto se manifiesta en forma de tos seca. Y la única solución para ese problema es parar el medicamento y consultar con el médico.

9

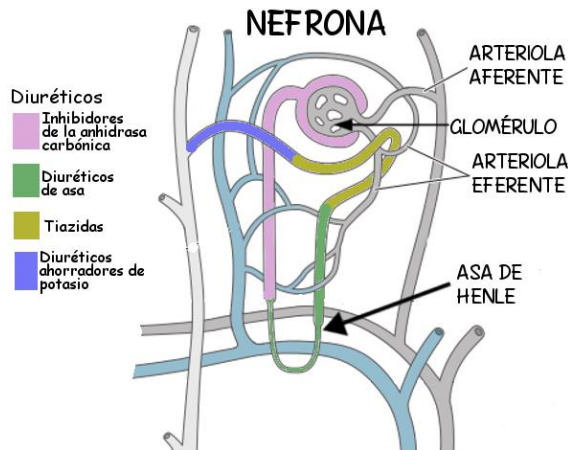
El descubrimiento del Dr. Mauricio Roche e Silva (1910-1983), quien además de médico también era escritor y pintor, significó una revolución en el campo de la fisiopatología y la farmacología. Gracias al genio de este médico brasileño los hipertensos de todo el mundo encontraron una solución en forma de tabletas.

10

El Dr. Mauricio Roche e Silva abrió el “camino culebrero” (bueno, ya lo teníamos con el caduceo) en Medicina, porque luego otros científicos estudiaron el veneno de las cobras y descubrieron otros mecanismos más directos para contrarrestar a la malvada angiotensina; y así fue como surgieron el losartán, el valsartán y todos esos otros medicamentos para bajar la tensión que terminan en “án”.

CAPÍTULO 21

DIURÉTICOS



[21]Acción de los diuréticos

Repaso. Los riñones. Historia. **Clasificación:** Inhibidores de la anhidrasa carbónica. Diuréticos tiazídicos. Diuréticos del asa. Diuréticos ahorradores de potasio. Diuréticos osmóticos.

LOS RIÑONES

Miden 12 cm de largo, 6 de ancho y 3 de grosor. Ppesan 160 gramos. Tienen dos partes: corteza (externa) y médula (interna). La nefrona es la unidad anatómica y funcional del riñón. Hay un millón de nefronas en cada riñón. Una nefrona mide 5 cm.

Partes de la nefrona:

1. Glomérulo: capilares situados en el riñón donde se filtra la sangre y se elabora la orina.
2. Túbulo proximal: resorbe calcio, magnesio, bicarbonato glucosa, *el 60 % de agua* y el 40 % de cloruro de sodio.

3. Asa de Henle*: en el brazo ascendente resorbe calcio, magnesio, bicarbonato, cloruro de sodio (35 %) y potasio. En el brazo descendente resorbe *agua (17 %)*.
4. Túbulo distal: resorbe cloruro de sodio.
5. Túbulo colector: resorbe cloruro de sodio (5 %) y potasio.

*Friedrich Henle: médico alemán (1809- 1885) descubridor del asa del riñón que lleva su nombre. Publicó el primer tratado de Histología.

HISTORIA

1. La cafeína es usada desde el paleolítico como diurético.
2. Las sangrías fueron parte del arsenal terapéutico de la Antigüedad para reducir los líquidos del organismo.
3. Más adelante se emplearon los derivados de la xantina (cafeína, teofilina y teobromina) y los diuréticos osmóticos -como la urea.
4. Pero la verdadera revolución en esta materia sobreviene con el descubrimiento de los diuréticos de origen mercurial. Paracelso, en el siglo XVI, ya los usaba; pero es con Alfred Vogl (1895-1973), un estudiante del tercer año de medicina en Viena, quien utilizó el preparado de mercurio Novasurool contra la sífilis y descubrió sus propiedades diuréticas en 1919.
5. Se pensaba que el mercurio actuaba fuera del riñón. No obstante, Govaerts, en 1928, trasplantó un riñón de un perro mercurizado con Noavasurool al cuello de un perro normal. El riñón trasplantado continuó eliminando gran cantidad de orina, mientras los riñones del huésped lo hacían normalmente. Este experimento demostró que los diuréticos actúan directamente en el riñón.

CLASIFICACIÓN

Los diuréticos se clasifican en 5 grupos, según el sitio de la nefrona donde actúan:

- I. Inhibidores de la anhidrasa carbónica** (enzima que convierte el dióxido de carbono y agua a bicarbonato y protones).

Evitan la resorción del bicarbonato y el sodio en túbulo proximal y en ojo y el cerebro.

Historia:

1. Las sulfonamidas fueron descubiertos en 1930. En 1949 el médico de Boston William Schwartz descubrió su actividad diurética.
2. En 1950 el norteamericano Richard Roblin sintetizó la sulfonamida denominada acetazolamida, la cual se convirtió en primer diurético administrado por vía oral en 1952.
3. En la actualidad no se usa como diurético sistémico y se emplea sólo en el glaucoma.

Representantes:

1. Acetazolamida (acetab, 250 mg). Se emplea en el glaucoma porque disminuye el humor acuoso. Disminuye la formación de líquido cefalorraquídeo, por eso se usa también en el mal de la montaña. Inhibe la excreción de ácido úrico y puede provocar ataques de gota.
2. Dorzolamida (dorzol). También usado en el glaucoma.

II. Diuréticos tiazídicos

Las tiazidas son una familia de compuestos químicos que se caracterizan por poseer átomos de azufre y de nitrógeno. Actúan en el túbulo distal, aumentando la excreción de cloro, sodio, calcio y potasio.

Historia:

1. En la historia de los diuréticos siguen las tiazidas, resultantes de las investigaciones con derivados sulfamídicos. En 1955 el norteamericano C. Novello sintetizó la clorotiazida, la cual se comercializó en 1957.
2. En 1958, De Stevens y Werner obtuvieron la hidroclorotiazida (HCT), agregándole dos moléculas de hidrógeno a la clorotiazida, la cual es 15 veces más potente que la clorotiazida. La HCT se implementó en la práctica clínica desde 1959.

Representantes:

1. Hidroclorotiazida (HCT)

Farmacodinamia :

1. Actúa en el túbulo distal.
2. Aumenta la cantidad de orina.
3. Disminuye la cantidad de sangre
4. Disminuye el gasto (cantidad de sangre que los ventrículos impulsan cada minuto).
5. Disminuye la resistencia vascular periférica.

Farmacocinética:

1. Su acción se manifiesta a las 2 horas.
2. Su actividad diurética puede durar 6-12 horas.
3. Vida media 5-15 horas.

Efectos secundarios

1. Cansancio

2. Fotosensibilidad (manchas rojas al sol)
3. Cefalea
4. Hipopotasemia
5. Hipomagnesemia
6. Hiperuricemia y Gota
7. Hiperglucemia
8. Hipercalcemia
9. Náusea/vómito
10. Disfunción eréctil
11. Hipercolesterolemia

2. **Clortalidona:** Su vida media es de 44 horas. No se metaboliza. Se excreta con la orina. La dosis es de 12,5-25 mg al día. Nombre comercial: hidrotén.

3. **Indapamida:**(NatriliX, indapil: 1,5-2,5 mg)

Farmacodinamia:

1. Disminución de la resistencia vascular periférica (mecanismo de retroalimentación ante la pérdida de sodio)
2. Vasodilatación arteriolar por bloqueo de los canales de calcio.
3. Reducción de la hipertrofia ventricular izquierda.

Farmacocinética:

1. Se une en 80 % a las proteínas del plasma.

2. Se metaboliza en el hígado.
3. Se excreta en un 60 % por la orina y en un 20 % con la bilis.
4. La semivida de eliminación es de 18 horas.

III. Diuréticos del asa: Son los más eficaces. Actúan en la parte ascendente del asa de Henle para bloquear la resorción del sodio, potasio, calcio y cloro.

Historia:

Son también derivados sulfamídicos. La furosemida fue sintetizada por el Dr. Heinrich Ruschig en Alemania en la década de los 50. Sus efectos diuréticos fueron comprobados en experimentos con animales y con investigaciones clínicas presentadas en 1963 en Frankfurt. El Dr. Juan Linares dice que, por primera vez en la historia de la Medicina, la tradicional sangría era reemplazada por una simple inyección endovenosa de furosemida.

Representantes:

1. Furosemida

Farmacocinética:

1. Por vía oral produce diuresis a los a los 30 minutos y efecto máximo a las 2 horas.
2. Por vía intravenosa produce diuresis a los 5 minutos con efecto máximo a los 60 minutos.
3. La vida media es de 3 horas.
4. Se metaboliza en un 40 % en el hígado. El resto se elimina con la orina.

Indicaciones:

1. Edemas de diferentes etiologías.
2. Insuficiencia cardíaca.
3. Insuficiencia renal.
4. Intoxicaciones por fármacos.

Dosis: entre 20 y 80 mg al día.

Presentación: en tabletas de 20, 40 y 80 mg. En ampollas de 20 y 40 mg.

Efectos adversos:

1. Hipopotasemia : Medir el potasio y sospechar hipopotasemia cuando se detecten síntomas relacionados con el sistema Músculo-esquelético: cansancio, debilidad muscular, mialgias (dolor muscular), calambres, etc. Las hipopotasemias más severas puede producir debilidad progresiva, hipoventilación (por afección de los músculos respiratorios) y parálisis completa. En aparato cardiovascular se registran alteraciones en el electrocardiograma : Aumento del PR (>0.2 seg), onda U prolongada, depresión ST y ondas T invertidas (puede simular un Síndrome coronario agudo sin supra desnivel). Otro síntoma relacionado con el aparato digestivo es estreñimiento. Sugerir una dieta con frutas ricas en potasio como los plátanos, las naranjas y los tomates.
2. Hipocalcemia
3. Hiponatremia
4. Hipovolemia
5. Hipotensión
6. Ototoxicidad

2. Bumetanida (Bumex): Tabletas de 1 mg y ampollas de 0.5 mg (IM-IV).

Diferencias con la furosemida: La furosemida se absorbe en el intestino en un 40 %, y se perciben diferencias importantes en un mismo individuo y entre un individuo y otro. La bumetanida es casi completamente absorbida (aproximadamente 80%) en el intestino y su absorción no es alterada cuando se toma con alimentos. Es un diurético más predecible : su absorción no varía entre diferentes individuos . La bumetanida es 40 veces más potente que la furosemida.

IV. Diuréticos ahorradores de potasio:

Actúan en el túbulo colector y en el túbulo distal.

Historia:

1. Landau en 1952 observó que la progesterona aumenta la excreción de sodio al bloquear a los mineralocorticoides .
2. Cella, Kagaka y Van Arman sintetizaron un grupo de lactonas denominadas espironolactonas a partir de progesterona y digitoxina.
3. Hans Selye dijo que "las experiencias en ratas indican que la espironolactona proporciona considerable protección contra la producción de necrosis miocárdica, a menudo fatal".
4. El Aldactone fue lanzado en 1960 como un diurético ahorrador de potasio.
5. En 1962 se describió la relación existente entre aldosterona, renina y angiotensina.
6. J. Grobb, en 1987, sintetizó la eplerenona.

Representante:

1. **Espironolactona:** antagonista de la aldosterona (hormona corticosuprarrenal que provoca la retención de sodio y favorece la eliminación de potasio en el riñón.).

Farmacodinamia:

En el túbulo colector reduce los canales de sodio.

Farmacocinética:

1. Su vida media es de 6 horas.
2. Alcanza su efecto diurético a los 3 días.
3. Se metaboliza en el hígado.
4. Se elimina con la orina

Efectos secundarios:

1. Hiperpotasemia.
2. Sangrado estomacal.
3. Ginecomastia, irregularidades menstruales, atrofia testicular por afección de los receptores esteroides.
4. Ataxia
5. Rash en la piel.
6. Se ha demostrado un efecto carcinógeno en ratas experimentales.
7. Quienes tomen espironolactona deben evitar consumir sustitutos de la sal de mesa que contengan potasio.⁶

Presentación: en tabletas de 25, 50 y 100 mg.

Nombres comerciales: Aldactone

2. **Eplerenona:** es un antagonista de la aldosterona usado la insuficiencia cardíaca crónica. Es muy similar a la espironolactona, aunque puede ser más específica

por el receptor mineralocorticoide. Reduce los riesgos cardiovasculares en pacientes que hayan tenido un infarto agudo de miocardio.

3. Amilorida:

Farmacodinamia:

1. Inhibe la reabsorción de sodio en los túbulos distales y en los colectores.
2. Reduce la secreción de potasio.
3. No es antagonista de la aldosterona

Farmacodinamia:

1. Su actividad se manifiesta a las 4 horas.
2. La semivida plasmática es de 9 horas.
3. Su efecto diurético dura 12 horas.
4. Su efecto ahorrador del potasio es de 24 horas.
5. No se metaboliza.
6. Un 50 % se elimina con la orina y un 40 % con las heces.

Dosis: 5 mg al día. Se usa en combinación con diuréticos tiazídicos: Moduretic es un producto comercial que combina amilorida (5 mg) con HCT (50 MG)

V. Diuréticos osmóticos: bloquean la resorción del agua en el túbulo proximal y en la porción descendente del asa de Henle.

Representante:

Manitol: se emplea en insuficiencia renal aguda, glaucoma, edema cerebral e intoxicaciones por barbitúricos y bromuros.

Algunos aspectos clínicos sobre los diuréticos:

1. Los diuréticos deben tomarse en la mañana.
2. La furosemida se absorbe mejor en ayunas. Tomar por la mañana con el estómago vacío. No levantarse de la cama durante hora y media y durante ese tiempo no ingerir alimentos. Esta recomendación es muy importante sobre todo en la insuficiencia cardíaca.
3. La hidroclorotiazida es mejor tomarla con el desayuno.
4. En los grandes edemas por insuficiencia cardiovascular la mejor opción es un diurético del asa.
5. En los edemas hepáticos es mejor utilizar espironolactona.
6. Un ataque de gota puede asociarse a diuréticos como furosemida o hidroclorotiazida.
7. Un diurético de techo elevado es aquel que no alcanza más efecto, aunque se aumente la dosis, como los del asa, y son los más potentes.
8. La hipertensión arterial puede tratarse sólo con tiazidas. La tensión arterial tiende a normalizarse en una semana.
9. Los diuréticos del asa y las tiazidas dependen de la síntesis de las prostaglandinas; por eso los AINES, que actúan contra las prostaglandinas, reducen su acción diurética.
10. Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa, por eso están contraindicados en los diabéticos no insulino dependientes.
11. Los diuréticos del asa son efectivos en los pacientes con insuficiencia renal.
12. La furosemida está incluida dentro de la lista de sustancias prohibidas de la Agencia Mundial Antidopaje, debido a que puede enmascarar la presencia de otras sustancias en el organismo. En el deporte se usa para perder peso en poco tiempo y para que, cuando se lleven a cabo las pruebas, no se detecten otras sustancias prohibidas.

CAPÍTULO 22

LA APARENTEMENTE EXTRAÑA PERO MUY CIERTA RELACIÓN ENTRE LA MENSTRUACIÓN Y LOS DIURÉTICOS



[22] Un doctor realizando una sangría.

1

El síndrome premenstrual fue definido como entidad nosológica en los años treinta del siglo XX; no obstante, entre el 30 y 80 % de las mujeres lo padece desde que el mundo es mundo.

2

El más aceptado concepto del síndrome premenstrual por su precisión y laconismo es el siguiente: son los cambios físicos y psíquicos que se producen antes de la menstruación y desaparecen con esta.

Desde tiempos inmemoriales los humanos vieron una acción mágica en la desaparición de los malestares con la menstruación; y entonces llegaron a una conclusión: sangrar es bueno, e inventaron la sangría para democratizar lo que la naturaleza había impuesto sólo a las mujeres. En adelante hasta los hombres debían sangrar al sentirse mal para alcanzar el bienestar.

3

La sangría como método terapéutico consiste simplemente en cortar las venas para que salga un poco de sangre. Se empleó en casi todas las enfermedades; pero particularmente resultó muy efectivo en el tratamiento de un mal denominado “pulso duro” (así era como los médicos antiguos llamaban a la hipertensión arterial).

La sangría fue recomendada y practicada para curar “el pulso fuerte” desde hace casi 3 mil años antes de Cristo. Hipócrates, padre de la Medicina, recurrió a ella. Galeno, el médico que legó su nombre a todos los médicos, también la sugirió.

4

La sangría es efectiva en el tratamiento de la tensión alta por una razón obvia: al disminuir el volumen de sangre, baja la tensión arterial. El método tiene su lógica: si se corta una vena, por la cual brotará sangre, la presión arterial baja por un efecto físico elemental, como cuando un chorro de agua se debilita si la manguera se rompe en alguna parte.

Investigaciones demuestran que la sangría aplicada en una crisis hipertensiva hace descender la tensión arterial en 10 minutos en 30 mm Hg . El captopril la baja en 20 minutos y en 10 mm Hg.

El destacado médico guariqueño Cecilio Requena padre (1918-1976) aplicó la sangría en varias oportunidades. Mi abuela materna, Matilde Guerra, me contaba que dos de sus hijos eran hipertensos y los curaban “desangrándolos en una ponchera”, por allá en Las Mercedes del Llano en la mitad del siglo XX.

5

De la sangría derivaron, entre otros procedimientos, la hemoterapia, la transfusión sanguínea, la terapia del plasma y la plasmaféresis. Pero eso no es lo que nos ocupa en estos momentos.

La sangría se aplicó cortando las venas, colocando sanguijuelas (gusanos chupadores de sangre: hematófagos) o con inyectoras.

6

Dos cosas estaban claras: la primera es que la sangría resultaba efectiva para bajar la tensión arterial; y la segunda es que ese efecto positivo se debe a que provoca la disminución del volumen sanguíneo.

Entonces ¿cómo disminuimos el volumen sanguíneo sin cortar las venas?

Los laboratorios trabajaban para resolver ese problema. Desde la Edad Media se usaba el mercurio para curar la sífilis, pero sólo en 1919 el estudiante de Medicina Alfred Vogl (1895-1973), se percató que los sífilíticos tratados con mercurio orinaban más de la cuenta. Había descubierto el primer diurético químico. Pero el mercurio es muy tóxico y por lo tanto su uso limitado.

No obstante, algo quedó en la mente de los médicos: los diuréticos son los sustitutos de la sangría.

7

En 1955 se sintetizó la clorotiazida, la cual se comercializó en 1957. En un laboratorio norteamericano le agregaron a la clorotiazida unas moléculas de

hidrógeno y obtuvieron la hidroclorotiazida (HTC , HCTZ, o HZT), la cual es 15 veces más potente que la clorotiazida y se usa sola como diurético (antihipertensivo) o acompañada de otro componente. Es común ver, por ejemplo: losartán potásico, 100 mg + HCL, 12, 5 mg.

8

En 1963 los alemanes presentaron el más potente de los diuréticos: la furosemida (lasix). Cuando el captopril no surte el efecto deseado en una crisis hipertensiva el médico puede recurrir a la furosemida. El paciente comienza a orinar, disminuye el volumen sanguíneo y baja la tensión arterial. Además, se descubrió que los diuréticos disminuyen el sodio, cuyo efecto hipertensivo ya se había detectado.

9

El Dr. Juan Linares dice que, por primera vez en la Historia de la Medicina, la tradicional sangría fue reemplazada por una simple inyección endovenosa de furosemida.

10

En conclusión, cuando usamos un diurético para bajar la tensión arterial debemos agradecerles...a las mujeres.

CAPÍTULO 23

GLUCÓSIDOS CARDÍACOS

[23] *Digitalis purpurea*

Definición. Historia. **Farmacodinamia.** Signos de toxicidad. **Digoxina.** Una curiosidad histórica. **Uso criminal.**

DEFINICIÓN

Son sustancias derivadas de la planta *Digitalis purpurea*, usadas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. El veneno de algunos sapos puede contener el principio activo de los glucósidos.

HISTORIA

En 1542 el médico alemán Leonard Fuchs le puso el nombre a la planta “*Digitalis purpurea*” porque su flor se parece a un dedo pequeño (*digitalis*) morado (*purpurea*), por eso también se le llama dedalera. En 1785 el médico británico William Withering examinó a un paciente que tomaba un remedio proveniente de la *Digitalis*

purpurae para mejorar el funcionamiento de su corazón. Withering decidió investigar la planta y publicó un trabajo con casos clínicos. En 1933 el bioquímico suizo Arthur Stoll describió la estructura química de los glucósidos cardíacos.

FARMACODINAMIA

1. Inhiben la bomba sodio-potasio
2. Lo anterior evita la salida del sodio hacia el espacio extracelular durante la diástole.
3. Aumenta el calcio en la unión actina-miosina en el sarcómero.
4. Efecto inotrópico positivo (contractilidad). Por retroalimentación negativa se reduce el tono simpático, se reduce el efecto vasoconstrictor y disminuye la resistencia periférica.
5. Efecto cronotrópico negativo.
6. Mejora el gasto cardíaco.
7. Mejora el vaciamiento sistólico.
8. Disminuye el tamaño del corazón en la diástole.
9. Reduce la presión ventricular.
10. Disminuye la presión pulmonar.
11. Disminuye la presión venosa sistémica.
12. Con el mejoramiento de la circulación sanguínea disminuye los edemas.

SIGNOS DE TOXICIDAD

1. Anorexia
2. Nauseas
3. Vómitos
4. Dolor abdominal
5. Diarrea
6. Ginecomastia
7. Eosinofilia

DIGOXINA

Farmacodinamia:

1. Inhibe la bomba sodio-potasio. Esto disminuye la salida de sodio de la célula y aumenta los niveles de calcio. (efecto inotrópico positivo: aumento de la contracción del músculo cardíaco).
2. Esta inhibición de la bomba sodio-potasio se efectúa también a nivel del nervio vago con la consecuente disminución de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico negativo, estimulación parasimpática).

Farmacocinética:

1. Se concentra mayormente fuera del sistema circulatorio.
2. Se metaboliza en el hígado como sustrato de la glicoproteína P.*
3. Hay que tener en cuenta que medicamentos como la amiodarona y el verapamilo inhiben la glicoproteína P, lo que aumenta la concentración de digoxina.
4. La vida media es de 36 horas.
5. Se elimina a través de los riñones.

* P-glicoproteína : es una proteína de la membrana celular que expulsa gran cantidad de sustancias fuera de la célula. Surgió como un mecanismo de defensa contra sustancias xenobióticos o fármacos. Puede ser inhibida por gran cantidad de fármacos: Amiodarona, Azitromicina, Captopril, Claritromicina, verapamilo, etc.

Acción directa sobre el corazón:

1. Disminuye la frecuencia cardíaca en el nodo sinusal.
2. Aumenta la frecuencia cardíaca en el nódulo auriculoventricular.
3. Lo anterior permite su uso en la fibrilación auricular (mejora la contracción ventricular).
4. Disminuye los edemas. Por eso se indica en la insuficiencia cardíaca congestiva.

Aspectos clínicos:

1. Se deben tener en cuenta permanentemente los signos de intoxicación.
2. Controlar los niveles de potasio en sangre,
3. Usar con diuréticos ahorradores de potasio.
4. No usar IECA para sustituir a la digoxina, en caso de intoxicación porque pueden aumentar los problemas cardíacos.

Efectos adversos:

1. La digoxina es uno de los medicamentos que causa más efectos adversos, debido a que su efecto terapéutico está casi en la misma línea de la toxicidad.
2. Los efectos adversos son mayores en pacientes con hipopotasemia , porque la digoxina compite con el potasio en el uso de la bomba de potasio.
3. Vértigos
4. Vómitos
5. Diarreas
6. Pesadillas
7. Depresión
8. Ginecomastia (químicamente la digoxina se parece a los esteroides).
9. Cambios en el electrocardiograma: depresión ST, inversión de onda T, la prolongación del intervalo PR es signo de toxicidad.

UNA CURIOSIDAD HISTÓRICA

Uno de los efectos adversos es el trastorno de la visión de colores. El paciente puede ver todo amarillo. Por eso se supone que el Periodo Amarillo del pintor Vincent Van Gogh se relaciona con una intoxicación por digitálicos, los cuales le prescribía su médico, el Dr. Paul Gatchet.

USO CRIMINAL

Charles Cullen, un enfermero norteamericano, confesó ,en el 2003. haber asesinado a 40 pacientes con una sobredosis de digoxina.

CAPÍTULO 24

NITROVASODILATADORES



[24] Tabletas de nitroglicerina

Definición. Farmacodinamia. **Tipos de nitratos orgánicos.** Nitroglicerina. **Nitratos para uso clínico.** Resumen.

DEFINICIÓN

Son profármacos (nitratos y nitritos : sales de ácido nítrico y de ácido nitroso) que producen óxido nítrico.

FARMACODINAMIA

1. Relajación del músculo liso vascular con la consecuente vasodilatación en venas y arterias.
2. Reduce la resistencia periférica venosa con acumulación de sangre venosa.
3. Reducción de la precarga (retorno venoso hacia el corazón: carga o volumen que distiende el ventrículo izquierdo o derecho antes de iniciarse el proceso de contracción o sístole. Por lo tanto, es la cantidad de sangre que el ventrículo izquierdo o derecho debe bombear con cada latido y representa el volumen de sangre que estira las fibras musculares ventriculares.
4. Reducción de la resistencia arteriolar y vascular sistémica y la presión arterial (poscarga: resistencia contra la que el ventrículo debe enfrentarse para expulsar la sangre hacia los grandes vasos sanguíneos. Puede definirse también como la presión que la contracción del ventrículo debe sobrepasar para que se abran las válvulas aórtica o pulmonar y la sangre sea impulsado hacia la arteria aorta o la arteria pulmonar).
5. El óxido nítrico activa la guanililciclase .
6. Aumenta el Guanosín monofosfato cíclico (GMF cíclico).
7. Disminución del calcio
8. Relajación del músculo liso vascular.
9. Vasodilatación.

TIPOS DE NITRATOS ORGÁNICOS

1. De masa molecular baja son oleosos : nitroglicerina .
2. De masa molecular alta son sólidos: dinitrato de isosorbide, mononitrato de isosorbida son sólidos.

NITROGLICERINA

Historia:

1. En 1846 el químico italiano sintetizó la nitroglicerina y constató que colocada bajo la lengua produce dolor de cabeza (vasodilatación de las arterias de la cabeza).
2. En 1847 Constantín Hering propuso su uso de manera sublingual.
3. En 1857, el médico Sir Thomas Lauder Brunton, de Edimburgo, suministró nitrito de amilo mediante inhalación y observó que el dolor de la angina de pecho desaparecía transcurridos de 30 a 60 segundos.
4. En 1879, el médico inglés William Murrell concluyó que el efecto de la nitroglicerina imitaba al del nitrito de amilo y estableció el uso de nitroglicerina por vía sublingual para el alivio del ataque anginoso agudo, y casi al mismo tiempo lo empleó como profiláctico antes de hacer esfuerzos.
5. En 1867 el sueco Alfredo Nobel inventó la dinamita utilizando la nitroglicerina.

NITRATOS PARA USO CLÍNICO

1. Nitrito de amilo
2. Nitroglicerina
3. Dinitrato de isosorbida
4. Isosorbida 5-mononitrato
5. Tetranitrato de eritritol

Farmacodinamia:

1. Vasodilatación.
2. Disminuye el retorno venoso al corazón.
3. Disminución de la presión en el ventrículo izquierdo (precarga).
4. Disminución de la resistencia vascular (poscarga).
5. Dilatación de las arterias coronarias.
6. Aumento del Guanosín monofosfato cíclico.
7. Aumenta el óxido nítrico.
8. Disminución del calcio en el citosol (líquido dentro de las células).

Farmacocinética:

1. El trinitrato de glicerilo se metaboliza por acción de la glucotionitratorreductasa.
2. Se producen dos metabolitos: nitrato glicérfico y nitrato inorgánico.
3. Los subsiguientes metabolitos son menos efectivos que la nitroglicerina, pero tienen una acción más prolongada.
4. Los dinitratos sufren otro paso metabólico a mononitratos (biológicamente inactivos con respecto a los efectos cardiovasculares).

Antagonistas:

1. Dihidroergotamina.
2. Ergotamina.

Combinaciones que pueden producir hipotensión grave:

1. Sildenafil.
2. Tadalafilo.
3. Vardenafil

RESUMEN

1. Los nitrovasodilatadores actúan selectivamente sobre la musculatura coronaria epicárdica. La sangre circula por los vasos colaterales y mejora el riego sanguíneo en el endocardio, y eso contrarresta la isquemia.
2. Mejoran la función sistólica y diastólica de los ventrículos.
3. Producen la formación de óxido nítrico, el cual es vasodilatador.

4. Disminuyen el consumo de oxígeno por parte del miocardio.
5. Disminuyen la tensión arterial.
6. La nitroglicerina se emplea como medicina desde la segunda mitad del siglo XIX.
7. Debe evitarse la combinación de preparados de nitroglicerina con medicamentos usados para tratar la disfunción eréctil, como el viagra porque puede provocar una hipotensión severa.

CAPÍTULO 25

ÓXIDO NÍTRICO



[25]Efectos del óxido nítrico

Nociones generales. Historia. Síntesis. Acción en los vasos sanguíneos. Acción en la erección.

NOCIONES GENERALES

1. Los animales lo tienen en pequeñas cantidades.
2. Se encuentra en el aire.
3. Lo producen los automóviles y plantas de energía.

4. Es tóxico porque es un radical libre inestable y se oxida convirtiéndose en dióxido de nitrógeno, un contaminante ambiental.

HISTORIA

1. En 1977 el farmacólogo norteamericano Fried Murad demostró la acción del óxido nítrico sobre las células musculares lisas, produciendo vasodilatación, la cual explica la acción de los nitratos en la angina de pecho.
2. En 1987 se descubrió que el cuerpo humano produce pequeñas cantidades de óxido nítrico a partir del aminoácido arginina, la cual se encuentra en los productos del mar. La arginina se encuentra en los productos del mar, pescado, mariscos, crustáceos y grandes mamíferos acuáticos como las ballenas.
3. En 1988 a Murad y colaboradores le otorgaron el Premio Nobel de Medicina Y Fisiología.

SÍNTESIS

1. La enzima óxido nítrico sintasa (NOS) sintetiza el óxido nítrico a partir del aminoácido arginina.
2. Se requiere la presencia de una coenzima: NAD-fosfato reducido (NADPH), en presencia de oxígeno.
3. Es sintetizado por las células endoteliales, macrófagos y cierto grupo de neuronas del cerebro.

ACCIÓN EN LOS VASOS SANGUÍNEOS

1. En las células endoteliales de los vasos sanguíneos el óxido nítrico funciona como regulador paracrino (comunicación celular por secreción química).
2. Penetra al interior de las células musculares lisas.

3. Induce la producción de GMPc (Guanosín monofosfato cíclico) por la enzima guanilato ciclasa, que a su vez produce un efecto de relajación en la musculatura con vaso y broncodilatación.

ACCIÓN EN LA ERECCIÓN

1. Las células del cuerpo cavernoso del pene producen óxido nítrico durante la excitación sexual.
2. El óxido nítrico estimula la formación de GMP cíclico, que conduce a relajación del músculo liso de los cuerpos cavernosos y las arterias penianas, ingurgitación de los cuerpos cavernosos y erección.
3. La acumulación de GMP cíclico se logra mediante la inhibición de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) específica de GMP cíclico.
4. El sildenafil y sus congéneres inhiben la fosfodiesterasa 5. y se demostró que mejoran la función eréctil en pacientes con disfunción de la misma.

CAPÍTULO 26

SUSTANCIAS EXPLOSIVAS QUE TAMBIÉN SON MEDICAMENTOS



[26]Dinamita

1

En 1768 el médico inglés William Heberden describió por primera vez la angina de pecho o malestar cardíaco que puede llevar al infarto: dolor breve y opresivo en la parte central del pecho, con irradiación hacia la mandíbula y la extremidad superior izquierda.

2

¿Cuál es la causa del dolor cardíaco?

A través de la arteria aorta el corazón irriga con sangre todo el organismo para que los tejidos obtengan oxígeno. Desde el inicio de la aorta parten dos arterias que abrazan el corazón, para darle oxígeno, en forma de corona: las coronarias.

El síntoma de que un tejido recibe poco oxígeno es el dolor. Eso se llama isquemia, del griego: sangre detenida. Si cruzamos una pierna sobre otra, al poco tiempo diremos: se nos durmió la pierna. Es decir, esa pierna se quedó con poco oxígeno y por eso nos duele. Cuando estamos acostados cambiamos de posición precisamente para que no se nos duerma una parte del cuerpo. Los animales grandes suelen dormir parados la mayor parte del tiempo, entre otros motivos, para no aplastar con su voluminoso cuerpo los vasos sanguíneos.

3

Las coronarias pueden taponearse con la aterosclerosis (pasta dura en griego, por acumulación de grasa y otras sustancias). La sangre circula con dificultad, hay poco oxígeno y entonces sobreviene el dolor. También cuando una persona agarra una rabieta aparecen ciertas sustancias propias del estrés y las coronarias pueden contraerse, obstaculizándose el flujo sanguíneo: y es posible que aparezca un dolor en el pecho.

4

En 1864 Alfred Nobel inventó la dinamita a partir de la nitroglicerina, explosivo que ya había sido sintetizado por el químico italiano Ascanio Sobrero en 1846, quien colocó un poco de esa sustancia sobre su lengua y sintió un gran dolor de cabeza.

Los médicos llegaron a una conclusión: el dolor de cabeza causado por la nitroglicerina se debe a que los vasos sanguíneos se dilatan tanto que presionan los tejidos . ¿Y entonces por qué no usarla cuando hay dolor en el pecho para que se relajen las coronarias y la sangre circule más libremente? Eso fue lo que propuso el médico inglés William Murrell en 1879: coloquen un poco de nitroglicerina debajo de la lengua cuando haya un ataque cardíaco. Esa recomendación resultó muy efectiva. Los maletines de primeros auxilios contienen un blíster de perlitas rojas de nitroglicerina.

5

Más tarde se descubrió que el causante de la dilatación vascular cuando se usa nitroglicerina es el óxido nítrico . Luego se propusieron otros medicamentos, familiares de la nitroglicerina, para la angina de pecho ampliamente utilizados por los cardiólogos como el isosorbide (isordil, elantan).

6

Científicos británicos estaban buscando un medicamento para tratar la angina de pecho. Los hombres que fueron sometidos a las pruebas manifestaron un efecto secundario: tenían mejores erecciones. Se había descubierto el sildenafil (viagra). Se descubrió también que su mecanismo farmacológico, en cierto modo, es igual al de la nitroglicerina: a través del óxido nítrico.

7

Viagra puede ser usado por cualquier hombre (mejor después de un examen médico), pero jamás por lo que están tomando nitroglicerina y sus similares. Esa combinación es realmente explosiva: produce un efecto de sinergia mortal porque dilata los vasos sanguíneos desmesuradamente provocando hipotensión dramática que puede conllevar a la muerte. La literatura médica o periodística da cuenta de muchos casos.

Un poeta, representante de la corriente literaria denominada “realismo sucio”, escribió un verso lapidario con sarcasmo y pesimismo:

Tomó viagra por primera y última vez

se le pararon los dos órganos dispensadores de amor:

el pene y el corazón.

¡Nitroglicerina y viagra sólo sirven para matar!

8

- 1) Alfred Nobel sufrió un ataque de angina de pecho en París. Los médicos le recomendaron nitroglicerina, pero no aceptó el tratamiento por considerar que era una ironía del destino.
- 2) Ascanio Sobrero murió convencido de que Alfred Nobel le plagió su descubrimiento.
- 3) En 1998 tres médicos estadounidenses recibieron el Premio Nobel por el “descubrimiento del óxido nítrico”, aunque la comunidad científica reconoce que el verdadero descubridor fue el médico hondureño Salvador Moncada en 1987. En el mundo de los laboratorios también hay injusticias.

CAPÍTULO 27

MEDICAMENTOS USADOS EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA



[27]

Definición de insuficiencia cardíaca (IC). Tipos de insuficiencia cardíaca.
Clasificación según la New York Heart Association (NYHA). Criterios de Framingham para el diagnóstico de la IC. **Tratamiento de la IC.**

DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

Es la incapacidad del corazón para expulsar sangre hasta los tejidos del organismo con la consecuente falta de oxígeno. La IC afecta el gasto cardíaco.

Gasto cardíaco (GC):

Cantidad de sangre expulsada por el corazón en un minuto. El GC es afectado en la IC y depende de:

- 1. Frecuencia cardíaca.**
- 2. Contractilidad:**
 - 2.1.El sarcómero es la unidad contráctil.
 - 2.2.El disco Z une dos sarcómeros.
 - 2.3.El sarcómero lo conforman filamentos delgados y gruesos.
 - 2.4.Los filamentos delgados a su vez están conformados por actina, tropomiosina y troponina.
 - 2.5.La troponina es una proteína con sitios de unión de calcio.
 - 2.6.Los filamentos gruesos están conformados por miosina.
 - 2.7.Cuando se une la actina y la miosina se produce la contracción.
 - 2.8.La contracción se realiza bajo la acción del calcio.
- 3. Precarga:** estiramiento del miocardio para llenarse de sangre antes de contraerse.

- 4. Poscarga:** fuerza para vaciar la sangre contenida en el corazón y contraerse.

TIPOS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

1. Sistólica (cavidad dilatada).
2. Diastólica (cavidad engrosada).
3. Aguda (infarto del miocardio).
4. Crónica (miocardiopatía).
5. Izquierda (congestión pulmonar con disnea).
6. Derecha (edemas en miembros inferiores, hepatomegalia, ascitis).

CLASIFICACIÓN SEGÚN LA NEW YORK HEART ASSOCIATION (NYHA).

La NYHA define cuatro clases de IC, sobre la base de la valoración subjetiva que hace el médico durante el interrogatorio clínico, fundamentado sobre la presencia y severidad de la dificultad respiratoria.

Grado I No se experimenta limitación física al movimiento, no aparecen síntomas con la actividad física rutinaria, a pesar de haber disfunción ventricular (confirmada, por ejemplo, por ecocardiografía).

Grado IIA Ligera limitación al ejercicio, aparecen los síntomas con la actividad física diaria ordinaria —por ejemplo, subir escaleras— resultando en fatiga, disnea, palpitaciones y angina, entre otras. Desaparecen con el reposo o la actividad física mínima, momento en que el paciente se está más cómodo.

Grado IIIA1 Marcada limitación al ejercicio. Aparecen los síntomas con las actividades físicas menores, como el caminar, y desaparecen con el reposo.

Grado IVA Limitación muy severa, incapacidad para realizar cualquier actividad física. Aparecen los síntomas aún en reposo.

CRITERIOS DE FRAMIGHAM PARA EL DIASNÓSTICO DE LA IC

Según los criterios de Framingham para diagnosticar la IC se necesitan dos criterios mayores o uno mayor y dos menores

Criterios mayores

Disnea paroxística nocturna

Ingurgitación yugular

Estertores

Cardiomegalia radiográfica (incremento del tamaño cardiaco en la radiografía de tórax)

Edema agudo de pulmón

Galope por tercer ruido

Reflujo hepatoyugular

Criterios menores

Pérdida de peso > 4,5 kg en cinco días en respuesta al tratamiento

Presión venosa central mayor de 16 cm de H₂O

Edema de los miembros inferiores

Tos nocturna

Disnea de esfuerzo

Hepatomegalia

Derrame pleural

Disminución de la capacidad vital a 1/3 de la máxima registrada

Taquicardia (frecuencia cardíaca > 120 latidos/minuto)

TRATAMIENTO DE IC

1. Nitrovasodilatadores (Cap.24).

1.1.Nitroglicerina : 4 mg, sublingual cada 5 minutos.

1.2.Mononitrato de isosorbide(elantan) : 20 mg, TID.

1.3.Dinitrato de isosorbide (isordil): 5 mg, sublingual. 10-20 mg,TID.

2. Diuréticos (Cap.21).

2.1.Furosemida: 20-80 mg, TID.

2.2.Bumetanida: 1 mg,TID.

2.3.Espironolactona: 100 mg, BID.

2.4.Hidroclorotiazida : 25-50 mg al día.

3. Betabloqueadores (Cap. 14).

4. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (Cap.18)

5. Antagonistas de la angiotensina II (Cap. 19)

6. Glucósidos cardíacos (Cap.23)

CAPITULO 28

HIPOLIPEMIANTES



[28]Estatinas

Definición. Colesterol. **Clasificación de las grasas.** Lipoproteínas. **Transporte de los lípidos.** Clasificación de las lipoproteínas. **Dislipidemia**. **Estatinas.** **Fibratos.** Biorritmos y hora de tomar los hipolipemiantes.

DEFINICIÓN

Sustancia farmacológicamente activa que tenga la propiedad de disminuir los niveles de lípidos en sangre.

COLESTEROL

Participa en los siguientes procesos del metabolismo:

1. Síntesis de hormonas sexuales.
2. Formación de ácidos biliares.
3. Se transforma en vitamina D en la piel, bajo la acción de los rayos solares.
4. Es parte de la membrana celular.

Producción de colesterol:

1. En el hígado, fundamentalmente (hasta 1 g al día).
2. Proveniente de la dieta (hasta 300 mg al día).

CLASIFICACIÓN DE LAS GRASAS

1. Saturadas: de origen animal.
2. Monoinsaturadas: aceite de oliva, canola y maíz.
3. Poliinsaturadas: aceites vegetales y de pescado.

LIPOPROTEÍNAS

Los lípidos no se disuelven en el plasma por eso son transportados por las lipoproteínas.

Partes de las lipoproteínas:

1. Fosfolípidos
2. Triglicéridos
3. Colesterol libre
4. Proteínas
5. Núcleo compuesto por colesterol y Apolipoproteínas.
6. Las Apolipoproteínas sirven para que las lipoproteínas actúen con las superficies celulares.

TRANSPORTE DE LOS LÍPIDOS

1. Vía exógena: los triglicéridos y el colesterol provenientes de la dieta se absorben en el intestino delgado. Los productos de su degradación sirven para resintetizar triglicéridos en el retículo endoplásmico y formar quilomicrones.
2. Vía endógena: transporte de lípidos desde el hígado.

CLASIFICACIÓN DE LAS LIPOPROTEÍNAS

1. Quilomicrones: en 90 % son triglicéridos de la dieta que van a los tejidos periféricos. El colesterol va al hígado. Vida media: unos minutos porque se transforman en colesterol.
2. Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL: very low density lipoproteins) : llevan triglicéridos (65 %) y colesterol (20 %). Se transforman en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL:intermediate density lipoproteins). Vida media: unos minutos.
3. Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL): contienen 45 % de colesterol y 35 % de triglicéridos. Se convierten en lipoproteínas de baja densidad (LDL: low density lipoproteins).
4. Lipoproteínas de baja densidad (LDL): compuesta en su mayor parte por colesterol, el cual transportan del hígado a los tejidos. Vida media: dos días.
5. Lipoproteínas de alta densidad (HDL:high density lipoproteins) : llevan el colesterol desde los tejidos hasta el hígado. Vida media: dos días.

DISLIPIDEMIAS

1. Elevación de los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos.
2. Lo anterior eleva el riesgo de aterosclerosis.
3. Sobreviene la cardiopatía isquémica.
4. También la enfermedad vascular cerebral.
5. Y la pancreatitis aguda.

Clasificación de las dislipidemias

1. Primarias: de origen genético.
2. Secundarias: son las más frecuentes, y son producidas por:
 - 2.1.Dietas grasosas.
 - 2.2.Alcohol.
 - 2.3.Sedentarismo.
 - 2.4.Diabetes mellitus.

- 2.5.Hipotiroidismo.
- 2.6.Nefropatías.
- 2.7.Tabaquismo.
- 2.8.Obesidad.
- 2.9.Tiazidas.
- 2.10. Betabloqueantes.

ESTATINAS

1. Se obtienen del hongo *Aspergillus*. En 1729 el *Aspergillus* fue catalogado por primera vez por el biólogo italiano Pier Antonio Micheli. Micheli usó el nombre "*Aspergillum*" por parecerse el hongo al instrumento usado para dispersar agua bendita.
2. Reducen el colesterol hasta en un 50 %.
3. Actúan en el hígado.
4. Inhiben la enzima hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG.CoA reductasa).
5. La HMG CoA reductasa al ser inhibida no puede sintetizar el ácido mevalónico, precursor del colesterol.

Algunas estatinas

1. Simvastatina.
2. Atorvastatina.
3. Rosuvastatina.

FIBRATOS

1. Reducen los triglicéridos hasta en un 60 %.
2. Activan los receptores nucleares denominados "receptores activados de proliferación de los peroxisomas" (PPAR).
3. Lo anterior incrementa la actividad de la lipoproteína lipasa.
4. Se estimula el catabolismo de las VLDL y LDL.

5. Disminuye la síntesis hepática de VLDL.
6. Aumentan los niveles de HDL.

Algunos fibratos

1. Gemfibrozil.
2. Bezafibrato.
3. Ciprofibrato

BIORRITMOS Y HORA DE TOMAR LOS HIPOLIPEMIANTES

1. El nivel máximo de biosíntesis del colesterol ocurre después de la media noche, mientras que su nivel más bajo es en la mañana. El ritmo circadiano de la HMG-CoA reductasa es la responsable de este fenómeno.
2. Las estatinas de vida corta (lovastatina, simvastatina y fluvastatina) son más efectivas en la noche.
3. Las estatinas de larga vida media (rosuvastatina y atorvastatina) son efectivas a cualquier hora del día.
4. La experiencia clínica demuestra que todas las estatinas son más efectivas cuando son tomadas en la noche.
5. Ezetimibe es efectiva a cualquier hora.
6. La combinación Ezetimibe-simvastatina es más efectiva en la noche.
7. El bezafibrato es efectivo a cualquier hora; no obstante, el HDL se incrementa más con la dosis matutina.
8. El fenofibrato es efectivo a cualquier hora del día.

CAPÍTULO 29

MEDICAMENTOS USADOS ANGINA DE PECHO



[29]

Definición histórica. Epidemiología. Causas. Factores de riesgo. Cuadro clínico. Tratamiento.

DEFINICIÓN HISTÓRICA

El médico inglés William Heberden (1710-1801) describió en 1768 la angina de pecho o estenocardia como una sensación de opresión o pesadez con dolor en la parte central del pecho: “Al caminar, y sobre todo en las subidas, o después de las comidas aparecen fuertes dolores en el pecho: el enfermo piensa que morirá pronto cuando el dolor se extiende hasta un minuto. Si la persona se detiene el dolor pasa. Cuando no tiene el ataque el enfermo se siente perfectamente saludable. El dolor se sitúa en la parte superior, en el medio o en la base del esternón. El dolor aumenta si se camina contra el viento y cuando el tiempo es frío...”.

EPIDEMIOLOGÍA

1. La padecen más los hombres que las mujeres.
2. Antes de los 60 años la sufrirá el 30 % de los hombres y el 10 % de las mujeres.

CAUSAS

1. La aterosclerosis cierra los vasos coronarios con la disminución del oxígeno hacia el corazón con la consecuente aparición del dolor típico.
2. Los síntomas se presentan cuando la oclusión aterosclerótica cierra la luz del vaso en un 50-70 %.

FACTORES DE RIESGO

1. Hipertensión arterial.
2. Tabaquismo.
3. Dislipidemia.
4. Obesidad.
5. Diabetes mellitus.
6. Edad: hombres entre 40 y 60 años; mujeres entre 45 y 75 años (factores hormonales: menopausia).
7. Sedentarismo.
8. Estrés.

CUADRO CLÍNICO

1. Dolor opresivo precordial.
2. El paciente suele graficarlo con el puño cerrado para indicar opresión.
3. Irradiación hacia los brazos, el cuello, mandíbula y hombro.
4. El dolor aparece luego de un esfuerzo físico.
5. El dolor es breve.

CLASIFICACIÓN

1. Estable o de esfuerzo: dura más de un minuto. El paciente detiene el esfuerzo que realizaba y el dolor es superado.
2. Inestable: en reposo como consecuencia del cierre de la luz del vaso coronario: espasmo, ateroma, trombo.
3. Infarto de miocardio: el dolor dura más de 20 minutos.
4. Angina Prinzmetal* : por vasoespasma coronario transitorio. Se manifiesta en reposo y preferiblemente en las madrugadas. Representa el 2 % de los casos de angina. La padecen más las mujeres que los hombres.

* Myron Prinzmetal, cardiólogo estadounidense (1908-1987) describió la angina que lleva su nombre en 1959.

TRATAMIENTO

1. **Medicamentos para disminuir la vasoconstricción de las arterias coronarias:**
 - 1.1. Nitratos(**Capítulo 24**).
 - 1.2. Antagonistas del calcio (**Capítulo 16**).
2. **Medicamentos que disminuyen la demanda de oxígeno por parte del miocardio : betabloqueadores (Capítulo 14).**
3. **Medicamentos contra la formación de trombos.**
 - 3.1. Trombolíticos (estreptoquinasa).
 - 3.2. Heparina.
 - 3.3. Antiagregantes (aspirina).
4. **Hipolipemiantes (Capítulo 28).**

CAPÍTULO 30

ANTIBIOTICOS



[30]

Definición. Historia. **Aspectos generales.** Clasificación de los antibióticos según el lugar de sus acción.

DEFINICIÓN

Sustancia antimicrobiana usada para combatir ciertas enfermedades producidos por algunos microorganismos.

HISTORIA

En China hace más de 2500 años aplicaban de la cuajada mohosa de la soya sobre ciertas infecciones con resultados positivos para la salud. **Los antiguos egipcios y griegos** usaban moho y ciertas plantas para el tratamiento de infecciones debido a que contenían antibióticos. Este fenómeno recibe del nombre de antibiosis. **Los aztecas** conocieron de las propiedades curativas de ciertos hongos como por ejemplo el que se produce en una tortilla de maíz como manchas al ser sometidas a la humedad. Esas tortillas eran aplicadas para curar afecciones locales.

Pasteur fue el primero en establecer una conexión entre los microorganismos y la enfermedad. **Paul Ehrlich** fue uno de los pioneros en la búsqueda de sustancias para aniquilar a los microbios, causantes de enfermedades.

Ehrlich inventó el salvarsán para tratar la sífilis. Con Ehrlich se inició una nueva fase de la quimioterapia. Químicos alemanes sintetizaron la plasmocina, en 1921, y la atebina, en 1930, para tratar la malaria. En 1932 el químico alemán **Gerhard Domagk** ensayó con éxito con el prontosil contra el estreptococo hemolítico.

En el Instituto Pasteur de París, **J. Trefouel** y sus colaboradores llegaron a la conclusión de que el organismo debía transformar el Prontosil en alguna otra sustancia capaz de ejercer efecto sobre las bacterias. Procedieron a aislar del Prontosil el eficaz componente denominado **sulfanilamida**. En 1908 se había sintetizado dicho compuesto. Fue el primer fármaco importante en la lucha contra las bacterias. En 1937, se introdujo la sulfapiridina; en 1939, el sulfatiazol, y en 1941, la sulfadiacina. En 1939, Domagk recibió el premio Nobel de Medicina y fisiología.

Los antibióticos sustituyeron a las sulfamidas. Con Pasteur, en 1877, aparece el concepto de “**bactericida**”, cuando notó que unas bacterias mataban a otras. Estos bactericidas se encontraban en la tierra. Se estima que cada hectárea de terreno contiene alrededor de 900 kg de mohos, 450 kg de bacterias, 90 kg de protozoos, 45 kg de algas y 45 kg de levadura.

Isaac Asimov dice: “Toda materia viva (incluido el hombre), acaba siempre por retornar a la tierra para convertirse en podredumbre y descomponerse. Con la materia muerta y los despojos de los seres vivos van los gérmenes de las muchas enfermedades que infectan a esas criaturas. Entonces, ¿por qué la tierra se encuentra, por lo general, tan notablemente limpia de todo germen infeccioso? Muy pocos de ellos (el bacilo del ántrax es uno de esos raros gérmenes) sobreviven en el suelo. Hace unos años, los bacteriólogos empezaron a sospechar que la tierra contenía microorganismos o sustancias capaces de destruir las bacterias”.

René Jules Dubos, del Instituto Rockefeller, fue uno de los que llevó a cabo una deliberada investigación de tales bactericidas. En 1939, aisló de un microorganismo del suelo, el *Bacillus brevis*, una sustancia llamada tirotricina, de la que a su vez aisló dos compuestos destructores de bacterias a los que denominó gramicidina y tirocidina. La gramicidina y la tirocidina fueron los primeros antibióticos producidos como tales.

En 1928 bacteriólogo británico **Alexander Fleming** había descubierto la penicilina. Observó, por casualidad, que el hongo *Penicillium notatum* destruía los cultivos de estafilococo. El bioquímico británico **Howard Walter Florey** y su colaborador de origen alemán, **Ernst Boris Chain**, en 1941 sintetizaron la penicilina que combatía las bacterias grampositivas (bacteria que retiene una tinte, desarrollada en 1884 por el bacteriólogo danés Hans Christian Joachim Gram). Florey logró la producción a gran escala de la penicilina en Estados Unidos. En 1945, Fleming, Florey y Chain recibieron, conjuntamente, el premio Nobel de Medicina y Fisiología.

Clodomiro Picado (1887-1944), de Costa Rica, realizó experimentos entre 1915 y 1927 acerca de la acción inhibitoria de los hongos del género *Penicillium* en el crecimiento de estafilococos y estreptococos infecciosos. Por eso es reconocido como uno de los precursores del antibiótico penicilina, descubierto por Fleming. El informe con los resultados de los tratamientos realizados con la penicilina por Picado fueron publicados por la Sociedad de Biología de París en 1927.



[31] Clodomiro Picado

Con la **penicilina** se inició la búsqueda de otros **antibióticos**. (El vocablo fue ideado por el bacteriólogo Selman A. Waksman, de la Rutgers University.) En 1943, Waksman aisló de un moho del suelo, del género *Streptomyces*, el antibiótico conocido como estreptomycin. Ésta atacaba las bacterias gramnegativa (aquellas que perdían con facilidad el colorante de Gram). En 1947, se aisló otro antibiótico, el cloranfenicol, del género *Streptomyces*.

Luego llegaron toda una serie de antibióticos de amplio espectro, encontrados al cabo de minuciosos exámenes de muchos millares de muestras de tierra, aureomicina, terramicina, acromicina, y así sucesivamente. El primero de ellos, la aureomicina, fue aislado por **Benjamin Minge Duggar** y sus colaboradores, en 1944, apareciendo en el mercado en 1948. Estos antibióticos se denominan **tetraciclinas**, porque en todos los casos su molécula está compuesta por cuatro anillos, uno al lado de otro.

La resistencia de las bacterias a los antibióticos es un serio problema de la medicina actual. Por ejemplo, en 1939, todos los casos de meningitis y de neumonía

neumocócica reaccionaron favorablemente a la administración de sulfamidas. Veinte años después, tan sólo en la mitad de los casos tuvieron éxito. Los diversos antibióticos también empezaron a perder efectividad con el transcurso del tiempo.

ASPECTOS GENERALES

El uso de los de los antibióticos se fundamenta en las diferencias de las estructuras celulares del organismo huésped y del agente provocador de la enfermedad; de tal manera que este último pueda ser atacado y hasta destruido con daños mínimos para el primero. Es como en la guerra, cuando se pretende infligir el mayor número de bajas al ejército enemigo, con un costo muy inferior para el propio. Paul Ehrlich dijo que se la tarea de luchar contra los microorganismos consistía en búsqueda de una “bala mágica”, que no dañaría el cuerpo aniquilando tan sólo las bacterias.

Ejemplo: La caída del cabello sucede porque la quimioterapia afecta a todas las células del cuerpo, no sólo a las células cancerosas. El tejido que recubre las paredes de la boca y del estómago, así como los folículos capilares, son especialmente sensibles, por cuanto son células que se multiplican rápidamente, como las células cancerosas. La diferencia es que las células normales se reparan a sí mismas, lo que hace que estos efectos secundarios sean temporales. Con los antibióticos se busca atacar las células de las bacterias enemigas sin afectar las del huésped. A esto contribuye el hecho de que las bacterias son procariotas (organismos simples unicelulares que no poseen ni membrana nuclear ni organelas unidas a la membrana ni ribosoma), mientras que las células de nosotros son eucarióticas (poseen núcleos definidos con membrana , organelas y ribosoma). La pared celular de la bacteria está constituida por una sustancia denominada peptidoglucano, que no la posee la célula del huésped.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS SEGÚN SU LUGAR DE ACCIÓN

1. Inhibidores de la síntesis de la pared celular o betalactámicos

1.1. Penicilinas:

Su acción bactericida se debe a su anillo betalactámico (Un anillo β -lactámico es una lactama -lactona + amida- de cuatro miembros. Se nombra como tal, debido a que el átomo de nitrógeno está unido al carbono β en relación con el carbonilo. También llamado penam es una estructura lactámica con un anillo heterocíclico que consiste en tres átomos de carbono y un átomo de nitrógeno. El anillo betalactámico es parte de la estructura de varias familias de antibióticos, especialmente las penicilinas, cefalosporinas, carbapenems y los monobactámicos, por lo que estos se conocen como antibióticos betalactámicos. El modo de acción de estos antibióticos es la inhibición de la síntesis de la pared celular de las bacterias (constituida por peptidoglucano), por lo que tiene capacidades letales para las Gram positivas. Las bacterias pueden desarrollar la clásica resistencia a antibióticos betalactámicos por medio de la producción de una enzima llamada betalactamasa la cual ataca por hidrólisis al anillo β -lactámico).

Tipos de penicilinas:

Bencilpenicilina

Amoxicilina

Ampicilina.

1.2. Cefalosparinas:

De primera generación: Cefadroxilo , Cefalexina y Cefalotina.

De segunda generación: Ceforoxima.

De tercera generación: Cefixima, Ceftriaxona

De cuarta generación: Cefepime

1.3. Glucopéptidos:

Además de inhibir la síntesis del peptidoglucano , actúan sobre la síntesis del ARN de la bacteria.

Vancomicina

1.4. Monobactam

Aztreonam

1.5 Carbapenen

Su radio de acción es mucho más amplio entre los betalactámicos.

Ertapenem

Imipenem

Meropenem

2. Inhibidores de los ácidos nucleicos de las bacterias

2.1. Antifolatos:

Inhiben la síntesis de folatos en las bacterias y de esa manera afectan el metabolismo del ADN.

Sulfametoxazol

Trimetoprim

2.2. Quinolonas

Ciprofloxacino

3. Inhibidores de la síntesis proteica.

3.1.Aminoglucósidos

Gentamicina

Estreptomicina

Amikacina

3.2.Tetraciclinas

Tetraciclina

Minociclina

Doxiciclina

3.3.Cloranfenicol

3.4.Macrólidos

Eritromicina

Claritromicina

Azitromicina

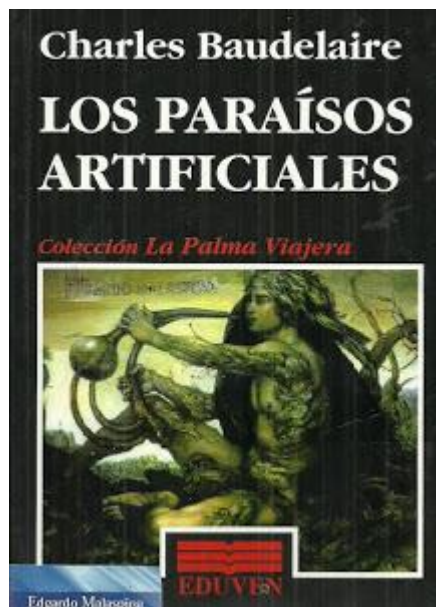
3.5.Lincosamidas

Clindamicina

CAPÍTULO 31

FARMACIA Y LITERATURA. LOS PARAÍOSOS ARTIFICIALES DE CHARLES BAUDELAIRE

(El hombre ha querido crear el paraíso por medio de la farmacia y de las bebidas fermentadas.)



[32] Los paraísos artificiales

1

Los paraísos artificiales (1858-1860) del poeta francés Charles Baudelaire (1821-1867) es un libro sobre las sensaciones producidas por el hachís, el opio y el vino. El consumo de estas sustancias lo hizo para investigar su efecto sobre “la creatividad poética y la invención de imágenes inéditas”. Así las cosas, la obra tiene importancia para la medicina, la farmacología, la literatura y la filosofía.

2

Luego de su experiencia Baudelaire llega a la conclusión de que el consumo de drogas es dañino para la salud, mientras que exalta como positiva la acción del vino. Estamos hablando de una época cuando no existían investigaciones sobre el tema.

“El hachís es para los miserables y los ociosos, el vino es para el pueblo que trabaja y merece beberlo”.

3

El hachís conduce al encierro dentro de sí mismo, mientras que el vino es un agente de solidaridad social, de comunicación emotiva y posee la facultad de aumentar desmesuradamente la personalidad del ser pensante.

Nuestro Ángel Ávila lo dirá con otras palabras en uno de sus pasajes: “El aguardiente da brío, un valor incalculable”.

4

El vino exalta la voluntad, el hachís la aniquila.

Tratemos al vino como a nuestro igual.

5

Si el vino desapareciera de la producción humana, creo que en la salud y en el intelecto del planeta se abriría un vacío, una ausencia, una carencia mucho más espantosos que todos los excesos y desviaciones de los que se hace responsable al vino.

6

Aquellos hombres que nunca beben vino son unos imbéciles o unos hipócritas. Imbéciles porque no conocen ni la humanidad ni la naturaleza. Hipócritas porque son fanfarrones de la sobriedad que beben a escondidas o guardan algún vino oculto.

7

El hombre que sólo bebe agua oculta un secreto a sus semejantes.

8

Nada iguala la alegría del hombre que bebe vino, excepto la alegría que siente el vino de ser bebido.

9

Con el hachís toda alegría y todo bienestar son superabundantes; todo dolor y toda angustia son inmensamente profundos.

10

Las etapas cuando se consume hachís son las siguientes: hilaridad absurda e irresistible, alegría. Luego sobreviene una sensación de frescor en las extremidades y una gran debilidad, manos de barro, pesadez en la cabeza y una estupefacción general. Finalmente viene una embriaguez vertiginosa seguida de una desazón, algo indescriptible: la felicidad absoluta: todos los problemas filosóficos están resueltos. Todas las cuestiones arduas con las que luchan los teólogos y que desesperan a la humanidad razonante son ahora límpidas y claras. Toda contradicción se ha convertido en unidad. El hombre recibe un ascenso y se hace dios.

11

Eres superior a todos los hombres, nadie comprende lo que piensas, lo que sientes ahora. Son incapaces de comprender el inmenso amor que experimentas por ellos. Una inmensidad de felicidad y de virtud se abre ante ti. Nadie sabrá jamás a qué grado de inteligencia y virtud has llegado.

El hachís invoca magnificencias de luz, esplendores gloriosos, cascadas de oro líquido.

Luego viene el castigo: debilidad, timidez, te crees un objeto frágil. Sois incapaces de todo trabajo, de toda energía en la acción. Habéis arrojado vuestra personalidad a los cuatro vientos del cielo, y ahora os cuesta reunirlos de nuevo y concentrarlos.

¡Es la voluntad la que es atacada por el hachís, y la voluntad es el órgano más precioso!

12

Todo conduce a la recompensa o al castigo, que son dos formas de la eternidad.

13

El hombre ha querido crear el paraíso por medio de la farmacia y de las bebidas fermentadas.

14

El hachís provoca efectos misteriosos y goces mórbidos. Su uso prolongado trae castigos inevitables. Su persecución es inmoral y un falso ideal. De hachís procede el nombre de hachachín o asesino.

15

El hombre ha querido soñar, y el sueño gobernará al hombre.

16

La mayor vergüenza y el sufrimiento más vivo es la abdicación de la voluntad. (Balzac).

17

El que echa mano de un veneno para pensar, muy pronto no podrá pensar sin veneno.

19

El hombre no se halla tan privado de medios honestos para ganarse el cielo, para que se vea obligado a recurrir a la farmacia y la hechicería.

20

Los poetas y filósofos han creado un jardín de verdadera belleza gracias al ejercicio asiduo de la voluntad y la nobleza permanente de la intención.

21

El opio aporta un bálsamo calmante para las heridas que nunca cicatrizarán y las angustias del espíritu.

22

El opio es el gran secreto de la felicidad sobre el que los filósofos habían discutido durante tantos siglos.

23

El vino enturbia las facultades mentales, mientras que el opio introduce en ellas el orden supremo y la armonía.

24

El pobre es mucho más filósofo que el rico, porque muestra una resignación más pronta y más alegre a lo que considera un mal irremediable.

25

¡Oh, justo, sutil y poderoso opio! Tú posees las llaves del paraíso.

26

Midas cambia en oro todo lo que toca. El consumidor de opio transforma en realidad todos sus sueños.

27

Soñar es una facultad divina y misteriosa, porque con el sueño se comunica el hombre con el mundo tenebroso que lo rodea.

28

El peligro de la muerte ilumina el cerebro del teatro de la vida pasada.

O-O-O

San Juan de los Morros, Venezuela. Ciudad Quesada, Costa Rica.

Diciembre de 2020.

BIBLIOGRAFIA

Amaya ,A. Bajo el techo de paja. 1.^a ed. Bogotá: Javegraf. ; 2000.

Arnaudov, G. Terminología Medica Polyglotta. Sofia: Medicina et Phiscultura; 1979.

Archila,R. Historia de la Medicina en Venezuela. Época Colonial. Caracas: Revista Venezolana de Sanidad y Asistencia Social. Nro. 3. Vol. XL;1975.

---Historia de la Sanidad en Venezuela. Caracas: Imprenta Nacional;1956.

---Bibliografía Médica Venezolana. Caracas: Imprenta Nacional:1960.

Blanco, U. Juego limpio contra el dopaje en el deporte. Caracas: Ministerio de Educación, Cultura y Deportes;2003.

Barros, J. La Medicina homeopática y su desarrollo en Venezuela. Caracas: Revista de la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina. Nro. 55. Vol.37;1988.

Baudelaire Charles. Los Paraísos artificiales. Caracas: Eduven; 2011.

- Begg, E. Instant Clinical Pharmacology. New Zealand: Blackwell Publishing; 2004.
- Benjamin, W. Haschich. Madrid: Taurus Humanidades;1990.
- Berezov, T; Korovkin, B. Biologicheskaja ximia. Moscú: Editorial Meditzina ;1982.
- Camero,L; Orejarena,L. Formulación Magistral en la práctica profesional. Ediciones OPSU. Caracas: Ediciones OPSU; 2004.
- Castillo. Villa de todos los Santos de Calabozo. Caracas: Ediciones Fundación Carlos del Pozo. Miguel Ángel García e hijo. SRL;1996.
- Dawson J. Lo esencial en farmacología. Madrid: Elsevier; 2011.
- De Castellanos J. Elegías de Varones Ilustres de Indias. 1.^a ed. Caracas: Academia Nacional de la Historia; 1996.
- Chacón O , María del Rosario. La obra de Eugenio Montejo: partitura para conjurar la inocencia de la palabra. Sao Pablo: Revista de Cultura Nro. 27. Fortaleza; 2004.
- Elbshtein. Obshie medisinskie problemi terapevticheski praktiki (en ruso). . Tallin (Estonia): Valgus; 1983.
- Fabre, R; Truhaut; Granier-Doyeux. Compendio de toxicología. Caracas: Ediciones UCV. ;1962.
- Flórez, J. Farmacología Humana. Barcelona, España: Masson S.A; 1998.
- Gaceta de Caracas. Caracas: Academia Nacional de la Historia. Edición facsimil;1983.
- Guía terapéutica. La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1987.
- Guía de productos terapéuticos. Bogotá: Printer Colombiana. S.A;2007.
- Goldman; Gilman, A. Bases farmacológicas de la Terapéutica. México: Talleres Gráfico de la Nación; s/f.
- Harvey, R; Champe,P. Farmacología. China: M.R. Wolter Kluver; 2009.
- Jarkevich, D. Farmacología (en ruso).Moscú: Editorial Meditzina; 1980.

- Katzung, B. Basic & Clinical Pharmacology. Moscú: Lange Medical Books/McGraw-Hill. ;2007.
- Lugo, O. Para ser médico. México: Editorial Trillas;1988.
- Lullmann H; Mohr K; Hein L- Taschebnatlas der pharmakogie.(traducción del alemán al ruso. New York: Thieme; 2008.
- Maksimovich, I; Gaidenko, A. Incompatibilidad y efecto secundario de los medicamentos (en ruso).Kiev: Zorovia;1988.
- Malaspina , E. Manual de Historia de la Medicina. Villa de Cura, Venezuela: Editorial Miranda;2012.
- Manual de Historia de la Medicina en Venezuela. San Juan de los Morros, Venezuela: Impresiones Sublime; 2017.
- Mashkovski,M. Lekapstvennie srepsva. (2 tomos en ruso). Moscú: Editorial Meditzina; 1985.
- Marshall, W; Bangert. Clinical Chemistry. Mosby. Toronto: Elsevier; 2008.
- Monografía clínica Squibb nro. 2: El curare en la medicina clínica. EEUU:E.R, Squibb & Sons; S/F.
- Moreno , J. Ácido glutámico. Neurotransmisor excitatorio: su bioquímica, su farmacología y función. Caracas: Tipografía y litografía Horizonte. C.A;2004.
- Moreno L, Lizasoain L, Portoles M. Manual de farmacología básica y clínica. 18.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012.
- Neal, M. Farmacología Médica en esquemas. Buenos aires: Talleres Gráficos Color Efe; 2007.
- Núñez EB. Cubagua. 1.ª ed. Caracas: Monte Ávila Editores; 1996.
- Ovalles , V. Farmacogramas. Caracas:Tipografiado;1938.
- Oviedo y Baños J. Historia de la conquista y población de la Provincia de Venezuela. 1.ª ed. Caracas: Biblioteca Ayacucho; 1992.
- Perú de La Croix,L. Diario de Bucaramanga. Caracas: Ministerio del Poder Popular para la Cultura;2007.
- Pierre, M. Manual de Farmacología Básica y Clínica. México: McGraw Hill;2010.

Reznikov, A; Vargas. Antiandrogueni (en ruso). Moscú: Editorial Meditzina;1988.

Sáenz. Atlas de inyecciones y punciones. Caracas: Excelsior Creatividad CA;1992.

Sinonimi lekapsv (en ruso: sinónimos de los medicamentos). Moscú: PLC;2008.

Soto, M. Farmacología y terapéutica. Buenos Aires: El Ateneo; 1944.

Sulbarán, P. El Misterio de Miraflores. Caracas: Litografía Melvin; s/f.

Torrealba José F. Voces para sordos. San Juan de los Morros: Tip.C.T.P; 1958.

IMÁGENES

[1] Pedanio Dioscórides [Internet]. 2020 [citado 17 diciembre 2020]. Disponible en: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dioscorides01.jpg>

[2]Botica de Humberto Malaspina. Santa María de Ipire. Venezuela. Archivo personal del autor.

[3]Inyectadora de vidrio. Archivo del autor.

[4] Ojo de Horus [Internet]. 2012 [citado 19 diciembre 2020]. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Ojo_de_Horus#/media/Archivo:Wedjat_\(Udjat\)_Eye_of_Horus_pendant.jpg](https://es.wikipedia.org/wiki/Ojo_de_Horus#/media/Archivo:Wedjat_(Udjat)_Eye_of_Horus_pendant.jpg)

[5] Farmacocinética. [Internet]. 2018 [citado 19 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.pinterest.com.mx/pin/383228249519159162/>

[6] Farmacodinamia [Internet]. 2020 [citado 19 diciembre 2020]. Disponible en: https://prezi.com/o-wb3pwx2t_v/farmacodinamia/

[7] Sinapsis [Internet]. 2006 [citado 19 diciembre 2020]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Sinapsis#/media/Archivo:Sinapsis.png>

[8] Molécula de adrenalina [Internet]. 2007 [citado 19 diciembre 2020]. Disponible en:

https://es.wikipedia.org/wiki/Adrenalina#/media/Archivo:Adrenalin_-_Adrenaline.svg

[9] Fórmula del Propranolol [Internet]. 2019 [citado 19 diciembre 2020]. Disponible en: <https://drugster.org/cardiovascular-drugs/propranolol-hydrochloride>

[10] Acetilcolina [Internet]. 2020 [citado 20 diciembre 2020]. Disponible en: <https://lamenteesmaravillosa.com/acetilcolina-el-neurontransmisor-que-facilita-la-comunicacion-entre-neuronas/>

[11] Atropa bella-donna [Internet]. 2004 [citado 20 diciembre 2020]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Atropa_belladonna#/media/Archivo:Atropa_bella-donna1.jpg

[12] Curare .Strychnos toxifera [Internet]. 1897 [citado 21 diciembre 2020]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Curare#/media/Archivo:Strychnos_toxifera_-_K%C3%B6hler%E2%80%93s_Medizinal-Pflanzen-267.jpg

[13] Tensiómetro ruso. Archivo personal del autor.

[14] Atenolol [Internet]. 2020 [citado 21 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.shutterstock.com/es/search/atenolol>

[15] METILDOPA [Internet]. 2020 [citado 21 diciembre 2020]. Disponible en: YouTube METILDOPA Mirar (3:05) Subido por MediHelp University, 11 ago. 2020 922

[16] Antagonistas del calcio [Internet]. 2020 [citado 21 diciembre 2020]. Disponible en: <https://medicinapreventiva.info/cardiolegia/15735/hipertension-arterial-que-medicamento-escoger-para-cada-paciente-por-rigotordoc/>

[17] Sistema renina. Angiotensina [Internet]. 2020 [citado 21 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.pinterest.com.mx/pin/310748443021100450/>

[18] Captopril [Internet]. 2020 [citado 21 diciembre 2020]. Disponible en: <https://arribasalud.com/captopril-sublingual/>

[19] Molécula de losartán potásico [Internet]. 2011 [citado 21 diciembre 2020]. Disponible en:

<https://es.wikipedia.org/wiki/Losart%C3%A1n#/media/Archivo:Losartan-3D-spacefill.png>

[20] Mauricio Rocha e Silva [Internet]. 2017 [citado 19 noviembre 2020]. Disponible en: <https://canalciencia.ibict.br/notaveis/271-mauricio-rocha-e-silva>

[21] Acción de los diuréticos [Internet]. 2018 [citado 21 diciembre 2020].

Disponible en:

https://es.wikipedia.org/wiki/Diur%C3%A9tico#/media/Archivo:Diureticos_nefrona.png

[22] Un doctor realizando una sangría [Internet]. 2011 [citado 19 noviembre 2020]. Disponible en:

[https://es.wikipedia.org/wiki/Sangr%C3%ADa_\(tratamiento_m%C3%A9dico\)#/media/Archivo:BloodlettingPhoto.jpg](https://es.wikipedia.org/wiki/Sangr%C3%ADa_(tratamiento_m%C3%A9dico)#/media/Archivo:BloodlettingPhoto.jpg)

[23] Digitalis purpurea [Internet]. 1796 [citado 22 diciembre 2020]. Disponible en:

https://es.wikipedia.org/wiki/Digitalis_purpurea#/media/Archivo:Digitalis_purpurea_Sturm10033.jpg

[24]Tabletas de nitroglicerina. Archivo del autor.

[25] Óxido nítrico [Internet]. 2015 [citado 22 diciembre 2020]. Disponible en:

https://www.google.com/search?q=OXIDO+NITRICO&rlz=1C1GCEA_enCR906CR906&sxsrf=ALeKk0165nXC71B_6bV6I7eWfNhWv5f_OA:1608654165786&source=ln

[26] Dinamita [Internet]. 2017 [citado 22 diciembre 2020]. Disponible en:

<https://www.dw.com/es/150-a%C3%B1os-de-la-dinamita/a-40589162>

[27] Tratamiento de la insuficiencia cardíaca [Internet]. 2019 [citado 21 diciembre 2020]. Disponible en: <https://cardiologiahoy.com/2019/06/14/tratamiento-medico-optimo-en-pacientes-con-insuficiencia-cardiaca-con-fraccion-de-eyecion-reducida-cuanto-se-adapta-el-tratamiento-a-las-guias-de-manejo-clinico/>

[28] Hipolipemiantes [Internet]. 2017 [citado 21 diciembre 2020]. Disponible en:

<http://informacionfiabledesalud.com/?p=5371>

[29] Tratamiento en la angina de pecho [Internet]. 2010 [citado 21 diciembre

2020]. Disponible en: <https://www.webconsultas.com/angina-de-pecho/tratamiento-de-una-angina-de-pecho-397>

[30] Antibióticos [Internet]. 2019 [citado 21 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.farmacaceuticonline.com/es/antibioticos-uso-adecuado/>

[31] Dr. Clodomiro Picado with snake [Internet]. 2005 [citado 21 diciembre 2020]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Clodomiro_Picado_Twight#/media/Archivo:Clodomiro_serpiente.jpg

[32] Archivo de autor.

HOJA CURRICULAR DEL AUTOR

Edgardo Rafael Malaspina Guerra , Las Mercedes del Llano, Venezuela.(1959)

Médico Internista. Médico Cirujano. PhD en Medicina. Magister Scientarum en Historia. Profesor y traductor de idioma ruso. Individuo de Número de la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina, Miembro de la Sociedad Venezolana de Médicos Escritores .Ex -Director y ex -Decano de Postgrado de la Universidad Rómulo Gallegos; y profesor Titular de la misma institución donde laboró en las Cátedras de Historia de la Medicina, Arte y Cultura, Fisiopatología y Farmacología. Dirigió la revista científica universitaria “Lumen”. Ha publicado más de mil artículos en periódicos y revistas regionales, nacionales e internacionales.

Escritor galardonado con los Premio Andrés Eloy Blanco, mención Poesía de la Federación Médica de Venezuela, Premio Ensayo Histórico del Instituto Nacional de Historia ,2007. Premio Ensayo de la Federación Médica,2009.Premio Fundarte. Género Crónica,2010.Premio Ensayo Histórico del Ministerio de la Cultura, 2010.

Condecorado con las ordenes : Francisco Lazo Martí y Dr. José Francisco Torrealba.

Algunas obras publicadas relacionadas con la Medicina: Perfil Clínico de un pueblo en desarrollo (1993), La coagulación intravascular diseminada (1995), Literatura y Medicina (1998) , Historia de la Medicina en la Antigüedad (2003) , Historia de la Medicina en el Estado Guárico (2004), Elementos de Versoterapia(2007), Manual de Historia de la Medicina universal (2010), Medicrónicas (2015),Manual de Historia de la Medicina en Venezuela (2017), Evocaciones médicas (2018), Elementos de Fisiopatología (2020).

