

Manual[®]
Moderno

Una marca de



hogrefe

CAPÍTULO
MUESTRA

Manual[®]
moderno

Una marca de



hogrefe

CAPÍTULO
MUESTRA

FUNDAMENTOS DE NEUROFARMACOLOGÍA

Manual[®]
moderno

Una marca de
 hogrefe

CAPÍTULO
MUESTRA



EL LIBRO MUERE CUANDO LO FOTOCOPIA

AMIGO LECTOR:

La obra que usted tiene en sus manos posee un gran valor. En ella, su autor ha vertido conocimientos, experiencia y mucho trabajo. El editor ha procurado una presentación digna de su contenido y está poniendo todo su empeño y recursos para que sea ampliamente difundida, a través de su red de comercialización.

Al fotocopiar este libro, el autor y el editor dejan de percibir lo que corresponde a la inversión que ha realizado y se desalienta la creación de nuevas obras. Rechace cualquier ejemplar "pirata" o fotocopia ilegal de este libro, pues de lo contrario estará contribuyendo al lucro de quienes se aprovechan ilegítimamente del esfuerzo del autor y del editor.

La reproducción no autorizada de obras protegidas por el derecho de autor no sólo es un delito, sino que atenta contra la creatividad y la difusión de la cultura.

Para mayor información comuníquese con nosotros:

Manual
Moderno®



hogrefe

Hogrefe México, S.A. de C.V.
Av. Sonora 206, Col. Hipódromo, 06100
Ciudad de México.



CeMPro

Centro Mexicano de Protección
y Fomento de los Derechos de Autor
Suscritores de Gestión Colectiva

FUNDAMENTOS DE NEUROFARMACOLOGÍA

Óscar R. Galicia Castillo

Manual[®]
moderno
Una marca de
 hogrefe

Editor responsable:
Dr. Omar Chávez Victorino
Editorial Hogrefe México

Manual[®]
Moderno

 **hogrefe**

**Nos interesa su opinión
comuníquese con nosotros:**



Hogrefe México, S.A. de C.V.,
Av. Sonora No. 206, Col. Hipódromo,
Alcaldía Cuauhtémoc, 06100, Ciudad de México



+52 (55) 5265 - 1100



info@hogrefe.mx
quejas@hogrefe.mx

¡Síguenos!     www.hogrefe.mx

Para mayor información en:

- Catálogo de producto
 - Novedades
 - Pruebas psicológicas en línea y más
- www.hogrefe.mx

FUNDAMENTOS DE NEUROFARMACOLOGÍA

D.R. © 2026 por Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.
Marca registrada de Hogrefe México, S.A. de C.V.
Av. Sonora 206 Col. Hipódromo, C.P. 06100, Ciudad de México

ISBN: 978-607-448-988-0

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial
Mexicana, Reg. núm. 39

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta
publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema
alguno o transmitida por otro medio —electrónico, mecánico,
fotocopiador, etcétera— sin permiso previo por escrito de la
Editorial.

Biblioteca Nacional de México (BNM). Catalogación en Publicación (CIP).

Autores: Galicia Castillo, Óscar Ricardo, editor.

Título: Fundamentos de neurofarmacología / editor Óscar R. Galicia Castillo

Descripción: 1a. edición. | Ciudad de México : Editorial El Manual Moderno, 2026. | Incluye índice.

Identificadores: ISBN 978-607-448-988-0 **BNM ALMA** 997700265208686

Temas: Neurofarmacología . | Psicofarmacología . | Depresores del sistema nervioso central.

Clasificación CDD22: 615.78

Directora editorial:
Mtra. Sandra Núñez Valle

Editora de desarrollo:
LCC Tania Uriza Gómez

Gerente de producción:
Ing. Víctor Canto

Diseño de portada:
DP Cynthia Karina Oropeza Heredia

Contenido

Acerca de los colaboradores	XIII
Prólogo	XIX
1. Farmacocinética y farmacodinamia	1
Óscar R. Galicia Castillo, Mario Buenrostro Jáuregui y César Hernández Guerrero	
CONCEPTOS GENERALES	1
FARMACOCINÉTICA	1
Absorción	1
Distribución	3
Biotransformación (metabolismo)	6
Eliminación	7
FARMACODINAMIA	8
Especificidad	8
Afinidad	8
Eficacia	9
Índice terapéutico	9
Potencia	10
Interacción farmacológica	10
Vías de administración	11
REFERENCIAS	19

2. Dependencia, tolerancia y abstinencia. 21

Óscar Galicia Castillo y Florencia Mata Esquiviaz

¿POR QUÉ ADICCIÓN?	21
CONSUMO.	25
ADICCIÓN	26
DEPENDENCIA	26
ALOSTASIS.	27
TOLERANCIA FARMACOLÓGICA	27
SÍNDROME DE ABSTINENCIA	29
DESINTOXICACIÓN Y REHABILITACIÓN	31
NUEVA NOMENCLATURA FARMACOLÓGICA	32
REFERENCIAS.	38

3. Neurobiología del sistema dopaminérgico 41

Jesús Armando Mata Luévanos, María I. Florencia Mata Esquiviaz y Alejandro Tapia de Jesús

HISTORIA	41
SISTEMA DOPAMINÉRGICO	42
CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS	42
SÍNTESIS Y DEGRADACIÓN	44
RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS	44
SISTEMAS DE NEUROTRANSMISIÓN DOPAMINÉRGICA	46
SISTEMA MESOCORTICAL	46
TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL SISTEMA MESOCORTICAL	50
TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA	50
TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD	51
SISTEMA MESOLÍMBICO	51
SISTEMA NIGROESTRIATAL	53
SISTEMA TUBEROINFUNDIBULAR	55
FARMACOLOGÍA	55
Cocaína	56
Anfetamina y metanfetamina	58
Metilfenidato	59
REFERENCIAS.	62

4. Sistema adrenérgico e implicaciones neuroconductuales . . . 69

Hugo Sánchez Castillo 69

GENERALIDADES 69

RECEPTORES ADRENÉRGICOS. 72

RECEPTORES α -ADRENÉRGICOS	73
RECEPTORES β -ADRENÉRGICOS	74
LOCALIZACIÓN DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS.	74
PRINCIPALES ALTERACIONES CLÍNICAS	75
REFERENCIAS.	78

5. Sistema serotoninérgico 81

Óscar R. Galicia Castillo y César Hernández Guerrero

HISTORIA	81
RECEPTORES DE SEROTONINA	83
Receptor 5-HT ₁	83
Receptor 5-HT ₂	84
Receptor 5-HT ₃	85
Receptor 5-HT ₄	86
Receptor 5-HT ₅	86
Receptor 5-HT ₆	86
Receptor 5-HT ₇	87
ALUCINÓGENOS, PSICODÉLICOS O ENTEÓGENOS	88
DIETILAMIDA DEL ÁCIDO LISÉRGICO (LSD25)	90
PSILOCIBINA	91
MESCALINA	94
AYAHUASCA.	96
3,4-METILENDIOXIMETANFETAMINA (MDMA)	98
REFERENCIAS.	101

6. Sistema de neurotransmisión glutamatérgica. 107

Citlalli Netzahualcoyotzi Piedra, Elizabeth Bautista, Eleazar Ramírez Hernández
y Lucy Camberos-Luna

SISTEMA GLUTAMATÉRGICO Y SISTEMA NERVIOSO	107
METABOLISMO DEL GLUTAMATO: SÍNTESIS, DEGRADACIÓN Y TRANSPORTE	108
TRANSPORTE EN LA MEMBRANA PLASMÁTICA	109
TRANSPORTE VESICULAR	109
RECEPTORES DE GLUTAMATO	110
RECEPTORES IONOTRÓPICOS DE GLUTAMATO	111
Receptor NMDA	111
Receptor AMPA	112
Receptor kainato	114

RECEPTORES A GLUTAMATO DE TIPO METABOTRÓPICO	115
SISTEMA GLUTAMATÉRGICO Y PLASTICIDAD SINÁPTICA	116
EXCITOTOXICIDAD	117
Accidente cerebrovascular isquémico	118
Epilepsia	118
Enfermedad de Alzheimer	119
Esclerosis lateral amiotrófica	120
Enfermedad de Huntington.	121
Esquizofrenia	122
Trastorno bipolar	122
KETAMINA	123
REFERENCIAS.	125

7. Sistema gabaérgico 135

Óscar Galicia Castillo, Laura Cantú Sánchez y Flor Mata Esquiviaz

GABA COMO NEUROTRANSMISOR	135
RECEPTORES DE GABA	137
SISTEMA GABAÉRGICO.	139
ALCOHOL	140
Síndrome de abstinencia	143
Dependencia	144
INHALABLES	146
REFERENCIAS.	148

8. Sistema cannabinoide 151

María Elena Guadalupe Chávez Hernández y Óscar Galicia Castillo

INTRODUCCIÓN	151
SISTEMA CANNABINOIDE	152
RECEPTORES CANNABINOIDES	153
FUNCIONES DEL SISTEMA CANNABINOIDE	156
MARIHUANA	157
CANNABIDIOL	160
EFFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL CONSUMO DE CANNABINOIDES	161
USOS MEDICINALES DE LOS CANNABINOIDES	163
REFERENCIAS.	166

9. Sistema opioide 173

Alejandro Tapia de Jesús, Mario Buenrostro Jáuregui, Óscar Galicia Castillo

INTRODUCCIÓN	173
RECEPTORES	174
Receptores μ (OP3/MOR)	175
Receptores δ (OP1/DOR)	175
Receptores κ (OP2/KOR)	175
Receptores ORL-1 (OP4/NOP)	175
LIGANDOS	176
SEÑALIZACIÓN	176
MECANISMO DEL DOLOR	178
MECANISMO DE RECOMPENSA	178
NEUROTOXICIDAD DE LOS OPIOIDES	179
FÁRMACOS Y DROGAS DE ABUSO	179
Morfina	180
Heroína	181
Fentanilo	182
TRATAMIENTO PARA LA ADICCIÓN DE LOS OPIOIDES	183
REFERENCIAS	184
Índice	189
Figuras	197

Manual[®]
moderno

Una marca de



hogrefe

CAPÍTULO
MUESTRA

A mi padre
Para Amelia
Para mi querida Huicha
Por siempre Andrea

Sin duda alguna ustedes son el chicharrón de mis gorditas,
el suadero de mis tortillas, el chile serrano en el arroz,
pero por sobre todo la sal de mi vida,
sin ustedes la existencia sería profundamente desabrida.

Manual[®]
Moderno
Una marca de
hogrefe

Manual[®]
moderno

Una marca de



hogrefe

CAPÍTULO
MUESTRA

Acerca de los colaboradores

Elizabeth Bautista. Es profesora-investigadora de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Tlaxcala. Es química farmacobióloga por la BUAP con maestría y doctorado en ciencias y especialidad en neurobiología celular y molecular otorgados por el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV-IPN). Es miembro del SNI nivel I y el IBRO alumni IBRO-USCRC 10th Canadian School of Neuroscience, “Cell and molecular mechanisms of neurological diseases”, McGill University, de Canadá. También es miembro activo de la Society for Neuroscience (EU), la International Society for Neurochemistry y la Sociedad Mexicana de Oncología y Sociedad Mexicana de Bioquímica. Ha recibido becas para las mujeres en la ciencia de la L’Oréal-UNESCO-AMC 2022 y del IBRO (International Brain Research Organization) del Early Career Awards program.

Mario Buenrostro Jáuregui. Es psicólogo egresado de la Universidad de Guadalajara y cuenta con la maestría y el doctorado en ciencias del comportamiento (orientación neurociencia) del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara. Realizó una estancia posdoctoral de dos años en la Universidad de Barcelona. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores nivel I. Se ha especializado en el estudio de la conducta sexual y el sistema dopaminérgico y opioide del circuito de recompensa mesolímbico-cortical. Ha participado como ponente en múltiples congresos nacionales e internacionales, conferencias de divulgación para estudiantes y público en general y es autor de dos capítulos de libros de divulgación de las neurociencias, así como de varios artículos científicos en revistas especializadas. Ha desarrollado software libre bajo el ecosistema Android para el registro de la conducta sexual en estudio con ratas, así como otras conductas. Actualmente desempeña el cargo de profesor de tiempo completo en el Departamento de Psicología de la Universidad Iberoamericana.

Lucy Camberos-Luna. Es licenciada en nutrición egresada de la Universidad de Guadalajara y doctora en ciencias biomédicas por la UNAM. Académicamente se ha enfocado en el estudio del efecto neuroprotector de los métodos cetogénicos durante el daño cerebral agudo o la neurodegeneración, con aportaciones en publicaciones científicas y de divulgación. Está certificada

en tratamiento con dieta cetogénica por el Colegio Mexicano de Nutrición Clínica y Terapia Nutricional, colegio del cual es miembro. Además, pertenece a la *International Neurological Ketogenic Society* (INKS). Ha sido profesora de tiempo completo y participado como sinodal en la revisión y lectura de tesis de alumnos de posgrado. Se ha dedicado a la docencia en licenciatura y posgrado desde 2015 en materias de ciencias básicas. Dentro del área clínica, se formó en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) para ofrecer atención especializada en nutrición enteral y parenteral en pacientes críticos. Está certificada en nutrición clínica por la Sociedad Europea de Nutrición y Metabolismo (ESPEN) y la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN), además de contar con una certificación de actualización en nutrición enteral otorgada por Abbott. Realizó una certificación en alimentación consciente avalada por el Colegio de Posgrados y Ciencias del estado de Jalisco, y por la Asociación Mexicana de Nutriología Clínica A.C. (AMENAC). En la actualidad es consultora de nutrición clínica en el campo de la neuronutrición y atiende a pacientes adultos mayores con daño cerebral agudo o neurodegeneración, y es profesora en la maestría en nutrición clínica de la Universidad del Valle de México campus Coyoacán en donde busca impulsar la investigación científica.

Laura Sheeni Cantú Sánchez. Es licenciada en psicología por la Universidad Iberoamericana, tras obtener la mención honorífica y el premio CENEVAL durante sus estudios. Ha enfocado su carrera en el estudio del cerebro y colaborado desde 2020 en proyectos del laboratorio de neurociencias de la Universidad Iberoamericana. Asimismo, tiene experiencia en la industria farmacéutica al trabajar en el área de asuntos médicos de Takeda Pharmaceuticals en 2022, y se ha especializado en la difusión científica dirigida a médicos con alta especialidad. Actualmente es cofundadora de OMNIMIND, una consultoría de capacitación con enfoque en la salud mental.

María Elena Guadalupe Chávez Hernández. Estudió psicología en la Universidad Anáhuac México Norte. Posteriormente ingresó a la maestría con orientación psicológica de la Universidad Iberoamericana Ciudad de México, en la que obtuvo el grado con mención honorífica. Ingresó al programa de doctorado en investigación psicológica en la Universidad Iberoamericana Ciudad de México. Realizó una estancia posdoctoral en la Universidad Panamericana y ha colaborado como investigadora en proyectos de investigación en los temas de atención, cannabinoides y sistema endocannabinoide, y conducta alimentaria. Desde 2018 es miembro activo de la *Society for Neuroscience* y ha presentado trabajos en congresos nacionales e internacionales. Cuenta con publicaciones en revistas internacionales JCR y pertenece al Sistema Nacional de Investigadores (SNI) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

Óscar R. Galicia Castillo. Es licenciado en psicología por la Facultad de Psicología de la UNAM. Realizó estudios de maestría en investigación biomédica básica en el Laboratorio de Farmacología del Dr. Simon Brailowsky y estudios de doctorado en investigación biomédica básica en el Laboratorio de Cannabinoides del Dr. Óscar Próspero García en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la UNAM. En el 2002 fundó el Laboratorio de Investigación y Docencia en Neurociencias en el Departamento de Psicología de la Universidad Iberoamericana donde aún labora y hoy día tiene a su cargo la jefatura del área de procesos básicos y la jefatura de los laboratorios de neurociencias de esta universidad. Su labor en investigación se especializa

en la farmacología del sistema cannabinoide. Es autor de artículos nacionales e internacionales en neurociencias, por lo que se lo ha reconocido como investigador nacional (SNI) y es autor de varios libros, entre ellos *El libro de las emociones extremas: neurobiología de las emociones* y *Tras-torno por déficit de atención TDAH*, además de numerosos capítulos en libros especializados en neurociencias.

César Hernández Guerrero. Cursó la licenciatura como químico bacteriólogo parasitólogo por la ENCB del IPN y realizó estudios de maestría y doctorado en el área de biomedicina de esa misma institución. Es el encargado del Laboratorio de Investigación del Departamento de Salud de la Universidad Iberoamericana, donde desarrolla actividades de investigación relacionadas con características genéticas de la defensa antioxidante y proinflamatoria, en relación con la aparición de enfermedades metabólicas en la población mexicana. Pertenecer al Sistema Nacional de investigadores (SNI II). Tiene más de 50 publicaciones en revistas indexadas y ha merecido más de 20 distinciones nacionales e internacionales derivadas de sus trabajos de investigación.

María I. Florencia Mata Esquivaz. Es licenciada en biología experimental por la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) y llevó a cabo estudios de maestría en farmacología en la Escuela Superior de Medicina del IPN; actualmente estudia el doctorado en investigación psicológica en la Universidad Iberoamericana. Desde el 2017 y hasta la actualidad trabaja como técnica académica en el Laboratorio de Neurociencias del Departamento de Psicología de la Universidad Iberoamericana. Es coautora de varios artículos nacionales e internacionales relacionados con las neurociencias.

Jesús A. Mata Luévanos. Es licenciado en psicología por la Universidad Autónoma del Noreste y ha realizado estudios de maestría y doctorado en ciencias del comportamiento (opción neurociencia) en la Universidad de Guadalajara en el Laboratorio de Farmacología y conducta bajo la tutela del Dr. Jorge Juárez González. En la actualidad se desempeña como jefe del departamento de pregrado y posgrado del Instituto Nacional de Medicina Genómica. Ha publicado artículos de investigación en revistas internacionales en temas de farmacología y conducta, además de contar con publicaciones y participaciones nacionales de divulgación científica, lo que le ha acreditado el nombramiento de candidato a investigador en el Sistema Nacional de Investigadoras e Investigadores (SNI).

Citlalli Netzahualcoyotzi Piedra. Es química farmacobióloga por la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, con maestría y doctorado en ciencias bioquímicas en el Instituto de Fisiología Celular (IFC) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Cuenta con experiencia posdoctoral en el departamento de fisiología de la Universidad de Lausana en Suiza, el Laboratorio de Neurociencias de la Universidad Iberoamericana Ciudad de México, y el Laboratorio de Reprogramación Celular del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez-IFC de la UNAM. Tiene diversas publicaciones originales en revistas de prestigio y ha participado en diversos congresos nacionales e internacionales. Ha recibido diversas distinciones, como el *Swiss Government Excellence Scholarships* (2016) otorgado por el gobierno de la Confederación Suiza y el *Young Member's Symposia Award* (2019) concedido por la *Society for Neurochemistry* (ISN). En 2024 fue premiada con uno de los apoyos otorgados por la *ISN-Committee*

for Aid and Education in Neurochemistry. Desde el 2020 es parte del Sistema Nacional de Investigadoras e Investigadores (SNII) y hoy en día es SNII nivel 1. Tiene amplia experiencia en la docencia y gran interés por la divulgación de la ciencia. En febrero del 2024 se integró como investigadora en el departamento de farmacología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. La doctora Netzahualcoyotzi es la líder de grupo del Laboratorio de Interacciones Neurona-glía en donde estudia el metabolismo del sistema nervioso y las células gliales.

Eleazar Ramírez Hernández. Es químico farmacobiólogo por la Facultad de Ciencias Químicas de la BUAP, con maestría y doctorado en ciencias químicas del área de biología molecular y celular de esa misma institución. Tiene experiencia posdoctoral en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Cuenta con diversas publicaciones originales en revistas de alto prestigio y ha participado en diversos congresos nacionales e internacionales. Ha recibido diversas distinciones, entre ellas el reconocimiento como joven investigador por la revista *Glycoconjugate Journal* en 2022. Fue profesor invitado por la *Université Paris-Est Créteil Val de Marne-Université Paris 12-UPEC, Croissance cellulaire, Réparation, et Régénération Tissulaire (CRRET)* en 2021. Es miembro activo de la *Society for Neurochemistry (SFN)*. Desde el 2022 es parte del Sistema Nacional de Investigadoras e Investigadores (SNII) y actualmente es SNII nivel 1. También es profesor asociado “C” T. C. en el departamento de bioquímica de la Facultad de Medicina-UNAM. Su trabajo está enfocado en analizar los cambios en la expresión de las galectinas y la O-GlcNAcilación en la neuroinflamación inducida en un modelo de síndrome metabólico, así como en el estudio de la participación de las proteínas reguladoras de la respuesta inmunitaria Tim3 y Gal-9 en los mecanismos de neuroinflamación en la enfermedad de Alzheimer.

Hugo Sánchez Castillo. Es profesor-investigador titular B de tiempo completo definitivo de la UNAM en el área de psicobiología y neurociencias y licenciado en psicología por la Universidad Nacional Autónoma de México. Recibió el título de doctor en neurociencias de la conducta por la misma institución y realizó su posdoctorado en la Universidad de Columbia en el estado de Nueva York en el laboratorio del Dr. Peter Balsam. Es investigador nacional nivel 1, presidente de la Sociedad Iberoamericana de Neurociencia Aplicada, miembro de la *Society for Neuroscience* y la *International Brain Research Organization*. Ha publicado cinco capítulos de libros y más de 40 artículos de investigación en revistas nacionales e internacionales y más de 70 trabajos en congresos internacionales. Entre sus reconocimientos se encuentran el *Community Leader 2021-2022 y 2023-2024* por la *Society For Neurosciences*, el *Short Courses Award 2014 IBRO*, la beca para estancias posdoctorales CONACyT 2008-2009, el premio Ricardo Miledi 2005 otorgado por la *Grass Foundation* y la UNAM, el premio Hugo Aréchiga 2006 por la Sociedad para las Neurociencias y el *IBRO Travel Award 2002* por sus estudios de doctorado. Actualmente dirige el Laboratorio de Neuropsicofarmacología y ha centrado su interés en los mecanismos subyacentes al estrés postraumático y los trastornos disociativos.

Alejandro Tapia de Jesús. Es doctor en investigación psicológica por la Universidad Iberoamericana. Sus líneas de investigación son los sistemas neuroquímicos y neurofisiológicos que subyacen a la conducta sexual, la actividad física, el envejecimiento y los procesos cognoscitivos.

Ha contribuido con libros y artículos especializados en el área de las neurociencias, así como con presentaciones en congresos nacionales e internacionales del área. Es candidato al Sistema Nacional de Investigadores (SNI). Asimismo, es licenciado en psicología por la Universidad Nacional Autónoma de México y maestro en psicología (UNAM), tiene residencia en neuropsicología clínica y experiencia en evaluación, diagnóstico e intervención con pacientes con afecciones neurológicas, alteraciones psiquiátricas y deterioro cognoscitivo relacionado con el envejecimiento. Obtuvo por dos años consecutivos la beca de investigación del *Interdisciplinary Research Training Institute on Hispanic Drug Abuse* de la *University of Southern California*. Tiene especialidad en psicología y neuropsicología del deporte y se desempeña actualmente como neuropsicólogo deportivo de los equipos representativos de la Universidad Iberoamericana Ciudad de México.

Manual[®]
moderno

Una marca de



hogrefe

CAPÍTULO
MUESTRA

Prólogo

En 1994, uno de mis entrañables maestros, el doctor Simón Brailowsky, escribía un libro de neuropsicofarmacología que a la postre se tituló *La sustancias de los sueños*, sin duda uno de sus mejores libros y que suscitó en mí un interés por la farmacología de una manera sumamente inesperada y fortuita.

El doctor Brailowsky quería ilustrar su libro con fotografías de las plantas y hongos que producen las “sustancias de los sueños”; sin embargo, en esa época no existían internet (o estaba apenas en pleno desarrollo) o páginas con sitios institucionales, ni mucho menos la amplia variedad de imágenes y videos disponible hoy en día; la única forma de obtener fotografías de los especímenes para ilustrar el libro consistía en tomarlas personalmente.

Fotografiar algunas de estas plantas productoras de sustancias, como el café, el chocolate, el tabaco o el té, era relativamente fácil, ya que se las podía conseguir sin ningún problema. Sin embargo, de otras plantas no era nada sencillo obtener fotografías, por ejemplo de la marihuana, las hojas de coca o los hongos alucinógenos. El doctor Brailowsky preguntó entonces entre su grupo de allegados si alguien tenía fotografías, materiales o acceso a alguna las sustancias incluidas en el libro.

En aquella época viajaba con frecuencia a sitios poco usuales, por lo que me pareció la ocasión perfecta para realizar un viaje de exploración a Huautla de Jiménez, Oaxaca, y fotografiar los hongos *Psilocybes* para el libro de mi maestro.

La distancia que media entre la Ciudad de México y Huautla la recorrí en 11 horas en esa ocasión; aquel fue un viaje tortuoso, no sólo por el trazo sinuoso de los caminos, sino porque las carreteras se hallaban en un estado deplorable y apenas eran transitables. El viaje lo realicé en un camión desvencijado, literalmente “guajolotero” porque al menos durante tres horas del viaje un guajolote estuvo viéndome fija e impávidamente a la cara.

Al poco tiempo de llegar a Huautla me instalé y salí a recorrer el pueblo. Por la tarde, en las afueras del lugar, encontré una hermosa ladera donde me senté para ver caer la tarde mientras las últimas luces del día se diluían dramáticamente y caía una cortina de bruma que consumía de forma lenta y espectacular los cerros de la sierra mazateca; la bruma semejava una pesada ola que de modo inexorable se acercaba hacia donde yo estaba y que también cubriría aquella ladera de un momento a otro.

Esperé a que la bruma me alcanzara hasta que unas estruendosas carcajadas perturbaron la calma y el silencio del lugar. De la bruma pude entrever un pequeño y tenue punto de luz que avanzaba oscilante y a medida que se aproximaba pude distinguir las siluetas de dos personas. Eran sin duda gente del campo originarias de este lugar que vestían humildes pantalones y camisas de manta gruesa, ya desgastados y sucios por sus labores; usaban unos guaraches desgastados de cuero y suela de llanta, de su pecho colgaban bolsas también de cuero y de su espalda pendía con un lazo una especie de cantimplora hecha de huaje; también portaban una pequeña lámpara de aceite para iluminarse a través de la bruma.

Los hombres caminaban, no dejaban de reír y de tanto en tanto bebían tragos de sus huajes, que seguramente no contenían agua porque sus risas eran ruidosas y se tambaleaban al andar. Cuando los labriegos me vieron sentado, uno de ellos alzó la mano y desganadamente me señaló, tras lo cual ambos volvieron a reír de manera sonora, se acercaron sin ningún reparo y se sentaron a mi lado como si fuéramos viejos conocidos.

Murmuraban palabras en un dialecto que sólo después supe que era mazateco. Cuando se sentaron, uno de ellos me acercó uno de los huajes y me invitaron a beber de él; así lo hice y le di un pequeño trago sin poder identificar la naturaleza del brebaje; después me alentaron a tomar más. Era una bebida compuesta por varios ingredientes que no distinguí; sin duda alguna contenía mezcal, pero también hojas, hierbas y otras especias finamente picadas cuyo sabor no era desagradable, pero cuya consistencia resultaba muy extraña. Tras mis pequeños e indecisos tragos, ellos tomaron otra vez el huaje, dieron algunos sorbos y me mostraron cómo debía beber el brebaje.

Después de seguir su ejemplo lo hice un poco mejor y mis intentos fueron celebrados escandalosamente hasta que poco a poco sus risas se apagaron y una gran tranquilidad se apoderó de nosotros; en un instante, la expresión jovial y alegre de los jornaleros cambió por una reposada y casi solemne. De modo repentino y con voz calma y profunda uno de los labriegos dijo:

-*Chicon nindo*.

¡¿*Chicon nindo*?!- pregunté.

-*Chicon nindo* es el traductor —me contestaron los labriegos.

¿Traductor de qué? Entonces el otro labriego, sin abandonar su talante contemplativo, mencionó: “El *chicon nindo* es el traductor, el que traduce lo que dice el dueño de todo.”

Prosiguió: “Dios habla todo el tiempo, habla a través de todas las cosas, escuchas su voz en el aire, en las piedras, en los ríos, en las hojas, en el fuego, en la lluvia, en el silencio, a través de las personas, todo lo que podemos oír es la voz de Dios diciéndonos algo.

“Los hombres somos seres de barro -dijo el otro-, nuestros sentidos están hechos de tierra y sólo tenemos ojos y oídos para la tierra, a los hombres nos cuesta mucho trabajo escuchar la voz del dueño de todo.

“*Chicon tokoshó* (el dueño de todo) habla a través de la bruma, la bruma nos permite ver el aliento de Dios, su aliento deposita la vida en el suelo a través del rocío y se lleva todo lo que ha muerto, sus palabras avanzan despacio sobre el vientre de la tierra y es en la bruma donde puedes ver cómo avanzan las palabras de Dios.”

Yo no entendía bien lo que decían, en parte por falta de un contexto y en parte por el efecto del bebedizo que me producía un efecto de relajación y me dificultaba la concentración. En ese momento tuve la sensación de haber estado toda mi vida en ese lugar y que mis recuerdos eran algo similar a un sueño o la memoria de alguien más; me sentía extrañamente tranquilo y distendido, el mundo comenzó a cambiar y a mostrar unos colores hermosos y brillantes y, por alguna

razón, me sentí profundamente pleno, sentía que la vida tenía sentido, que el azar no existía y que todo estaba íntimamente relacionado. Yo experimentaba estas sensaciones cuando empezaron a contarme una historia impactante, que quizá percibí como asombrosa por los efectos de la bebida.

“‘El dueño de todo’ creó al ser humano, tomó barro de la tierra e hizo pequeñas figuras con forma humana, pero el barro es frío e inerte; para darles vida necesitaba algo vivo y tibio, algo vital y poderoso que los impulsara.

“Tomó a una de sus criaturas y entonces el dueño de todo abrió su propio pecho y tomó un pequeño pedazo de su corazón y lo introdujo en el pecho de la criatura; a continuación Dios le susurró su nombre al oído y luego le sopló en su nariz y le infundió el aliento de la vida.”

Entonces el labriego dijo:

“La finalidad de la vida es descubrir el nombre que dios te ha dado, el nombre susurrado en el cielo, descubrir la palabra que te nombra, tu nombre verdadero, el nombre que devala tu misión en el mundo, tu función en la vida; cuanto más te alejas de tu nombre sagrado, mayor es tu infelicidad, mayor tu tristeza y mayor tu sufrimiento al contradecir la voluntad divina en tu creación.

“El dueño de todo cedió un trozo de su corazón para dar vida a cada criatura, una tras otra, les entregó parte de sí, les concedió un nombre y les dio el aliento de vida; hizo esto hasta que ya no tuvo más corazón para entregar, pero aún había una gran cantidad de criaturas de barro sin vida.

Entonces el dueño de todo tomó a todas las criaturas de barro que quedaban y con ellas se hizo un corazón que colocó en su pecho y al hacerlo el corazón de barro comenzó de inmediato a latir. Entonces el dueño de todo se recostó y se convirtió en la tierra y su aliento en viento y bruma; su cuerpo forma los valles y las montañas y su aliento vaga por la superficie de la tierra moviendo las hojas.

“Las criaturas de barro que forman su corazón no están vivas, no tienen un nombre, no tienen aliento de vida, sueñan el sueño de Dios, sienten, sueñan, sufren, anhelan, se agotan, aman, se aburren, creen que están vivos, pero nunca han vivido, en realidad nunca han caminado, nunca han amado, sienten y tienen recuerdos de sí mismos y de otros como si fueran reales, a veces les invade una terrible nostalgia, una enorme sensación de vacío, a veces tienen una sensación de que algo falta en el mundo, una imperiosa necesidad de sentido. No tienen sentido porque no tienen nombre, no lo tendrán.”

Entonces uno de ellos me vio fijamente y me preguntó:

—¿Estás seguro que estás vivo?, ¿Cómo sabes que no estás en el corazón de Dios?, ¿Te darías cuenta?

No recuerdo cuándo se fueron los labriegos; en realidad, no recuerdo casi nada después de estas preguntas. He pasado mucho tiempo tratando de encontrar el trazo de memoria del suceso que no sólo me dejó reflexiones existenciales angustiosas por varios años, sino que me reveló la potencia y el fascinante efecto que tienen algunas sustancias.

Desde entonces he estudiado y trabajado para encontrar una solución a ambas experiencias; la primera de ellas fue ardua y prolongada pero muy clara: estudiar los mecanismos neuroquímicos que subyacen a las diversas sustancias que alteran el sistema nervioso y que coloquialmente conocemos como drogas. De naturaleza diversa y de efectos variados, todas tienen en común su efecto sobre el sistema nervioso.

Este libro tiene la intención de ser una lectura introductoria al estudio de la farmacología de las sustancias de abuso. Para ello se describirán los sistemas de neurotransmisión que se relacionan de forma profunda con el efecto de las sustancias. Cada capítulo se enfoca en el neurotransmisor que da nombre al sistema y en los principales componentes que participan en sus procesos sinápticos, además de sus enzimas de síntesis y degradación, transportadores, receptores y mecanismos de acción vinculados con canales o proteínas G. La intención es mostrar la organización, las funciones y la distribución del sistema en el interior del cerebro.

Cada capítulo no sólo describe al agonista natural en el cerebro, sino a las sustancias que ejercen su efecto principal a través del sistema de neurotransmisión correspondiente. La finalidad es describir la naturaleza bioquímica de la sustancia, sus efectos conductuales, emocionales o motores, su riesgo potencial para desarrollar dependencia farmacológica y la forma en que estos efectos se hallan mediados por su interacción con los componentes sinápticos revisados de forma previa.

En cada capítulo, el lector podrá obtener una visión completa de cada droga emblemática, del sistema de neurotransmisión en el que actúa, y sus efectos sobre la conducta y la salud, sin tener que revisar varios capítulos en los que se encuentra dispersa para integrar toda la información, lo cual hace difícil su comprensión.

Este estudio se ha enfocado en las sustancias de abuso más comunes, las que tienen mayor visibilidad, con un mayor grado de consumo y un mayor efecto directo sobre la salud. Por lo tanto no se han revisado algunos sistemas, como el histaminérgico y el orexinérgico.

En este sentido, la única excepción ha sido el sistema colinérgico, sobre el cual actúan diversas sustancias; sin embargo, éstas no se utilizan de forma amplia, en particular porque su uso es en extremo peligroso y tienen un estrecho margen terapéutico. Algunas sustancias como la escopolamina, la atropina o la muscarina pueden usarse con fines de intoxicación o incluso con intenciones criminales. No obstante, como ya se ha señalado, su uso recreativo es muy limitado y sólo tienen una utilización amplia en la investigación, en especial en la descripción funcional del propio sistema colinérgico.

Sin duda, una de las sustancias relacionadas con el sistema colinérgico, que infortunadamente no se incluye en el libro, es la nicotina. Ésta produce un elevado índice de dependencia y graves problemas a la salud, sobre todo por su consumo de largo plazo. En parte no se la incluyó porque sus graves efectos sobre la salud no están mediados por la propia sustancia, sino por su medio de consumo (inhalación), que es sumamente tóxico, mucho más que la nicotina misma.

Esperamos que este libro tenga amplia utilidad para quienes se han introducido en el conocimiento básico de la farmacología y les permita avanzar a textos más específicos que incluyan no sólo a las sustancias de mal uso, sino a las empleadas también en la terapéutica.

Con respecto a la segunda experiencia a la que me referí, su resolución no fue tan clara. Durante mucho tiempo me sentí profundamente intranquilo y dediqué mucho tiempo al fenómeno de la construcción de la realidad y la conciencia. Quedé atrapado en múltiples reflexiones que sólo me sumergían en nuevas incertidumbres acerca de la posibilidad de diferenciar la verdadera existencia y experimentar el sueño de Dios.

¿Es posible que nuestra existencia no sea lo que creemos? ¿Cómo podríamos diferenciar la verdadera existencia de una forma alternativa de vida que crea sensaciones idénticas? Si ése fuera el caso, ¿serían igualmente valiosas las experiencias en estos planos existenciales?

Cada nueva pregunta desembocaba en una respuesta inexistente y en varias preguntas que tampoco podían responderse con facilidad.

Esta duda existencial me acompañó durante mucho tiempo, hasta que caí en la cuenta de que no había una respuesta unívoca para ésta u otras preguntas de tipo existencial, salvo aquella que podemos formular de forma pragmática para afrontar la incertidumbre de la vida.

En consecuencia, si somos o no un mero sueño de Dios... entonces vale la pena hacer de esta vida el mejor sueño posible. Desde entonces, tanto si estoy vivo como si soy un sueño, sólo intento soñar agradablemente.

CAPÍTULO
MUESTRA

Manual[®]
Moderno
Una marca de
hogrefe

Manual[®]
moderno

Una marca de



hogrefe

CAPÍTULO
MUESTRA



A continuación encontrará un código QR que, al escanearlo con su celular, le dará acceso a recursos digitales que acompañan esta obra.



Manual
Moderno®
Una marca de
hogrefe

Manual[®]
Moderno

Una marca de



hogrefe

CAPÍTULO
MUESTRA

Capítulo 1

Farmacocinética y farmacodinamia

Óscar R. Galicia Castillo, Mario Buenrostro Jáuregui y César Hernández Guerrero

*Primero tomas un trago,
luego el trago toma otro trago
y luego el trago te toma a ti.*
Francis Scott Fitzgerald

CONCEPTOS GENERALES

La farmacología es el estudio científico de la acción, los efectos y la interacción de los fármacos sobre los sistemas vivos. Esto incluye el estudio de prácticamente cualquier sustancia, ya sea la utilizada de manera legal como fármaco o las sustancias ilícitas naturales o sintéticas de orígenes exógeno (externo al organismo) o endógeno (producido por el propio organismo) (Currie, 2018a).

La Organización Mundial de la Salud define al fármaco como una sustancia que, al introducirse en un organismo vivo, puede modificar una o más de sus funciones.

La farmacología estudia el efecto que ejercen las sustancias en el ser humano a través de dos áreas: la farmacocinética y la farmacodinamia. La primera se refiere a “aquello que el cuerpo hace con una sustancia” y la segunda a “aquello que la sustancia le hace al cuerpo”.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética (del griego *kinesis*, movimiento) puede definirse como el proceso que describe el paso de una sustancia a través del organismo y comprende cuatro procesos conectados entre sí: absorción, distribución, biotransformación (metabolismo) y eliminación. A continuación se revisan de forma detallada cada uno de estos procesos.

Absorción

El proceso de absorción describe la progresión de una sustancia desde que se administra hasta que está disponible para el organismo, lo cual comprende su paso del sitio donde se administró

a su introducción en el torrente sanguíneo. Cualquier sustancia que ingrese al organismo (con excepción de la administración intravenosa) para producir un efecto debe atravesar al menos una membrana, entrar a la circulación general desde el punto de administración y alcanzar al sitio donde ejerce su actividad; además, en el caso de los fármacos que tienen acción en el sistema nervioso, también deben cruzar la barrera hematoencefálica (Currie, 2018b).

En el plano celular, las sustancias se absorben a través de dos mecanismos denominados transporte activo y transporte pasivo (Lippincott, 2016). En condiciones normales, el transporte pasivo se refiere a un proceso de difusión de la sustancia (requiere cierto grado de solubilidad a lípidos para cruzar las bicapas lipídicas celulares) que usa el gradiente de concentración hasta que se alcanza el equilibrio entre los medios celulares interno y externo. La difusión pasiva no necesita energía, pero tiene como restricción la imposibilidad de ir en contra del gradiente de concentración (Currie, 2018b).

En el transporte activo está implícito casi siempre que la sustancia se asemeja a un ligando natural (una molécula endógena que produce el propio organismo), por lo que se une a acarreadores o transportadores que le permiten atravesar las membranas aun en contra del gradiente de concentración. A diferencia de la difusión pasiva, este tipo de transporte depende de energía, en particular la derivada del metabolismo de moléculas como el ATP (adenosín trifosfato).

Cuando se administra un fármaco siempre debe considerarse que algunos factores inherentes al sujeto pueden modificar la absorción y la concentración con la cual alcanza la sustancia sus blancos, y por tanto el efecto de la acción farmacológica; dentro de estos factores, los más importantes son el sexo, la edad, la talla y la constitución física.

La incidencia de estos factores en el efecto que puede producir un fármaco puede ser muy obvia, como la talla y la constitución física. Por ejemplo, tan sólo por su tamaño, las personas de mayor talla poseen más volumen de líquidos, tejido orgánico y volumen sanguíneo, dentro de los cuales debe distribuirse el fármaco de modo homogéneo hasta alcanzar su blanco farmacológico. En personas de mayor talla se observa una disminución de la cantidad del fármaco que alcanzan los sitios de acción (o blanco farmacológico) con una atenuación consecuente del efecto, ya que en las personas de mayor talla es necesario incrementar la dosis del fármaco para igualar el efecto conseguido en personas de menor talla o peso.

De igual manera, las diferencias en la constitución física (ectomorfas, mesoformas o endomorfas) producen distintos porcentajes del volumen de masa muscular y tejido graso. Las células musculares son tejidos de gran actividad metabólica aeróbica y anaeróbica, mientras que el tejido graso realiza una actividad metabólica circunscrita a la lipólisis y la lipogénesis. El metabolismo de algunas moléculas se acelera por la actividad aeróbica y anaeróbica y prácticamente no lo favorece el metabolismo de los ácidos grasos.

De manera adicional, las células grasas tienen afinidad por las moléculas cargadas que constituyen a diversos tipos de fármacos. Por ejemplo, la masa del tejido adiposo modifica la farmacocinética de muchos anestésicos generales y ello da lugar a un prolongado e impredecible efecto. Muchas de estas moléculas quedan secuestradas de forma temporal en el tejido adiposo, lo que reduce la cantidad del fármaco libre para ejercer el efecto farmacológico. La consecuencia de esto es la necesidad de incrementar la dosis para que el fármaco llegue a los tejidos blanco y produzca el efecto, con el riesgo de que el aumento de la dosis alcance concentraciones tóxicas (Sharmeen, *et al.*, 2008).

El sexo es también un factor determinante de la absorción, no sólo por las diferencias relacionadas con la talla (por lo regular menor en mujeres) y la masa muscular y lipídica, que son

distintas entre hombres y mujeres, sino también por el volumen circulatorio diferente, más pequeño en mujeres que en hombres; esto da lugar a que las primeras mantengan durante más tiempo las sustancias en el sitio de administración (Jouría, 2017).

Distribución

La distribución ocurre después de la absorción, implica una transferencia reversible de la sustancia de una parte del cuerpo a otra, y puede estar modulada por el ritmo de perfusión del fármaco y la permeabilidad de los tejidos. La mayor parte de las sustancias se distribuye con rapidez en los órganos bien perfundidos (con alto flujo sanguíneo), como el cerebro, el hígado y los riñones; casi todos los fármacos se distribuyen con mayor lentitud en otros órganos menos perfundidos, por ejemplo las vísceras, la piel y el músculo (Rimington, 2020).

La distribución depende de los mismos principios que median la absorción: grado de ionización, solubilidad a ácidos grasos, tamaño de las moléculas y unión a proteínas. Al distribuirse, las moléculas siguen el principio de acción de masas (Rimington, 2020). Este establece que si la concentración de alguna sustancia es mayor en el plasma en comparación con el tejido circundante, el compuesto tiende a distribuirse de manera homogénea dentro del tejido hasta alcanzar un equilibrio. De manera somera, este principio hace referencia a la capacidad de las moléculas para distribuirse homogéneamente en todo el tejido. El desplazamiento de moléculas entre el plasma y el tejido continúa hasta alcanzar un equilibrio, es decir, hasta que exista el mismo número de moléculas en los dos compartimientos. Las moléculas pueden abandonar el tejido una vez que la concentración plasmática sea menor que la tisular, lo cual se relaciona directamente con un decremento de la concentración de la sustancia en el organismo.

Volumen de distribución. Es un concepto sumamente utilizado en farmacología y hace referencia al volumen aparente en el cual la dosis de una sustancia se encuentra dentro del organismo. Esto no representa el volumen real en el cuerpo, sino el volumen necesario de un fármaco para producir las concentraciones plasmáticas deseadas (Rimington, 2020). Por ejemplo, un fármaco que posee un gran volumen de distribución significa que tiene una gran afinidad por diversos tejidos; esto implica que no todo el fármaco administrado se distribuye exclusivamente en el plasma, sino que una parte de la dosis se retiene en el tejido celular de algún órgano, en las proteínas del plasma o en el tejido graso.

Por ejemplo, el anestésico propofol se distribuye de forma amplia en el tejido adiposo, lo que tiene como resultado un gran volumen de distribución para este fármaco (van den Berg, *et al.*, 2017), dado que parte del fármaco se distribuye en gran medida en otros sitios distintos del torrente sanguíneo. En otros casos, algunas sustancias pueden mostrar afinidad por proteínas del plasma sanguíneo, como las glucoproteínas o la albúmina; así, al relacionarse con ellas, buena parte de la dosis administrada no se observa en el plasma, lo que incrementa en grado notable el volumen de distribución. El aumento del volumen de distribución altera de modo directo la dosis necesaria para precipitar un efecto, ya que una parte considerable de la molécula se une a otros blancos, sea en el plasma o en el tejido, lo que impide que ésta actúe en el plano cerebral; el incremento de la dosis para lograr el efecto eleva el riesgo de producir una intoxicación o una sobredosis.

Vida media. La vida media ($t_{1/2}$) se define como el tiempo necesario para que la concentración sanguínea de un fármaco se reduzca a la mitad de su valor original; también se la puede definir como el tiempo requerido para que el 50% de una sustancia se elimine del cuerpo (**figura 1-1**).

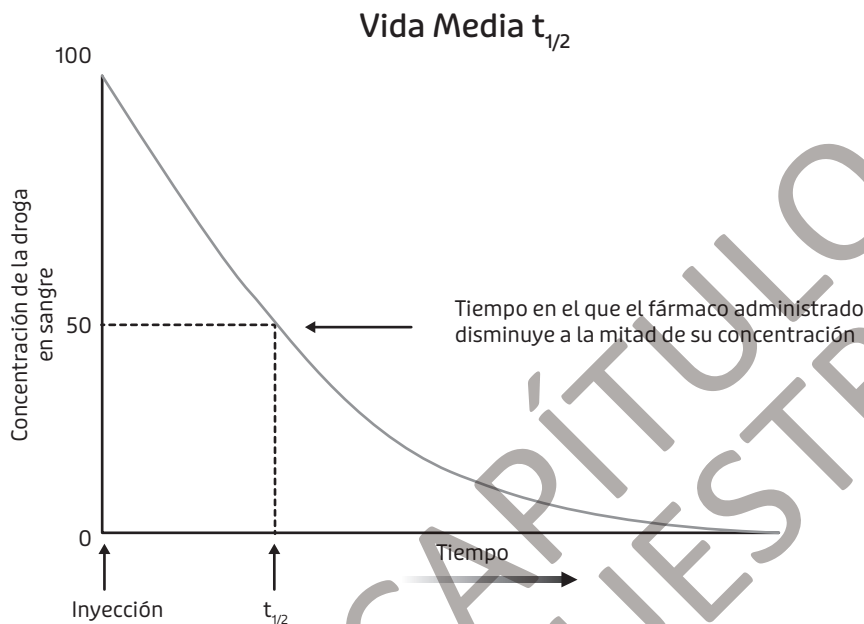


Figura 1-1. Representación gráfica de la vida media basada en la concentración plasmática de la sustancia (eje de las Y) a través del tiempo (eje de las X).

La vida media es una importante característica de una sustancia, dado que puede definir el intervalo de tiempo entre dosis para mantener una concentración constante y estable del fármaco en el organismo (Baker, 2002).

Biodisponibilidad. Es la cantidad relativa de una sustancia administrada que entra a la circulación sistémica sin cambio o no metabolizada. Por ejemplo, la biodisponibilidad de un fármaco suministrado por vía intravenosa es del 100%, ya que ningún proceso metabólico opera sobre el fármaco porque se introdujo directamente en el torrente sanguíneo; en cambio, en la administración oral de un fármaco, los procesos digestivos como la absorción intestinal o la intervención del metabolismo hepático provocan que la cantidad de la sustancia que llega al torrente sanguíneo sea menor, con la consecuente disminución de la biodisponibilidad.

Alcanzar las neuronas del sistema nervioso central representa un reto adicional para las moléculas plasmáticas circulantes, dado que el flujo sanguíneo cerebral está altamente regulado para propiciar el funcionamiento normal a partir de una barrera biológica que separa al flujo sanguíneo cerebral del resto del cuerpo.

Barrera hematoencefálica. El cerebro humano posee la asombrosa cantidad de 644 kilómetros de vasos sanguíneos que proveen oxígeno, metabolitos y nutrientes a las células cerebrales; al mismo tiempo, remueven el dióxido de carbono y otros residuos metabólicos del sistema circulatorio. El cerebro requiere el 20% de la glucosa y el oxígeno del organismo a pesar de contar sólo con el 2% de la masa corporal; una de sus propiedades más notables es que puede aumentar con

rapidez el flujo de sangre y oxígeno a sus áreas de mayor actividad. Esto es posible gracias al sistema de capas que conforma la barrera hematoencefálica que funciona como interfaz entre el torrente sanguíneo y el tejido cerebral (Alahmari, 2021).

La barrera hematoencefálica tiene múltiples funciones, entre ellas mantiene un medio ambiente estable y protege al cerebro de sustancias extrañas contenidas en la sangre capaces de infligir daño; de manera adicional, controla la homeostasis cerebral al regular las moléculas de transporte dentro y fuera del sistema nervioso, y previene la entrada de células sanguíneas, componentes plasmáticos y patógenos a través de la conformación de una entidad funcional denominada unidad neurovascular estrecha (véase **figura 1-2** en pliego a color al final del libro). Ésta se encuentra muy regulada e incluye en sus componentes a las células endoteliales, los pericitos y los astrocitos (Alahmari, 2021; Kadry, *et al.*, 2020).

Los bordes de la barrera se crean a través del alineamiento de las células endoteliales, las cuales mantienen su unión mediante las denominadas uniones estrechas; éstas son espacios entre 50 y 100 veces más estrechos que los presentes en los capilares periféricos, lo que limita el acceso a los agentes hidrosolubles de la sangre y la transmisión pasiva de moléculas (Alahmari, 2021).

Las uniones estrechas están cubiertas por el pie terminal del astrocito, el cual cubre virtualmente la superficie entera del capilar cerebral y actúa como una barrera física entre la circulación periférica y el cerebro. Por su parte, los pericitos se hallan en el centro del complejo entre la célula endotelial, el astrocito y la neurona, poseen una gran actividad fagocítica ligada a la destrucción de componentes dañinos externos, y también se le reconoce la función de controlar la permeabilidad de la barrera y el flujo sanguíneo cerebral (Alahmari, 2021).

A través del endotelio ocurre una difusión libre de las moléculas de oxígeno hacia el cerebro y una difusión de dióxido de carbono en la dirección contraria, lo cual es esencial para la conservación del metabolismo cerebral y la regulación de su pH (Kadry, *et al.*, 2020). En general, un gran número de moléculas solubles en lípidos puede difundirse de forma pasiva a través de la barrera (p. ej., el alcohol). Otro factor crucial que determina la difusión libre es el peso molecular; las moléculas menores de 400 Da fluyen con facilidad a través de la barrera y además, conforme la superficie de la molécula aumenta de 52 a 105 Å, la permeabilidad disminuye notablemente. También se ha observado que las moléculas que poseen más de seis puentes de hidrógeno ven muy limitada su permeabilidad a través de la barrera (Kadry, *et al.*, 2020).

Otros mecanismos de distribución. Las moléculas que carecen de las características para difundirse pasivamente a través de las membranas cuentan con otros mecanismos para ejercer su efecto a nivel celular.

El transporte activo, el cual se realiza a través de varias proteínas dependientes de ATP como la P-glucoproteína o las proteínas resistentes relacionadas con múltiples fármacos (MRP [*multiple drug resistance*], ABC1 2, 4 y 5), es uno de los medios de transporte más importantes y comunes en las células animales y utiliza la energía del ATP para bombear iones de sodio (Na⁺) fuera de la célula y iones de potasio (K⁺) dentro de ella (Kadry, *et al.*, 2020).

El transporte mediado por acarreador lo utilizan las sustancias que son esenciales para el metabolismo, entre ellas la glucosa y los aminoácidos, a través de proteínas unidas a la membrana para facilitar el transporte de estos sustratos; pertenecen a una familia de acarreadores de solutos conocidos como familia de transportadores y acarreadores de solutos (Kadry, *et al.*, 2020).

Algunas moléculas de gran tamaño, como los péptidos, proteínas, hormonas y factores de crecimiento, son indispensables para el funcionamiento celular; estas sustancias pueden tener acceso al cerebro a través del transporte mediado por receptor (TMR). En esencia, este transporte

consiste en que la molécula se une a un receptor específico de la membrana externa, donde posteriormente el ligando y el receptor se internalizan y dirigen a través del citoplasma para exocitarse en el lado opuesto de la célula (Kadry, *et al.*, 2020).

Biotransformación (metabolismo)

La biotransformación se refiere a la capacidad del cuerpo para cambiar una sustancia hasta una forma más soluble y fácil de excretar. Las sustancias pueden metabolizarse de diferentes maneras; la más común es la transformación de la molécula en metabolitos inactivos en una forma recortada o hidrosoluble para facilitar su eliminación. Algunas, al pasar por el proceso metabólico, se convierten en sustancias con actividad farmacológica propia; una vez que ejercen su efecto pueden excretarse prácticamente sin ningún cambio metabólico adicional (Lippincott, 2016). La mayor parte de estos cambios sucede en el plano hepático a través de múltiples enzimas metabólicas, aunque una pequeña actividad metabólica también puede observarse en el plasma sanguíneo, el cerebro, los riñones y el intestino (Jassin, 2017).

La biotransformación puede ocurrir en dos fases:

Fase 1: las moléculas se modifican mediante reacciones químicas no sintéticas para convertirlas en elementos solubles al agua. Las reacciones más comunes son la oxidación, la reducción y la hidrólisis. La oxidación agrega un grupo polar a la estructura química de un fármaco al incorporar una molécula de oxígeno; por su parte, la reducción añade una molécula de hidrógeno y al final la hidrólisis agrega una molécula de agua (Currie, 2018b; Jassin, 2017). Entre las enzimas que participan en este proceso figuran el citocromo P450 (CYP450), la alcohol deshidrogenasa (ADH), la aldehído deshidrogenasa (ALDH), la xantina oxidasa, la monoaminooxidasa (MAO), la aromataza y la alquilo hidracina oxidasa (Escobar, 2013).

Varias de estas enzimas, como la CYP450 o la alcohol deshidrogenasa, tienen diversos polimorfismos genéticos, lo que significa que pueden tener variantes genéticas en personas distintas y supone diferencias en la capacidad enzimática para procesar fármacos. Las personas con baja actividad enzimática se conocen como metabolizadores lentos o pobres y los que poseen actividad enzimática incrementada se llaman metabolizadores rápidos (Escobar y Marín, 2013). El significado clínico de este hecho implica la resistencia o la sensibilidad al consumo de fármacos; un ejemplo de ello son los diferentes alelos que existen para la alcohol deshidrogenasa (ADH) y la aldehído deshidrogenasa (ALDH) que generan diferencias significativas para procesar el alcohol. Los alelos que codifican a las formas más activas de las enzimas se han vinculado con una predisposición al desarrollo de trastornos como la dependencia del alcohol (Borràs, *et al.*, 2000).

Fase 2: en esta fase, los productos de la fase 1 se combinan con moléculas endógenas para formar conjugados solubles al agua. Las reacciones en esta fase son la conjugación y la hidrólisis mediada por enzimas transferasas. Esta fase implica la conjugación de las moléculas de la sustancia con glucurónido (glucuronidación) y grupos funcionales de sulfato y metilo para hacerlas más hidrofílicas y excretarlas con mayor facilidad. Los productos metabólicos resultantes son, con escasas excepciones, siempre biológicamente inactivos y solubles al agua (Currie, 2018b; Jassin, 2017).

En condiciones normales, los fármacos o los metabolitos terminan ligados a un sustrato de forma covalente; algunos ejemplos incluyen la metilación, la acetilación, la sulfación y la glucuronidación. Muchas sustancias pueden pasar por las fases 1 y 2 del metabolismo, aunque algunas otras pueden hacerlo sólo por una de ellas (Currie, 2018b).

Eliminación

Por lo general, la eliminación alude a la remoción irreversible de un componente o sus metabolitos del cuerpo a través de dos vías principales: el metabolismo y la excreción (Fan y de Lannoy, 2014). Las sustancias y sus metabolitos pueden excretarse del organismo gracias a varios mecanismos; una de las formas más eficiente es la eliminación por líquidos, sobre todo por vía renal a través de la orina, aunque también es posible la eliminación en otros líquidos como el sudor, las lágrimas, la saliva y la leche materna (Currie, 2018b). Una excreción más sólida se observa en la vía gastrointestinal por las heces y también es posible eliminar macromoléculas en el cabello. Las sustancias eliminadas en el cabello pueden incorporarse a sus estructuras (p. ej., algunos opioides) o secretarse en el aire como sudor o cebo; por su parte, las sustancias volátiles pueden eliminarse como gases a través de los pulmones, como el caso del alcohol que al excretarse produce el característico aliento alcohólico (Currie, 2018b).

En el proceso de eliminación de sustancias del plasma sanguíneo existen tres procesos de suma importancia; la depuración (clearance), la cinética de primer orden y la cinética de orden cero.

La depuración es un concepto fundamental en farmacología y puede definirse como el volumen del plasma que se elimina (o limpia) de una sustancia activa por unidad de tiempo (van den Berg, *et al.*, 2017); en otras palabras, es la rapidez con la cual una sustancia se elimina del cuerpo. Uno de los componentes más importantes de la depuración es el hígado, donde varias familias de enzimas hepáticas participan en el metabolismo de diversos fármacos, entre ellas el citocromo P450 (CYP450) (van den Berg, *et al.*, 2017).

Cuando una fracción constante de un fármaco se elimina exponencialmente por unidad de tiempo, se origina la denominada *cinética de primer orden*. En este proceso, la cantidad de sustancia eliminada es mayor a medida que existe una mayor dosis en el organismo y su eliminación tiende a decrecer conforme disminuye la cantidad de la sustancia en el cuerpo (Rimmington, 2020).

Un ejemplo común de una sustancia que se elimina mediante una cinética de primer orden es el alcohol (etanol) a dosis moderadas. La eliminación del alcohol sigue una cinética de primer orden dado que se degrada a un ritmo proporcional a su concentración sanguínea. El cuerpo metaboliza el etanol sobre todo en el hígado al usar la enzima alcohol deshidrogenasa y otros sistemas enzimáticos. A medida que se metaboliza, la concentración de etanol en la sangre disminuye de modo gradual con el tiempo en una proporción constante. Por ejemplo, si una persona registra una concentración de alcohol en sangre de 0.16 g por decilitro (g/dL) y la cinética de eliminación es de primer orden, la concentración de alcohol podría disminuir a la mitad en un periodo de tiempo específico (vida media de eliminación) y con posterioridad desciende a la mitad otra vez en el mismo periodo de tiempo y así sucesivamente hasta que el alcohol se elimina por completo del cuerpo (Open AI, 2023).

Por otro lado, cuando una sustancia se elimina de manera constante y lineal se la conoce como *cinética de orden cero*, esto es, la eliminación ocurre a un ritmo constante cualquiera que

sea la concentración del fármaco en el organismo (Rimmington, 2020). Un ejemplo de una sustancia que puede eliminarse por cinética de orden cero es el alcohol. Esta sustancia se elimina por cinética de primer orden a dosis moderadas, como ya se mencionó; sin embargo, a dosis elevadas, el alcohol se elimina por cinética de orden cero.

Cuando se ingieren altas concentraciones de alcohol, el cuerpo no puede eliminarlo al mismo ritmo que lo consume debido a que las enzimas encargadas de metabolizar el alcohol, como la alcohol deshidrogenasa en el hígado, funcionan a su máxima capacidad. Como resultado, el alcohol se elimina a un ritmo constante por hora, al margen de la concentración sanguínea. Si una persona tiene una concentración de alcohol en sangre de 0.4 g por decilitro (g/dL) y la cinética de eliminación es de orden cero, la concentración de alcohol decrece en una cantidad constante por hora, es decir, 0.02 g/dL por hora como máximo, sin importar cuánto alcohol había inicialmente. Es importante destacar que este ejemplo se refiere a concentraciones en extremo elevadas de alcohol que superan la capacidad metabólica del cuerpo. En condiciones normales y con concentraciones de alcohol moderadas, el metabolismo del alcohol sigue una cinética de primer orden, en la cual el ritmo de eliminación es proporcional a la concentración en sangre. La cinética de orden cero se observa sólo en situaciones excepcionales de intoxicación aguda por alcohol (Open AI, 2023).

FARMACODINAMIA

La farmacodinamia es una rama fundamental de la farmacología que describe la relación entre la concentración de una sustancia en su sitio de acción y su efecto correspondiente (van den Berg, *et al.*, 2017). Para desencadenar un efecto, una sustancia requiere formar un complejo entre la molécula y su blanco o receptor; esta relación se regula a través de tres importantes propiedades de este complejo: la especificidad, la afinidad y la actividad intrínseca o eficacia.

Especificidad

La especificidad es la capacidad del receptor para distinguir entre sustancias, de tal forma que existen sustancias muy selectivas para reconocer a un receptor o una enzima y por tanto su efecto se restringe a esta acción selectiva (p. ej., los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina); por otro lado, los fármacos no selectivos tienden a ejercer un efecto difuso sobre una gran cantidad de blancos y producir una gran cantidad de efectos secundarios (p. ej., los antipsicóticos típicos).

Afinidad

La afinidad se define como la fortaleza de la atracción entre un fármaco y su receptor. Las sustancias que tienen gran afinidad requieren bajas dosis para inducir un efecto; tanto el fármaco como el receptor se unen de forma preferente entre ellos y no con otras sustancias o receptores. Por lo general, la afinidad se traduce en una gran eficacia. La mayor parte de las moléculas ejerce un efecto reversible sobre sus receptores (aunque existen algunas moléculas que se unen de modo irreversible); la afinidad de un receptor por una molécula es una unidad constante conocida como K_d o constante de disociación: cuanto mayor es la K_d menor es la afinidad (Karimi, 2015).

Eficacia

La eficacia es una medida de la capacidad intrínseca de una sustancia para producir un efecto fisiológico o un efecto clínico (Stoelting, *et al.*, 2015). También puede definirse como la habilidad del fármaco para producir un efecto farmacológico cuando interactúa con su receptor (Karimi, 2015). Por ejemplo, las benzodiacepinas tienen un efecto ansiolítico de tal forma que son eficaces para tratar los síntomas de la ansiedad; el alcohol atenúa de manera parcial algunos de los síntomas de la ansiedad a bajas dosis, pero no es tan eficaz como una benzodiacepina porque induce estados de ánimo depresivos, así como irritabilidad, agresividad, falta de coordinación, impulsividad y, en consecuencia, no es un fármaco de uso seguro para tratar los síntomas de la ansiedad (véase **figura 1-3** en pliego a color al final del libro).

La extensión de la respuesta biológica que puede tener una sustancia es proporcional a la cantidad de receptores a los cuales se une y puede alcanzar un punto máximo cuando todos los receptores que median su efecto se encuentran ocupados (E_{max} , dosis máxima) (Karimi, 2015). Una vez alcanzado el límite biológico debido a la saturación de los receptores, el aumento de las dosis ya no tiene ningún efecto sobre este sistema, debido a que ya no hay sitio para producir algún efecto adicional. En este caso, una sustancia particular comienza a provocar efectos tóxicos como resultado de la estimulación máxima sobre el sistema blanco y del efecto inespecífico sobre otros sistemas (Karimi, 2015).

La forma de representar el efecto que tiene un fármaco a través de sus diferentes dosis es la denominada curva de dosis-respuesta; se trata de una representación gráfica que permite hacer adicionalmente la comparación entre diversos fármacos para contrastar su efectividad o su potencia. Las curvas de dosis-respuesta se generan a partir de una escala logarítmica en la que se presenta la dosis de la droga (eje horizontal o eje de las X) y una escala lineal (eje vertical o eje de las Y) que representa el porcentaje del efecto máximo o del efecto sobre la población (véase **figura 1-4** en pliego a color al final del libro). La típica curva de dosis-respuesta tiene una forma sigmoidea (como una S estirada), cuando se inicia la aplicación de la sustancia o fármaco; a bajas dosis casi nunca puede observarse un efecto significativo, sino hasta que la sustancia alcanza una concentración plasmática mínima, denominada umbral de dosis o concentración mínima efectiva (Escobar y Marín, 2013). La concentración mínima efectiva (MEC, *minimum effective concentration*) se define como la concentración mínima que debe tener una molécula en el plasma para originar un mínimo efecto farmacológico (**figura 1-4**); a partir de ese punto, los aumentos de la dosis se reflejan en el efecto inducido por la sustancia a través de la curva (Karimi, 2015).

El momento en que la dosis suministrada tiene efecto en el 50% de la población se conoce como dosis efectiva media (ED_{50}) y también puede definirse como la dosis que genera el 50% del efecto de la dosis máxima (**figura 1-4**).

Con los subsecuentes incrementos de la dosis puede conseguirse un efecto estable conocido como meseta, o dosis máxima terapéutica (ED_{99}) (Malgor y Valsecia, 2019). A partir de ese punto, el aumento de la dosis no supone un incremento del efecto; por el contrario, el aumento de la dosis eleva el riesgo de toxicidad, efectos secundarios y reacciones adversas, y se conoce como dosis tóxica (**figura 1-4**).

Índice terapéutico

El índice terapéutico (IT) es una medida relativa de la toxicidad o inocuidad de un fármaco; el IT se define como el intervalo entre la dosis que es letal para el 50% de la población (LD_{50}) y la

dosis que es efectiva para el 50% de la población (ED_{50}). Cuanto mayor sea el margen que separa a estas dosis, mayor será la seguridad de la sustancia; en otras palabras, un fármaco es más seguro si sus dosis tóxicas o letales son altas y sus dosis terapéuticas bajas (véase **figura 1-5** en pliego a color al final del libro) (Karimi, 2015).

Potencia

Al igual que la eficacia, la potencia del fármaco es un parámetro que permite comparar el efecto farmacológico de diferentes tipos de sustancias al contrastar sus curvas de dosis-respuesta. La potencia es una medida de la sensibilidad del órgano o tejido a una sustancia (Shiew-Mei, 2012) y describe la relación entre la dosis y la magnitud de su efecto. Si bien dos sustancias pueden ser igualmente efectivas para alcanzar un efecto, no lo hacen siempre dentro del mismo intervalo posológico; una de ellas puede ser más potente al precipitar los mismos efectos con una dosis menor del fármaco; los fármacos de alta potencia son aquellos que inducen un mayor efecto a dosis más bajas (véase **figura 1-6** en pliego a color al final del libro).

Interacción farmacológica

La interacción farmacológica representa el cambio en los efectos de un fármaco por la presencia de otro distinto, que puede ser también un alimento, una bebida o un agente químico ambiental, y cuyo resultado es un aumento o una reducción del efecto del fármaco o la aparición de efectos secundarios o tóxicos (Torales y Arce, 2017). En personas que abusan de sustancias y se encuentran medicadas es muy común la utilización de agentes farmacológicos que pueden interactuar entre sí. En el caso de los fármacos indicados en consulta médica, el clínico conoce las interacciones y con frecuencia evita los medicamentos que interactúan de manera negativa; sin embargo, en sustancias ilegales, de abuso o automedicación, los consumidores pueden incurrir fácilmente en alguna interacción farmacológica que pone en riesgo su salud.

En general pueden identificarse dos tipos de interacción: sinergismo y antagonismo. El primero es la magnificación de la acción farmacológica de una sustancia por el empleo de otra (Malgor y Valsecia, 2019) y tiene dos tipos esenciales: aditivo y de potenciación.

El *sinergismo aditivo* representa el efecto de la combinación de dos diferentes sustancias con el mismo efecto farmacológico; en términos estrictos, implica el uso de dos sustancias que provoca un efecto aditivo de las dosis de cada fármaco. Esto significa que, si se administran dos fármacos con efecto estimulante, el resultante de la estimulación no es el efecto de uno u otro fármaco, sino la suma de la dosis administrada para cada uno.

El *sinergismo de potenciación* describe el efecto que pueden producir dos sustancias diferentes que poseen el mismo efecto farmacológico (que pueden tener una potencia similar o diferente) y cuya combinación produce una respuesta mayor a la suma de los efectos individuales.

Por otro lado, el *antagonismo* es la atenuación de la respuesta a un fármaco por la presencia de otro. Un antagonista es una sustancia que se une al receptor y bloquea la unión del ligando endógeno o agonista e inhibe la actividad sináptica (Karimi, 2015).

Existen varios tipos de antagonistas; por ejemplo, los de tipo competitivo se unen de manera reversible al mismo sitio del agonista endógeno, por lo que compiten por el mismo lugar en el receptor y su grado de bloqueo depende tanto de la dosis como de la afinidad del antagonista por el receptor; en este sentido, un *agonista* es una sustancia que se une a un receptor y mimetiza

los efectos de la molécula endógena (Karimi, 2015), lo que facilita el efecto sináptico; no todos los agonistas tienen la misma afinidad por el receptor y por ello algunos agonistas son más potentes que otros.

Otro tipo de antagonista son los llamados no competitivos, los cuales se unen al receptor en un sitio diferente al del agonista, razón por la cual no compiten directamente por el mismo sitio. Asimismo, es posible que el antagonista se una de manera irreversible al sitio activo y reduzca la capacidad del agonista para producir una respuesta; este tipo de antagonismo es independiente de la dosis, dado que no hay competencia entre las sustancias por el sitio de acción y, en tal caso, las sustancias pueden tener un efecto farmacológico diametralmente opuesto y al combinarse se neutralizarían entre sí (Malgor y Valsecia, 2019).

Por último, en el antagonismo químico el antagonista no se une a un receptor en la célula, sino directamente a una sustancia a la que inactiva o modifica en el plano químico, lo que causa una anulación o atenuación de su efecto; esta interacción describe la típica reacción de los antidotos (Karimi, 2015).

Vías de administración

Una vía de administración en farmacología hace referencia al medio por el cual el organismo absorbe una droga, fluido u otra sustancia. Las vías de administración pueden clasificarse según sea el sitio donde se aplica la sustancia (p. ej., oral, intravenosa, etc.), pero también de acuerdo con su área de acción: tópica (local), enteral (efecto sistémico a partir del tracto digestivo) o parenteral (de acción sistémica, pero con uso de otras vías de administración distintas del tracto digestivo).

Efecto local. Las sustancias administradas pueden inducir una acción local, es decir, el efecto directo que causa el fármaco se circunscribe al área donde se administró y se manifiesta por respuestas locales del tejido que pueden incluir irritación, inflamación o dolor. El efecto local se diferencia del sistémico, que es una acción generalizada de la administración de un fármaco experimentada en tejidos distantes al sitio de administración.

La *administración local* es una de las vías más simples para suministrar una sustancia y consiste en aplicarla en el sitio de acción deseado (en particular la piel o las mucosas); la absorción sistémica de la sustancia casi siempre es mínima y por ello prácticamente no se observan síntomas secundarios (Bhosale y Borkar, 2021).

Sin duda, los fármacos administrados por vía tópica son los ejemplos típicos de los compuestos que tienen efecto local. Las áreas más comunes de la administración tópica son las siguientes.

1. Cavidad oral: las sustancias se administran en la mucosa oral, sea en forma de pastillas o de enjuagues.
2. Rectal: se utilizan sobre todo enemas o supositorios.
3. Ojos, oídos y nariz: las sustancias se administran en la mucosa nasal, los ojos o los oídos en forma de gotas, ungüentos y aerosoles, sobre todo para el tratamiento de alteraciones alérgicas o infecciones.
4. Bronquial (inhalada): se emplea para suministrar fármacos usados para padecimientos de asma bronquial o la enfermedad obstructiva pulmonar crónica (EPOC), en las cuales las sustancias se absorben por la mucosa bronquial a través de la inhalación.
5. Vaginal y uretral: se usan aplicaciones locales como cremas, geles o aerosoles.

Vías de administración enteral. A continuación se describen las más frecuentes:

1. Vía oral: es sin duda la más empleada y siempre constituye la primera opción para suministrar fármacos. Su uso representa una gran cantidad de ventajas, entre ellas su conveniencia para aplicaciones repetidas y de largo plazo y su naturaleza indolora; además, no se requieren complementos adicionales (agujas, jeringas) ni tampoco entrenamiento o preparación (bastan sencillas indicaciones sobre los tiempos de administración). La absorción de las sustancias por vía enteral depende en buena medida del estado fisiológico del tracto gastrointestinal, el cual puede cambiar de acuerdo con la dieta, hormonas, actividad de sistema nervioso autónomo, estados patológicos y otras drogas (Ruiz y Scioli, 2018).

Algunos de los problemas y limitaciones de la vía oral son el ritmo lento de acción de los medicamentos y algunos pueden tener efectos irritantes en la mucosa gástrica o absorberse en escasa proporción, además de que esta vía tiene la desventaja de que no puede emplearse en pacientes muy pequeños o inconscientes (Bhosale y Borkar, 2021). Los procesos fisiológicos que ocurren en el tracto gastrointestinal como la secreción (saliva, ácido gástrico, secreciones pancreáticas) y la digestión (separación de la comida y otros sustratos en estructuras pequeñas) pueden representar un grave problema para la biodisponibilidad de las sustancias ingeridas por vía oral, que pueden modificarse o destruirse antes de absorberse.

Por ejemplo, la saliva es la principal secreción oral (pueden secretarse 500 a 1 500 mL de saliva al día a un ritmo de 6 mL/min) y algunas de las proteínas de la saliva, como la amilasa, la mucina y la tialina, tienen actividad metabólica y comienzan el proceso digestivo de almidones y carbohidratos, lo cual puede interactuar con los fármacos ingeridos por vía oral. De igual forma, en el estómago existen enzimas que degradan proteínas, como la pepsina, así como otras que estimulan la liberación de ácido gástrico, como la gastrina; otro ejemplo más es el propio ácido gástrico el cual tiene función de proteasa activa (rompe los enlaces que unen a las proteínas y los aminoácidos para facilitar su digestión) que se encuentra a un pH de 1.8 a 3.5 (es extremadamente ácido; el pH fisiológico es de 7.2) lo que facilita la degradación de diversas moléculas, incluidos varios fármacos.

Pese a su relevante papel en el proceso digestivo, el estómago no tiene casi ninguna función en la absorción; ésta se lleva a cabo en el intestino delgado, donde los productos líquidos de la digestión se impulsan de forma peristáltica hasta el duodeno en una masa viscosa y líquida conocida como quimo. El intestino delgado es una estructura especializada en la absorción, mide alrededor de 6 m de largo (lo cual le provee un área de absorción de unos 200 m²) y se ha dividido en tres áreas anatómicas: duodeno, yeyuno e íleon. El duodeno es la parte inicial del intestino y allí se vacían los productos gástricos junto con el contenido del páncreas y la vesícula biliar. Después, continúa el proceso digestivo mediante las enzimas pancreáticas (lipasas, proteasas y amilasas), así como la degradación de las grasas por la acción de las enzimas biliares; de manera adicional, el bicarbonato intestinal neutraliza el pH de los productos gástricos y hace menos ácido el ambiente intestinal.

El duodeno es también el sitio donde varias sustancias se hidrolizan enzimáticamente hasta sus formas activas. Esta es la razón por la que algunos ingredientes farmacéuticos que actúan como sustratos de las enzimas duodenales no pueden administrarse por

vía oral, ya que se biotransforman en otras sustancias de naturaleza inactiva (Ruiz y Scioli, 2018).

Separado del intestino delgado a través de la válvula ileocecal, el intestino grueso se divide en cuatro regiones principales: colon ascendente, colon transverso, colon descendente y recto. Su principal función es absorber agua del quimo y formar heces semisólidas para su excreción.

2. Vía sublingual: requiere la administración de una sustancia soluble en lípidos que se mantiene aplastada debajo de la lengua. La sustancia se absorbe en las venas que rodean a la mucosa oral; esta inervación alimenta a la vena cava superior, desde donde las moléculas del fármaco se dirigen al corazón y de ahí a todo el sistema circulatorio. Una ventaja de esta vía es que los fármacos con un alto metabolismo hepático alcanzan en poco tiempo la circulación y tienen un efecto rápido; es una vía que puede ser autoadministrable y en la cual puede interrumpirse el efecto casi de inmediato al escupir la sustancia (Bhosale y Borkar, 2021). Algunas desventajas son el sabor del fármaco y la escasa variedad de medicamentos disponibles para esta vía.
3. Vía rectal: puede emplearse para lograr efectos sistémicos y locales. Las sustancias se absorben por las venas hemorroides y pueden evitar una parte del metabolismo hepático. Tiene la ventaja de que los fármacos irritantes y lesivos para el sistema gástrico pueden administrarse por esta vía; puede recurrirse a ella en pacientes muy pequeños, poco colaboradores o con problemas para deglutir pastillas por ansiedad; también se usa en los pacientes nauseabundos o inconscientes. Una desventaja es que su uso puede ser incómodo o causar vergüenza; la absorción no es óptima porque a menudo es errática o incompleta (Bhosale y Borkar 2021). El **cuadro 1-1** resume las principales características de la vía enteral.

Vías de administración parenteral. Son las vías de elección para las sustancias de mala absorción oral o las que son inestables en el tracto gastrointestinal (p. ej., insulina); también se utilizan de forma amplia en pacientes inconscientes o bajo circunstancias que requieren una rápida acción, como en las urgencias médicas (Ruiz y Scioli, 2018). Las vías parenterales permiten en general una absorción rápida, un alta biodisponibilidad y no están sujetas al primer paso del metabolismo ni a las condiciones extremas del ambiente gastrointestinal. Entre las desventajas de esta administración hay que señalar que son irreversibles (una vez suministrado el fármaco, su absorción en el torrente sanguíneo es inmediata o en periodos de tiempo cortos) y causan con frecuencia temor, dolor, daño relativo del tejido o riesgo de infección. La administración parenteral implica muchas veces algún tipo de inyección. Algunas de las principales vías parenterales son la subcutánea, la transdérmica, la intravenosa, la intramuscular y la inhalada (Bhosale y Borkar, 2021).

1. Vía inhalada: pueden administrarse por esta vía líquidos volátiles y gases, por ejemplo la anestesia general. Las sustancias se absorben rápidamente a través de la extensa superficie de los alveolos (éstos poseen una gran vascularización que facilita la absorción y la rapidez de acción de esta vía). Cuando se suspende la administración del fármaco, la sustancia remanente en los alveolos se expelle con rapidez y termina el efecto del fármaco (Bhosale y Borkar, 2021).

Cuadro 1-1. Características más importantes de las vías de administración enteral				
Vía	Biodisponibilidad	Ventajas	Desventajas	Concentración en sangre/ tiempo para efecto/ duración del efecto
Sublingual (SL)	Rápida absorción para sustancias solubles en lípidos	Acción rápida, autoadministrable; el mismo sujeto puede interrumpir el efecto al escupir el fármaco	Algunas sustancias pueden deglutirse; son escasos los medicamentos disponibles para esta vía; a grandes dosis el sabor puede ser desagradable; sólo es posible la administración de pequeñas dosis	Concentraciones ligeramente más altas respecto de la vía oral en menor tiempo De 3 a 5 min Depende del fármaco
Oral (PO)	Bajo ritmo de absorción en comparación con el resto de las vías; la absorción es variable, con amplia pérdida del fármaco	Vía segura de fácil autoadministración; amplia disponibilidad de fármacos para tratamientos prolongados	Algunos fármacos tienen absorción variable; gran pérdida del fármaco por el ambiente gastrointestinal o el metabolismo hepático antes de la absorción; los tratamientos requieren dosis elevadas para alcanzar valores estables en sangre; ritmo de absorción lento	Concentraciones más bajas respecto de las vías IV e IM 20 a 30 min Según sea el fármaco, entre 4 y 12 h
Rectal (PR)	La absorción suele ser variable y lenta de acuerdo con el supositorio	Muy útil cuando el paciente no puede deglutir medicamentos; puede usarse para tratamientos locales o sistémicos	Absorción variable y errática; puede ser desagradable e incómoda para algunos pacientes	Concentraciones más bajas respecto de las vías IV, IM y PO 30 a 60 min Según sea el tipo de fármaco, entre 4 y 8 h

2. Vía intravenosa (IV): implica la aplicación directa de una sustancia en solución acuosa a través de una aguja en una vena. Tiene la ventaja de que pueden suministrarse dosis rápidas y precisas en la circulación sin la demora del proceso de absorción; con esta vía el efecto de las sustancias aparece en el menor tiempo en comparación con cualquiera otra. Al alcanzar el sistema circulatorio de manera inmediata, el fármaco inyectado muestra una biodisponibilidad del 100%. Pueden inyectarse bajos volúmenes (< 10 mL) en una sola dosis (bolo, IV rápida) y la acción ocurre en unos cuantos segundos después de la inyección. También es posible una infusión IV lenta (por goteo, sobre todo en ambientes hospitalarios), que consiste en la administración de un fármaco durante periodos prolongados de tiempo (por lo regular grandes volúmenes). La cantidad de la sustancia administrada depende del ritmo de infusión (Ruiz y Scioli, 2018).

La inyección IV rápida (bolo) produce una concentración máxima unos segundos después de la administración, pero su efecto decrece también con rapidez de manera exponencial. Las inyecciones IV sólo son aplicables a soluciones acuosas, dado que las inyecciones en suspensión u oleosas suponen el riesgo de provocar embolismo o tromboflebitis.

3. Vía intramuscular (IM): consiste en inyectar una sustancia en el tejido muscular, la cual se absorbe en cuestión de minutos para experimentar una amplia difusión sistémica; esta vía nunca alcanza los valores plasmáticos que la inyección IV, pero sus concentraciones disminuyen con más lentitud que la vía IV, lo que prolonga su efecto. Si bien es una vía más segura que la IV, también puede causar complicaciones como coágulos, abscesos, cicatrices e incluso daño en algún nervio y posible parálisis. El ritmo de absorción lo determina la extensión del músculo inyectado: a mayor volumen muscular, mayor inervación de vasos sanguíneos que favorece la absorción por difusión del músculo al fluido circundante y de ahí al torrente sanguíneo. Otro factor que modifica la absorción es la cantidad de tejido adiposo, el cual reduce el ritmo de absorción o causa patrones inusuales de absorción, como en los pacientes con obesidad. Las soluciones acuosas se absorben en poco tiempo y la duración del efecto depende de la vida media del fármaco; las sustancias poco solubles pueden disolverse en minerales oleosos cuya viscosidad retarda la difusión de la sustancia y lentifica su absorción; esta característica, lejos de ser una desventaja, se ha aprovechado para crear fármacos de liberación prolongada que permiten intervalos de varias horas, días o incluso semanas.

Los músculos más utilizados para este tipo de administración son los siguientes:

- Músculo dorsoglúteo: es una zona para administrar grandes volúmenes (7-8 mL), aunque con una absorción lenta debido a la gran cantidad de tejido adiposo.
- Músculo deltoides: pueden administrarse hasta 2 mL, con un mayor ritmo de absorción, pero tiene la desventaja de ser más doloroso.
- Músculo vasto lateral: pueden inyectarse volúmenes hasta de 5 mL; es una zona recomendada para lactantes y niños debido a que el área del glúteo tiene un menor desarrollo muscular y un alto riesgo de dañar algún nervio.

4. Vía transdérmica: en esta vía se usan por lo regular parches especialmente diseñados para liberar el medicamento dentro del organismo y producir efectos sistémicos. Casi siempre se trata de sistemas multicapas con repositorios para el fármaco y una membrana microporo que controla el ritmo de liberación. Con frecuencia se emplea en los

sistemas anticonceptivos, tratamientos de reemplazo hormonal, tratamiento de la angina o control de la adicción a la nicotina. Una de sus ventajas es que la toleran muy bien los pacientes, produce una acción prolongada con efectos secundarios mínimos y suministra concentraciones plasmáticas del fármaco constantes. Tiene la desventaja de que los parches son costosos, pueden ocasionar molestias locales manifestadas por irritación, dermatitis y prurito, además de que existe el riesgo de que el parche puede fallar y no se advierta (Bhosale y Borkar, 2021).

5. Vía subcutánea (SC): en esta vía, la absorción ocurre a través de los vasos capilares del endotelio vascular, el cual posee una gran permeabilidad a pequeñas moléculas (<1 kDa); sin embargo, para moléculas más grandes (<100 nm) los capilares del endotelio son prácticamente impermeables (Ruiz y Scioli, 2018). Al igual que en la vía IM, el flujo sanguíneo en el área de administración puede limitar el ritmo de absorción. El tejido subcutáneo se encuentra mucho menos irrigado que el músculo y constituye una vía de absorción más lenta que la intramuscular, a pesar de lo cual la absorción en la vía SC es aún más rápida que la oral. Las soluciones empleadas son de tipo isotónico pues de otra manera podrían provocar irritación, dolor y necrosis, y las soluciones de tipo oleoso no pueden infundirse por esta vía porque originan abscesos (Ruiz y Scioli, 2018).

El **cuadro 1-2** resume las principales características de la vía parenteral.

Cuadro 1-2. Resumen de las principales características de las vías que componen la vía parenteral				
Vía	Biodisponibilidad	Ventajas	Desventajas	Concentración en sangre/tiempo para efecto/duración del efecto
Bolo intravenoso (IV)	Completa (100%); el fármaco se absorbe sistémicamente; la absorción se considera inmediata	La sustancia tiene un efecto inmediato; muy útil en caso de emergencias	Incrementa el riesgo de efectos adversos, como anafilaxia y sobredosis	Alcanza rápidamente concentraciones elevadas en sangre Inmediato Depende del fármaco pero decae rápidamente en cuestión de horas
Infusión intravenosa (IV inf)	Completa (100%); el fármaco se absorbe sistémicamente; el ritmo de absorción se controla por el ritmo de infusión	Las concentraciones plasmáticas de la sustancia se controlan de manera precisa; pueden inyectarse grandes volúmenes	Requiere personal entrenado para su uso; se causa daño al tejido en el sitio de inyección	Alcanza valores altos y estables rápidamente Inmediata Depende del fármaco; el efecto se mantiene y depende directamente de la infusión
Inyección subcutánea (SC)	Requiere soluciones acuosas y su absorción es lenta; el ritmo de absorción depende del flujo sanguíneo y el volumen inyectado	Autoadministrable; la molestia es mínima	Se utiliza primordialmente para el uso de insulina; el número de medicamentos que pueden aplicarse por esta vía es muy limitado	Baja sobre todo por las dosis usadas en esta vía Entre 5 min 2 h según sea el fármaco Absorción lenta pero prolongada entre 3 y 24 h según sea el fármaco
Inyección intramuscular (IM)	Vía rápida para las soluciones acuosas y lenta para las oleosas; la absorción depende del músculo inyectado y su flujo sanguíneo	Más fácil de aplicar que la inyección intravenosa y pueden usarse volúmenes más grandes que la SC	Puede ser una vía dolorosa y de auto administración muy difícil; requiere asistencia	Alcanza rápidamente concentraciones elevadas en sangre, mayores que la SC pero menores que la IV Alrededor de 15 min Depende del fármaco, en promedio de 4 a 8 h Decae más lentamente que la administración IV

(Continúa)

(Continuación)

Cuadro 1-2. Resumen de las principales características de las vías que componen la vía parenteral			
Vía	Biodisponibilidad	Ventajas	Desventajas
Transdérmica	Absorción lenta de ritmo variable que puede modificarse por la vestimenta; requiere moléculas liposolubles a bajas dosis	Sistema de liberación a través de parches; es autoadministrable	Puede producir irritación local; la absorción depende del género y la posición anatómica del parche; sólo pueden utilizarse limitados tipos de fármacos; pueden aparecer reacciones alérgicas
Inhalada	Rápida absorción; la dosis total de la sustancia absorbida es variable	Puede usarse para efectos locales o sistémicos	Alta concentración a los pocos segundos de la inhalación, menor que la IV pero mayor que la PO Efecto muy rápido, de segundos a minutos Depende del fármaco, en promedio de 2 a 4 h o inmediatamente después de suspender el fármaco

REFERENCIAS

- Alahmari, A. (2021). Blood-brain barrier overview: structural and functional correlation. *Neural plasticity*, 6564585. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2021/6564585>.
- Baker, L. (2002). Pharmacology 2-pharmacokinetics. En: *Update in Anesthesia*. Iain Wilson & Frank Walters. Torquay, Devon U.K.
- Bhosale, M. y Borkar P. (2021). Routes of drug administration. En: Bhandari, P. (2021). *Textbook of Pharmacology*. Thieme: New York.
- Borràs, E., Coutelle, C., *et al.* (2000). Genetic polymorphism of alcohol dehydrogenase in europeans: the ADH2*2 allele decreases the risk for alcoholism and is associated with ADH3*1. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 31(4):984-989. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/he.2000.5978>
- Currie, G. M. (2018a). Pharmacology, Part 1: introduction to pharmacology and pharmacodynamics. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 46(2):81-86. Disponible en: <https://doi.org/10.2967/jnmt.117.199588>.
- Currie, G. M. (2018b). Pharmacology, Part 2: Introduction to Pharmacokinetics. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 46(3):221-230. Disponible en: <https://doi.org/10.2967/jnmt.117.199638>.
- Escobar, J. I., Marín, H. (2013). *Clinical psychopharmacology: a practical approach*. World Scientific.
- Fan, J., y de Lannoy, I. A. (2014). Pharmacokinetics. *Biochemical Pharmacology*, 87(1):93-120. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.09.007>
- Jouria, Jassin. (2017). *Psychopharmacology: A comprehensive review*. Ce4Less. South Jordan USA.
- Kadry, H., Noorani, B., *et al.* (2020). A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids and barriers of the CNS*, 17(1):69. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12987-020-00230-3>.
- Karimi R. (2015). Introduction to pharmacodynamics. En: *Biomedical y pharmaceutical sciences*. Burlington MA, USA: Jones & Bartlett Learning Publish.
- Lippincott Williams & Wilkins. (2016). *Pharmacology made incredibly easy!* (vol. 4th). Wolters Kluwer Health.
- Lotia, S., Bellamy, M. C. (2008). Anaesthesia and morbid obesity. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 8;5:151-156. Disponibl en: <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkn030>
- Malgor, L. A., Valsecia, M. E. (2019). Farmacometría. En: *Farmacología médica Malgor Valsecia*. Vol I. 2da ed.
- Open AI. (2023). Un ejemplo de eliminación de cinética de primer orden. ChatGPT. Disponible en: <https://chat.openai.com/auth/login>
- Rimington, F. (2020). Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Southern African Journal of Anesthesia and Analgesia*, 26(6 suppl 3):5153-156 Disponible en: <https://doi.org/10.36303/SAJAA.2020.26.6.S3.2562>.
- Ruiz, M. y Scioli-Montoto, S. (2018). *Routes of drug administration: dosage, design, and pharmacotherapy success*. 10.1007/978-3-319-99593-9_6.
- Stoelting, R., Flood P., *et al.* (2015). *Stoelting's Handbook of Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice: Vol.* Third edition. Lippincott Williams and Wilkins.
- Shiew-Mei H., Lertora J.J.L., *et al.* (2012). *Principles of Clinical Pharmacology*: Vol. 3rd ed. Academic Press.
- Torales, J., Arce, A. (2017). Principios de psicofarmacología: una introducción. *Medicina Clínica y Social*, 1(1):54-99.
- van den Berg, J. P., Vereecke, H. E., *et al.* (2017). Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in anaesthesia. A review of current knowledge and how it can be used to optimize anaesthetic drug administration. *British Journal of Anaesthesia*, 118(1):44-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/bja/aew312>.

Manual[®]
moderno

Una marca de



hogrefe

CAPÍTULO
MUESTRA