



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTTLAN**

**ASPECTOS GENERALES DE
FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

Maria Félix Martínez Policarpo

ASESOR: M.C.. MA. EUGENIA POSADA GALARZA

CUAUTTLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Martinez Policarpo

Un Fatix

FECHA: 2 febrero 2006

FIRMA: [Signature]



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



**DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE**

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Aspectos generales de Farmacocinetica Y Farmacodinamia".

Revisión Bibliografica

que presenta La pasante: María Félix Martínez Policarpo
con número de cuenta: 9109910-9 para obtener el título de:

Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 28 de Abril de 2005

PRESIDENTE QFI. Leticia Zuñiga Ramirez

VOCAL MG. Ma. Eugenia R. Posada Galarza

SECRETARIO MG. Lidia Rangel Trujano

PRIMER SUPLENTE MG. Beatriz de Jesus Maya Nonrey

SEGUNDO SUPLENTE MFC. Cecilia Hernández Barba

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

A Dios

Por darme la vida y haberme permitido terminar este sueño compartido.

A ti Papa:

Por tu ejemplo, por enseñarme a valorar las cosas y a saber que con constancia y dedicación se puede conseguir lo que uno desea. Te amo papito.

A ti Mama:

Por tu paciencia, tu amor, cariño, comprensión y apoyo incondicional.

Gracias Mami. Te amo.

A mi hermano:

Por ser y estar, por compartir el espacio y los momentos significativos.

A ti amor:

Por aparecer, por enseñarme y aprender conmigo, por tu amor y tu presencia, gracias

Gilberto Te Amo.

A Christian Jesús.

Por existir, por darme la oportunidad de ser tu Mama, por ser el motivo principal de mis esfuerzos y mis logros.

"Alguien un día me dijo si tienes un hijo tiembla por que además de ser su madre y amiga serás su ejemplo".

Espero que este sea uno de los mejores ejemplos para ti.

Te Amo Peccito Dorado.

A mi familia, tías, abuelas, suegras etc.

A la UAMAM

*Por permitirme ser parte de la
máxima casa de estudios.*

A la FESC

*Por ser mi facultad la que me otorgo
conocimientos, disciplina, y valores*

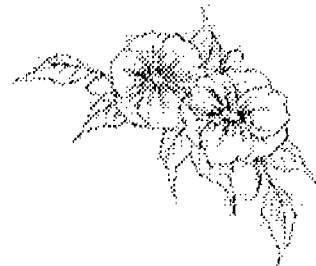
A mi generación O'FB 22 a mis amigos

*Por que con cada una viví experiencias únicas
que nos fueron formando como profesionistas.
(Ana Julia, Ana Lilia, Maribel Claudia)*

A la Profesora: Ma. Eugenia Pasada

*Por su comprensión, confianza, experiencia
y sobre todo por su paciencia.*

*finalmente y no por eso menos importante este trabajo esta dedicado
a todo aquel estudiante al cual le sea de utilidad para su
formación académica.*



Ma. Julia Mty. P

INDICE GENERAL

		Pag.
	INTRODUCCION	1
	OBJETIVOS GENERALES	2
	OBJETIVOS PERTICULARES	2
	GENERALIDADES	3
	METODOLOGIA	4
	RESULTADOS	5
FARMACOCINETICA		
	DEFINICION DE FARMACOCINETICA.	7
	INTRODUCCION DE FARMACOCINETICA	8
	Disolucion	10
1.0	ABSORCION.	11
1.1	<i>Importancia de la absorcion.</i>	11
1.2	<i>Caracteristicas fisico-quimicas del farmaco</i>	12
A	Tamaño	12
B	liposolubilidad	12
C	pH	12
1.3	<i>Mecanismo de transporte de los farmacos</i>	15
1.4	<i>Tipos de barreras tisulares</i>	17
A	Barreras tisulares	17
B	Barreras capilares	18
	Capilares con maculas	18
	Capilares fenestrados	18
	Capilares ocluidos	19
1.5	<i>Proceso de transporte por membrana</i>	20
A	Transporte pasivo.	21
	Difusion simple	21
	Difusion simple de farmacos hidrosolubles	21
	Difusion simple de farmacos liposolubles	22
	Filtracion	23
	Difucion facilitada	24
B	Transporte activo.	25
	Pinocitosis	26
1.6	<i>Influencia de las vias de administracion sobre la absorcion</i>	27
1.7	<i>Relación de las vias de administracion y la absorcion</i>	28
A	Vía Oral	28
	boca	28
	estomago e intestino	28
B	Vía rectal	32
C	Vía respiratoria	32
	Mucosa nasal	32
	Traquea y bronqueos	32
	Pulmones	32
D	Vía genitourinaria	34
	Vagina	34
	Uretra	34
	Vejiga	34

	Pag.
E Vía oftálmica	34
Conjuntiva	34
Cornea	34
F Vía tópica	35
Mucosas	35
Piel	35
G Vía parenteral	36
H Vía subcutánea	37
Vía intramuscular	37
I Vía Peritoneal	38
J Medula Osea	38
K Vía Intracutánea	38
L Vía Intravenosa	38
1.8 <i>Factores que afectan el mecanismo de absorción</i>	40
A Concentración	40
B Velocidad de disolución	40
C Circulación en el centro de absorción	40
D Superficie de absorción	40
E Alimento	41
F Edad	43
Pediatria	43
Geriatría	43
H Factores patológicos	43
2.0 DISTRIBUCION	44
2.1 <i>Volumen aparente de distribución</i>	46
2.2 <i>Sitios de distribución del fármaco</i>	47
Agua corporal total	47
Agua extracelular	47
Agua intracelular	47
2.3 <i>Fijación de los fármacos a las proteínas</i>	48
Tipos de enlaces químicos a las proteínas	48
Clasificación de las proteínas	48
albúmina	48
glucoproteína	48
lipoproteína	48
transcortina	49
gama globulina	49
2.4 <i>Influencia del flujo sanguíneo</i>	51
2.5 <i>Paso de los fármacos a través de diferentes membranas biológicas</i>	52
Capilares sanguíneos	52
Barrera hematoencefálica	53
Barrera placentaria	57

	pag
2.6 <i>Sitios de deposito de los farmacos</i>	59
Depositos celulares	59
El hueso	59
Depositos trascelulares	60
Depositos en lugares de absorcion	60
Deposito en sitios de metabolismo o excrecion	60
2.7 <i>Redistribucion</i>	61
2.8 <i>Efecto del primer paso</i>	63
2.9 <i>Factores que afectan la distribucion de los farmacos</i>	64
3.0 BIOTRANSFORMACION	65
3.1 <i>Sitios principales de biotransformacion</i>	65
3.2 <i>Citocromo P450</i>	66
Estructura del citocromo P450	66
Mecanismo de acción	67
3.3 <i>Diferentes tipos de biotransformacion</i>	71
3.4 <i>Diferentes reacciones de biotransformacion</i>	72
A Reacciones de Fase I	72
Oxidacion	72
Hidroxilaciones alifaticas	73
Desulfuraciones	73
Hidroxilaciones	73
Desalquilacion	73
Desaminacion oxidativa	73
Reduccion	75
Hidrólisis	77
B Reacciones de Fase II	78
Glucoronidacion	80
Acetilacion	81
Conjugado con glutation	82
Conjugacion con glicina	83
Sulfacion	84
metilacion	84
conjugacion con agua	85
<i>Sustancias indctoras e inhibidoras de la biotransformacion de los</i>	
<i>farmacos.</i>	86
3.5 Induccion	86
Inhibicion	88
3.6 A <i>factores que pueden afectar la biotransformacion</i>	89
fisiologicos	89
Edad	89
Sexo	90
B Dieta	90
C Factores geneticos	91
D Factores Patologicos	91
Factores farmacologicos	93

	pag
4.0 EXCRECION.	94
Definición	94
4.1 <i>Diferentes vias de eliminacion de los farmacos</i>	94
4.2 A <i>Caracteristicas de los mecanismos de excrecion de un farmaco</i>	95
Excrecion renal	95
Mecanismo de excrecion	96
Filtracion glomerular	96
Secrecion tubular	96
Reabsorcion tubular	97
Caracteristicas de la excrecion renal	98
B Factores que alteran la excrecion renal	98
Excrecion biliar	99
Principios generales	99
Mecanismos de secrecion	99
C Circulacion enterohepatica	100
D Eliminacion por vía pulmonar	101
excrecion en tubo digestivo	101
4.3 A <i>Vias menores de excrecion</i>	102
Eliminacion salival	102
Caracteristicas generales	102
B Mecanismo de eliminacion	102
C Eliminacion por leche	102
D Eliminacion por sudor	103
E Eliminacion lagrimal	103
E Pelo uñas	103
Eliminacion por dialisis	103
5.0 <i>Modelos farmacocineticos</i>	105
Modelos farmacocineticos de 1 compartimento	106
Modelos farmacocineticos de dos compartimentos	109

FARMACODINAMIA

	Pag.
DEFINICION DE FARMACODINAMIA	112
INTRODUCCION DE FARMACODINAMIA	113
1.0 A Acción farmacologica	114
Diferentes tipos de acción farmacologica	114
Estimulacion	114
Inhibicion	114
Reemplazo	114
Irritacion	114
B Antiinfeccioso	114
Lugar de acción de los farmacos	115
Acción local	115
C Acción sistémica	115
D Efecto farmacológico	116
Factores que condicionan la acción farmacologica	116
afinidad	115
actividad intrínseca	116
1.1 A <i>Agonismo - antagonismo</i>	117
farmaco agonista	117
B Agonista parcial	116
farmaco antagonista	116
Antagonista competitivo	116
Antagonista no competitivo	116
Antagonista fisiológico	118
C Antagonista químico	118
farmaco agonista-antagonista	118
1.2 A <i>Teorías de interacción farmaco-receptor</i>	119
No específica	119
B Ferguson	119
Específicas	119
Ehrlich	119
Clark	120
Paton	121
Ariens	122
Stephenson	122
2.0 Mecanismos Farmacológicos	123
2.1 <i>Mecanismos no específicos</i>	123
Propiedades físico - químicas	123
Actividad ácida o básica	123
Farmacos que actúan sobre superficies lipídicas	123
Farmacos que actúan por la capa eléctrica	124
Farmacos que actúan por sus propiedades osmóticas	124
Farmacos que son agentes quelantes	124
Adsorbentes	124
Absorbentes	124

	pag
2.2 <i>Mecanismos especificos</i>	125
Concepto y naturaleza del receptor	125
Estructura quimica	125
Receptores proteicos	126
Localizacion	126
Propiedades de los receptores	126
Fuerzas de union en el complejo farmaco-receptor	126
No covalente	126
Covalente	126
2.3 A <i>Tipos de receptores</i>	127
B Receptores que se acoplan a proteinas G	127
Receptores con actividad enzimatica	132
Receptores fosforiladores	132
Receptores con actividad protein fosfatasa	133
C Receptores con actividad guanilil ciclasa	133
Receptores canal	136
Canales ionicos voltaje dependientes	137
D Canales ionicos asociados a receptor	138
Receptores intracelulares	139
2.4 <i>Subtipos de receptores</i>	142
2.5 <i>Regulacion de receptores</i>	142
Desensibilizacion de receptores	142
Desensibilizacion homologa	143
Desensibilizacion heterologa	143
Hipersensibilidad de receptores	143
3.0 <i>Interaccion farmaco receptor</i>	144
3.1 <i>Curva dosis-respuesta</i>	145
Eficacia	145
Potencia	146
Pendiente	146
3.2 <i>Curva cuantitativa</i>	147
3.3 <i>Antagonismo farmacologico</i>	149
3.4 <i>Sinergismo farmacologico</i>	151
Sinergismo de suma	151
Sinergismo de potencia	151
 ANALISIS DE RESULTADOS	 152
CONCLUSIONES	153
BIBLIOGRAFIA	154

FARMACOCINETICA INDICE DE FIGURAS

Figura		Pag.
1	Farmacocinetica.	9
2	Absorcion de acidos y bases en medio acido y basico.	14
3	Absorcion y compartimiento de un farmaco.	15
4	Membrana plasmatica.	16
5	Células epiteliales.	17
6	Capilares con maculas.	18
7	Capilares fenestrados.	19
8	Capilares ocluidos.	19
9	Vias de penetracion de los farmacos atravez de las membranas.	20
10	Difusión simple.	21
11	Filtración	23
12	Difusion facilitada.	24
13	Transporte activo gasto de energia.	25
14	Proteinas transportadoras.	25
15	Pinocitosis.	26
16	Estructura del estomago..	29
17	Intestino delgado.	30
18	Células absortivas.	30
19	Influencia del pH.	31
20	Esquema del pulmon.	32
21	Estructura de la piel.	35
22	Los capilares.	36
23	Interaccion.	41
24	Esquema farmacocinetico	44
25	Vias de distribucion de los farmacos.	45
26	Volumen aparente de distribucion.	46
27	Distintos espacios y volomenes de distribucion.	47
28	Union farmaco-proteina.	49
29	Barrera hematoencefalica.	54

30	Circulacion del liquido cefalorraquideo	55
31	Irrigacion sanguinea.	56
32	Barrera placentaria.	57
33	Eecto del primer paso.	63
34	Reticulo endoplasmico	65
35	Estrucura del Citocromo p450.	66
36	Ciclo catalitico de una reaccion catalitica mediada por p450.	68
37	Mecanismo de acción de p450.	69
38	Citocromo p450 en membrana.	70
39	Resumen de reacciones de Fase I y Fase II.	71
40	Reacciones de oxidacion.	74
41	Reacciones de reduccion.	75
42	Vias de biotransformacion de Quinona.	76
43	Hidrólisis de esteres y aminas	77
44	Glucoronidacion.	80
45	Acetilacion.	81
46	Conjugado con glutation.	82
47	Conjugacion con glicina.	83
48	Sulfaccion.	84
49	Metilacion.	84
50	Vias de excrecion.	94
51	Mecanismo renal.	95
52	Circulacionn entero hepatica.	100
53	Modelo de un compartimiento.	108
54	Modelo de dos compartimientos.	109
55	Modelo de primer orden para la absorcion.	110

FARMACOCINETICA
INDICE TABLAS Y GRAFICOS

Tabla		Pag.
	Farmacos hidrosolubles que penetran a la células a travez de canales	
1	acuosos	22
2	Biodisponibilidad oral de medicamentos.	27
3	Vias de administracion.	39
4	Influencia del flujo sanguineo.	51
5	Resumen de la reaccion de fase II.	78
6	Inductores e inhibidores de la biotransformacion.	87
7	Farmacos metabolizados con rapidez.	92
8	Farmacos eliminados por dialisis y no eliminados por dialisis.	104

Grafico		Pag.
1	Captacion y distribucion de un farmaco.	61
2	Concentracion de halotano en diversos tejidos.	62
3	Cambios de la concentracion de un farmaco en sangre.	105
4	Cambios con el tiempo de las concentraciones plasmaticas..	108

FARMACODINAMIA
INDICE DE FIGURAS

Figura		Pag.
56	Receptor afinidad contra eficacia	116
57	Antagonismo	117
58	Tipos de mecanismos de acción	122
59	Receptor	124
60	Receptor asociado a proteina G	126
61	Proteina transmembranal	127
62	Adenil-ciclase	128
63	Tirocina-cinase	131
64	Guanilil ciclase	132
65	Proteina transmembranal con actividad enzimatica	133
66	Receptor canal	135
67	Receptores citoplasmaticos	140

FARMACODINAMIA
INDICE TABLAS Y GRAFICOS

Tabla	Pag.
9 Farmacos que actúan sobre enzimas	135
10 Farmacos que actúan sobre canales iónicos dependientes	138

Graficos	
5 Dosis - respuesta	145
6 Comparacion de 4 diferentes farmacos en una curva dosis-respuesta	146
7 Curva dosis-efectos toxicos y curva dosis-efectos letales	147
8 Curva cuantil	148
9 Curva antagonismo competitivo, antagonismo no competitivo	149

INTRODUCCIÓN.

La carencia de información, presente en los países en vías de desarrollo, se considera como un elemento vital que atenta contra una efectiva atención de la salud. Por consiguiente, el desconocimiento de la información farmacológica de los medicamentos que circulan en los diferentes países se convierte en uno de los problemas más serios a la hora de prescribir y consumir los medicamentos.

La enseñanza de la farmacología general en la formación académica del profesional de la salud representa por un lado la puerta de entrada al conocimiento farmacéutico y farmacológico básico profesional y por otra parte, es el eje central del cual se desprende el conocimiento de otras asignaturas profesionales, como farmacia hospitalaria, tecnología farmacéutica, biofarmacia, entre otras.

En la bibliografía farmacológica difícilmente encontramos un texto que abarque en la profundidad adecuada los conceptos de farmacocinética y farmacodinamia debido a esto es la necesidad de crear bibliografía que apoye al estudiante de esta facultad y de cualquier otra a nivel nacional relacionadas con el área farmacológica.

Considerando que la tarea más urgente que se nos presenta es llevar el conocimiento farmacológico a quienes más lo necesitan, se realizó este trabajo de tesis que es una recopilación bibliográfica de los temas de farmacocinética y farmacodinamia para poder llevar a cabo dos cuadernillos que contengan la información completa actual y confiable, que estará en la biblioteca para su consulta y que se propondrá a la editorial de la UNAM para revisión y edición para las demás facultades. Este planteamiento, está llamado a promover el acceso oportuno y preciso a la información farmacológica.

En nuestro país bibliotecas, hemerotecas e instituciones científicas especializadas disponen de información sobre farmacocinética y farmacodinamia tanto general como básica, y actualizada en el caso de instituciones como universidades que llevan a cabo investigación que día a día nos da mas fundamentos sobre estos temas de modo que, la problemática no se enmarca en la carencia de información, sino en cómo tenerla recopilada en un solo cuadernillo y así que pueda disponer de ella, aquel alumno de la facultad que necesite consultarla ya que a lo que se enfrenta el estudiante cuando necesita información es que esta toda dispersa en libros y revistas científicas por lo que se pierde tiempo. Siendo que estos temas son de gran importancia en el área farmacológica y ésta a su vez es la base de carreras como son químico farmacéutico biólogo, medicina, veterinaria, odontología y demás que tengan que ver con el área de la salud.

La vigencia de la información recopilada es de 20 años aproximadamente se ajusta en buena medida a las potencialidades del avance en -Farmacología- y, lo que es más importante, el nivel de actualización de la información que ésta contiene es notorio si se analiza a la luz del desarrollo alcanzado en estos temas (farmacocinética y farmacodinamia), que abarca la introducción en el mercado de nuevas formulaciones, medicamentos novedosos y nuevas aplicaciones terapéuticas.

OBJETIVOS GENERALES:

- ❖ Recopilar, analizar, organizar e integrar información sobre farmacocinética y farmacodinamia, tomada de libros, artículos de revistas científicas e información electrónica; para elaborar herramienta de consulta para alumnos de esta facultad y de otras facultades relacionadas con el área .

OBJETIVOS PARTICULARES:

- ❖ Realizar dos cuademillos que sirvan de consulta, para tener información actualizada y completa de los aspectos generales de la farmacocinética y farmacodinamia, mediante la revisión bibliográfica, hemerográfica y consulta electrónica.
- ❖ Proporcionar bibliografía que sirva de apoyo para las asignaturas de farmacología I y II de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y áreas relacionadas con la salud.

JUSTIFICACIÓN:

Este trabajo de tesis se realiza en el área académica de farmacología, en la coordinación de la carrera de QFB con el apoyo de libros y revistas de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y de material bibliográfico como apoyo y actualización de otras bibliotecas como la central de Ciudad Universitaria y la biblioteca del plantel de Iztacala que son parte de la Universidad Nacional Autónoma de México.

La propuesta de la elaboración de estos cuadernillos, nace del análisis del material bibliográfico con que cuenta la biblioteca y hemeroteca de nuestra facultad sobre temas base de la farmacología como son farmacocinética y farmacodinamia y concluyendo que la información, ésta dispersa en varios libros y revistas científicas y que para complementarla y actualizarla se hizo uso de información electrónica y material bibliográfico de otros planteles, cuando el alumno que cursa farmacología I y II al abordar estos temas en el programa de la asignatura perdería tiempo en su búsqueda ya que son temas muy amplios. Así la elaboración de estos cuadernillos como material ya organizado y completo ayudará al alumno a la fácil comprensión de los temas a su mayor y mejor participación en la asignatura y hacerle conciencia de lo importante que son estos temas para la comprensión de futuras asignaturas a lo largo de la carrera del Químico Farmacéutico Biólogo.

METODOLOGÍA:

Tomando en consideración la importancia y el uso frecuente de la información de los temas farmacocinética y farmacodinamia que se producen día con día a nivel nacional e internacional se revisan libros y revistas científicas de farmacología o relacionado con la farmacología, investigación sobre medicamentos, abarcando en libros desde 1980 aproximadamente y en revistas las mas recientes posible y la información de Internet que es lo mas actual.

RESULTADOS:

Como resultado tenemos la recopilación, análisis, síntesis e integración de la información; redactada de forma clara y concisa, acompañada por numerosas ilustraciones, cuadros y gráficos informativos, con material bibliográfico de últimas investigaciones; plasmada en dos cuadernillos que constan del tema:

Farmacocinética 120 páginas, 30 imágenes donde se ilustran temas como absorción, mecanismos de transporte, reacciones de biotransformación, la eliminación de los fármacos, solo por mencionar algunos, 12 cuadros que si, son de resumen ayudan a entender lo que se acaba de leer o igualmente pueden contener ejemplos de los puntos que se están tratando, cuenta con 4 gráficos donde se utilizan como herramienta para la comprensión de temas como es el de dosis – respuesta, concentración de fármacos contra tiempo de administración, entre otros temas.

Farmacodinamia que consta de 100 páginas ilustradas igualmente mostrando imágenes que nos ilustran a: como es un receptor, funciones de antagonismo, transportadores, canales y enzimas, además cuenta también con 10 cuadros y 12 gráficos, que estoy segura ayudaran a entender lo básico del tema para una buena aplicación en sus asignaturas de farmacología a lo largo de la carrera.

ASPECTOS GENERALES DE FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

MARIA FELIX MARTINEZ P

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

CUADERNILLO APUNTES DE CONSULTA
DE

FARMACOCINÉTICA

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2005

1.-FARMACOCINÉTICA

FARMACOCINÉTICA: Movimiento de los fármacos en el organismo.

La farmacocinética es parte de la farmacología, comprende el estudio de la absorción penetración de los fármacos al organismo, distribución, metabolismo o cambio de los fármacos y excreción pasaje de los fármacos al exterior³.

Se resume en, **Absorción, Distribución, Biotransformación, Excreción**⁴

INTRODUCCIÓN DE FARMACOCINÉTICA.

La **farmacocinética** estudia el curso temporal de las concentraciones y cantidades de los fármacos, y de sus metabolitos, en los líquidos biológicos, tejidos y excretas, así como su relación con la respuesta farmacológica, y construye modelos adecuados para interpretar estos datos. La farmacocinética clínica se marca como objetivo alcanzar y mantener la concentración plasmática necesaria para conseguir el efecto terapéutico sin llegar a producir efectos tóxicos.

Al conjunto de procesos que determinan la concentración en la biofase, se lo denomina *farmacocinética*. Cuando la farmacocinética se estudia en seres humanos, se habla de farmacocinética clínica.

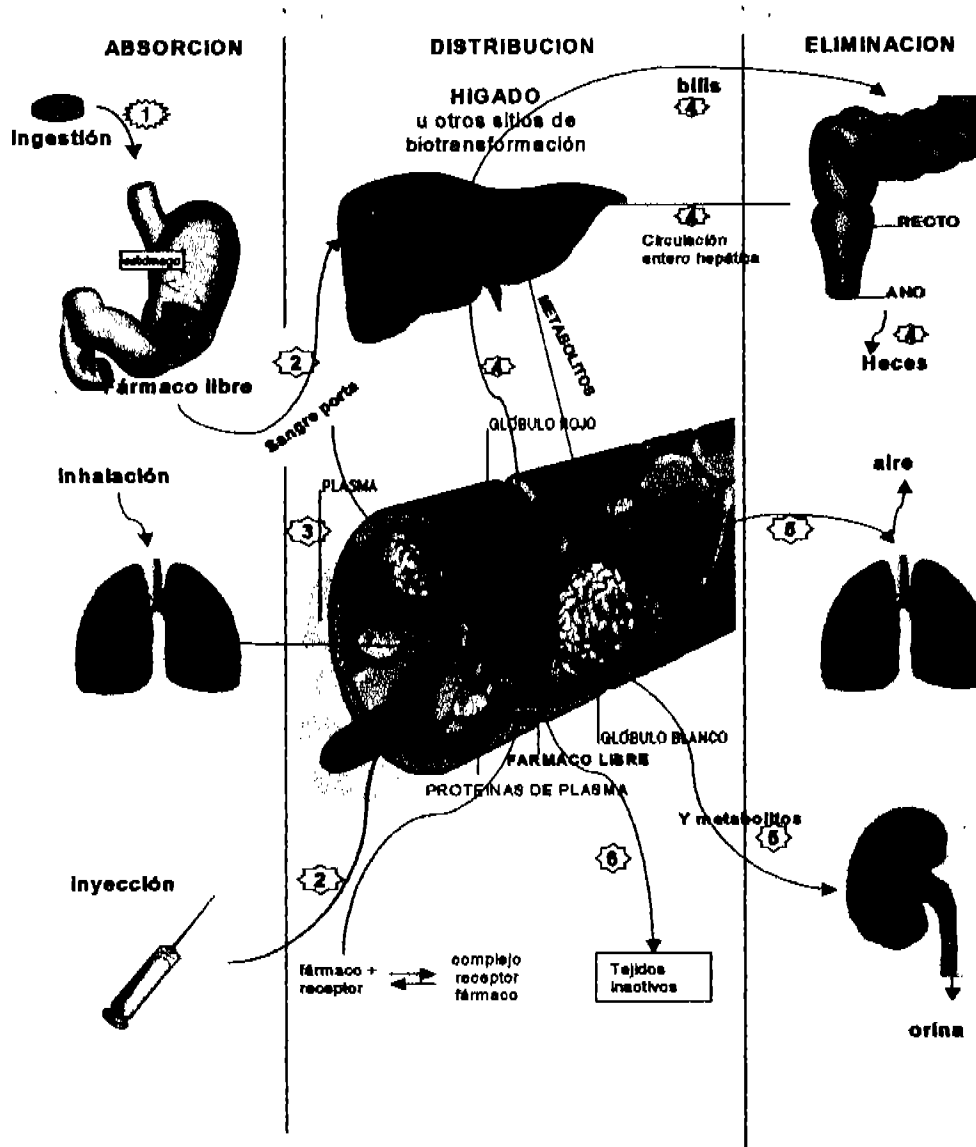


Figura 1¹¹: farmacocinética. Presentación esquemática del proceso de un fármaco en el cuerpo. Los números se refieren a: 1) Introducción del medicamento al organismo, 2) fármaco diluido y pasa a circulación sistémica, 3) fármaco libre disuelto en plasma es fijado a proteínas o es libre, 4) el fármaco es captado en hígado u otros tejidos donde forma metabolitos, que pueden eliminarse por bilis y llegar a intestino donde se excretan en heces o reabsorbidos y transportados a sangre porta de regreso a hígado, 5) es el paso del hígado a circulación general a otros órganos como es el riñón y pulmón, 6) varios tejidos no son afectados por el fármaco solo sirven como depósitos, 7) la mayoría de los fármacos se fijan a receptores relativamente específicos en la superficie o interior de las células sobre las que actúa.^{11,3}

DISOLUCIÓN

Para algunas formas farmacéuticas (sólidas y algunas semisólidas) el primer cambio al entrar en contacto con el organismo consiste en la desintegración hasta el estado de moléculas del tamaño adecuado para desplazarse por el organismo. Este proceso ocurre por la acción de los líquidos corporales. En el caso de los medicamentos sólidos administrados por vía oral también participan la acción mecánica de los movimientos gastrointestinales. Así el fármaco es liberado desde la forma farmacéutica original hacia el líquido corporal inmediato, quedando disponible para ser absorbido. Es posible manipular la velocidad de disolución de un preparado obteniendo una liberación cronometrada del fármaco. Un fármaco debe resistir la disolución sin cambio de sus propiedades químicas. Lo deseable de un producto es que se disuelva a la velocidad adecuada y en el sitio oportuno para que pueda ser absorbido en su máximo porcentaje.⁴⁶

Aunque esto es importante no entra como tal en el proceso denominado farmacocinética, ya que existen medicamentos que se liberan de sus formas farmacéuticas pero no son absorbidos y nunca entran en dicho proceso, aunque en otros casos que son la mayoría si no existiera disolución no existiría la farmacocinética de tal medicamento.^{11,48}

1. ABSORCIÓN

la **absorción** es un proceso farmacocinético que comprende el ingreso de la molécula de fármaco al organismo, desde su sitio de administración inicial hasta alcanzar la circulación sistémica.^{6,11,44,26}

1.1 IMPORTANCIA DE LA ABSORCIÓN SOBRE EL EFECTO FARMACOLÓGICO

Es importante conocer la absorción de los fármacos a) porque la rapidez de acción de los mismos depende especialmente de la velocidad de absorción b) la vía de administración del medicamento se rige por su absorción c) la dosis del fármaco depende muchas veces de su absorción y aquella puede variar con las distintas vías.¹⁴

El proceso de absorción comprende la penetración de los fármacos en el organismo a partir de su sitio inicial de administración, los factores que condicionan la absorción por cada vía y las circunstancias que pueden alterar esta absorción.⁵⁸

1.2 CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DEL FÁRMACO

Varios son los factores que afectan la biodisponibilidad de un fármaco, unos derivan de las características del fármaco.

-Concentración o dosis del fármaco: la velocidad general de la penetración del medicamento aumenta al incrementarse la cantidad administrada; esto significa que "cuanto más se da, más se absorbe". Sin embargo, la relación no es tan sencilla, ya que con algunas sustancias esta última es directamente proporcional a la cantidad suministrada, mientras que en otros casos la interdependencia no es lineal.⁴²

Para que un fármaco pueda absorberse, tiene que poder atravesar las membranas. Las membranas tienen una bicapa lipídica. Esta bicapa lipídica puede estar atravesada por poros. Si el fármaco pasa a través de la membrana, tiene más superficie de absorción.^{54, 62}

TAMAÑO

El tamaño de la molécula influye porque como más grande sea el fármaco, más difícil de pasar la membrana. Los fármacos deben ser pequeños. Moléculas de $PM > 300$ pasan difícilmente y son lentas.

LIPOSOLUBILIDAD

La liposolubilidad es la capacidad de relacionarse lo mejor posible con la bicapa lipídica. Tiene que poder disolverse en los lípidos. Las moléculas liposolubles no se disolverán bien en el agua. Esto significa que tiene una baja relación con las proteínas, que es lo primero que se encuentra. Una molécula muy polar con muchos radicales, que pueda formar enlaces con las proteínas, se enganchará y no pasará. Una molécula muy liposoluble sin ningún radical, será rechazada por las proteínas y no podrá engancharse para poder atravesar la membrana.

Debe tener algún radical para poderse enganchar a la proteína y después poder atravesar la capa lipídica.⁶²

La liposolubilidad se mide en el coeficiente de partición lípido / agua.

Se satura un litro de agua con fármaco. También se hace en el aceite. El cociente (coeficiente de partición lípido-agua) es:

$$\text{pH} = \frac{\text{Cantidad de Fármaco en aceite}}{\text{Cantidad de fármaco en agua}}$$

La velocidad de paso de una molécula liposoluble siempre es mayor que una molécula polar o hidrosoluble. La capacidad de una molécula para disociarse es el pK_a de la molécula. Toda molécula tiene capacidad para romperse y dar unos iones. Los iones son moléculas polares (ionizadas). Las formas disociadas son formas

polares, están bien disueltas en agua y no se pueden disolver en lípidos y no pueden pasar las membranas.^{6, 11 54, 62}

Una característica fundamental de un fármaco es saber si tiene capacidad o no para disociarse y en qué medio. En el organismo no hay las mismas condiciones físico-químicas en todos los organismos.

Los medios fisiológicos son diferentes y el fármaco tiene diferentes características.

El medio que recibe el fármaco también lo condiciona. Siempre se tiene que relacionar el pK_a de la molécula con las características del medio que lo recibe (sobre todo el pH). Ej: $CIH \rightleftharpoons H^+ + CI^-$.

Al ser reversible, implica q hay formas no disociadas y disociadas. La reacción presenta un equilibrio. El punto de equilibrio hace que la reacción vaya hacia un lado u otro.

En el organismo no hay nunca un equilibrio fijo gracias a que hay muchas reacciones reversibles. La constante de disociación es K .^{11, 9 56, 62}

$$K = \frac{[CI^-] \times [H^+]}{[CIH]}$$

$$\log K = \log \frac{[CI^-] [H^+]}{[CIH]} = \log [CI^-] + \log [H^+] - \log [CIH] \quad - \log K = -\log [CI^-] - [CIH] - \log [H^+] (=pH) + \log [CIH]$$

$$pK_a = pH + \log \frac{\text{No disociada}}{\text{Disociada}}$$

Si un fármaco tiene un $pK_a = 4$ y lo colocamos en el estómago con $pH = 1$. ¿Cuáles son las proporciones de forma disociada y forma no disociada de este ácido?

$$4 = 1 + \log \frac{ND}{D} \rightarrow 3 = \log \frac{ND}{D} \rightarrow 10^3 = ND/D$$

La forma no disociada es la forma predominante. Indica que este fármaco cuando llegue al estómago, se absorberá porque está en forma no disociada.

Conforme se va absorbiendo la forma No Disociada, se va pasando de forma Disociada a No Disociada para poderse absorber en su totalidad. Si un fármaco tiene un $pK_a = 4$ y lo colocamos en la sangre ($pH = 7$).

$$7 = 1 + \log ND / D \rightarrow 7 = \log ND / D \rightarrow 10^7 = ND / D$$

Ácidos $pK_a = pH + \log ND / D$

En el estómago un ácido se podrá absorber y llegará dentro de la célula.

$$\text{Bases } pK_b = pH + \log D/ND$$

En cambio, una base en el estómago, no se reabsorberá.

En la sangre el ácido se encuentra en forma disociada ya que la sangre tiene un pH neutro y le costará transportarse. Una base en la sangre estará no disociada y les será más fácil atravesar la membrana y llegar a los tejidos.

Ej: infección encapsulada \rightarrow Absceso. La cutícula es difícil de atravesar para llegar a la bacteria, aunque el antibiótico sea eficaz, aquí no lo será.

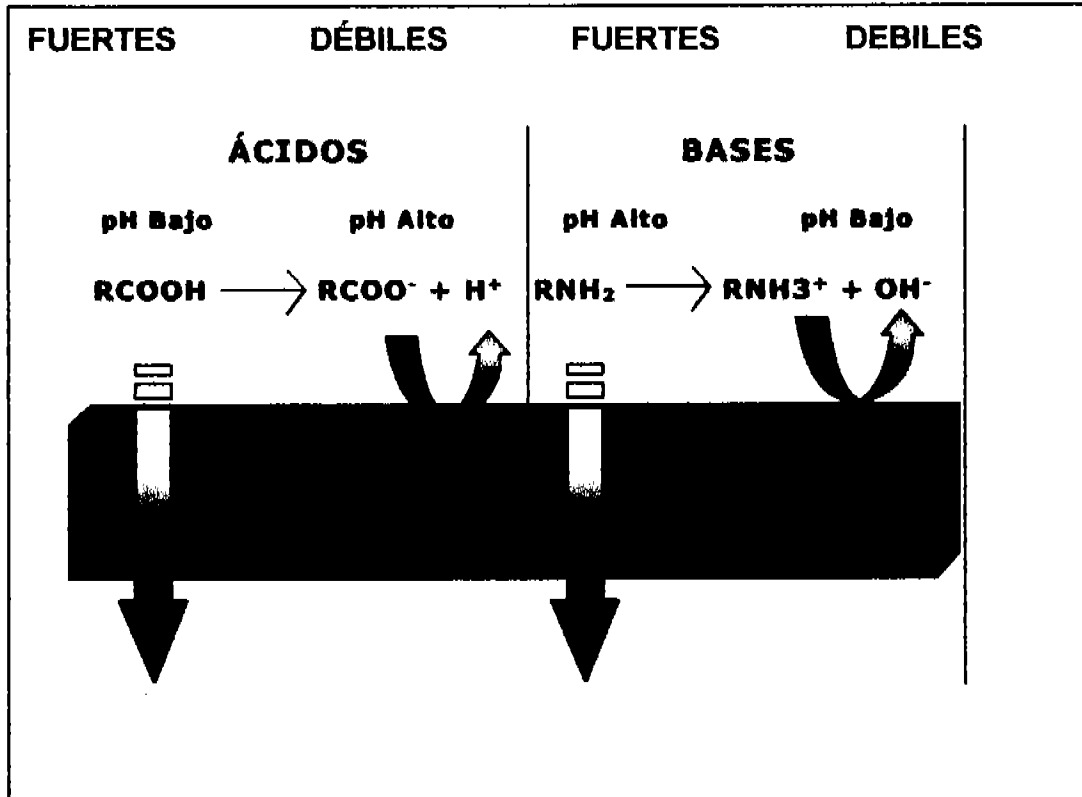


Figura 2: absorción de ácidos y bases en medio ácido y básico⁵⁴

1.3 MECANISMO DE TRANSPORTE DE LOS FÁRMACOS

Para que los fármacos alcancen la biofase, y se pongan en contacto con los receptores celulares y actúen, debe atravesar diversas barreras representadas por las *membranas biológicas* del organismo.⁶ Ello puede observarse en la figura que muestra el comportamiento general de un fármaco en el cuerpo. La absorción, el paso a través de la pared capilar, la penetración en el interior de la célula y la excreción son básicamente ejemplos del paso de los fármacos a través de las membranas del organismo.⁶

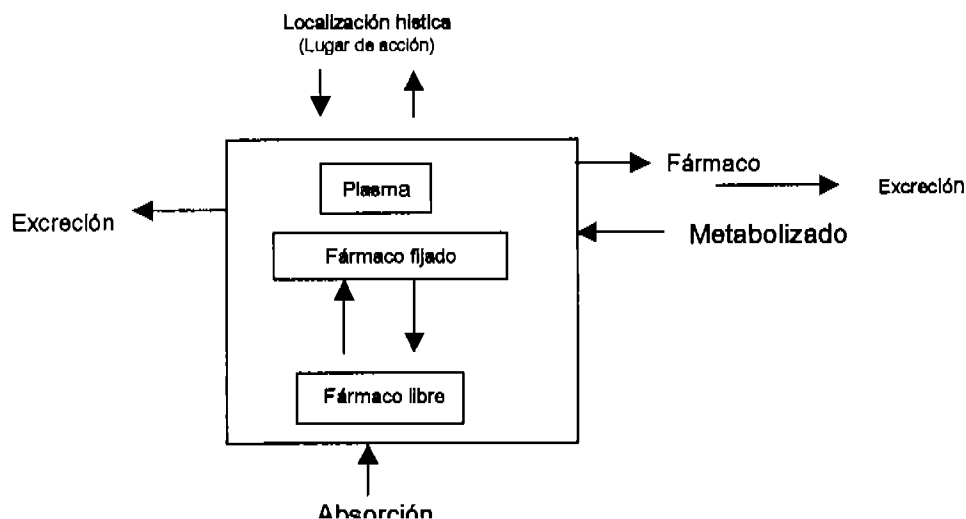


Figura 3 : absorción y compartimiento de un fármaco⁶.

Las membranas corporales son de tres tipos, a) las que están constituidas de varias capas de células como la piel; b) las que están formadas por una sola capa celular como el epitelio intestinal y el endotelio capilar; y c) las que tienen un espesor menor que el de una célula, la membrana plasmática.⁶ pero la barrera para la absorción reside en la membrana celular. Según las hipótesis iniciales (Danielli y Davson) consiste en una capa delgada de material de tipo lipóide entremezclado con pequeños canales llenos de agua.⁴⁶ Estudios posteriores sugirieron que la membrana plasmática consistía en una doble capa de lípidos anfipáticos, con sus cadenas de hidrocarburos orientadas hacia dentro para formar una base hidrofóbica continua, y sus cabezas hidrófilas orientadas hacia fuera. esta hipótesis se ha ampliado a un modelo más dinámico líquido mosaico en el que las moléculas de proteínas globulares penetran por ambos lados o atraviesan totalmente una doble capa de fosfolípidos líquidos (Singer y Nicolson) las moléculas individuales de lípidos de la doble capa pueden moverse lateralmente, dando así a la membrana fluidez, flexibilidad, gran resistencia eléctrica y relativa impermeabilidad a moléculas muy polarizadas, pero también se aprecia que complejos de proteínas y lípidos intrínsecos de la membrana pueden formar canales hidrófilos o hidrófobos que permiten el transporte de moléculas de características diferentes.⁶

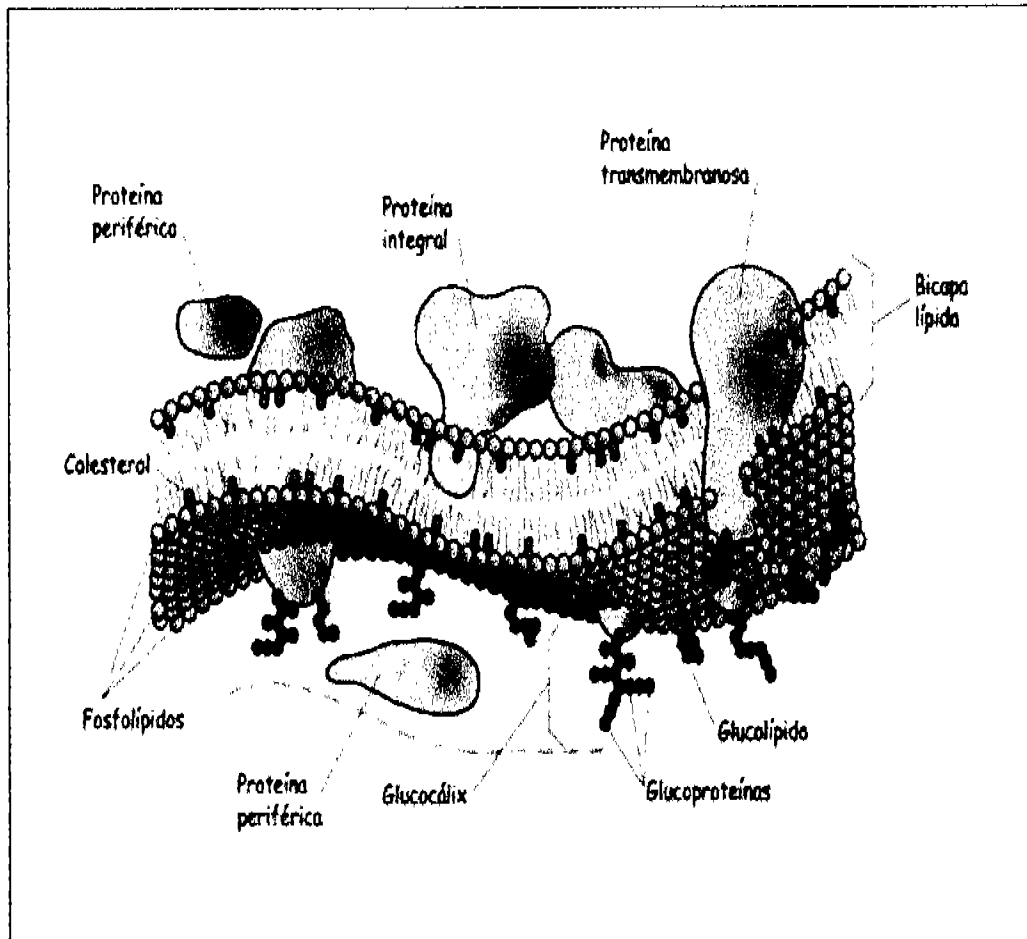


Figura 4¹⁷: Membrana plasmática. En la actualidad el modelo más aceptado es el propuesto por Singer y Nicholson denominado modelo del mosaico fluido. En el que la bicapa lipídica es la red cementante y las proteínas embebidas en ella, interaccionando unas con otras y con los lípidos pueden desplazarse lateralmente.^{46, 3}

Debido a su naturaleza lipolde, la membrana celular es muy permeable a las sustancias liposolubles sin carga. Dado que el agua y otras moléculas, penetran fácilmente en el interior de la célula, cabe postular que la membrana lipídica en cuestión tiene poros o canales que permite el paso de las moléculas no liposolubles de pequeñas dimensiones.

1.4 TIPOS DE BARRERAS TISULARES CONTRA FÁRMACOS

A) BARRERAS EPITELIALES:

Las membranas epiteliales de piel, luz gastrointestinal, córnea y vejiga, aíslan del mundo exterior a los tejidos y líquidos corporales. Las células epiteliales ayudan a proteger los órganos; algunas producen moco u otras secreciones. Ciertos tipos de células epiteliales presentan vellos mínimos llamados cilios, los cuales ayudan a eliminar sustancias extrañas.⁴⁹ Todas sus células epiteliales están adheridas entre si por zónulas aclusivas que son uniones estrechas continuas formadas por hileras de partículas de membrana de una célula, fusionadas a las de otra adyacente. Por tanto estas zónulas se separan completamente.¹¹

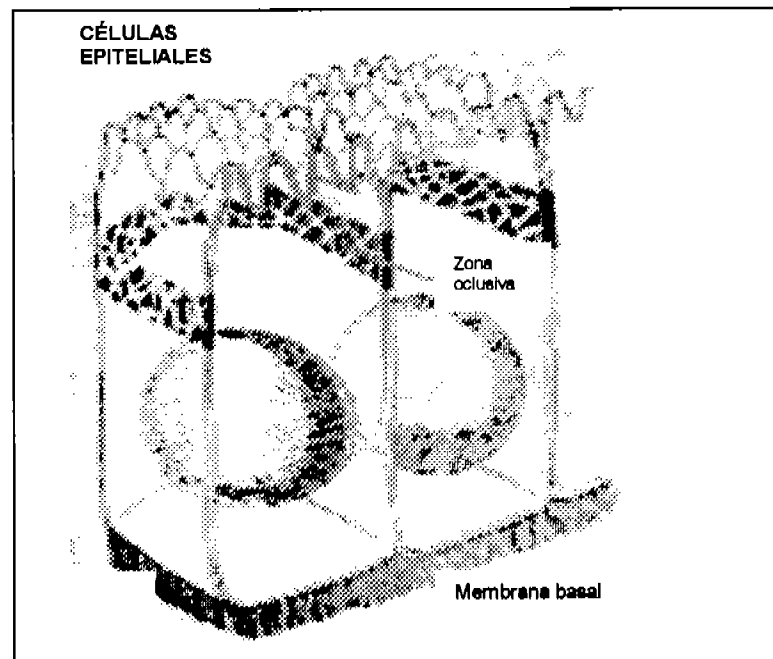


Figura 5¹¹: las uniones estrechas continuas entre células adyacentes en las membranas que aíslan el espacio corporal del medio externo están constituidas por cadenas de proteínas de la membrana.⁵⁰

Estas partículas de membrana forman una unión cerrada continua alrededor de la célula (en forma parecida a un collar de perlas); así, las moléculas de los fármacos por fuerza tienen que cruzar la membrana celular mediante su liposolubilidad, y atravesar las células, en vez de pasar entre ellas. La membrana basal, adyacente a todas las células epiteliales, esta constituida por una matriz carbohidrato-proteínica laxa, y no pone resistencia a la penetración del farmaco¹¹.

B) BARRERAS CAPILARES:

Existen tres tipos de estructuras capilares en el cuerpo:

Capilares con máculas. Este grupo incluye la gran mayoría de los capilares corporales. Se encuentran en todo el cuerpo, músculos, piel, peritoneo, tubo gastrointestinal, hueso, hígado y corazón. Tiene uniones maculares entre sus células endoteliales, pero no hay cinturones continuos de ellas, sino una especie de parches de partículas de una membrana celular fusionada con grupos equivalentes de partículas de la membrana celular adyacente. Por tanto, alrededor de estas maculas hay espacios intercelulares.

Además estos capilares contienen numerosas vesículas pinocitoricas, algunas de las cuales se extienden transitoriamente a través de todo el citoplasma formando una ventana (fenestra) provisional o canal abierto desde la luz capilar hasta la membrana basal. No importa cual sea su solubilidad, todos los fármacos pasan con facilidad a través de de estas menestras transitorias y de los espacios intercelulares.

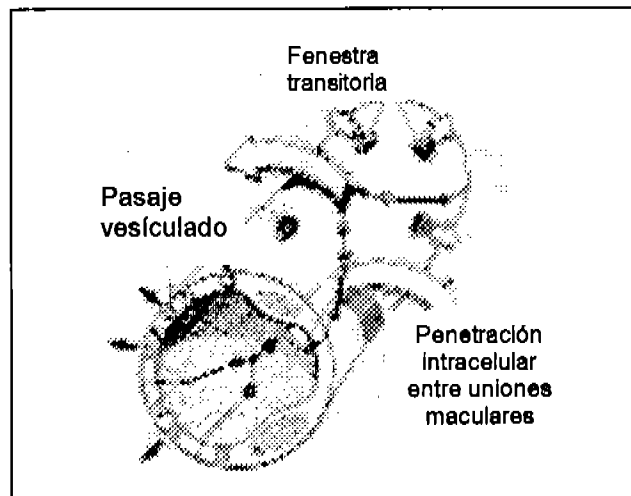


Figura 8: La penetración de solutos y fármacos a través de las paredes capilares ocurre por los espacios intercelulares y las ventanas transitorias o fenestras¹¹

Capilares fenestrados: Por lo regular, los órganos excretorios secretores tienen capilares fenestrados. Entre dichos tejidos se encuentran glomérulos renales, tiroides, hipófisis, glándulas salivales y páncreas. Algunas menestras o ventanas a través del citoplasma están cubiertas por una capa de pocos ángstrom de material no membranoso, que prácticamente no constituye una barrera contra ningún fármaco ni soluto que se halle en estado libre ni fijado en el plasma. La membrana basal solo detiene a moléculas mayores de unos 45000 Da.

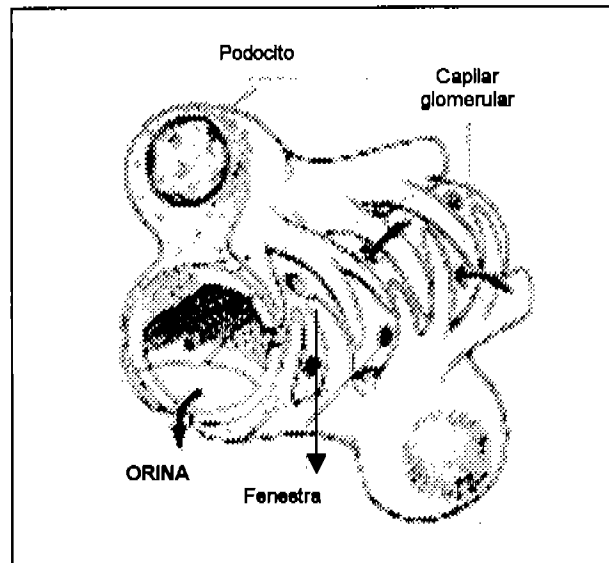


Figura 7¹¹: los capilares en el glomérulo renal son del tipo fenestrado.

Tejidos con capilares ocluidos (barrera hematoencefálica): los únicos capilares del cuerpo que tienen sus espacios intercelulares completamente taponados por zónulas de oclusión son los encefálicos. Casi todas las células endoteliales capilares del encéfalo están comunicadas entre sí por estas zónulas aclusivas y así constituyen la barrera hematoencefálica. Sin embargo, hay cinco regiones del encéfalo que carecen de zónulas oclusivas y, en consecuencia, son relativamente permeables a los fármacos que hay en la sangre. Estos son: hipófisis, cuerpo pineal, área postrema, eminencia mediana y capilares del plexo coroideo.^{11,50}

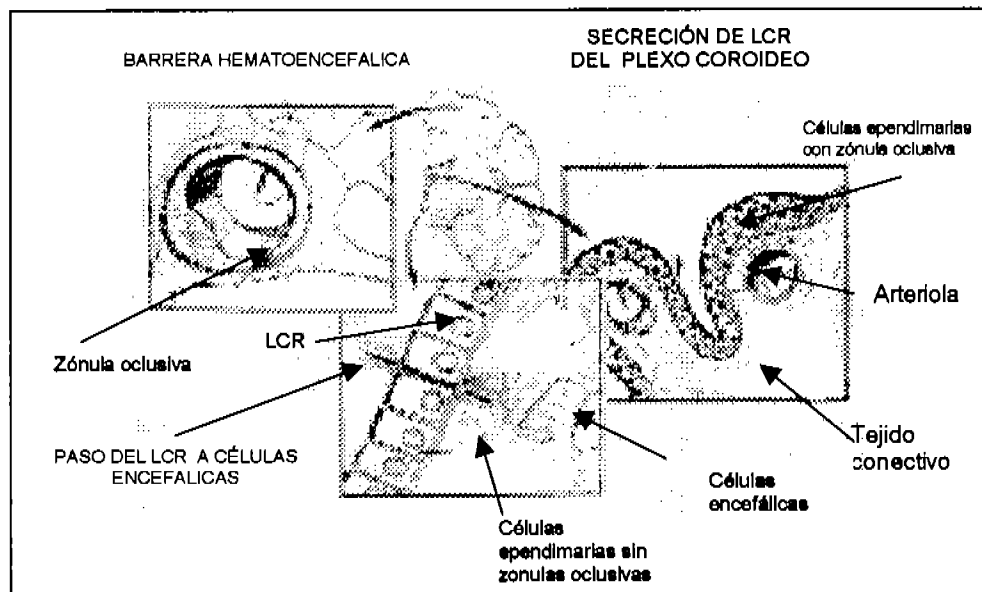


Figura 8¹¹: barreras hematoencefálicas y LCR encefálica

1.5 Procesos de transporte por las membranas

Además del movimiento pasivo de muchas sustancias a través de las membranas, es necesario admitir la existencia de procesos mas complejos para la captación celular de glucosa, aminoácidos, iones y sustancias farmacológicas. A continuación presentamos los diversos tipos de paso a través de las membranas corporales.⁸

I Transferencia pasiva

- 1 difusión simple
- 2 filtración
- 3 difusión facilitada

II Transporte especializado

- 1 Transporte activo
- 2 pinocitosis

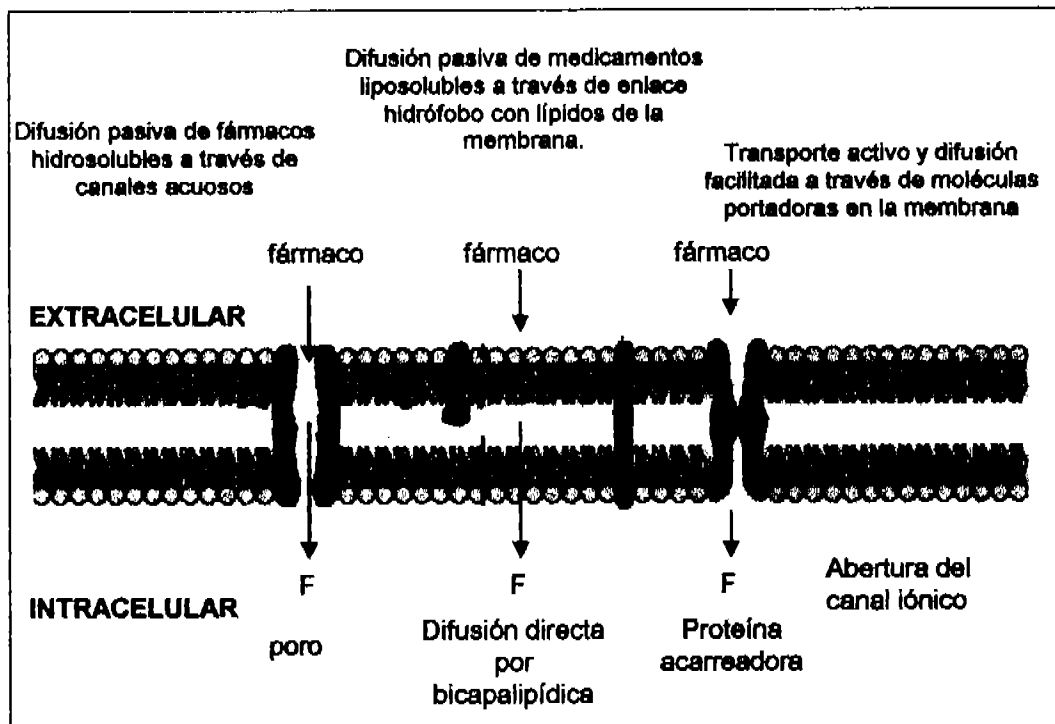


Figura 9⁸⁸: Vías de penetración de los fármacos a través de las membranas celulares. Los canales acuosos se hallan dentro de los poros centrales de proteínas específicas (acuaporinas).

Se describirán a continuación cada uno de estos procesos:

A) TRANSPORTE PASIVO:

se dice que la transferencia o transporte son pasivos cuando la membrana no necesita generar energía para llevar a cabo el proceso.⁷ sigue leyes físicas (Fick), por diferencias o gradientes de concentración en sentido de una concentración mas alta a una mas baja, potencial eléctrico, presión hidrostática, gaseosa u osmótica, en sentido de mayor a menor "cuesta abajo".³ con una velocidad de movimiento o difusión que es inversamente proporcional a su tamaño entra mas pequeña sea la molécula del fármaco mejor.^{51,52}

DIFUSIÓN SIMPLE.

Se caracteriza por el hecho de que la velocidad con que una sustancia atraviesa la membrana es proporcional al gradiente de concentración existente entre ambos lados de la misma. Tanto las sustancias liposolubles como las no liposolubles de pequeño tamaño pueden atravesar la membrana por difusión simple.⁸

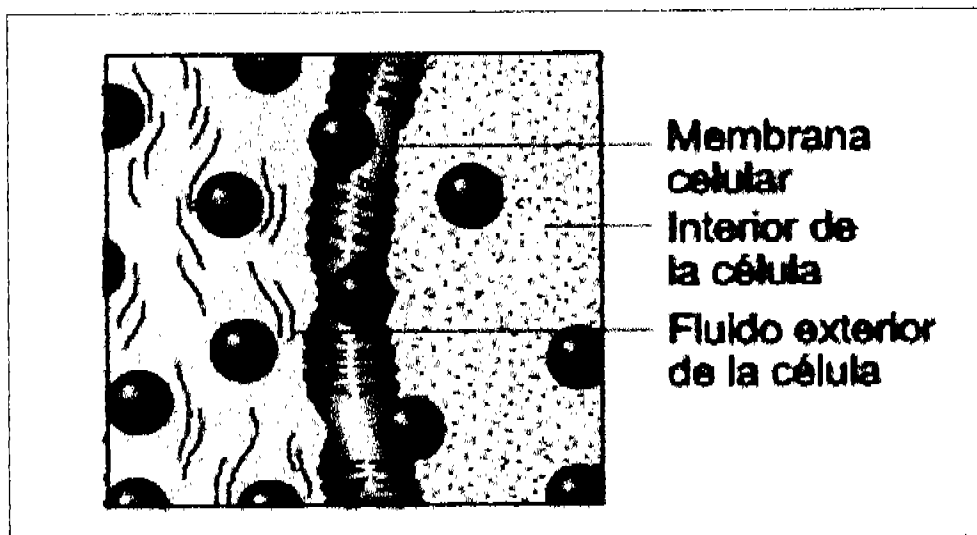


Figura 10:⁵³ Describe el movimiento de las moléculas de zonas de alta concentración a otras de baja concentración. La mayor parte del movimiento de líquidos o gases se producen por difusión.

Difusión simple de fármacos hidrosolubles: La difusión pasiva de los fármacos hacia el interior de las células depende de gran parte del tamaño de las moléculas. Esto se debe a que la anchura de los canales para el agua en la membrana celular es de apenas 8 a 10 Å, aproximadamente, e impide el paso de particular mayores de 150 a 200 Da de peso molecular. Estos conductos forman una gran familia de proteínas específicas (acuapurinas), cada una de las cuales consta de seis dominios transmembrana en torno a un dominio central. Casi todas solo permiten que las atravesase el agua pero al menos hay una acuapurina 3 que también deja pasar moléculas hidrosolubles pequeñas. Las sustancias hidrosolubles tienen un $P_{m/agua}$ (coeficiente de partición membrana agua) bajo menor a 2. La tabla (1) presenta ejemplos de fármacos que entran a las células por difusión pasiva simple a través de los canales acuosos.

La velocidad con la que penetran los fármacos hidrosolubles será menor mientras mayor sea su peso molecular.^{11,56}

Fármaco	PM (Da)	$P_{m/agua}$
Sales	Aprox. 70	0.0002
cafeína	194	0.17
efedrina	165	1.6
Diuréticos (furosemida)	100	
Ácido ascórbico	176	0.02
sulfanilamida	172	0.03
Peroxido de hidrogeno	34	0.02
Nicotinamida (vit. B ₃)	122	0.02
sacarina	183	1.7
aminoácidos	100 a 150	0.02

Tabla1: Ejemplos de fármacos hidrosolubles que penetran a las células a través de canales acuosos en la membrana.^{11,54}

Difusión simple de fármacos liposolubles: La molécula medicamentosa por lo común penetra por difusión pasiva contra un gradiente de concentración, gracias a su solubilidad en la bicapa del lípido. Dicha transferencia es directamente proporcional a la magnitud del gradiente de concentración a uno y otro lado de la membrana y también al coeficiente de partición (reparto) lípido: agua propio del fármaco a la concentración de protones y al área superficial de la membrana absorbente¹¹. Cuanto mayor sea el coeficiente mayor será la concentración del medicamento en la membrana y más rápida su difusión. Una vez que se alcanza un estado de equilibrio dinámico, o estado estable, la concentración del medicamento libre es igual en uno y otros lados de la membrana. En el caso de compuestos ionizados, las concentraciones en equilibrio dinámico dependerán de diferencias de pH entre uno y otro lado de la membrana, lo cual puede influir en el estado de ionización de la molécula a cada lado de dicha estructura y también en el gradiente electroquímico correspondiente al ion³. la velocidad de penetración no depende sistemáticamente del tamaño de las moléculas¹¹; la transferencia por difusión simple es entonces, un proceso importante para la distribución de los medicamentos.^{11,55}

FILTRACIÓN:

Ocurre a través de la pared capilar⁷, cuando los poros de la membrana permiten el flujo del solvente y de las moléculas de las sustancias disueltas en el mismo a excepción de las de gran tamaño, debido a un gradiente de presión hidrostática.⁸

La filtración se produce especialmente en los capilares por poros mayores existentes, como se ha dicho, entre las células endoteliales que los forman, y que dejan pasar el agua y sustancias cristaloides del plasma, pero no las coloidales como las proteínas, la membrana se comporta pues como parcialmente permeable y la fuerza filtrante es la presión sanguínea³. No es un factor importante para limitar la distribución de los medicamentos⁷.

En un mismo tejido hay canales de comunicación entre sus células epiteliales, al igual que entre las endoteliales y las mesoteliales. Las moléculas pequeñas (con menos de 500 Da) pueden desplazarse de una célula a otra a través de estos conductos intercelulares. Las membranas de las células comunicadas contienen estructuras proteinicas cilíndricas llamadas conexinas (análogas a las acuaporinas) y canales acuosos que abren un paso entre ellas a través de la membrana. Estos canales se forman por alineamiento exacto de las conexinas de las dos células de manera que cada par de conductos establecen un pasaje continuo entre los compartimentos citoplasmáticos de ambas células¹¹.

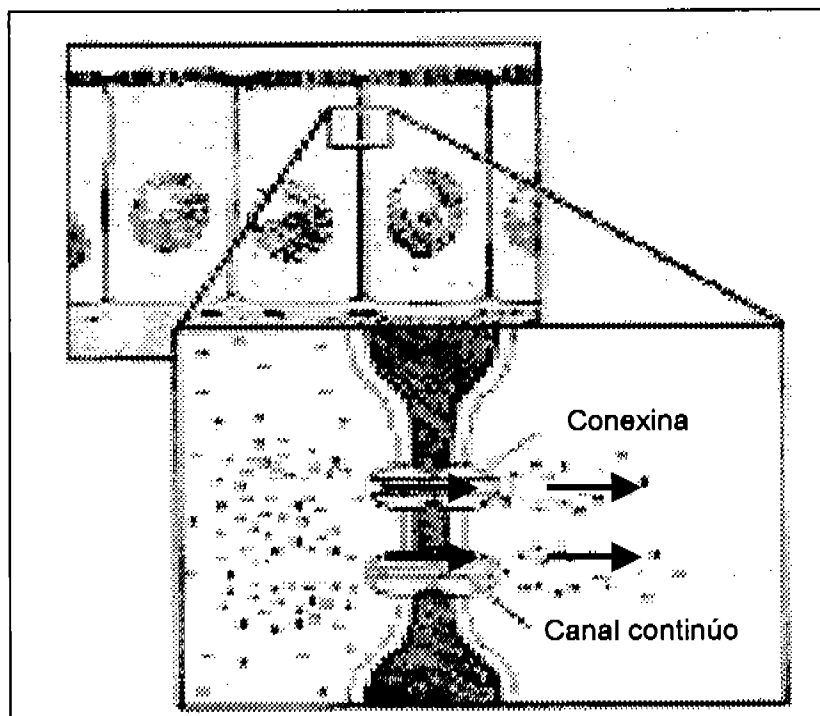


Figura 11: paso de fármacos de una célula a otra a través de comunicaciones intercelulares, demostrado por loewwstein en las glándulas salivales de la mosca¹¹.

DIFUSIÓN FACILITADA:

El sustrato no se mueve contra un gradiente de concentración⁶. Se entiende por difusión facilitada el pasaje de sustancias a través de una membrana debido a un gradiente de concentración para moléculas, que no son lo suficiente liposolubles como para poder atravesarla. El proceso es simple difusión cuesta abajo y no implica gasto de energía.

La molécula del fármaco o sustrato forma un complejo con la molécula del portador de un lado de la membrana. Este complejo puede atravesarla por ser mas liposoluble que el sustrato y del otro lado de la membrana dicho complejo es desdoblado, "descarga su pasajero" y la molécula del portador difunde hacia atrás. La formación y descomposición del complejo portador-sustrato son catalizadas por enzimas por lo que el pasaje de la sustancia es sumamente rápido.

Este proceso de difusión facilitada presenta los fenómenos de saturación y de competición. El primero se explica por agotamiento del portador, mientras que el segundo se debe a que otra sustancia puede también combinarse con el portador, realizando un mecanismo semejante a la inhibición enzimática competitiva.

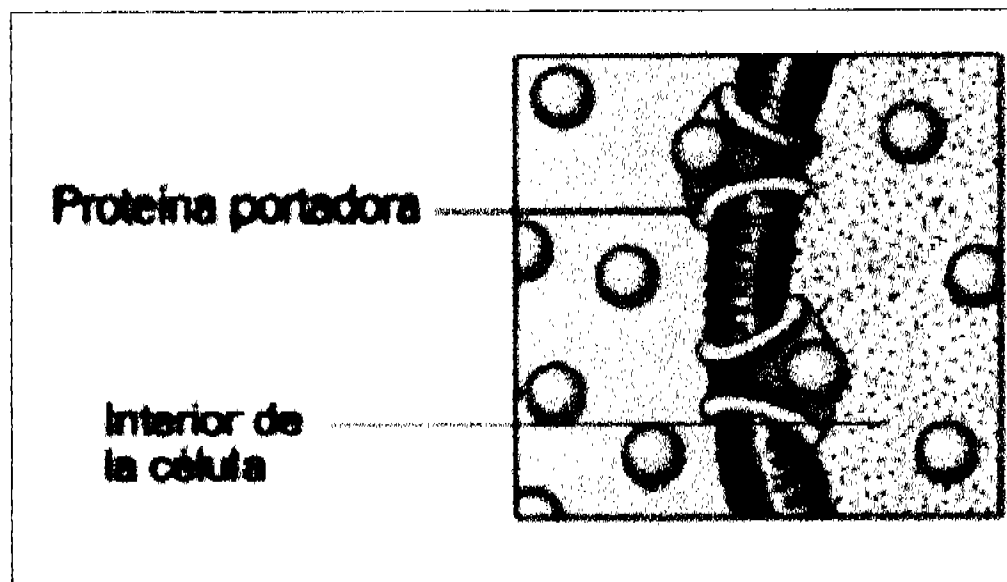


Figura 12⁶³; una proteína portadora se adhiere temporalmente a grandes moléculas, fuera de la membrana celular. Luego cambia de forma, abriéndose hacia el interior de la célula. Cada sustancia será transportada por una proteína específica.^{63,66,67}

B) TRANSPORTE ACTIVO:

Es facilitado por transportador, pero puede desplazar a la sustancia contra un gradiente químico o eléctrico. La ejecución de tal trabajo o transporte activo requiere energía⁷ que es suministrada por la actividad metabólica de la membrana, la cual se genera en los ejemplos más comunes, por la acción de la ATPasa de la membrana. Existe una variedad de canales o bombas de este tipo. Este proceso es selectivo para determinadas sustancias y las membranas correspondientes se denominan selectivamente permeables o permeoselectivas cada una transporta un tipo químico específico por ejemplo sodio, ácidos orgánicos y los compuestos emparentados cumplen por la capacidad del mecanismo, interviniendo en esto sistemas enzimáticos.

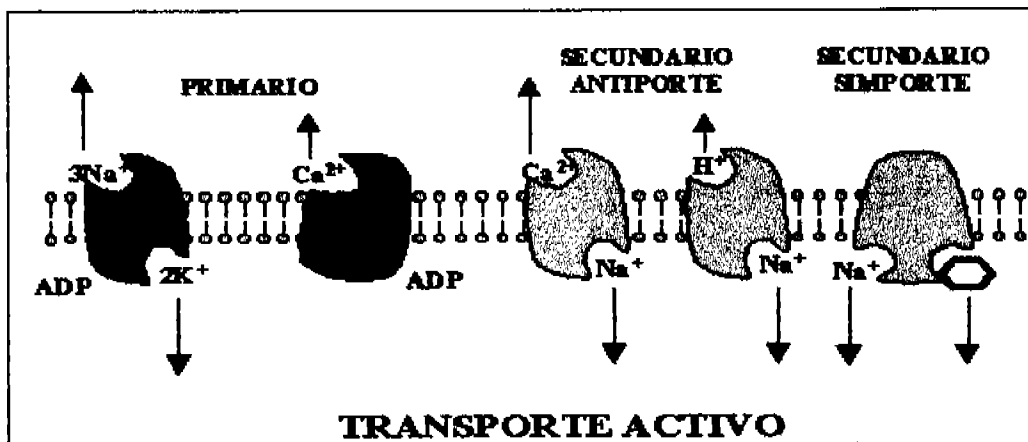


Figura 13: Si se tienen que mover sustancias desde zonas de baja a elevada concentración el ATP aporta energía. Los transportadores tipo uniport llevan un soluto a la vez en cambio los symport transportan el soluto co-transportan otro al mismo tiempo y en la misma dirección. En cambio los antiport transportan soluto hacia el interior (o exterior) y co transportan soluto en la dirección opuesta uno entra y el otro sale o viceversa^{48, 51}

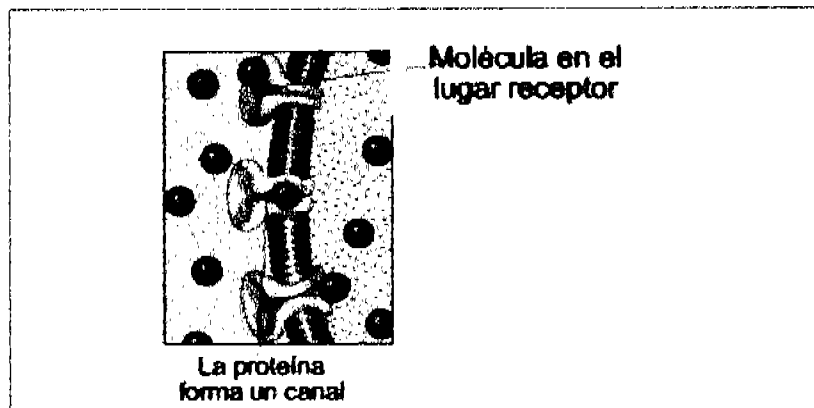


Figura 14: El transporte activo es limitado por el número de proteínas transportadoras presentes.⁵³

PINOCITOSIS:

Se denomina pinocitosis al englobamiento de sustancias a través de la membrana plasmática para formar pequeñas vesículas³ y entrar al sistema lisosómico y puedan ser digeridos en el lisosoma sin embargo si entra gran cantidad de fármaco puede agobiar al mecanismo protector lisosómico y salir a la circulación por exocitosis¹¹; este proceso, semejante a la fagocitosis, desempeña un papel importante en el transporte de macromoléculas como las proteínas³, o fármacos de peso molecular grande (1000 Da o mas)¹¹ que de otra manera serían incapaces de atravesar la membrana. Se trata de un proceso de transporte activo pues requiere un gasto de energía para producirse³.

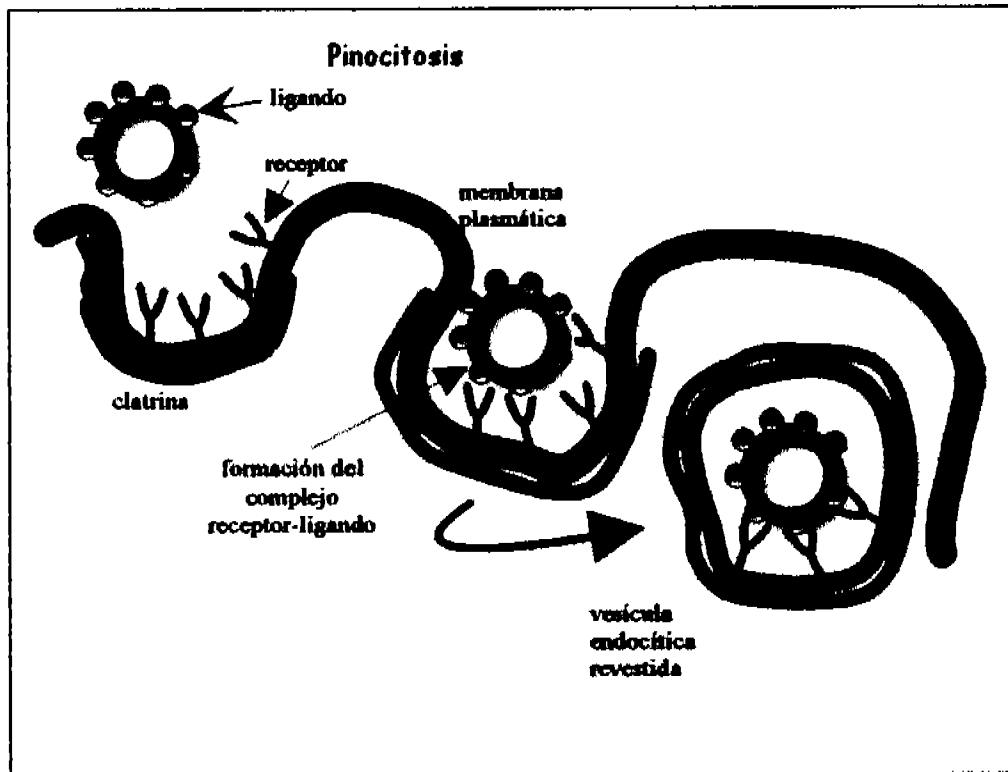


Figura 15⁸⁶: la pinocitosis o endocitosis de proteínas origina un lisosoma secundario; el cual a su vez se fusiona con uno primario. Después de la hidrólisis dentro de la vesícula fusionada, los productos pueden ser liberados por exocitosis¹¹.

1.6 Influencia de las vías de administración sobre la absorción

Cualquiera que sea la vía de administración, se requiere que los fármacos se absorban, lleguen a un sitio de acción e interactúen con el tejido blanco. Estos procesos ocurren a velocidades distintas según la vía de suministro.

A veces la elección de la vía depende de los objetivos terapéuticos. Por ejemplo, se utilizan la inyección intravenosa o la inhalación para producir un efecto rápido, intenso y predecible para determinar la dosis, en tanto que la dosis oral resulta mejor y más conveniente para obtener respuestas de mayor duración o de intensidad relativamente moderada y uniforme.¹¹

De acuerdo con la forma farmacéutica empleada, la solubilidad del medicamento en el tejido en el que se administra, y el flujo sanguíneo a través de ese tejido, el fármaco desaparecerá del sitio de aplicación hacia el medio interno a una velocidad y en una magnitud determinada. Y condiciona la biodisponibilidad del fármaco. Este término indica el porcentaje del fármaco administrado que llega en forma activa al sitio de acción. Es una manera de indicar la pérdida precoz del principio activo por concepto de absorción deficiente o inactivación en la vía de administración. Cuando se administra un fármaco por vía intravenosa se evita el proceso de absorción garantizando por lo tanto la mayor biodisponibilidad (100%). Lo deseable de un fármaco para uso sistémico es que tenga la máxima biodisponibilidad por cualquier vía de administración.⁵⁴

FÁRMACO	BIODISPONIBILIDAD	FÁRMACO	BIODISPONIBILIDAD
AMOXICILINA	93±10	IMIPRAMINA	40±12
AMPICILINA	62±17	LABETALOL	18±5
CAPTOPRIL	65±10	LEVOFLOXACINO	95±2
CIMETIDINA	62±6	LITIO	100
CLONITIDINA	93±8	NIFEDIPINO	50±13
DIGOXINA	70±13	RANITIDINA	52±11
DILTIAZEM	44±10	RIVABIRINA	45±5
FUROSEMIDA	61±17	SOTALOL	95±4

TABLA 2: biodisponibilidad oral de medicamentos.⁵⁴

1.7 RELACIÓN DE LAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y LA ABSORCIÓN.

Los fármacos pueden ser administrados por vías diferentes, la elección de la vía depende de la conveniencia y la necesidad.

VÍA ORAL

Esta es obviamente la vía conveniente siempre y cuando no existan factores que se opongan (por ejemplo el pH del estómago, los alimentos, etc.). La administración oral no siempre permite obtener concentraciones plasmáticas lo suficientemente elevadas como para ser efectivas; algunos fármacos son absorbidos en forma impredecible o errática; en algunas ocasiones, los pacientes tienen un mal funcionamiento de la absorción.⁵ La absorción por las vías gastrointestinales esta regida por factores que suelen estar predeterminados, como el área de superficie para absorción: el flujo de sangre en el sitio de esta; el estado físico del medicamento y su concentración en dicho sitio.⁶

La mucosa digestiva es capaz de absorber sustancias en toda su extensión, desde la boca asta el recto pero su potencia y velocidad en ese sentido varia en las distintas posiciones de dicha mucosa.³

Boca: la mayor parte de los fármacos se administra por vía bucal; los fármacos pueden ser retenidos en la boca y absorbidos en ese lugar y por lo tanto no estar expuestos a los jugos gástricos, o deglutirse para ser absorbidos en el estómago y/o intestino. En este último caso la cavidad bucal constituye un órgano de paso de los fármacos donde permanecen muy poco tiempo como para que la absorción por la mucosa sea importante. Por el contrario si se depositan los fármacos bajo la lengua o bien entre la encla y la mejilla la mucosa que posee un epitelio poliestratificado no cornificado, es capaz de una absorción manifiesta. Se ha demostrado que la mucosa bucal absorbe por difusión simple sustancias con alto coeficiente de partición lípidos/agua y la porción no ionizada de los electrolitos débiles tomando en cuenta el pH de la saliva que es ácido la mucosa bucal puede absorber ácidos débiles y bases muy débiles.³

Estómago e intestino: La absorción de casi todos los fármacos en las vías gastrointestinales se hace mediante procesos pasivos por lo cual se facilita la absorción cuando el medicamento esta en su forma no ionizada y mas lipofila. Por tanto cabria esperar que la absorción de ácidos débiles fuera optima en el medio ácido del estómago en tanto que la de los álcalis fuera mas intensa en el medio relativamente alcalino que priva en el intestino delgado. Sin embargo es una simplificación excesiva extrapolar al concepto de reparto con arreglo al pH para comparar entre si dos membranas biológicas tan distintas como son los epitelios del estómago y del intestino. El primero esta revestido de una membrana gruesa cubierta de moco, de área superficial pequeña y gran resistencia eléctrica. La función principal del estómago es digestivo. Así pues, cualquier factor que acelere el vaciamiento del estómago, muy probablemente acelerara la absorción de medicamentos, en tanto que cualquier factor que retrase el vaciamiento, tiende a ejercer el efecto contrario, sean cuales sean las características del fármaco, en

cualquier sitio de las vías gastrointestinales, el fármaco se absorberá con mayor rapidez en su forma no ionizada que la ionizada.⁶



Figura 16. Estructura del estómago¹³ la mucosa del estómago posee un epitelio cilíndrico monoestratificado, importante como medio de absorción.³

Por su parte el epitelio intestinal posee una superficie extraordinariamente grande 200 metros cuadrados es una membrana lipídica con pequeños poros acuosos; es fino tiene poca resistencia eléctrica y su función principal es facilitar la absorción de nutrientes se da la absorción por transporte pasivo, por difusión simple a través de la membrana lipídica siguiendo un gradiente de concentración cuesta abajo sin embargo ciertas sustancias lo hacen por otros mecanismos. En resumen en el estómago se absorben los ácidos débiles con un pKa mayor de 2.0 como los salicilatos y barbitúrico⁶ cuando el contenido gástrico es de carácter ácido y las bases muy débiles con pKa menor de 3.0 se absorben bien cuando se alcaliniza el contenido gástrico.⁶

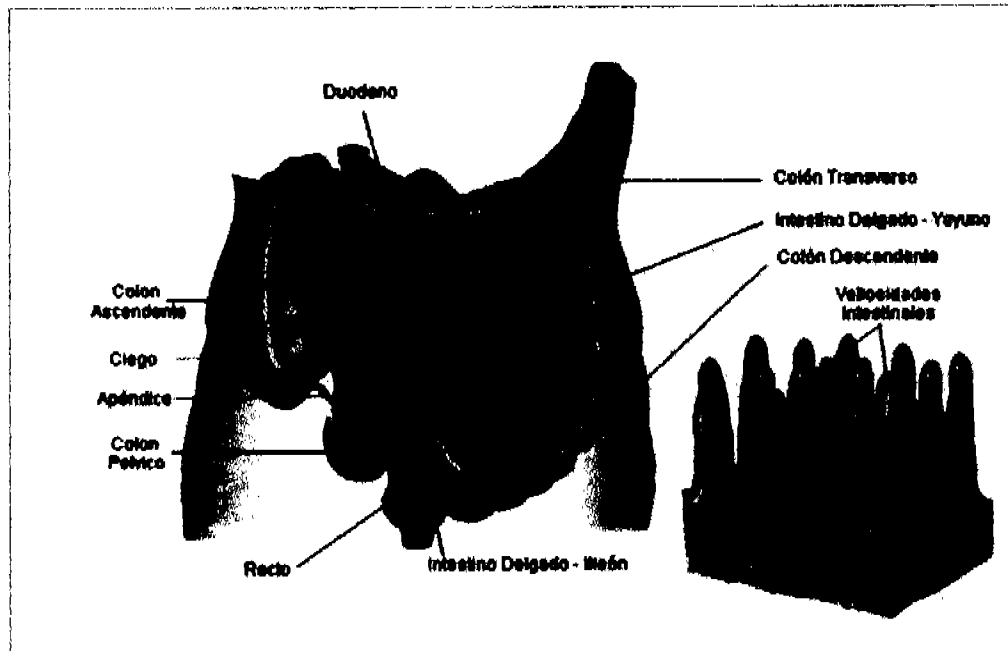


Figura 17: Intestino delgado

La absorción a nivel del intestino delgado es en principio similar a la gástrica excepto que el pH del contenido intestinal suele ser de 5.3 los fármacos débilmente básicos como la aminopiridina se absorben bien así como y los ácidos débiles como el tiopental en el Intestino delgado, pero la absorción de los ácidos y bases muy ionizados es deficiente.^{8,7}

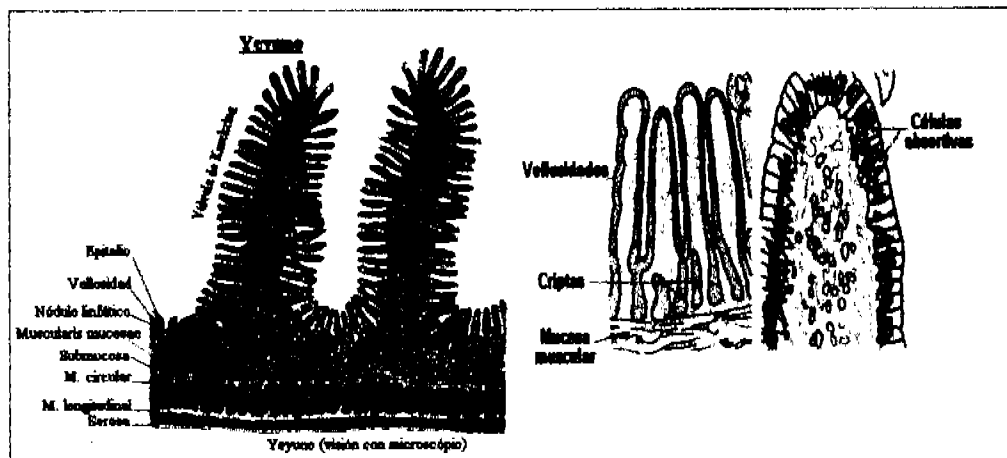


Figura 18: Células absorbentes del Intestino delgado

Se absorben los ácidos débiles con un pKa mayor a 2.0 y las bases débiles con un pKa menor de 9.0 siempre que sus formas ionizadas sean liposolubles.³ No obstante, la velocidad de absorción de un medicamento en el intestino será mayor que la observada en el estómago, aun cuando el producto este predominantemente ionizado en el primero y no lo este en su mayor parte en el segundo.⁶

Como ejemplo de lo dicho anteriormente esta la aspirina pKa 3.5, se encuentra poco ionizado en el jugo gástrico pH 1.4 y bien ionizado en el plasma sanguíneo, pH 7.4 como la fracción ionizada liposoluble es la única que puede pasar por la membrana extraerá una buena absorción del fármaco por el estómago.

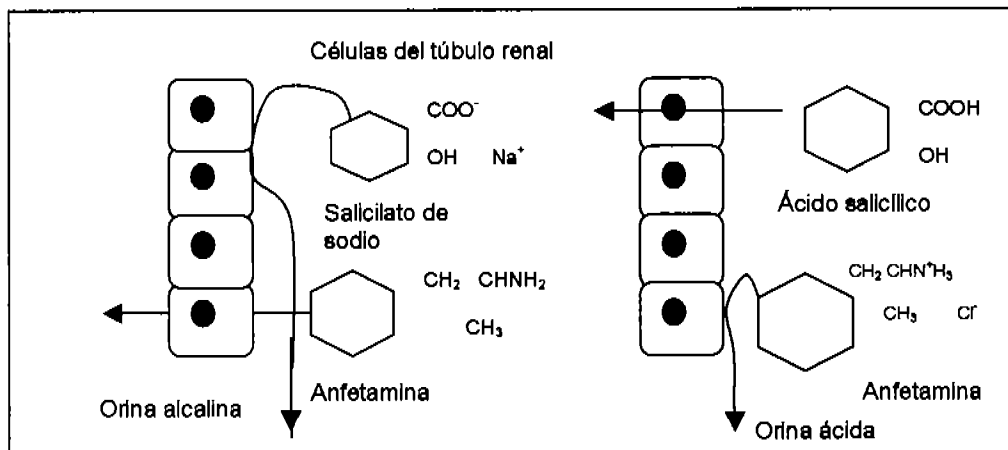


Figura 19: La influencia del pH del medio sobre la difusión de una sustancia a través de una barrera celular, ilustrada por un diagrama del tubo renal. La excreción del ácido salicílico, metabolito de la aspirina, es aumentada si el líquido del tubo renal es alcalino porque entonces existe en la forma de sal ionizada, menos liposoluble. La excreción de la anfetamina, una base débil, está aumentada en una orina ácida por que se encuentra como sal, más que como la base libre liposoluble.⁷

VÍA RECTAL

Puede conseguirse la absorción por el intestino grueso cuando se administra por vía rectal y se da por transporte pasivo o activo según sea el caso se absorben principalmente sustancias liposolubles y algunas hidrosolubles la velocidad de absorción es menor que en cualquier otra área gastrointestinal pues existe menor superficie absorbente, además de carecer de vellosidades pero en cuanto penetra el fármaco actúa ya que la absorción colónica se realiza por vía sanguínea por venas hemorroidales inferior y media a la vena cava pasando directamente a la circulación general, la vena hemorroidal superior por la vena porta al hígado de esta manera los fármacos evitan parcialmente el fenómeno del primer paso que podría modificarlos.^{3, 11}

VÍA RESPIRATORIA

Esta es capaz de absorber en toda su extensión desde las fosas nasales hasta los alvéolos pulmonares. Su principal utilidad radica en la administración de anestésicos otra aplicación es el tratamiento local de las afecciones traqueo bronquiales.⁹

Mucosa nasal: el epitelio cilíndrico y estratificado de las fosas nasales poseen propiedades absorbentes cualquier medicamento disuelto en la secreción nasal es rápidamente absorbido. Dicha vía se utiliza poco en la actualidad excepto para obtener efectos locales.^{3, 11, 9}

Traquea y bronquios: el epitelio cilíndrico ciliado del árbol traqueo bronquial es capaz de absorber sustancias medicamentosas.^{11, 9}

Pulmones: los alvéolos pulmonares es una de las vías mediatas de absorción mas importante dichos alvéolos son sacos microscópicos que están formados por un epitelio constituido por grandes células aplanadas en contacto con una red de capilares sanguíneos realizándose los intercambios gaseosos entre el aire alveolar y la sangre a través de una membrana de alrededor de 0.5 micras de espesor.^{11, 3}

Esta superficie de absorción es muy extensa unos 50 m² lo que explica la velocidad de dicha absorción que hace que la acción del fármaco absorbido por los alvéolos pulmonares sea casi tan rápida como su administración por vía intravenosa.³

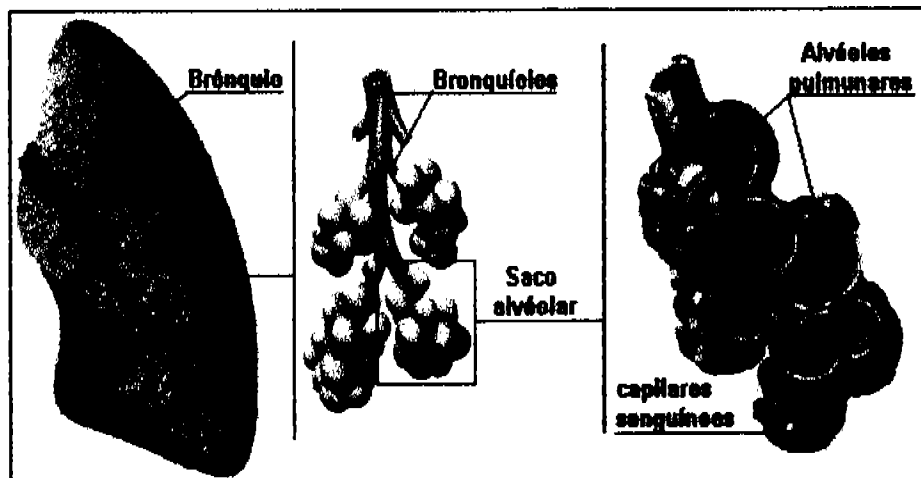


figura 20: esquema pulmón.

Las sustancias que se absorben en el pulmón son preferentemente gases y líquidos volátiles que se evaporan fácilmente pasando al estado gaseoso. Se acepta que el mecanismo de dicha absorción es un transporte pasivo por difusión simple gaseosa, siguiendo un gradiente de presión establecido entre el aire alveolar y la sangre capilar de acuerdo con las leyes de los gases y a través de la membrana alvéolo capilar.^{3, 11, 16}

Por consiguiente cuanto mayor sea la concentración del gas en el aire inhalado mayor es su presión parcial (ley de Dalton), y más rápida es su difusión (ley de Fick) mayor su distribución en la sangre (ley de Henry) y mayor su absorción además la velocidad de difusión es mayor cuanto menor es la densidad del gas (ley de Graham). Por supuesto es importante la liposolubilidad del gas o mejor dicho su coeficiente de partición lípidos / agua aplicación de la (ley de Fick) de las soluciones para su fácil pasaje por la membrana. Debe hacerse constar también la necesidad de considerar el coeficiente de partición sangre/aire (ley de Nerst) llamado coeficiente de Oswald si éste es alto requerirá más tiempo para conseguir una presión gaseosa conveniente y el efecto se conseguirá lentamente.. Los líquidos no volátiles como el agua pueden ser absorbidos, los aerosoles, estas sustancias para ser absorbidas deben ser de un tamaño de entre 1 y 3 micras para su entrada a los alvéolos pulmonares si rebasan este tamaño siendo de aproximadamente 5 micras, entonces se depositan en las vías aéreas superiores, en que la absorción es mucho menor; por lo contrario para tamaños menores 0.5 micras no precipitan en los pulmones y salen con el aire espirado.³

Los pulmones son sitio temporal de eliminación de diversos fármacos, en particular los que son bases débiles y están predominantemente ionizados en el pH de la sangre a parecer por su partición en lípidos. El pulmón también sirve como filtro de partículas que pueden introducirse por vía intravenosa y por supuesto, es un medio para la eliminación de sustancias volátiles.⁶

VÍA GENITOURINARIA:

Vagina: la vagina cuya mucosa posee un epitelio plano estratificado absorbe fácilmente las sustancias liposolubles y algunas hidrosolubles o polares de acuerdo con las leyes generales de transporte por las membranas. Desde luego esta vía se utiliza generalmente para conseguir efectos locales sobre la mucosa.³

Uretra: la mucosa uretral que posee un epitelio cilíndrico poliestratificado absorbe fácilmente los fármacos liposolubles lo que debe tenerse en cuenta en los casos en que se realiza la anestesia local.³

Vejiga: la absorción en la vejiga, cuya mucosa posee un epitelio estratificado plano, sigue las leyes generales de transporte por las membranas, absorbe ácidos y bases débiles en su fracción no ionizada liposoluble de acuerdo con el contenido vesical por un proceso de transporte pasivo por difusión simple³

VÍA OFTÁLMICA:

Los fármacos oftálmicos de aplicación local se utilizan más bien por sus efectos en el sitio de aplicación.

Conjuntiva: posee un epitelio cilíndrico estratificado, absorbe fácilmente los fármacos, de manera que la instilación de estos en el fondo del saco conjuntival puede ir seguida de efectos sistémicos, la absorción sigue las leyes de transporte por las membranas pasando por difusión simple especialmente de las sustancias de alto coeficiente de partición lípidos/agua es decir muy liposolubles para el caso de los electrolitos débiles como el pH de la secreción lagrimal generalmente es de 7.5.³

Cornea: constituye una superficie muy absorbente en cuyo caso los fármacos penetran en el ojo para actuar sobre estructuras internas como el iris y el músculo ciliar³, y de ese modo, la infección o el traumatismo de dicha capa puede generar una absorción más rápida.⁶ Asimismo, la absorción sigue las leyes de transporte por las membranas.³

Por lo común es indeseable la absorción sistémica que resulta del drenaje por el conducto naso lagrimal. Además el medicamento que se absorbe después del drenaje no está sujeto a eliminación de primer paso en el hígado. Por tanto pueden surgir efectos farmacológicos sistémicos no deseados (adversos).⁶

Los dispositivos de inserción ocular creados en fecha reciente, permiten la expulsión continua de cantidades pequeñas de fármaco por lo que se mejora la absorción y es poco lo que se pierde por el drenaje de modo que se vuelven mínimos los efectos adversos a nivel sistémico.⁶

VÍA TÓPICA:

La administración tópica se emplea para aportar un fármaco en el punto de aplicación o inmediatamente por debajo. Aunque en ocasiones se absorbe suficiente cantidad hacia la circulación sistémica para causar efectos sistémicos la absorción es demasiado errática como para que esta vía pueda usarse de rutina para tratamientos sistémicos.⁵

Mucosas: se aplican fármacos también en las mucosas de la conjuntiva, nasofaringe, bucofaríngeo, vagina, colon, uretra y vejiga con el fin de lograr efectos locales. La absorción por mucosas se produce con gran rapidez que a veces ejercen efectos tóxicos a nivel sistémico.⁶

Piel: no es una vía muy importante de absorción, ya que el estrato queratinizado de la piel es una barrera poco permeable⁷ la absorción se realiza en su parte más superficial, la epidermis, que esta formada por un epitelio poliestratificado que posee una capa cornea externa formada por células queratinizadas además de estar cubierta por sustancia grasosa. Existen en ella además glándulas sebáceas (epitelio poliestratificado) y sudoríparas (epitelio monoestratificado) En esta forma la epidermis y las glándulas constituyen una membrana lipídica. Por lo tanto todos los lípidos y las sustancias liposolubles pueden penetrar en la piel y absorberse³ la inflamación y otros cuadros que intensifican el flujo de la sangre por la piel también incrementan la absorción.⁶ la piel hidratada es mas permeable que seca, la fricción también acelera la absorción.⁶ los fármacos que se absorben por la piel son: a) sustancias liposolubles en solución oleosa, b) líquidos volátiles y gases liposolubles, c) las sustancias liposolubles e hidrosolubles.

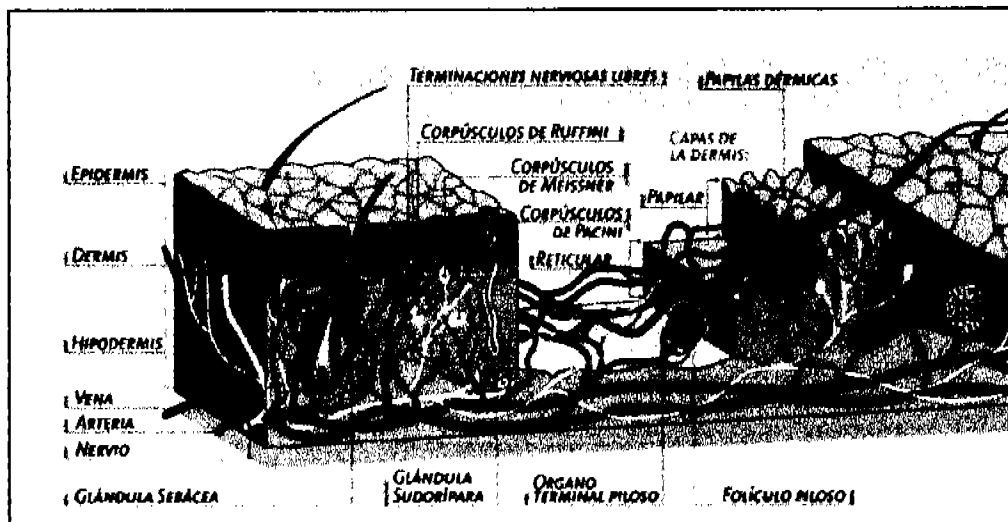


Figura 21: estructura de la piel y tejido celular subcutáneo¹⁰

VÍA PARENTERAL.

Las formas principales de aplicación parenteral son subcutáneas e intramusculares. En el caso de la vía subcutánea e intramuscular, la absorción se hace por difusión sencilla, siguiendo el gradiente que media entre el depósito del fármaco y el plasma. La velocidad depende del área de las membranas capilares que absorben el producto y de la solubilidad de la sustancia en el líquido intersticial.⁶ La absorción por estas vías se da a través de los capilares única membrana que deben atravesar los fármacos para penetrar en la circulación. Los capilares poseen una pared formada por una capa de células endoteliales planas y unidas entre sí por el cemento intersticial. Estos vasos miden alrededor de medio milímetro de largo y uno de diámetro. La pared de los capilares sanguíneos constituyen una membrana lipídica con poros acuosos. Los canales acuosos relativamente grandes de la membrana endotelial permiten una difusión discriminada de moléculas independientes de su liposolubilidad. Las moléculas grandes, como la de las proteínas, penetran con lentitud en la circulación a través de los conductos linfáticos.³

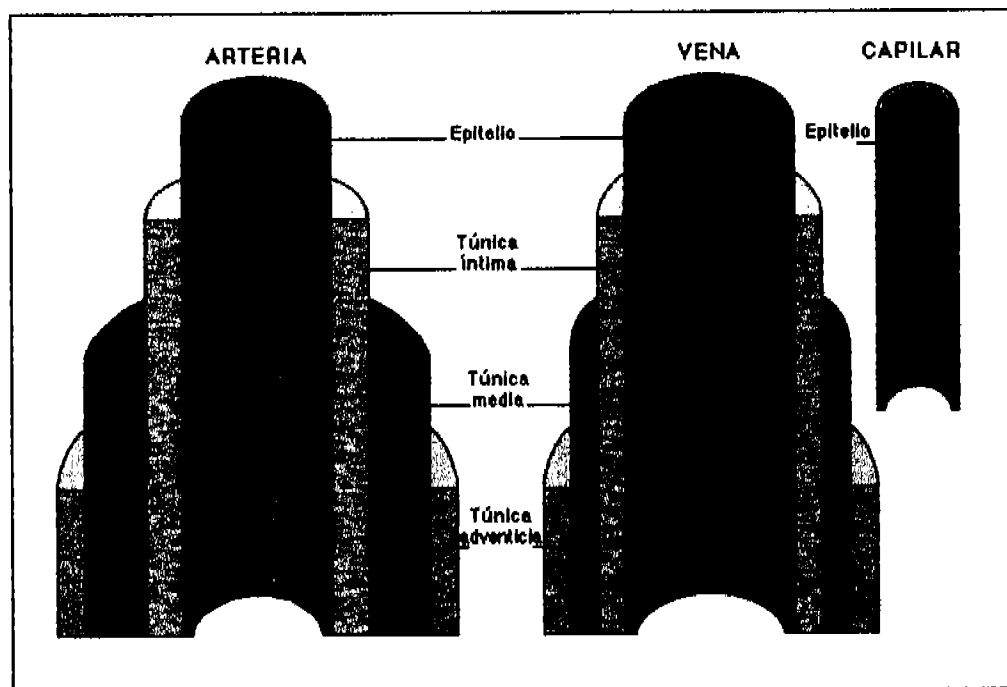


Figura 22: los capilares¹⁰

VÍA SUBCUTÁNEA.

El fármaco es inyectado en el tejido conectivo alveolar exactamente bajo la piel. la absorción es mas lenta que por vía Intramuscular pero puede ser rápida en el caso de muchos fármacos sobre todo si son soluciones muy diluidas, la menor velocidad de absorción que permite es en general el motivo por el cual se le elige y los fármacos que se administran por esta vía son en común con las cuales se desea extender su acción a lo largo de algunas horas, semanas o meses (pellet) para evitar una respuesta demasiado intensa o bien concentraciones sostenidas de algún medicamento , además se deben administrar soluciones que no irriten a fin de evitar la aparición de dolor y necrosis.⁶

La mayoría de las sustancias inyectadas por vía subcutánea intramuscular se absorbe por transporte pasivo por procesos de difusión simple principalmente y filtración pocas veces a través de capilares sanguíneos o linfáticos.³

Las sustancias cuyo peso molecular es menor de 20,000, la mayoría de los fármacos excepto proteínas se absorben por vía sanguínea, ya que la obstrucción linfática y la ligadura del conducto torácico no modifican la velocidad de acción. Las sustancias liposolubles atraviesan la membrana capilar a una velocidad proporcional a su coeficiente de partición lípidos/agua y penetran prácticamente por toda la superficie de dicha membrana. Los fármacos hidrosolubles penetran por la misma con una velocidad inversamente proporcional al tamaño de sus moléculas por difusión simple y a través de los poros antes señalados.^{3, 12, 24}

Intramuscular: con mucha frecuencia se inyectan los fármacos profundamente en el tejido muscular en cuyo el líquido se disemina a lo largo de las hojas del tejido conectivo situadas entre las fibras musculares ósea el perimicio, de manera que se forma una superficie muy amplia de absorción muy vascularizada y relativamente pobre en nervios sensitivos, la absorción se efectúa entre 10 y 30 minutos para las sustancias solubles el mecanismo de absorción es igual que en la vía subcutánea.¹⁸

Las soluciones acuosas se diseminan rápidamente en el perimicio, mientras que los aceites forman primero un glóbulo que se extiende lentamente a lo largo de las hojas conectivas, ofreciendo una superficie pequeña de absorción. Las sustancias insolubles suspendidas en agua o aceite, forman un depósito que se solubiliza, absorbe actúa y excreta lentamente en cambio, las solubles en solución acuosa se absorben actúan y excretan rápidamente. Para las solubles en aceite, cuando menos hidrosolubles son, mas lentamente se separaran del aceite originando una absorción más lenta y su acción es más prolongada.³

Todo lo anterior también depende de la velocidad de irrigación sanguínea y de la complexión la persona si es demasiado obesa la distribución de la grasa subcutánea interfiere para la absorción.⁶

VÍA PERITONEAL

Los fármacos inyectados por esta vía se encuentran en una extensa superficie absorbente, a partir de un fino endotelio que forma una membrana lipídica en contacto con una red capilar. Se explica así la rapidez de la absorción por esta vía mayor que la subcutánea e intramuscular. Esta vía absorbe las mismas sustancias que por la subcutánea.^{6, 11}

LA MEDULA ÓSEA

La medula ósea formada por tejido hematopoyético (reticular) adiposo con numerosos vasos que forman senos capilares sinusoides ofrece también una amplia superficie porosa absorbente y los fármacos inyectados por vía intra ósea o intra medular en el esternón o en la tibia se absorben y actúan casi tan rápidamente como por vía intravenosa.^{30, 55}

VÍA INTRACUTÁNEA

Los fármacos introducidos en el corion o dermis de la piel, que es un tejido conectivo vascularizado, o bien en las capas profundas de la epidermis por puntura o raspado, se absorbe por velocidad menor que por subcutánea.^{5, 13}

VÍA INTRAVENOSA:

La aplicación de fármacos por esta vía directamente en circulación general, salvando toda clase de barreras,⁹ permite obtener la concentración deseada exactamente ya que esquiva los factores que intervienen en la absorción.⁶ En este caso el fármaco tiene acceso directo a los órganos efectores y la disponibilidad es de un 100%. Suponiendo la dosis perfecta e inmediata, aunque tiende a presentar reacciones desfavorables, por esta gran rapidez con la que se alcanzan concentraciones altas en el plasma y los tejidos. Además exige de la preparación farmacéutica y de la aplicación de una serie de condiciones estrictas para que no se produzcan accidentes graves o lesiones.^{6, 8}

VIAS DE ADMINISTRACION
1. VIA DIGESTIVA
a. VIA ORAL: Mucosa oral Mucosa gástrica Mucosa intestinal
b. VIA RECTAL Mucosa rectal
2. VIA PARENTERAL
a. vía subcutánea
b. vía intravenosa
c. vía intramuscular
d. vía intradérmica
e. vía intraperitoneal
3. VIA RESPIRATORIA
a. mucosa alveolar
b. mucosa bronqueal
4. VIA TOPICA
a. mucosa nasal
b. mucosa conjuntiva
c. mucosa vaginal
d. mucosa uretral
e. piel

Tabla 3: vías de administración⁶³

1.8 FACTORES QUE AFECTA EL MECANISMO DE ABSORCIÓN

Además de las propiedades fisicoquímicas de las moléculas de los fármacos y de las membranas biológicas, diversos factores afectan la velocidad de absorción.

CONCENTRACIÓN:

Es evidente que la concentración de un fármaco puede tener un peso importante en la velocidad de absorción, ya que la velocidad de difusión de un fármaco desde el sitio de administración es directamente proporcional a la concentración. Por tanto una solución al 2% de lidocaina produce una anestesia local mas rápida que una solución al 0.2%.⁵

VELOCIDAD DE DISOLUCION:

La velocidad de absorción de un fármaco puede ser afectada por la velocidad con la cual el fármaco resulta disponible para el liquido biológico en el sitio de administración, en sólidos la capa entérica y preparados de liberación lenta. O a partir de formas líquidas por ejemplo en un vehículo altamente viscoso se absorbe mas lentamente que a partir de un vehículo de menor viscosidad.⁵

CIRCULACIÓN EN EL CENTRO DE ABSORCIÓN:

A mayor circulación, mayor absorción.

SUPERFICIE DE ABSORCIÓN:

A mayor superficie, mayor absorción, por ejemplo mucosa respiratoria o peritoneal de gran superficie, gran absorción.

ALIMENTO:

Los medicamentos orales y los alimentos transitan el aparato digestivo de igual manera. Así, cuando mezclamos un medicamento con un alimento, cada uno de ellos puede **interferir** en la forma en que el organismo metaboliza al otro. Así mismo, algunos fármacos Interfieren con la capacidad del organismo de absorber nutrientes; como ejemplo podemos citar la cafeína, la cual Interfiere con la absorción del calcio.⁶⁰

Una de las **interacciones más riesgosas** que pueden existir se produce con la mezcla de drogas como los antidepresivos inhibidores de la MonoAminoOxidasa (MAO) (Aurorix), el antiparasitario furazolidona (Oneti) o el analgésico meperidina (Demerol) con alimentos ricos en el aminoácido tiramina (habas, frambuesas, quesos añejados, vinos, cambur, hígado de pollo, embutidos, extractos de levadura, pescados frescos o en escabeche, salsa de soya, granos y cerveza). Los síntomas se presentan pocos minutos después de la ingestión del alimento e incluyen un incremento rápido de la presión arterial, dolor de cabeza intenso, colapso vascular e incluso la muerte.⁶¹

Así como algunos medicamentos deben ingerirse entre comidas, con el estómago vacío, otras deben consumirse con las comidas. La composición de las mismas podría afectar la **velocidad de absorción** del medicamento. La griseofulvina (Griseovlin), medicamento utilizado para el tratamiento de los hongos que infectan el organismo, se absorbe mejor con comidas grasosas. En contraste, los antibióticos no deben ser ingeridos con comidas grasosas ya que se alarga su permanencia en el estómago exponiéndolos a la acción de los ácidos gástricos lo cual disminuye su eficacia. La mayoría de los antibióticos deben ser ingeridos entre comidas, y cuando se administran con las comidas las mismas deben contener una cantidad moderada de proteínas ya que éstas parecen acelerar el metabolismo de estos medicamentos.⁶⁰

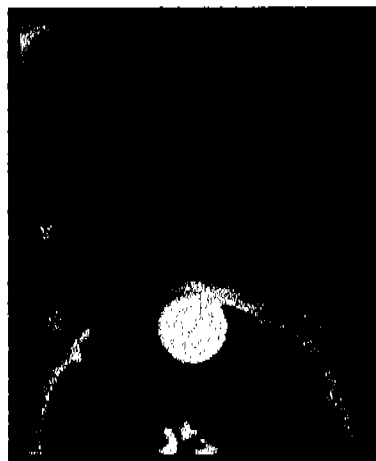


figura 23: Interacción. Cuando mezclamos un medicamento con un alimento, cada uno de ellos puede interferir en la forma en que el organismo metaboliza al otro.⁶⁰

La fibra presente en los alimentos también puede afectar la absorción de los medicamentos. El analgésico acetaminofen (Temptra) se absorbe más lentamente y reduce su acción cuando se administra con alimentos ricos en pectina como la manzana. La digoxina (Lanacor, Digoxina, Lanitop), medicamento utilizado en problemas cardíacos, disminuye su efectividad cuando se ingiere con alimentos ricos en salvado como pan y galletas integrales, granos, arroz integral.⁵⁹

La efectividad de las drogas antihipertensivas también se ve afectada por la ingestión de alimentos con un contenido elevado de sal que provoca retención de líquido e incrementa la presión sanguínea. Algunas vitaminas y minerales también interfieren con algunos medicamentos. La ingestión de grandes cantidades de

brócoli, espinacas y otros vegetales de hojas verdes que contienen cantidades elevadas de vitamina K, la cual promueve la coagulación, puede contrarrestar las acciones de los anticoagulantes como heparina (Heparina) y warfarina (Coumadin) utilizados en pacientes con trombosis y otros trastornos de la coagulación sanguínea.⁵⁹

Otra situación que debemos tomar en consideración es que algunos componentes de la dieta pueden incrementar el riesgo de efectos indeseables de los medicamentos. La teofilina (Marax, Metilfedrin, Neo-Franol, medicamento utilizado para tratar el asma bronquial, es una metilxantina que se encuentra presente en el té, café, chocolate y otras fuentes de cafeína. El consumo de grandes cantidades de estas sustancias simultáneamente con la teofilina incrementa el riesgo de toxicidad del medicamento.⁶⁰

No olvidemos el alcohol, que interfiere con casi todos los medicamentos, especialmente antidepresivos y otros medicamentos que afectan el cerebro y el sistema nervioso. Un ejemplo común es el consumo simultáneo de metronidazol (Flagyl, Metrovax), utilizado en el tratamiento de la amibiasis y la giardiasis, y bebidas alcohólicas lo cual produce síntomas similares a una "resaca" (cefalea intensa, visión borrosa, náuseas, vómitos) por interferencia con el metabolismo del alcohol. Ante esta situación es recomendable abstenerse de ingerir bebidas alcohólicas mientras se está bajo el efecto de medicamentos.⁵⁹

EDAD

Pediatría: La población pediátrica, especialmente los niños recién nacidos y los niños prematuros, constituyen una población compleja en la que se producen cambios fisiológicos rápidos como consecuencia del desarrollo, que implican importantes alteraciones en la farmacocinética y en la posología. Considerando la heterogeneidad de la población pediátrica, ésta se subdivide habitualmente en los siguientes subgrupos: prematuros (edad gestacional < 36 semanas), recién nacidos a término (edad gestacional > 36 semanas), neonatos (edad postnatal, 0-1 mes), lactantes (1-2 meses), niños (1-12 años), adolescentes (12-18 años). Durante el periodo neonatal se producen cambios fisiológicos que pueden afectar a la absorción de los fármacos, tanto en magnitud como en velocidad. En este periodo se produce un incremento del pH gástrico, lo que favorece la absorción de las bases débiles. El vaciamiento gástrico se encuentra aumentado en los niños recién nacidos y en los neonatos. Los niños tienen, así mismo, reducida la secreción biliar lo que dificulta la absorción de sustancias liposolubles como la vitamina E. La absorción percutánea suele estar incrementada por una mayor permeabilidad, unida a un menor espesor de la piel⁵⁸.

Geriatría: Estos individuos suelen presentar reducción del flujo sanguíneo y de la motilidad gastrointestinal, disminución en la actividad de los sistemas portadores, reducción de la superficie absorbente y retraso en el vaciamiento gástrico. Todos estos factores pueden contribuir a una disminución en la absorción gastrointestinal y en la biodisponibilidad de numerosos fármacos, aunque no suele tener una gran trascendencia clínica.⁵⁸

FACTORES PATOLÓGICOS:

Enfermedades que afectan a la absorción de fármacos, como la cirrosis produce una reducción en el vaciamiento gástrico y colestasis biliar con disminución en la secreción biliar, afectando negativamente a la absorción de fármacos liposolubles.^{58, 58}

La insuficiencia cardíaca provoca una disminución del vaciado gástrico, congestión y edema intestinal, que reducen la absorción oral de algunos fármacos. La absorción intramuscular también se encuentra afectada en estos pacientes, por reducción del flujo sanguíneo local.⁵⁸

Vida media de absorción: tiempo que tarda en reducirse a la mitad, la cantidad de fármaco disponible para absorberse.⁵⁴

Cuanto mayor sea la vida media de absorción, menor será la velocidad de absorción.⁵⁴

2. DISTRIBUCIÓN

La distribución de los fármacos puede definirse, como la llegada y disposición de un fármaco en los diferentes tejidos del organismo. Como consecuencia de la absorción el fármaco pasa a la circulación general y queda disponible para ejercer interacción con el receptor. Por tanto el efecto terapéutico dependerá de una biodisponibilidad, la cual a su vez depende de todas las condiciones y circunstancias que modulan la absorción y la eliminación. Sin embargo no solo a de alcanzar la circulación general sino que ha de distribuirse hasta llegar al compartimiento terapéutico, es decir aquel en que se encuentra el receptor sobre el que se va a actuar⁶.

Por lo antes mencionado, conviene recordar que la composición del organismo no es uniforme, es decir, que no presenta homogeneidad. Desde el punto de vista de la distribución de los fármacos, esto se ve representado primariamente por las diferencias de flujo sanguíneo, las cuales generan a su vez diferencias de posibilidad de acceso de un fármaco a determinado tejido.⁶⁴

La actividad terapéutica dependerá de la cantidad de fármaco que tras el fenómeno de absorción llega a estar disponible para la interacción con el receptor en el compartimiento terapéutico, siendo esta la verdadera biodisponibilidad del medicamento

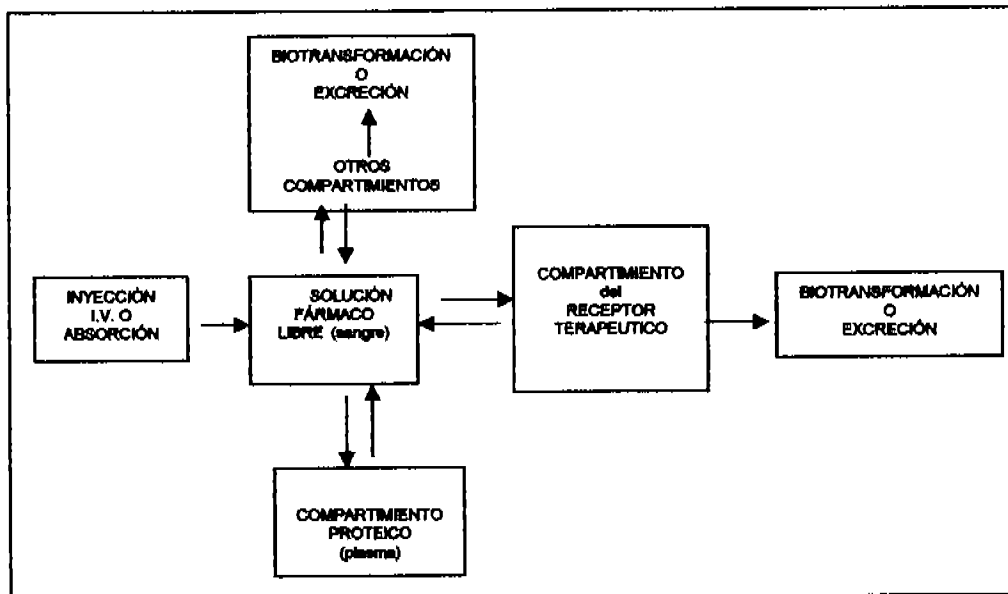


FIGURA 24: esquema farmacocinético. Podemos considerar teóricamente: El compartimiento sanguíneo que se compone de dos compartimientos uno proteico y otro libre, El compartimiento terapéutico (donde se encuentra el receptor) y otros compartimientos donde el fármaco es biotransformado o produce efectos indeseables.⁶

Para entender la forma en que se distribuye un fármaco debe considerarse su patrón de dispersión en el cuerpo.

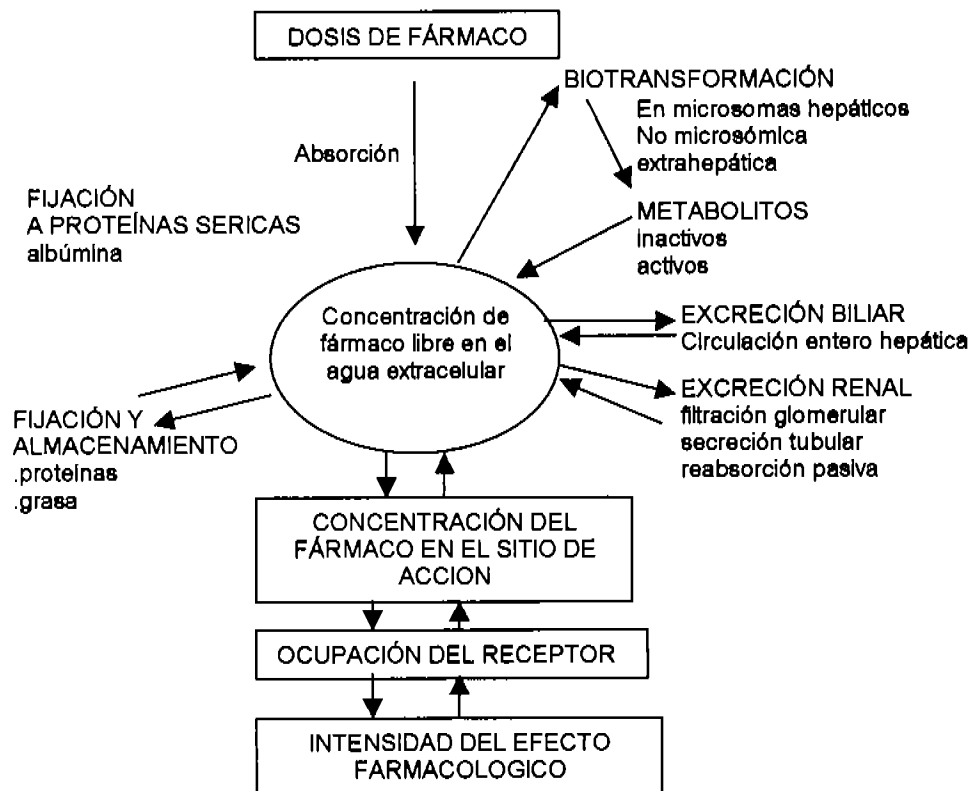


Figura 25: vías de distribución de los fármacos

Los líquidos corporales actúan como solventes y transportadores de casi todos los medicamentos; por tanto, llegan a sus sitios de acción disueltos en agua que irrigan las células. La división más alta de agua corporal total la separa en intracelular y extracelular; y esta última dividida en agua plasmática y líquido intersticial¹².

2.1 VOLUMEN APARENTE DE DISTRIBUCIÓN.

Si el organismo estuviera organizado como un compartimiento único en cuya agua el fármaco se distribuyera uniformemente, el volumen corporal en que el fármaco está disuelto sería:

$$\text{Volumen de distribución} = \frac{\text{Cantidad total de fármaco administrado (A)}}{\text{Concentración plasmática del fármaco (C)}}$$

Pero dado que el agua corporal se distribuye en compartimentos diferentes (sangre, espacio intersticial, espacio intracelular), en los cuales existen, además, proteínas a las que los fármacos se fijan, el cociente A/C expresa el *volumen aparente de distribución*. Por consiguiente el volumen aparente de distribución es una constante de proporcionalidad que relaciona la cantidad total de fármaco en el organismo en un momento dado con la concentración plasmática. No tiene un significado fisiológico directo, sino que dependerá del volumen real en el que se distribuye el fármaco de su unión a proteínas y de su unión a tejidos¹². dicho volumen se mide en litros por kilo generalmente o bien por 70 kilos³, que sería el peso aproximado de un varón¹¹.

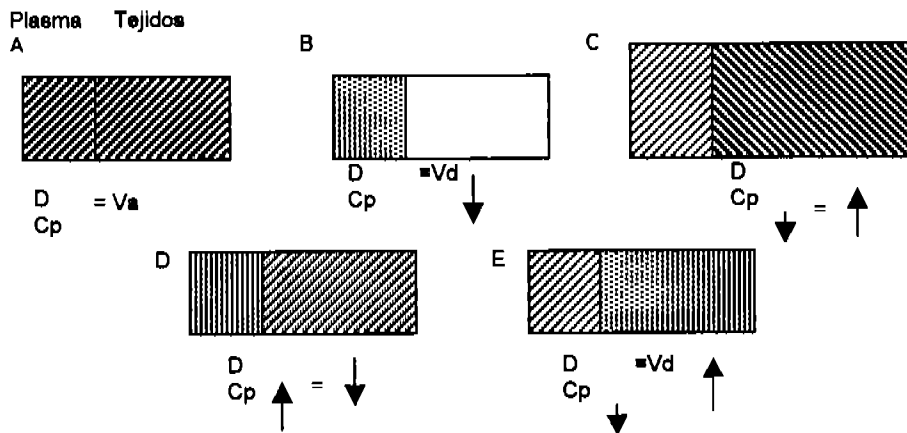


Figura 26: variaciones en el volumen aparente de distribución A) Distribución homogénea en plasma y tejido. B) El fármaco se distribuye solo en el plasma. C) El compartimiento acuoso aumenta, por lo que la concentración plasmática disminuye (mayor peso edemas etc.). D) El fármaco se une mucho a proteínas plasmáticas, aumentando su concentración total en plasma E) La unión a tejidos es intensa, por lo que la concentración plasmática disminuye.

Esto puede estudiarse por la inyección intravenosa de sustancias determinando la concentración máxima alcanzada en la sangre, por métodos químicos, cromatografía, espectrofotometría y también por métodos radioinmunitarios³.

2.2 SITIOS DE DISTRIBUCIÓN DEL FARMACO.

Agua corporal total: el alcohol etílico es la sustancia más consumida que se equilibra en el agua corporal total aunque los efectos experimentados se deben a que algunas moléculas se fijan a estructuras susceptibles. Para facilitar esto se considera que un joven que pesa 70 Kg. y tiene 50 litros de agua corporal total (60% del peso corporal); en este caso, una copa de 15 g. de alcohol (0.21g/Kg.) originan una concentración de 15g/50/ litros de agua corporal total. Esto equivale a 0.3g / L el etanol no se fija de manera importante a las proteínas del plasma. La antipirina es otro fármaco que se difunde por toda el agua corporal sin concentrarse en ninguna área. Es un antiguo analgésico utilizado actualmente para determinar el volumen total de agua que hay en el cuerpo. Cuando se inyecta una concentración conocida de medicamento y se mide la concentración del plasma una vez alcanzado el equilibrio, puede calcularse el total del agua en que el fármaco está diluido.

Agua extracelular: (16 - 20%)³ la membrana actúa como una barrera contra la difusión, pero la mayor parte de las paredes capilares es permeable a todas las moléculas, excepto a las demasiado grandes debido a esto se puede considerar el plasma¹¹ (5% del peso)³ y al líquido intersticial¹¹ (15% del peso)³ como una unidad a la que se le llama líquido extracelular. El manitol es un alcohol derivado de la fructosa que se usa para medir este volumen de agua ya que no penetra a las células el cuerpo no lo transforma, pero se excreta fácilmente a través del riñón por filtración glomerular¹¹.

Agua intracelular: (40 - 44 % del peso corporal) en el interior de la célula

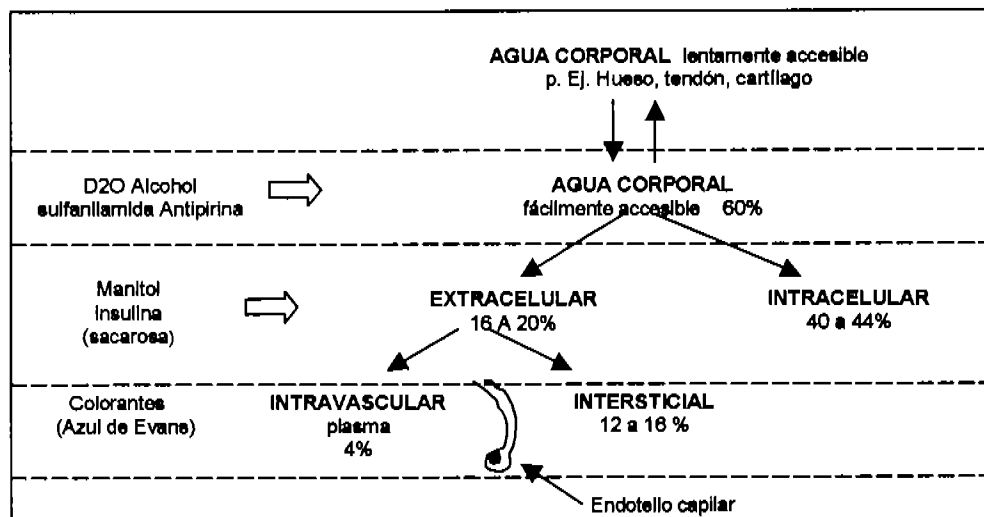


Figura 27: Distintos espacios (compartimentos) y volúmenes de distribución (aproximados, como porcentaje de masa corporal total, asumiendo grasa corporal promedio). Los rectángulos de la izquierda representan agentes que normalmente se distribuyen en sus respectivos compartimentos. En consecuencia, estas sustancias sirven como indicadores para la medición de volúmenes supuestos en estos espacios.

2.3 FIJACIÓN DE LOS FÁRMACOS A LAS PROTEÍNAS.

Como se menciono anteriormente el volumen aparente de distribución depende entre otras cosas de la unión del fármaco a proteínas, limita su concentración en los tejidos y en su lugar de acción puesto que únicamente el fármaco no ligado esta en equilibrio a través de las membranas. La fracción del fármaco ligado en el plasma esta determinado, por la concentración, su afinidad por los puntos de unión y el número de estos⁶.

La fijación de los fármacos a las proteínas plasmáticas influye no solo sobre la actividad biológica de los mismos, sino también en su distribución. Un fármaco fuertemente fijado a las proteínas podría desplazar a otro y así incrementar su actividad farmacológica y cambiar su distribución⁸.

TIPOS DE ENLACES QUÍMICOS POR LOS CUALES SE PUEDEN UNIR LOS FÁRMACOS A PROTEÍNAS

La mayoría de los fármacos están unidas a las proteínas por medio de fuerzas relativamente débiles como las de Van der Waals (London, Keesom o Debye) o enlaces de hidrogeno o iónicos. En consecuencia las constantes de unión en general son pequeñas y la unión por lo común es fácilmente reversible. Cuando mayor será la unión de las fuerzas de Van der Waals, de modo que es mas probable que los fármacos con moléculas grandes estén mas fuertemente unidas que las moléculas pequeñas⁵.

CLASIFICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS.

Con frecuencia los fármacos están unidos a proteínas plasmáticas⁶, si bien es variable según los fármacos¹² estas proteínas pueden ser no específicas y específicas¹⁶:

No específicas como:

Albumina: proteína a la cual se une la mayoría de los fármacos¹⁶. Por mucho es la de mayor capacidad de fijación, aunque a pH de 7.4 su carga neta es negativa, interactúa tanto con ácidos como con bases formando enlaces iónicos; de forma excepcional se forman enlaces covalentes. Los ácidos débiles se unen casi exclusivamente a la albumina y pueden hacerlo en dos sitios independientes: el I de escasa especificidad, al que se fijan los hipoglucemiantes orales, la warfarina, los salicilatos, etc. Y el II, que acepta al diazepam y a los fármacos con ácido carboxílico¹².

Glucoproteína: las bases débiles pueden unirse a estas proteínas.

Específicas:

Lipoproteínas: a estas proteínas se unen principalmente las bases débiles y las sustancias no ionizables liposolubles.

No siendo infrecuente que una base débil se una simultáneamente a varias proteínas.

Transcortina: a estas proteínas se unen los corticoesteroides, la tiroxina y la vitamina B₁₂.

Gama globulinas: sin importancia farmacológica, aunque pueden desempeñar un papel importante en la fijación de algunos agentes hormonales⁸.

La fijación de los fármacos a las proteínas da lugar a una concentración mas elevada de los mismos en la sangre que en el líquido extracelular. También representa un depósito, ya que la fracción del fármaco fijada esta en equilibrio con la fracción libre. A medida que esta se elimina o metaboliza, se liberan cantidades adicionales del fármaco. La fijación proteica prolonga la vida media del fármaco en el organismo, dado que la fracción fijada no se filtra por los glomérulos renales y no esta expuesta a los procesos de biotransformación hasta ser liberada⁸.

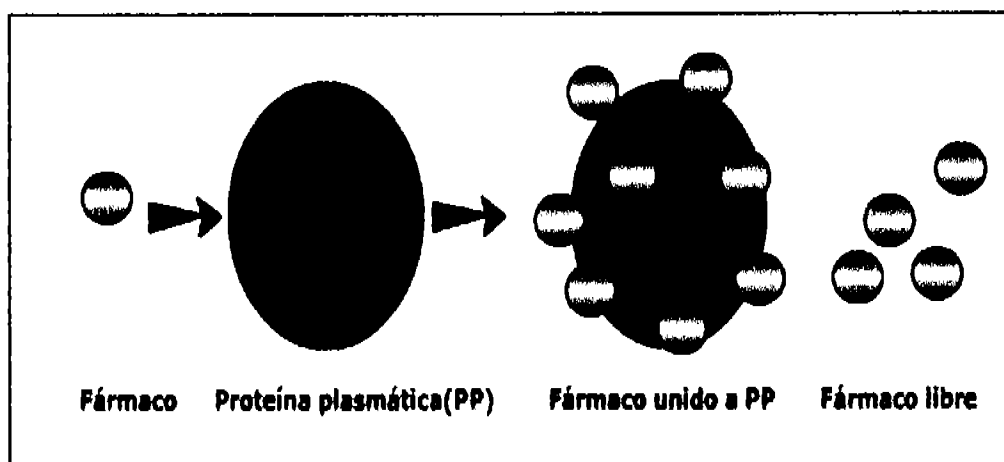


figura28: las proteínas en general (y las plasmáticas en particular) exhiben grupos funcionales potencialmente capaces de interactuar con fármacos administrados.⁶⁴ La fracción de un fármaco fijada a las proteínas suele ser inactiva hasta que se libera.⁶

La fijación a proteínas constituye un fenómeno reversible que sigue la ley de masas. De esta manera se establece un equilibrio entre la fracción de fármaco fijada y la fracción libre disuelta en plasma. La cantidad de fármaco fijado es función de la concentración de la fracción libre, la constante de asociación, el número de sitios de fijación disponibles por molécula de proteína y la cantidad total de proteínas¹².



A concentraciones altas de fármacos, casi todos los sitios de fijación en la molécula de proteína se saturan. Cuando un medicamento se fija con diferentes grados de afinidad a varias clases de sitios en la molécula de proteína, hay diversos equilibrios¹². Cada uno de estos tiene su propia constante de disociación¹⁴. La máxima capacidad de fijación posible de una proteína para un fármaco es igual al nivel molar de albúmina, multiplicado por el número de sitios de fijación para esa sustancia¹². Ordinariamente, la concentración proteica del plasma es constante y, por tanto, la fracción de medicamento que queda en libertad para salir del plasma esta determinada únicamente por la fracción del fármaco y la fuerza de fijación. A bajas concentraciones de fármaco, cuanto mas fuerte es el enlace entre proteína y fármaco, menor es la fracción que queda libre. Al aumentar la concentración, se incrementa también gradualmente la concentración de la forma libre hasta que se satura la capacidad fijadora de la proteína. A partir de este momento cualquier exceso de fármaco que se añada quedara en forma libre y puede darse una intoxicación¹⁴. De manera que la fijación mientras sea reversible, no impide que el fármaco llegue a su punto de acción, sino que tan solo disminuye la velocidad a la que esto tiene lugar.

La combinación fármaco proteína depende de:

- a) La afinidad que existe entre ellas.
- b) la cantidad de proteínas
- c) El grado de reversibilidad bajo muy afin a proteínas
- d) Presencia o ausencia de interacciones fármaco proteica. Por ejemplo los salicilatos disminuyen la fijación de la tiroxina a las proteínas.⁸

2.4 INFLUENCIA DEL FLUJO SANGUINEO

El término *distribución* implica la repartición de un fármaco entre los numerosos sitios que pueden contenerla dentro del organismo⁵. La distribución comprende los procesos de transporte del fármaco dentro del compartimiento sanguíneo y su posterior penetración en los tejidos diluido en el agua intersticial y celular y continuara asta que ya no exista un gradiente en el interior y el exterior de los capilares que irrigan los tejidos y dependerá del número de capilares que atraviesan dicha zona. Cuanto mayor sea la vascularización, mayor será el flujo de sangre y mas rápida la distribución de fármaco.^{12, 14} Así, puede distinguirse una fase inicial de distribución determinada por el gasto cardiaco y la circulación sanguínea regional. El corazón, el hígado, el riñón, el encéfalo y otros órganos muy irrigados reciben casi todo el fármaco durante los primeros minutos después de la absorción. La llegada del fármaco al músculo, la mayoría de las viseras, la piel y la grasa, en cambio, es más lenta y estos tejidos pueden requerir desde minutos hasta varias horas para alcanzar el equilibrio. La segunda fase de distribución de un fármaco tan bien esta limitada por el flujo sanguíneo e involucra una fracción de la masa corporal mucho mas grande que la primera fase⁶.

La tabla muestra valores medlos de flujo sanguíneo a través de algunos órganos del cuerpo en relación con su masa.

Tejido	Flujo sanguíneo (litro/minuto)	Masa del tejido % del peso corporal
Sangre	5.4	8
Muy irrigados		
Cerebro	0.75	2.0
Hígado	1.55	3.50
Riñón	1.20	0.5
Corazón(músculo)	0.25	0.5
Medlanamente irrigados		
Músculo	0.8	48.0
Piel	0.4	6.5
Poco Irrigados		
Grasa	0.25	14
Esqueleto	0.20	17

Tabla 4: Influencia del flujo sanguíneo.

2.5 PASO DE LOS FARMACOS ATRAVES DE DIFERENTES MEMBRANAS BIOLÓGICAS.

Los dispositivos limitantes de los compartimentos suelen llamarse "barreras". Así se habla de barreras hematoencefálicas, hepática, placentaria, etc. No tiene la misma significación en todos los casos⁹.

Capilares sanguíneos: el tejido que tapiza la superficie de las cavidades internas del cuerpo es el endotelio. Las células individuales que componen el endotelio se superponen unas a otras en sus bordes, pero no están tan íntimamente yuxtapuestas como las células epiteliales. En los capilares este revestimiento tiene un grosor correspondiente a una sola capa de células y es continuo a lo largo de todo el conducto, el cual, por tanto, es cerrado.¹⁶

Las moléculas pequeñas y liposolubles, como las de los gases, entran y salen de los capilares con tal rapidez que el estado de equilibrio de concentración a uno y otro lado de la pared capilar se alcanza de forma casi instantánea. Se puede afirmar lo mismo de los materiales liposolubles no gaseosos, y el coeficiente de partición lípido agua es el más importante de los factores que determinan las diferencias entre diversos compuestos. De hecho la velocidad con que cualquier parte, excepto en el cerebro, es mayor que su velocidad de paso a través del tejido epitelial. En ambos tipos de tejido esta difusión tiene lugar a través de la membrana celular y no entre las células. Por consiguiente, el que exista mayor separación entre las células endoteliales que entre las epiteliales no tiene nada que ver con las diferencias que se observan entre las velocidades de penetración de sustancias liposolubles a través de una y otra barrera. Tales diferencias deben ser atribuidas más bien al hecho de que la disponibilidad de superficie apta para la absorción no es la misma en el tejido epitelial que en el interior de los capilares. Los solutos de la sangre fluyen a lo largo de los minúsculos tubos de solo 1/90 a 1/200 mm de diámetro, completamente rodeados de endotelio cuya totalidad de superficie favorece la difusión. El discurrir de la sangre en el interior de estos diminutos canales ofrece a las moléculas de soluto mucho más oportunidades de topar con superficies permeables.^{12,18}

Las moléculas hidrosolubles y el agua misma también atraviesan con facilidad la pared capilar, pero más lentamente que los compuestos liposolubles. El principal determinante de la velocidad de paso transcapilar es el tamaño molecular cuanto menor es la molécula hidrosoluble, más rápidamente difunde. Pero incluso moléculas relativamente grandes, como las proteínas, son capaces de atravesar el endotelio capilar, si bien con gran lentitud. No obstante, en el caso de moléculas hidrosolubles se ha demostrado que los resquicios que quedan entre las células endoteliales sirven de pasadizos que conectan la circulación con los espacios extravasculares. Es más, la permeabilidad capilar puede ser aumentada por un agente como la histamina, que actúa directamente sobre las células endoteliales ensanchando los resquicios que quedan entre ellas.⁹

Las moléculas hidrosolubles relativamente pequeñas atraviesan el capilar a velocidades proporcionales a sus gradientes de concentración y como si estuviesen simplemente difundándose en agua. En cambio la fuerza impulsora del movimiento de las grandes moléculas hidrosolubles parece ser la presión hidrostática ejercida por la sangre. Normalmente, la presión sanguínea es mayor en el extremo arterial de los capilares que en su extremo venoso. En gran parte, este gradiente de presión entre ambos extremos del lecho capilar es lo que da cuenta del paso transcápilar de los compuestos de alto peso molecular, como las proteínas. La permeabilidad capilar es típicamente dinámica y está cambiando constantemente, ya que el gradiente de presión presenta normalmente fluctuaciones y, además puede ser modificado por diversos fármacos.⁶⁵

Como barrera el paso de moléculas de cualquier tamaño, los capilares del hígado y del riñón son menos eficaces que los demás capilares del cuerpo. Esta diferencia es importante porque está al servicio de las funciones de tales órganos; el riñón es el principal responsable de la excreción de compuestos hidrosolubles; el hígado, además de sintetizar numerosas proteínas que el organismo utiliza, recibe la mayor parte de las sustancias absorbidas en el intestino delgado antes de que sean distribuidas¹⁴.

Barrera hematoencefalica: el paso de los fármacos desde la sangre al SNC encuentra especial resistencia debido a la presencia de la barrera hematoencefalica (BHE).

La base estructural de la BHE está conformada por la peculiar morfología del capilar sanguíneo su pared está formada por: a) un revestimiento endotelial continuo que consta de células endoteliales, las cuales, están íntimamente adosadas sin dejar espacios intercelulares; b) entre una y otra célula existen las denominadas zónulas ocludens, que forman bandas que cierran herméticamente el espacio intercelular; c) la membrana basal que forma un revestimiento continuo alrededor de la superficie basal del endotelio; d) una capa discontinua de pericitos, células en forma de araña cuyas prolongaciones citoplasmáticas siguen un curso circunferencial, y e) terminaciones aplanadas de las prolongaciones citoplasmáticas de la glía perivascular, que se yuxtaponen como las piezas de un mosaico para formar la envoltura glial perivascular, que cubre el 85% de la superficie capilar.^{55,60}

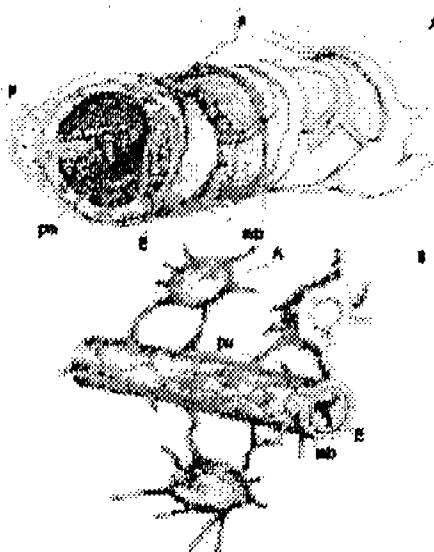


Figura 29. Base morfológica de la barrera hematoencefalica A) esquema tridimensional de un capilar cerebral. E: endotelio; P: pericito; mb: membrana basal; pm: pliegue marginal de la célula endotelial. B) disposición de los astrocitos perivascuales. A: astrocitos; E: endotelio; mb: membrana basal; pv: pies perivascuales¹².

Existen algunos núcleos cerebrales que carecen de BHE porque sus capilares no presentan esta peculiar estructura de la pared. Constituyen, por tanto, zonas de más fácil penetración para los fármacos: eminencia media, área postrema, órgano subfornical, glándula pineal y órgano subcomisural.⁴⁹

Existen diversos estados patológicos que pueden alterar la estructura capilar y aumentar su capilaridad, por ejemplo, la isquemia y la anoxia producidas por alteraciones de origen vascular o de otro origen.⁵³

Mecanismo de transporte: no existen prácticamente filtración ni pinocitosis. Por tanto, los fármacos están obligados a difundir a través de la doble membrana endotelial y del citoplasma, membrana basal, pericitos y pies gliales. Su velocidad de difusión dependerá estrictamente de su liposolubilidad y de la concentración de moléculas no ionizadas. Por eso cambios de pH en el plasma y en el espacio extracelular alteran la velocidad de difusión. Como es natural la fracción fijada a proteínas tampoco atravesará la BHE. Existe, en cambio, transporte activo en la célula endotelial, con sistemas específicos de transporte para hexosas, grandes aminoácidos neutros, aminoácidos básicos y ácidos monocarboxílicos de cadena corta. Este transporte es saturable y muestra posibilidades de inhibición competitiva.^{9,33}

La célula endotelial del capilar cerebral tiene capacidad de modificar la estructura de algunos fármacos mediante sus mecanismos enzimáticos por ejemplo convierte al aminoácido dopa en dopamina. Esta modificación puede ocurrir también después de haber atravesado el capilar, en el propio parénquima cerebral, por ejemplo la diacetilmorfina (heroína), que es muy liposoluble, se convierte intracerebralmente en morfina, que es poco liposoluble¹². La BHE se halla adaptada para la exclusión de fármacos y agentes extraños como penicilina, protegiendo así el SNC contra efectos severamente tóxicos. Sin embargo, la barrera no es absoluta ni invariable: dosis muy grandes de penicilina pueden producir crisis epilépticas; la inflamación meníngea o encefálica aumenta la permeabilidad local. Las maniobras para aumentar la permeabilidad de la BHE son potencialmente importantes para acrecentar la eficacia de los agentes quimioterapéuticos que se usan para tratar infecciones o tumores localizados en el encefalo⁶.

El paso directo al líquido intersticial a través del capilar representa solo una de las modalidades de acceso de compuestos químicos al tejido cerebral. Puede observarse también el paso directo de materiales de la sangre al líquido cefalorraquídeo (LCR). El LCR baña las superficies del cerebro y medula espinal, actúa como capa protectora que en caso de trauma amortigua el impacto contra el delicado tejido. Por tanto el LCR representa un tercer compartimiento del líquido intracerebral, y los otros dos son el líquido intracelular y extracelular extravascular. El LCR se forma en el cerebro mismo, principalmente en el interior de sus cavidades o ventrículos.¹²

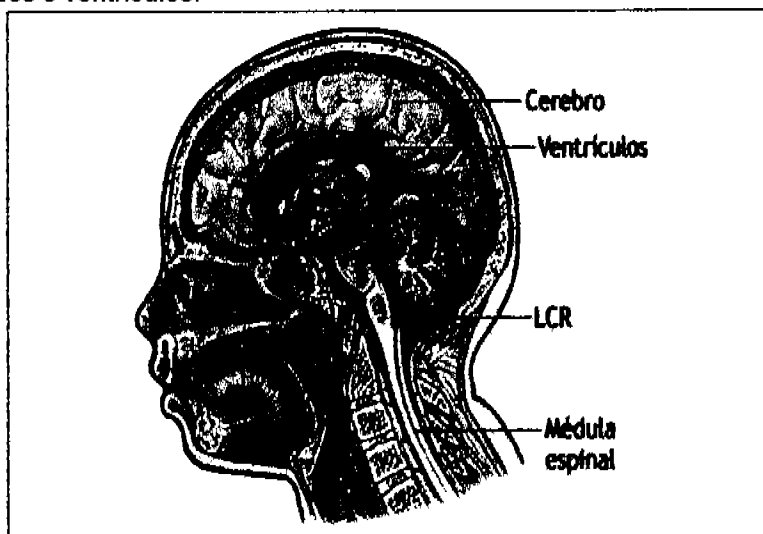


Figura 30: Circulación del LCR. Los canales por los que fluye el LCR están exagerados, y las estructuras cerebrales no están representadas a escala. Los plexos coroides son penachos de pequeños vasos capilares muy semejantes a los glomérulos renales. El LCR es elaborado en los ventrículos situados en el centro (laterales y tercero) de allí discurre hacia abajo hasta llegar al ventrículo inferior (cuarto) donde hay también plexos coroides que secretan más LCR. A continuación, este líquido fluye hacia abajo, bañando la médula espinal, y hacia arriba, bañando las convexidades del cerebro. El líquido finalmente alcanza las vellosidades aracnoideas donde drena en los grandes senos venosos. La cantidad de LCR en los ventrículos y espacios subaracnoideos suele ser de 125-150ml.

Desde estos orígenes intraventriculares el LCR fluye hacia los espacios que rodean las superficies del cerebro y de la medula espinal y desde estos espacios casi todo el líquido va directamente al sistema cerebral de drenaje venoso. La producción de LCR es continua, ya que la mayor parte de él no se recicla. Los plexos coroideos, estructuras vasculares especializadas contenidas en los ventrículos, son los encargados de producirlo. Los plexos coroideos están situados entre los capilares sanguíneos y el ventrículo y su lado ventricular se halla revestido de células epiteliales. Dichas células poseen los mismos mecanismos para el transporte activo. En consecuencia, la transferencia de sustancias químicas de la sangre al LCR a través del plexo coroideo reúne las características del paso a través del epitelio más que las del paso por un endotelio simplemente. Una vez en el LCR, los materiales pueden penetrar en el tejido cerebral a velocidades que son típicas del paso a través de membranas celulares desde el líquido intersticial. De esta manera, el LCR es una vía de acceso de sustancias a los espacios extracelulares del cerebro y, además constituye una vía de retorno de solutos al sistema venoso. La interposición de tejido epitelial entre la barrera sangre-LCR y el recubrimiento del capilar sanguíneo por una vaina celular en la barrera hematoencefálica explican la lentitud con que los materiales hidrosolubles penetran en el tejido cerebral.¹⁴

La mayor parte del LCR drena directamente en la sangre venosa, y esto hace del LCR una vía unidireccional con respecto al traslado de solutos: sólo hacia dentro del cerebro. Sin embargo una pequeña fracción del LCR se forma a partir de material que vuelve al ventrículo desde el líquido extracelular. Esto es importante desde un punto de vista farmacológico, ya que los plexos coroideos por medio de transporte activo, puede extraer algunos fármacos del LCR y devolverlos a la sangre¹⁴.

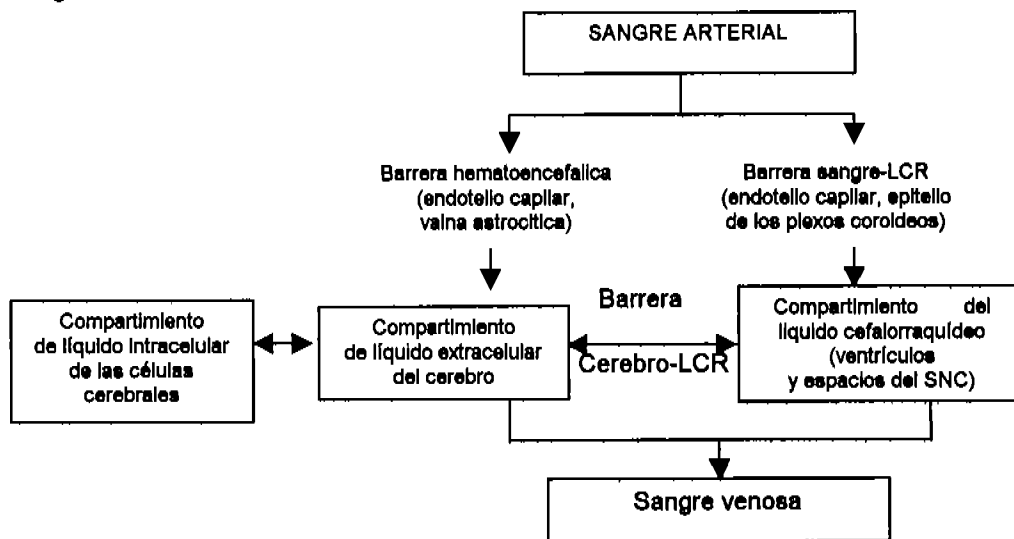


Figura 31: relaciones estructurales y funcionales entre la irrigación sanguínea, el líquido cefalorraquídeo y los compartimientos del líquido extracelular e intracelular encefálicos. Un fármaco puede penetrar en el cerebro atravesando la barrera sangre-LCR o la barrera sangre-cerebro. Las materias que penetran por la barrera sangre-LCR deben luego cruzar otra, la cerebro-LCR, para alcanzar el compartimiento del líquido extracelular cerebral. Para entrar o salir del compartimiento del líquido intracelular toda materia debe pasar por el compartimiento de líquido extracelular. Las materias retornan a la sangre venosa desde el compartimiento de líquido extracelular o desde líquido LCR¹⁴.

Barrera placentaria: como es sabido la placenta es un órgano destinado a los intercambios nutritivos entre la madre y el feto³. Los fármacos circulantes pueden pasar de la sangre materna a la fetal y viceversa utilizando las mismas vías que sirven para suministrar al feto las sustancias necesarias para su desarrollo y crecimiento y que actúan eliminando los materiales de desecho¹⁴. Para esto han de atravesar la capa de células trofoblásticas, de células mesenquimatosas y el endotelio¹², a nivel de los capilares de las vellosidades coriales y la materna a nivel de los senos sanguíneos intervéllosos en esta forma, la sangre materna y la fetal están separadas por una capa epitelial que forma el trofoblasto y que constituye una membrana orgánica por donde se realizan los intercambios esta membrana posee unos 2 micrómetros de espesor³. En seguida el fármaco es llevado al feto por vía umbilical y finalmente queda a disposición de ser distribuido a los diversos órganos y tejidos fetales^{3,14}. Para lo que se aplican las leyes de difusión pasiva: grado de lipofilia, grado de ionización, pH de la sangre materna y fetal, gradiente de concentración. El fármaco pasa en su forma libre, no unido a proteínas. Pero la fijación a proteínas no limita la transferencia placentaria si el fármaco es muy lipofílico y no polar, en tal caso, el flujo sanguíneo placentario es el único factor limitante. En cambio, la fijación a proteínas limita el paso si el fármaco difunde con dificultad. Por otra parte dado que el pH de la sangre fetal es ligeramente inferior al de la sangre materna, tenderán a acumularse en el feto los fármacos de carácter básico¹².

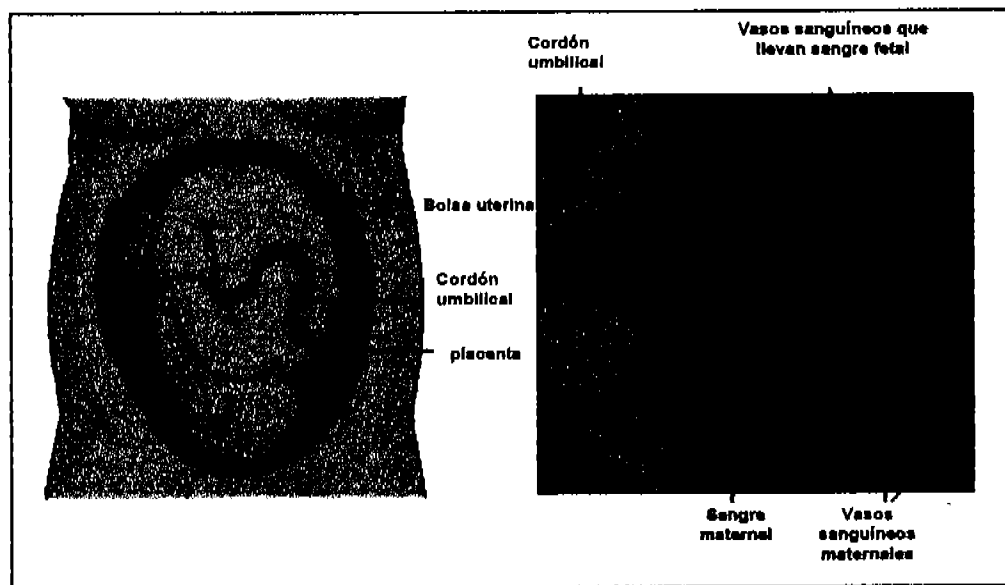


Figura 32: relaciones entre los vasos sanguíneos maternos y fetales. La sangre materna aportada por las arterias uterinas (AM) penetra en un reservorio (espacio intravelloso) donde queda expuesta directamente a las membranas epiteliales de la vellosidad fetal. Ciertas sustancias de la sangre materna atraviesan la membrana de las vellosidades y penetran en los capilares del feto, desde donde son llevadas hasta este por las venas placentarias fetales que se unen formando la vena umbilical. Las sustancias que han de pasar de la circulación fetal a la sangre materna llegan a la zona fetal de la placenta por las arterias umbilicales. La sangre de los espacios intervéllosos es recogida por las venas uterinas de la madre, que la reincorporan a la circulación sistémica materna¹⁴.

Resulta obvio que la sangre venosa del cordón se equilibra con la sangre materna mucho más rápidamente que los diversos tejidos del feto. Se ha estimado que el tiempo mínimo para que alcance un equilibrio entre la sangre materna y los tejidos fetales es de 40 min., la cantidad de flujo de sangre materna a través de la placenta limita el aporte de fármaco al feto. Esto explica el que las mujeres al parir que son anestesiadas den a luz niños despiertos siempre que el parto tenga lugar unos 15-30 min. después de la administración del anestésico. Si la cantidad o dosis del fármaco empleada para anestesar a la madre queda dentro de los límites terapéuticos y el parto se produce con rapidez, no hay ninguna posibilidad de que el feto tenga niveles en la sangre suficientes para inducir el estado de anestesia. Pero si se administra varias horas antes del parto, claramente el feto puede recibir anestésico en cantidad suficiente para provocar efectos. Por ejemplo si se administran barbitúricos y el parto demora de 2-3 hrs., el recién nacido podría mostrar somnolencia durante 12 a 24 hrs., o si se administra morfina antes del parto el bebé puede presentar pupilas en forma de punta de alfiler.^{14,58}

Una administración aislada de un fármaco no necesariamente produce efectos farmacológicos en el feto, pero la administración reiterada durante la gestación puede producir efectos adversos. Los niños nacidos de madres adictas a la heroína o la morfina presentan todos los síntomas del síndrome de abstinencia típico de los morfinómanos a los que se les priva del fármaco. En 1960 - 1962 se descubrió que un fármaco corriente puede ser muy pernicioso para el feto incluso aunque revelen poca toxicidad para el adulto tal fue el caso de la talidomida que presentaba malformaciones en recién nacidos los cuales carecían de extremidades tanto superiores como inferiores. En ciertos casos los efectos no se hacen presentes inmediatamente tal fue el caso de la dietil-etil-bestrol (DEB) estrógeno que se utilizó en amenaza de aborto era activo, barato, y abundante en el mercado, este presentó carcinoma vaginal en la descendencia femenina de las mujeres que habían recibido DES durante el primer trimestre de la gestación, periodo durante el cual se desarrolla el aparato reproductor del feto.¹⁴

El paso de los fármacos a la leche puede explicarse por difusión de la fracción libre (no fijada a las proteínas) no ionizada. Dado que la mayoría de los fármacos son electrolitos débiles, no es extraño que aparezcan en la leche y ejerzan efectos adversos en los niños sometidos a lactancia materna⁸.

2.6 SITIOS DE DEPÓSITO DE LOS FARMACOS.

En muchas ocasiones los fármacos no se distribuyen de forma uniforme y se acumulan selectivamente en ciertas regiones donde son secuestrados³. Como mencionamos, los compartimentos corporales en que se acumula un fármaco constituye depósitos o reservorios posibles de él; si la sustancia acumulada en el depósito esta en equilibrio con la presente en el plasma y se libera conforme disminuye su concentración plasmática, este último parámetro y el sitio de acción se conservan y los efectos farmacológicos se prolongan. No obstante, si el depósito tiene gran capacidad y se llena con rapidez, también se modifica la distribución del medicamento, al grado de que se necesitan cantidades mayores de él en la etapa inicial para lograr una concentración terapéuticamente eficaz en el órgano que se pretende tratar⁶.

Depósitos celulares: muchos medicamentos se acumulan en células musculares y de otro tipo, en concentraciones mayores que en los líquidos extracelulares. Si en el interior de la célula la concentración es grande y la unión reversible, el tejido en cuestión puede representar un depósito importante de ese medicamento en particular, siempre que constituya una parte importante de la masa corporal. Por ejemplo, durante la administración duradera del antipalúdico quinacrina, la concentración de ese fármaco en el hígado puede ser miles de veces mayor que la observada en el plasma. La acumulación en las células puede deberse a transporte activo o, con mayor frecuencia, a la unión. La unión de los fármacos a los tejidos por lo común se hace a proteínas, fosfolípidos o nucleoproteínas y suele ser reversible^{3,6}.

La grasa como depósito: los medicamentos con elevada liposolubilidad y baja solubilidad en agua, se pueden acumular en altas concentraciones en el tejido adiposo del cuerpo⁷. En personas obesas puede llegar a 50% el contenido de lípidos en el cuerpo, en personas delgadas 20% e incluso en inanición sigue siendo un 10% del peso corporal; por tanto, la grasa constituye un depósito importante de productos que le son solubles. Por ejemplo el tiopental barbitúrico con alto coeficiente de partición lípido/agua, inyectado por vía intravenosa, produce anestesia general en 1 o 2 minutos pero al cabo de 8 minutos comienza a acumularse en el tejido adiposo, y a los 60 minutos existe un 70% de la dosis en dicho tejido donde se encuentra aun 3 horas después de la administración. Esta acumulación provoca un descenso en la concentración sanguínea que hace que se retire del sistema nervioso en pocos minutos y la persona se despierte^{3,6}.

El hueso: las tetraciclinas (como otros agentes quelantes de iones metálicos divalentes) y los metales pesados se acumulan en el hueso por absorción de la superficie cristalina de dicho tejido e incorporación final a la trama cristalina. El hueso puede convertirse en un depósito de liberación lenta de agentes tóxicos, como el plomo o el radio, a la sangre, tales efectos pueden persistir mucho después de que cesó la exposición o contacto. La destrucción local de la médula roja también puede disminuir el aporte de sangre y prolongar el efecto de depósito, porque el agente tóxico queda separado e independiente de la circulación, lo cual puede agravar más el daño local directo al hueso. De este modo, se establece un círculo vicioso en el que, cuanto mayor sea la exposición al agente tóxico, tanto más lenta será su eliminación⁶.

Depósitos transcélulares: los fármacos también cruzan las células epiteliales y se acumulan en los líquidos transcélulares; el principal depósito de este tipo son las vías gastrointestinales. Las bases débiles se concentran de manera pasiva en el estómago, desde la sangre, por la enorme diferencia de pH entre los dos líquidos, y algunos medicamentos se secretan de manera activa en la bilis, en la forma de complejos conjugados que se hidrolizan en el intestino. En dichos casos, y si el fármaco se absorbe con lentitud después de ingerido, las vías gastrointestinales le servirán de depósito.

Depósito en los lugares de absorción: cuando un fármaco es poco soluble en el líquido intersticial, se absorbe muy lentamente, a medida que se va solubilizando en dicho medio, es el caso de dicumarol anticoagulante de acción lenta y prolongada.

Lo mismo sucede con los fármacos insolubles inyectados por vía subcutánea e intramuscular, donde forman un depósito, el cual se absorbe lentamente por ejemplo la insulina, zinc y protamina³.

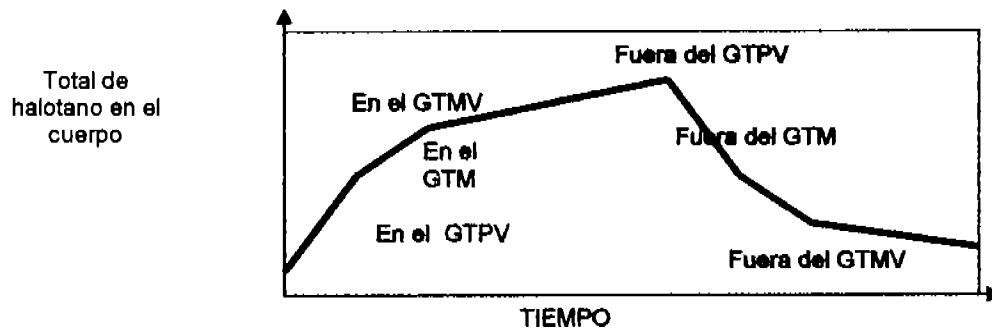
Depósito en los sitios de metabolismo o excreción: el medicamento y sus metabolitos más hidrosolubles se acumulan en los sitios de metabolismo y excreción: en el hígado si ese es el sitio de la biotransformación; en el contenido intestinal si la excreción es por la bilis; o en el riñón si los metabolitos son concentrados en la orina de los túbulos⁷.

2.7 REDISTRIBUCIÓN

Este termino se refiere a la remoción de un fármaco del tejido al cual se había distribuido primariamente (mas irrigado), para pasar a otros de menor irrigación pero mayor afinidad.⁶⁴ Algunos fármacos sobre todo aquellos muy liposolubles y que atraviesan con facilidad las membranas por difusión pasiva, sufren el proceso de redistribución.⁶⁵

Hasta aquí se ha tratado la distribución de los fármacos como si existieran condiciones de equilibrio o un estado estacionario una vez que estas han sido absorbidas y distribuidas, sin embargo, dado que la mayoría de los fármacos se administran en intervalos y el contenido del fármaco en el organismo aumenta y disminuye con la absorción y la biotransformación —excreción, no existe un verdadero equilibrio entre los compartimentos del cuerpo ni tampoco un estado estacionario.⁵ Si el fármaco se inyecta con rapidez, la dosis total se distribuye en un pequeño volumen hematíco. Al llegar la sangre a los pulmones y el resto del cuerpo, el fármaco se mezcla con la mayor concentración hemática que hay en los capilares y se distribuye por difusión hacia el espacio extracelular (y al interior de las células si puede cruzar su membrana). Después de unos 15 minutos, la distribución del fármaco será mas uniforme en todo el líquido extracelular, excepto porque la sustancia no alcanzará el nivel promedio en tejidos con poca irrigación sanguínea.^{3,11,66}

Distintos tejidos del cuerpo tienen diferentes velocidades de perfusión. Por tanto, los fármacos alcanzan pronto el equilibrio en algunos tejidos y con más lentitud en otros. Se demuestran los efectos sobre diversos tejidos mediante inhalación de halotano (un anestésico general) a concentración constante y medición del tiempo necesario para captar todo el cuerpo la dosis aplicada. La captación total se realiza en tres fases: la de absorción rápida, que refleja este proceso en los tejidos más vascularizados (encéfalo, corazón, hígado) la de velocidades intermedias, que corresponden a la captación de anestésico en los tejidos musculares, y la mas lenta relacionada con el proceso en tejidos menos vascularizados (grasa, piel, hueso, ligamentos, dientes, pelo). Al interrumpirse la exposición al fármaco también varía la velocidad a que se disminuye el nivel de halotano en cada uno de estos tres grupos de tejidos.¹¹



Gráfica1: captación y distribución de un fármaco (halotano) en diversos grupos titulares dependiendo de las velocidades de irrigación sanguínea. GTMV = grupo de tejidos más vascularizados; GTM = grupo de tejidos musculares; GTPV = grupo de tejidos menos vascularizados.¹¹

En casi todos los casos el objetivo de la farmacoterapia es un órgano o tejido del grupo más vascularizado y la velocidad de inicio de la acción farmacológica en el sitio blanco puede ser muy rápida. Sin embargo, es importante tener presente que la circulación en la sangre puede diferir en diversas partes del mismo órgano. Por ejemplo, el flujo sanguíneo de la sustancia gris del encéfalo es casi cuatro veces mayor que la de la sustancia blanca, por lo cual los medicamentos que tienen capacidad de cruzar la barrera hematoencefalica llegan a la corteza y a los núcleos encefálicos mucho más rápido que el resto del encéfalo.^{3,11}

El músculo se satura de fármacos con mayor lentitud que los tejidos y órganos más vascularizados y debido a las concentraciones relativas, la circulación puede transportar los fármacos que inicialmente llegaron a estos últimos, al extraer las sustancias y desplazándolas hasta reubicarlas en los tejidos musculares y grasos. En el siguiente gráfico se muestra esta **redistribución** en forma general.^{11,85}

GTMV = grupo de tejidos más vascularizados;
 GTM = grupo de tejidos musculares;
 GTPV = grupo de tejidos menos vascularizados.

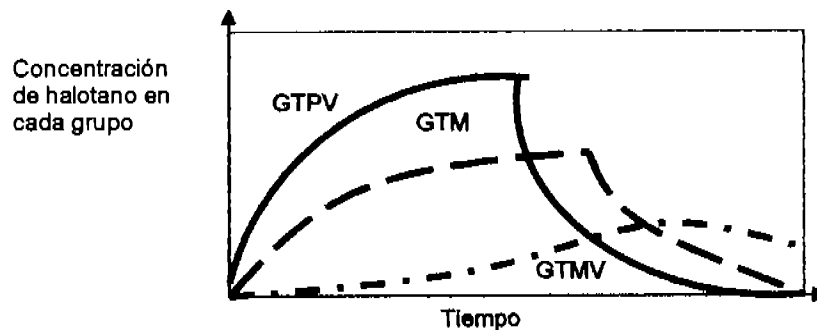


Gráfico 2: concentración de halotano en diversos grupos de tejidos durante su distribución¹¹.

2.8 EFECTO DEL PRIMER PASO

Cuando se administra un fármaco por vía parenteral, inhalatoria, transdérmica o sublingual, éste tiene la oportunidad de actuar primero y luego, a su paso por el hígado, ser inactivado. Pero si se administra por vía oral, es recogido por los vasos mesentéricos y luego la circulación portal lo conduce al hígado, donde es biotransformado sin haber actuado. A este último fenómeno se le llama *efecto del primer paso* o eliminación presistémica. También se puede aceptar este término para las reacciones de hidrólisis que ocurren en el sitio de aplicación, como en el caso de la lidocaína cuando es dada por vía IV debido a que sufre una hidrólisis por las esterases plasmáticas lo que inactiva el fármaco sin necesidad de que pase por el hígado lo mismo ocurre con algunos fármacos dados por vía oral en forma de estearatos, lactobionato, succinato, etc, cuya hidrólisis ocurre en el tracto gastrointestinal.⁶⁶

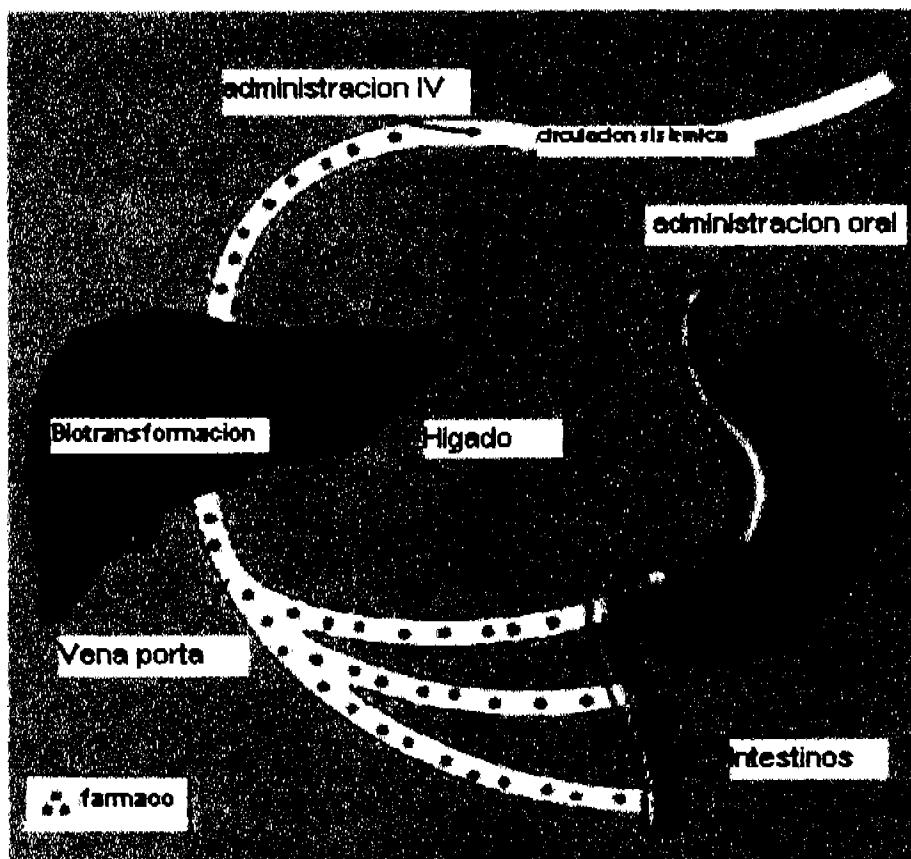


Figura 33: Los fármacos que se absorben en el intestino pueden ser biotransformados por enzimas en la pared intestinal y en el hígado antes de llegar a la circulación general. Muchos fármacos son convertidos a metabolitos inactivos durante el fenómeno del primer paso, disminuyendo la biodisponibilidad.¹⁶

2.9 FACTORES QUE AFECTAN LA DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS.

En un adulto joven y sano, bajo condiciones normales, la cantidad de fármaco que se acumula en cada órgano depende del número de sitios de fijación, de la afinidad de estos sitios por el fármaco, de las características de perfusión de los tejidos y de la fijación del fármaco a las proteínas del plasma. Ciertas condiciones fisiológicas o patológicas (por ejemplo las alteraciones anatomofuncionales alteran el patrón normal de distribución, como sucede con la distribución ósea en presencia de artrosis y osteomielitis, o como ocurre en la enfermedad renal), pueden producir cambios en la perfusión sanguínea y en las características de fijación del fármaco a los tejidos o a las proteínas plasmáticas.⁶⁷

En el neonato, el contenido de agua corporal es muy alto, fluctúa entre un 75% para un recién nacido a término y 90% para un prematuro. Este porcentaje disminuye paulatinamente en el transcurso del primer año de vida y alcanza valores similares a los del adulto en la adolescencia. Lo anterior se traduce en el aumento del volumen de distribución de algunos fármacos como el fenobarbital, la fentolína, teofilina y aminoglucósidos a los cuales es necesario aumentar la dosis de carga. En lo relacionado con la grasa corporal, el prematuro contiene entre 1-3% del peso corporal total, mientras que en el recién nacido a término, este porcentaje se eleva a 16% y llega a 23% en el primer año de vida. El contenido de grasa tiende a aumentar entre los cinco y diez años de edad, para luego disminuir en los hombres hasta los 17 años; en las mujeres en cambio, aumenta durante la pubertad. Las variaciones observadas afectan la distribución de los fármacos liposolubles. La concentración total de proteínas disminuida, una albúmina fetal presente (con menor afinidad por los fármacos), pH sanguíneo disminuido y la presencia de sustancias endógenas libres (bilirrubina y ácidos grasos) que compiten con los sitios de unión de los fármacos hacen que la fracción libre aumente y por ende la respuesta farmacológica.⁶⁸

En el geriátrico el agua corporal se reduce entre un 10 - 20% con la edad, la masa magra en relación con el peso corporal también disminuye. Se podría suponer que aquellos medicamentos que se distribuyen ampliamente en el agua corporal total y la masa magra presenten concentraciones plasmáticas más elevadas en ancianos, principalmente si el cálculo de la dosis está basado en el peso corporal o en el área superficial. A pesar de que las proteínas plasmáticas se encuentran levemente disminuidas, esto no parece ser un factor fisiológico clínicamente importante.^{67,68}

La liposolubilidad y el peso molecular de un fármaco son constantes que no se afectan por cambios fisiológicos o patológicos. Sin embargo el grado de ionización y la polaridad se pueden modificar por cambios en el pH sanguíneo o tisular. Un descenso en el pH plasmático, o acidosis, acarreará una disminución en la razón del fármaco ionizado sobre el no ionizado en el que son ácidos débiles. Desplazando el equilibrio hacia la forma no ionizada. El aumento de la forma no ionizada producirá un incremento del volumen de distribución del fármaco ya que este puede ahora atravesar barreras lipídicas²².

3.0 BIOTRANSFORMACIÓN.

DEFINICIÓN

El proceso de conversión o cambio químico del medicamento dentro de un organismo vivo, se denomina *biotransformación*^{5,11}. La mayoría de los fármacos están sujetos a la acción de enzimas en el organismo y son convertidos en derivados metabólicos. El proceso de biotransformación, por lo general, reduce o anula la actividad del medicamento y acelera su excreción. El proceso de biotransformación de los medicamentos a menudo se denomina *destoxificación*⁷.

3.1 SITIOS PRINCIPALES DE BIOTRANSFORMACIÓN

Casi todos los tejidos tienen cierta capacidad para llevar a cabo reacciones de biotransformación de fármacos, aunque el principal órgano para este proceso es el hígado¹¹, los sistemas hepáticos de enzimas microsomales son responsables de la biotransformación de la mayoría de los fármacos. Otros tejidos como plasma, riñón, músculo esquelético, pulmón y aparato digestivo, también contribuyen a la biotransformación de fármacos⁶, ya que pueden ser sitios importantes de ataque enzimático para algunos fármacos.

Retículo endoplásmico y sistema microsomal: Muchas de las biotransformaciones que se producen en el hígado ocurren en el retículo endoplásmico. Éste es un sistema tubular que se dispone en el interior de la célula pero también parece comunicarse con el espacio intersticial y su membrana se continúa con la membrana celular. Parte del retículo está revestido por partículas de ribonucleoproteínas denominadas ribosomas, que participan en la síntesis de proteínas; este es el retículo endoplásmico rugoso. El retículo endoplásmico liso carece de este aspecto granuloso.

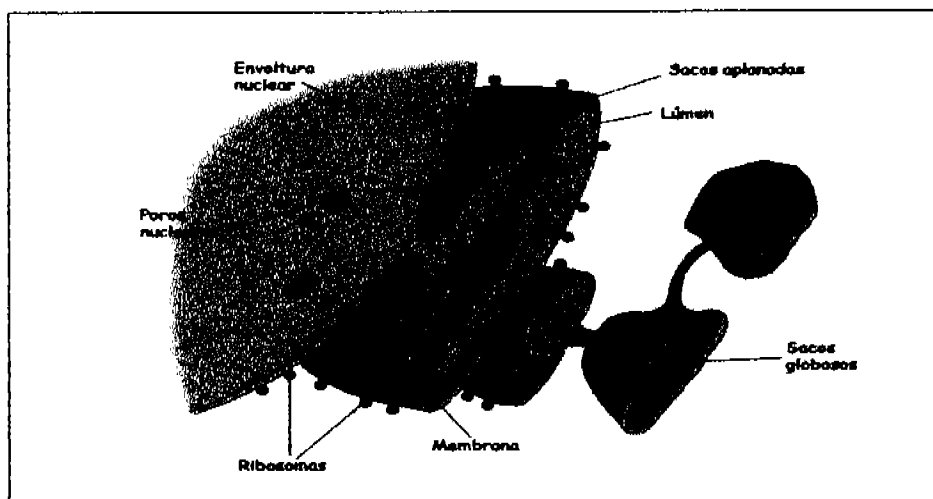


Figura 34 El retículo endoplásmico está revestido por numerosas enzimas que biotransforman muchos fármacos y algunas sustancias endógenas. Por otra parte en el intestino predominan las condiciones de anaerobiosis y las reducciones e hidrólisis son las reacciones metabólicas más importantes.

3.2 CITOCROMO P450

El término citocromo P450 se refiere a una familia de hemoproteínas presentes en todas las células de los mamíferos (excepto las células de la sangre y de los músculos esqueléticos) están localizadas en las membranas del retículo endoplásmico de los hepatocitos, constan de una parte proteica (apoproteína) y un grupo hemo prostético, catalizan la oxidación de una amplia variedad de sustancias químicas. El sistema citocromo P450 tiene una gran importancia porque está implicado en la activación o desactivación de muchos fármacos, participa en la transformación de productos químicos en moléculas muy reactivas capaces de causar graves lesiones a los tejidos o de provocar mutaciones y participa en el metabolismo de los esteroides y de los ácidos grasos. El objetivo perseguido por este sistema es el oxidar las sustancias a productos más solubles que puedan ser fácilmente eliminados.^{68,21}

Su nombre se debe a que su forma reducida (ferrosa) fija monóxido de carbono y crea un complejo que tiene un aspecto único de absorción, que alcanza su máximo a 450 nm^{11,68}.

ESTRUCTURA DEL CITOCROMO P450

El citocromo P450 posee sitios para atrapar dos moléculas:

- Un oxígeno (O₂) en el sitio hemo.
- El sustrato al que modifica que se une sobre el grupo hemo.

Además esta formado por:

- Alfa hélices (formas espirales).
- Hojas Beta (estructuras planas).
- Segmentos no tan organizados en forma de hilos.

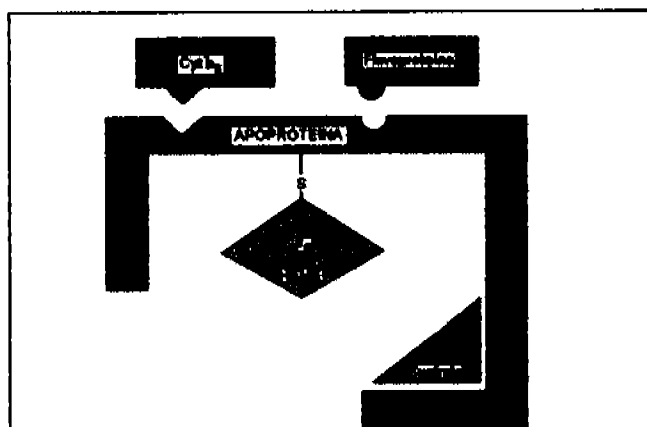


Figura 35: complejo P450

Las enzimas del citocromo P450 están agrupadas en 14 familias de genes con secuencias idénticas y 17 subfamilias. Para fines prácticos se denominan por un símbolo raíz (CYP), seguido de un numeral árabe para la familia, una letra para la subfamilia y otro número árabe para el gen específico.³¹

A grandes rasgos las familias 1, 2, 3 del citocromo P450 codifican las enzimas que intervienen en la mayor parte de las biotransformaciones medicamentosas⁶. CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 son los más importantes en el metabolismo humano²¹. CYP3A4 interviene en la biotransformación de casi todos los fármacos y se expresa en niveles notables fuera del hígado⁶.

MECANISMO DE ACCIÓN DEL CITOCROMO P450.

. La ecuación general balanceada de la reacción típica de la monooxigenasa es como sigue:



Donde RH representa un sustrato de fármaco oxidable y ROH es el producto hidroxilado de la reacción. A continuación se muestra un esquema simplificado del ciclo de oxidación catalizada por citocromo P450. Los números corresponden a los principales pasos del ciclo. Que se describen a continuación:

1.- El fármaco (RH) se fija al citocromo P450, con el que forma un complejo binario. Al principio, la hemoproteína se halla en su forma oxidada o férrica (Fe^3), pero su unión al sustrato origina cambios específicos en su espectro de absorción. A partir de las características que tenga dicha modificación, en varias clasificaciones se distingue a los medicamentos en sustratos de "tipo I" y de "tipo II". Los primeros se fijan a una bolsa de sustrato lipófilo del citocromo P450 y generalmente desplazan la distribución de electrones de la hemoproteína de manera que facilite transferencia electrónica entre esta y la reductasa. Por el contrario, los sustratos de tipo II se unen directamente al hierro de la fracción hem del citocromo P450 lo que origina una interacción que tiende a retardar subsecuente reducción de esta hemoproteína.

2.- El cofactor NADPH reductor cede un electrón a la flavoproteína NADPH-citocromo P450 reductasa que a su vez, reduce el citocromo P450 fijo sustrato a su forma ferrosa (Fe^{2+}). La reductasa utilizo dinucleótido de adenina- flavina (DAF) y mononucleótido de flavina (MNF) como radicales de transporte de electrones.

3.- El oxígeno molecular se fija al hierro ferroso de complejo sustrato-citocromo P450, con lo que se genera un producto ternario.

4.- Se cree que ocurre un reordenamiento electrónico, aunque no se ha logrado establecer las características precisas de los estados de oxidación del oxígeno y el hierro en estos productos intermedios.

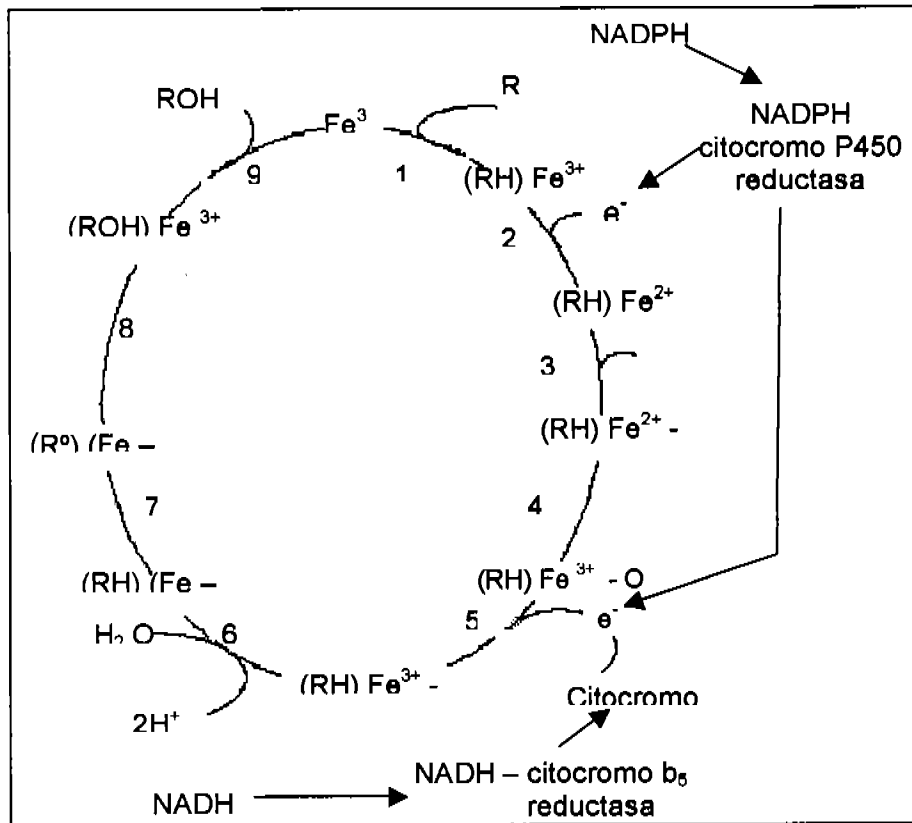


Figura 36: Ciclo catalítico de una reacción de hidroxilación mediada por citocromo P450. Fe representa al hierro de la fracción hem, RH al sustrato y ROH al producto hidroxilado.

5.- Se realiza una segunda transferencia de electrones. Hay cuando menos dos fuentes posibles de el equivalente de reducción. La flavoproteína NADPH citocromo P450 reductasa puede transferir un electrón del NADPH, como en la etapa II. La otra posibilidad es que el cofactor NADH ceda una de estas partículas, la cual es transportada por la flavoproteína NADH-citocromo b_5 reductasa y la hemoproteína citocromo b_5 hasta el citocromo P450. este segundo electrón es necesario para activar el oxígeno fijado.

6.- En un paso que no se ha logrado explicar bien el enlace oxígeno-oxígeno se divide con la captación de dos protones; como resultado, hay liberación de agua y se genera "oxígeno activado" por la posible producción de la especie hierro-oxígeno $(Fe-O)^{3+}$

7.- Se supone que el sustrato pierde hidrogeno, por formación transitoria de iones hidroxilo y un radical del sustrato de carbono.

8.- El hidroxilo y los radicales de carbono se combinan para producir ROH.

9.- La disociación del ROH constituye el citocromo P450 en su estado ferrico inicial¹¹.

- El NADPH colabora en el mecanismo de reacción del Citocromo P450.⁴⁶ una flavoproteína llamada NADPH- citocromo P450 reductasa, transfiere a la hemoproteína equivalentes reductores del factor NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, reducido). Este sistema enzimático requiere la reducción del oxígeno molecular y del factor mencionado: además, actúa de manera característica como monooxigenasa, pues incorpora uno de los átomos de la molécula de oxígeno al sustrato del fármaco, mientras que el otro se combina para formar agua.^{5, 37}

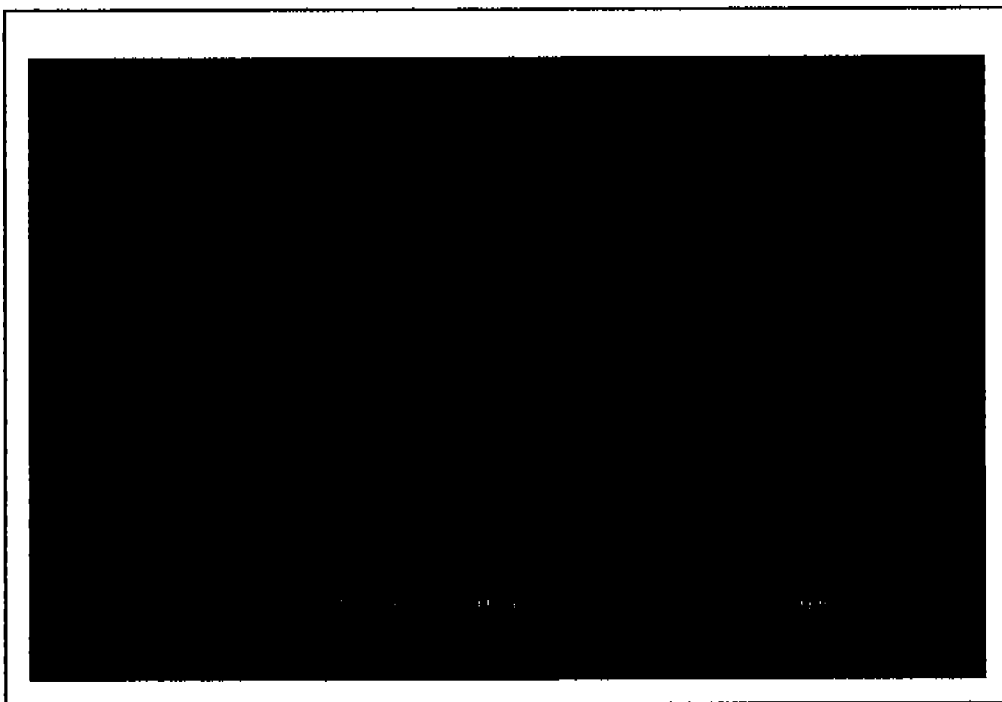
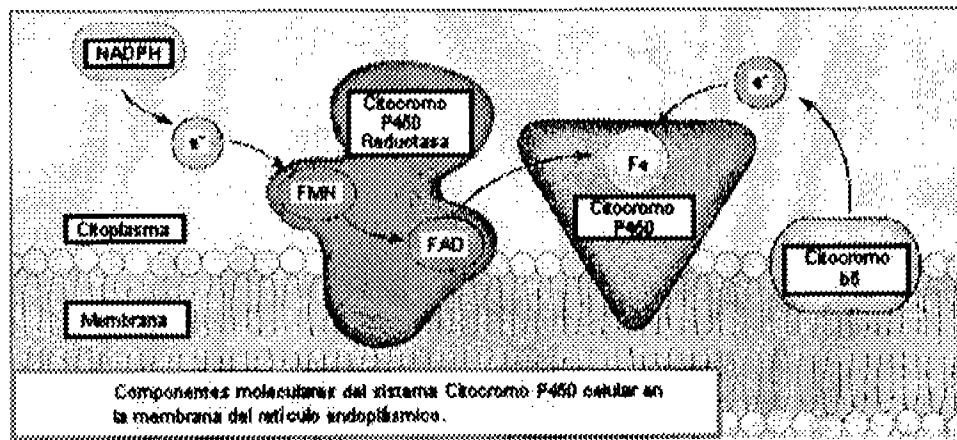


Figura 37: El fármaco reacciona con el citocromo donde la enzima P450 reductasa reduce al complejo aceptando un electrón de NADH, una molécula de oxígeno reacciona con el complejo para liberar agua y el fármaco activado, regenerando así el citocromo.

Los electrones involucrados en estos mecanismos de acción, tienen su posible origen de la siguiente forma:

- Observamos el citocromo P450 en la membrana del RE
- Los electrones involucrados de la oxidación de los sustratos por parte del citocromo P450 pueden provenir del NADPH desde el citoplasma o del citocromo b5 que se encuentra en la membrana²¹.



La figura 38: Muestra algunos de los posibles orígenes de electrones involucrados en el proceso recién explicado. Se observa al citocromo P450 en la membrana del retículo endoplásmico (un organelo celular de la mayoría de las células animales). Los electrones involucrados en la oxidación de los sustratos en manos del citocromo P450 pueden provenir de o el NADPH (Fosfato dinucleótido nicotinamida-adenina) desde el citoplasma o el citocromo b5 que se encuentra en la membrana.

El ciclo catalítico del citocromo P450 no es de eficiencia perfecta, pues se desacopla en presencia de sustitutos de fármacos particulares que son difíciles de biotransformar, como el etanol; es decir, los bloequivalentes de reducción se apartan de la formación de productos y en consecuencia, es posible que haya liberación de especies de oxígeno reactivo potencialmente tóxicos (aniones superóxido, peróxido de hidrógeno).⁴⁰

El fosfolípido de la membrana del retículo endoplásmico es un componente fundamental para la acción de monooxigenasa; no se sabe a ciencia cierta cual es su función precisa, pero se ha sugerido que es necesario para fijar sustrato, realizar la transferencia de electrones o facilitar la interacción entre el citocromo P450 y su reductasa. Hay de cinco a 20 moléculas de esta hemoproteína por una de dicha enzima en los microsomas del hígado y, por consiguiente, se cree que el proceso en el que se reduce la fracción hem (por ejemplo por acción de reductasa) es el paso que limita la velocidad en las reacciones de oxidación del fármaco.

Los citocromos P450 son los agentes catalíticos biológicos más versátiles conocidos hasta la fecha, con capacidad para influir en más de 60 tipos distintos de reacciones de, literalmente, cientos de miles de sustancias. El producto inicial en la mayoría de las reacciones catalizadas por citocromo P450 es el derivado hidroxilado correspondiente, mas también se forma una amplia gama de productos a partir de muchos sustratos del fármaco. Con frecuencia el primer derivado hidroxilado es inestable y pronto se descompone en los productos terminales identificados.

Las enzimas del citocromo P450 están estrechamente relacionadas con la reductasa de NADPH-citocromo P450, a una razón aproximada de 10 moléculas de citocromo P450 por una de reductasa.⁶

- Este sistema también contiene lípidos, es más abundante en las membranas del RE es fosfatidilcolina.
- Pertenece a las especies de citocromo P450 pero muestra un máximo de absorción a 448 nm, por lo cual se denomina citocromo P448, es específico para el metabolismo de hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH).
- Especies individuales de CYP450 existen en formas polimórficas lo que explica las variaciones en la respuesta a medicamentos entre los pacientes²¹.

4.2 DIFERENTES TIPOS DE BIOTRANSFORMACIÓN.

Por lo común se clasifican en dos grupos: los de la fase I y las de fase II. El primer grupo (no conjuntivas⁶ o no sintéticas³) abarca oxidación, reducción, e hidrólisis, con las cuales la actividad de los medicamentos puede aumentar o disminuir o permanecer sin cambio. Comúnmente, las reacciones de esta fase introducen o exponen un radical (hidroxilo, amina, sulfhidrilo, etc.) que eleva la polaridad del fármaco. En la fase II hay síntesis o conjugación en las que una sustancia endógena (por ejemplo ácido glucoronico, glutatión) se combina con el grupo funcional expuesto en las reacciones de la fase I, con lo que se produce un fármaco conjugado con elevada polaridad. Casi todos los cambios químicos de la fase II originan una disminución en la actividad farmacológica del medicamento; con muchas de estas modificaciones se cumple la secuencia reactiva de fase I seguida por la de fase II pero hay numerosas excepciones. Ciertos productos de biotransformación en la primera fase tienen polaridad suficiente para que se pueda eliminar directamente, sin la necesidad de una reacción de fase II. Algunos fármacos en su forma original tienen un radical que puede conjugarse de manera directa por medio de un cambio químico de la segunda fase, sin que se requiera uno de la primera. Además, las reacciones de fase II a veces precede a las de fase I. Por último, algunos fármacos son eliminados sin que hayan cambiado y no habrá necesidad de modificación alguna.

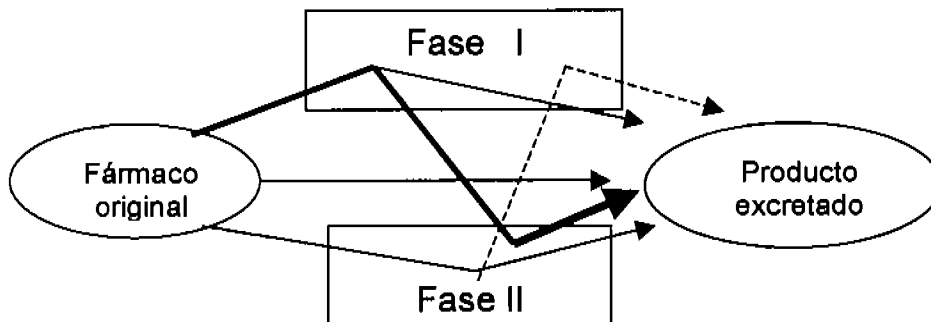


Figura 39: Resumen de posibles relaciones secuenciales entre reacciones de las fases I y II de la biotransformación de fármacos.

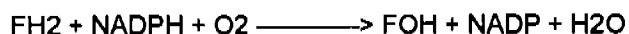
3.4 DIFERENTES REACCIONES BIOTRANSFORMANTES.

REACCIONES DE FASE I

Esta es la primera etapa de transformación. En esta fase están presentes a su vez los procesos de: oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación⁵.

A) OXIDACIÓN

Desde el punto de vista cuantitativo este es el más importante de las reacciones de biotransformación de sustancias¹¹. Gran número de fármacos son metabolizados por oxidación que consiste fundamentalmente en adición de oxígeno y a veces pérdida de hidrógeno, los productos resultantes son activos o inactivos y el proceso de oxidación es complejo³.



(Fármaco) (Metabolito)

Ejemplo de fármacos que se activan: diazepam.

Diazepam → N desmetildiazepam → Oxazepam

Los dos metabolitos son activos y solo cuando oxazepam se conjuga con el ácido glucurónico se produce la inactivación del diazepam.

Puede ocurrir que el fármaco venga en la forma inactiva y después de un proceso de oxidación se forme un metabolito activo, ej: L-dopa.

Levodopa → Dopamina.

También existe la posibilidad que después de la oxidación se forme un metabolito de distinta actividad al inicial, ej: Meperidina (analgésico central).

Meperidina → Normeperidina

Puede ocurrir que en el proceso de oxidación se formen metabolitos tóxicos como los epóxidos. Ejemplo de esto es el Paracetamol que en altas dosis producen epóxidos que llevan a una necrosis hepática.

O bien una desactivación como: Por ejemplo clorpromacina, poderoso fármaco antipsicótico, se oxida a nivel de su átomo de azufre S-oxidación, perdiendo dicha acción.

Este sistema es poco específico, una de las condiciones para que el fármaco pueda ser oxidado es que sea liposoluble, así pasa libremente la membrana del REL. Otra característica es que cuando se administran determinados fármacos (uso en forma crónica) que tienen gran afinidad por el REL, se produce una inducción del sistema, existe una proliferación del REL; hay un aumento de la cantidad de citocromo P450 y del citocromo P450 reductasa. Ejemplo típico de esto es el fenobarbital. El uso crónico de este fármaco por unos 10 a 15 días ya es capaz de inducir el sistema microsomal. Esto va a llevar a que el fenobarbital se metabolice rápidamente.

Otra característica es que durante el proceso hay traspaso de electrones, van quedando radicales libres y si se usan algunos fármacos en altas dosis especialmente si son estos policíclicos, pueden formar metabolitos tóxicos como los epóxidos, que producen necrosis del tejido, ej: dosis altas de paracetamol.

Es inespecífico ya que puede oxidar fármacos de distinta estructura química como alifáticos, aromáticos, sustancias endógenas como esteroides, prostaglandinas y ácidos grasos. Esto se debe a que en el humano existen unas 12 familias de citocromo P450, dentro de estas hay algunas que tienen mayor importancia en la oxidación de fármacos como son el citocromo P3A, P2D6 y P2C. Algunos fármacos sólo utilizan un citocromo, y hay otros que utilizan dos o más.

Ejemplos de oxidaciones:

- **hidroxilaciones alifáticas:** (Barbitúricos, Digoxina).
- **desulfuraciones:** (Tiopental).
- **HIDROXOLACIÓN:** en este caso, el oxígeno añadido se une a un átomo de hidrógeno para formar un grupo hidroxilo este proceso, que afecta a distintos compuestos aromáticos y algunos radicales alquilo, conduce generalmente a la inactivación del compuesto. Por ejemplo los barbitúricos, como el fenobarbital, que pierde su acción depresora central cuando se oxida en el organismo para dar parahidroxifenobarbital hidroxilación aromática.
- **desalquilación:** es la pérdida de grupos alquilo por oxidación de los mismos a dióxido de carbono y agua este proceso afecta a los ésteres y aminas aromáticas y a diversos alcaloides y muchas veces conduce a una activación farmacológica. Por ejemplo, la fenacetina se transforma en paracetamol – O-desalquilación, que es un potente analgésico y antipirético.
- **desaminación oxidativa:** como su nombre lo indica se trata de una pérdida del grupo amino acompañada del añadido de oxígeno al resto metabólico formado. Dicho proceso que generalmente lleva a la inactivación, se produce en las aminas aromáticas. Así, la anfetamina, fármaco estimulante central y simpáticomimético, pierde sus acciones por el citado proceso, con formación de fenilpropanona³.

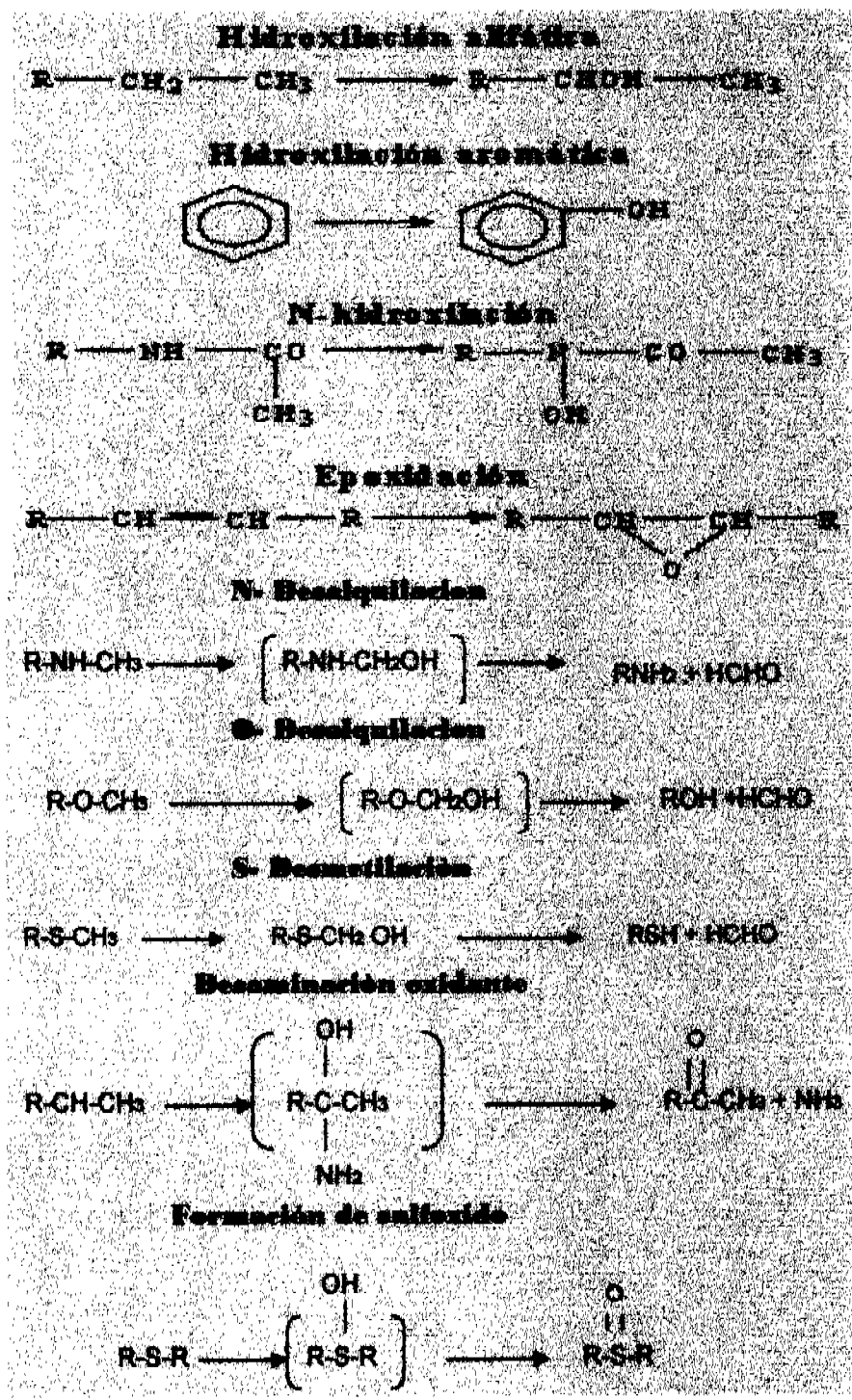


Figura 40: muestra de las diversas reacciones de oxidación catalizadas por citocromo P450.¹¹

B) REDUCCIÓN:

- Varios fármacos son biotransformados por vías reductoras¹¹. Consiste en la pérdida de oxígeno o adición de hidrógeno, es menos común que el proceso de oxidación e interviene en los casos de aldehídos, cetonas, compuestos azólicos y ésteres del ácido nítrico (nitratos orgánicos). Dicho proceso conduce generalmente a la activación de un compuesto que puede ser un pro fármaco. Los procesos de reducción tienen lugar por intervención de enzimas denominadas reductasas como las azo y nitroreductasas, que son flavoproteínas que requieren generalmente de flavinadenin nucleotido³. Las enzimas microsómicas y citosólicas aceleran la reducción del grupo azo (RN=NR' por ejemplo prontosil), y radicales nitro (RNO₂ por ejemplo haloperidol)^{6,3}.

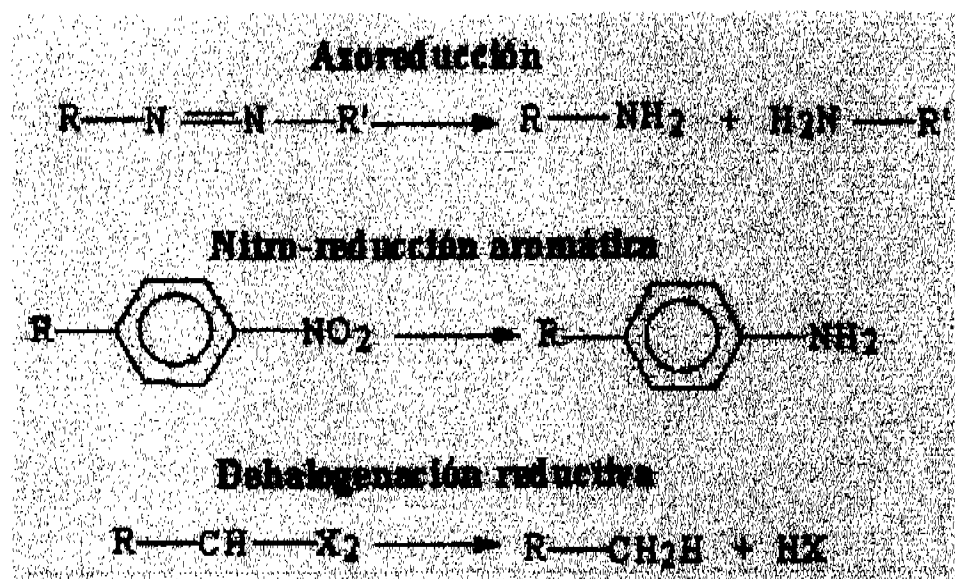


Figura 41.-Reacciones de Reducción Catalizada por Citocromo P-450

Resulta de interés que las enzimas citocromo P450 y NADPH - citocromo P450 reductasa no solo catalizan reacciones de oxidación, sino también de reducción; ejemplos de lo anterior son la biotransformación del halotano y la dextrorubicina; esta y muchos otros agentes antineoplásicos contienen una fracción de quinona que puede reducirse al captar un electrón por acción catalítica de la NADPH - citocromo P450 reductasa, con lo que se formara un radical libre de semiquinona, el cual puede transformarse de nuevo en quinona por oxidación, a la vez que genera un anión superóxido. La liberación de este último y de otras especies de oxígeno reactivo provoca estrés oxidante, peroxidación de lípidos y daño del ADN; tales efectos constituyen la causa principal de la propiedad antitumoral del fármaco. Los medicamentos que contienen quinona también pueden reducirse captando dos electrones mediante catálisis por las enzimas quinina reductasa o DT- diaforasa, con lo que se formará el derivado hidroquinona. Este proceso generalmente representa una vía de detoxificación.

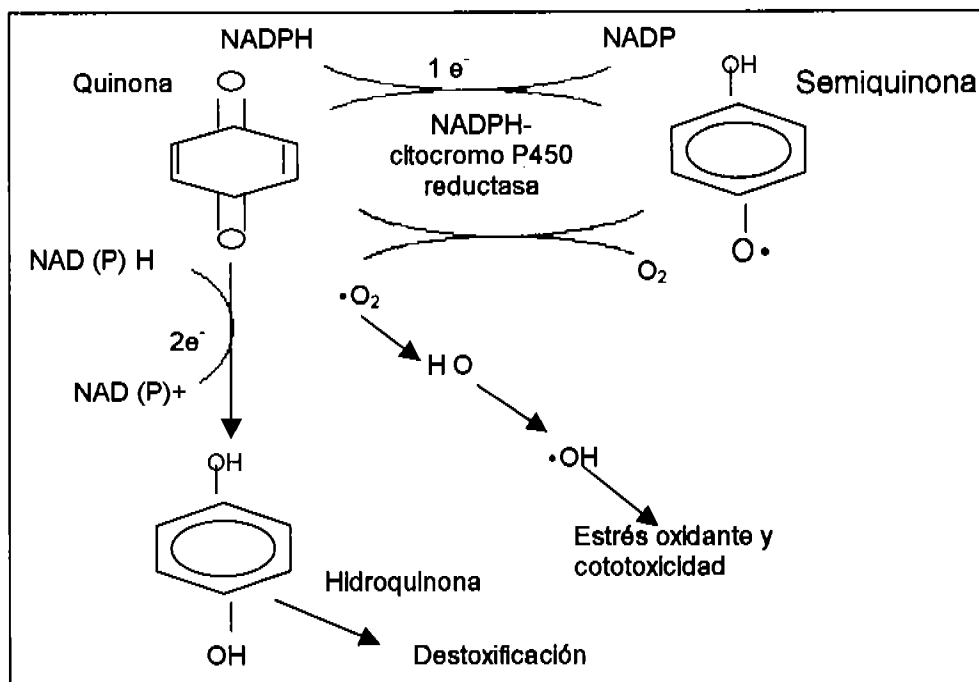


Figura 42: Vías de biotransformación de fármacos que contienen quinona (ejemplo doxorubicina). La reducción con ganancia de un electrón inicia el proceso llamado ciclaje redox, que provoca estrés oxidante y citotoxicidad mientras que cuando hay ganancia de dos electrones es una vía de detoxificación que genera la formación del derivado hidroquinona. La doxorubicina también puede reducirse en una posición de cadena lateral (catalizada por carbonilreductasa) para producir doxorubicinol, su metabolito principal.

En la biotransformación anaerobia del anestésico halotano, se eliminan halógenos con reducción de este fármaco por la acción catalítica del citocromo P450; según se cree, esta vía ocasiona que dicha droga sea hepatotóxica. El mecanismo de reacción difiere del correspondiente a la vía de oxidación catalizada por citocromo P450 de la siguiente forma: en condiciones anaeróbicas no hay oxígeno y, en consecuencia, los electrones derivados de NADPH no son utilizados para activar dicho elemento, sino que contribuye directamente a la formación de radicales de halotano. A veces ese tipo de reducción resulta de particular importancia en los hepatocitos centrilobulares y en las células del centro de varios tumores sólidos con tensión de O_2 muy baja¹¹.

Las reacciones catalizadas por las oxidasas microsomiales de función mixta incluyen N – y O – desalquilación, hidroxilación de un anillo aromático y una cadena lateral, N – oxidación, hidroxilación, formación de sulfóxido, de afinación de aminas primarias y secundarias reemplazo de un átomo de azufre por otro de oxígeno⁶.

C) HIDRÓLISIS:

Los fármacos que contienen enlaces de éster (RCOOR' por ejemplo la procaína, succinilcolina) se hidrolizan por acción de diversas esterasas inespecíficas en hígado, plasma, tubo digestivo y otros tejidos^{11,6}; las amidas (RCONHR' por ejemplo pracaínamida, lidocaína) lo hace por acción de amidasas; la mayor parte del proceso de biotransformación se lleva a cabo en la víscera hepática. Finalmente, las peptidasas en plasma, eritrocitos y muchos tejidos más modifican biológicamente a los medicamentos polipeptídicos (por ejemplo insulina, hormona de crecimiento)¹¹. La mayor parte de estas reacciones llevan a la inactivación del fármaco³.

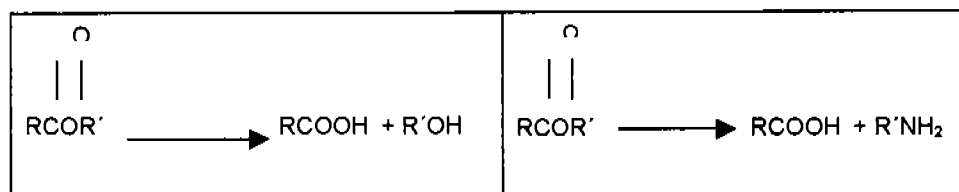
HIDRÓLISIS DE ESTERES Y AMINAS

Figura 43: hidrólisis de esteres y aminos

REACCIONES DE FASE II

Los medicamentos originales o sus metabolitos de fase I que contienen grupos químicos relacionados, con frecuencia experimentan reacciones de acoplamiento o conjugación con una sustancia endógena para formar conjugados del fármaco.

Tipos de conjugación	Reactivo endógeno	Transferasa (localización)	Tipos de sustratos	ejemplos
Glucoronidación	UDP, ácido glucoronico	UDP-glucuronosil Transferasa (microsomas)	Fenoles, alcoholes, ácidos carboxílicos, hidroxilaminas, sulfonamidas.	Nitrofenol, morfina, acetaminofen, diazepam, meprobamato, digitoxina.
acetilación	Acetil-CoA	N-acetiltransferasa	aminas	Sulfonamidas, acetilcolina, clonazepam, dapsona, meazolina.
Conjugados con glutatión	Glutatión	GSH-S-Transferasa (citocel, microsomas)	Epóxidos, óxidos de aereo, grupos nitro hidroxilaminas	Ácido etacrinico, bromobeneno.
Conjugación con glicina	glicina	Acil-CoA glicina Transferasa (mitocondrias)	Derivados acil-CoA de ácidos carboxílicos	Ácidos salicílico, benzolico, nicotínico, cinámico, cólico, desoxicólico.
Conjugación con sulfato	Fosfosulfato de fosfoadenosilo	Sulfotransferasa (citocel)	Fenoles, alcoholes, aminas aromáticas	Estrona, anilina, fenol, 3-hidroxiooumarina, acetaminofen, metildopa.
Metilación	S-Adenosilmetionina	Transferasas (citocel)	Catecolamina, fenoles, aminas	Dopamina, adrenalina, piridina, histamina, tiouracilo
Conjugaciones con agua	agua	Epóxido, hidrolasa (microsomas)	Óxido de aereo, oxiranos ole-disustituidos y monosustituidos	7- β -epóxido de benzopirano, 1,2-óxido de estrano, epóxido de carbamacepina.
		citocel	óxidos de alqueno epóxidos de ácido graso	Leucotrieno A ₄

Tabla 5: Resumen de las reacciones de fase II

En general los conjugados son moléculas polares que se excretan fácilmente y con frecuencia son inactivas. En la formación de conjugados participan intermediarios de alta energía y enzimas de transferencia específicas. Estas enzimas transferasas probablemente están ubicadas en microsomas o en el citosol y materiales endógenos activados de alta energía^{11,18}. Dichas enzimas catalizan el acoplamiento de una endógena activada (como el 5'-difosfato de uridina derivado del ácido glucurónico) con un fármaco (o compuesto endógeno), o de un fármaco activado (como el derivado S-CoA del ácido benzóico) con un sustrato endógeno. Como los sustitutos endógenos provienen de los alimentos, la nutrición desempeña una función importante en la regulación de las conjugaciones de los fármacos¹⁸.

Anteriormente se creía que la conjugación de los fármacos representaba fenómenos de desactivación terminal¹⁸ o de detoxificación¹¹ dando origen a sustancias inactivas ionizadas³. No obstante este concepto debe modificarse ya que hoy se conocen varios ejemplos de bioactivación por enzimas de fase II¹¹, por ejemplo (acilglucuronidación de antiinflamatorios no esteroideos, O-sulfatación del N-hidroxiacetilaminofluoreno y N-acetilación de la Isoniacida) pueden conducir a especies reactivas causantes de la hepatotoxicidad de estos fármacos¹⁸. A continuación se describirán las reacciones más importantes de esta fase.³⁹

GLUCORONIDACIÓN:

Una de las reacciones mas importantes de fase II es la conjugación de fármacos con ácido glucurónico, que es una sustancia endógena¹¹ producida por la oxidación de la glucosa para dar lugar a compuestos glucuronidos. La glucuronidación se realiza en muchos radicales funcionales. En la figura se ilustra el mecanismo de reacción por el que se forma un conjugado de glucurónido con ácido benzoico.

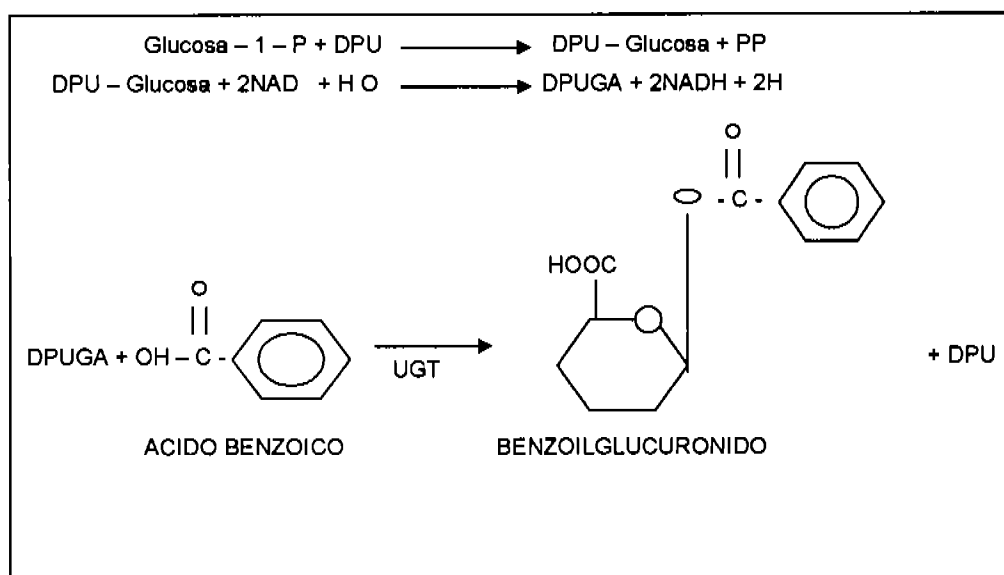


Figura 44. Secuencia de la reacción de conjugación de los ácidos glucurónico y benzoico. DPUGA representa el complejo difosfato de uridina-ácido glucurónico, UGT denota el complejo PU-glucuronosiltransferasa y PP significa pirofosfato.

El ácido glucurónico libre no se acopla con drogas; sin embargo, el complejo difosfato de uridina - ácido glucurónico (DPU-AG) sí lo hace; este último se forma a partir de glucosa - 1 - fosfato, en un proceso de dos pasos que se lleva a cabo en el citoplasma. Un medicamento de la superfamilia DPU - glucuronosiltransferasa cataliza la conjugación de su sustrato con el ácido glucurónico; en el producto así formado, el átomo C- 1 de dicho ácido tiene la configuración β . Los conjugados de glucurónido pueden ser excretados en la bilis o la orina y los microorganismos intestinales que tienen enzima β - glucuronidasa son capaces de hidrolizar el conjugado e iniciar el proceso de circulación enterohepática. Muchas sustancias endógenas, incluso la bilirrubina, ácidos biliares y esteroides, también están sujetas a la glucuronidación.

ACETILACION:

Las enzimas citosólicas conocidas como N-acetiltransferasas catalizan la transferencia de acetato desde la acetilcoenzima A hacia la amina aromática primaria, de modo que los radicales funcionales de hidracina formen acetamidas e hidracinas. Dicho proceso ocurre en el sistema reticuloendotelial³.

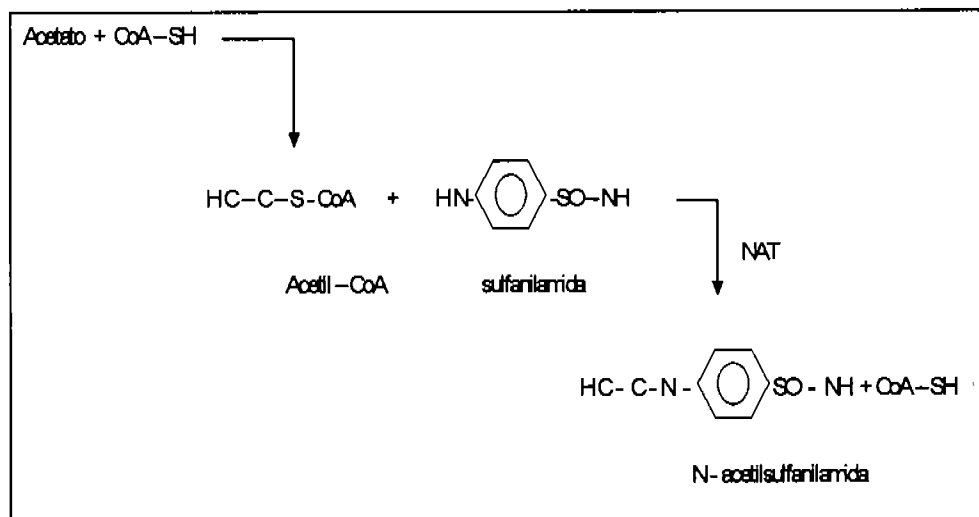


Figura 45: Acetilación de una amina exógena con un acetato endógeno, catalizada por N-acetiltransferasa (NAT). CoA-S es la abreviatura de coenzima A.

Los seres humanos tienen tres clases de gen de N-acetiltransferasa (NAT), pero solo dos funcionales (NAT1 y NAT2), los cuales son aminoácidos idénticos en 81%. Por lo regular se cree que la N-acetilación de aminas aromáticas procarcinógenas es una vía de detoxificación; sin embargo, esta claro que las acetiltransferasas también cumplen a veces una función importante en la bioactivación de aminas aromáticas potencialmente carcinógenas. Un ejemplo es la acetilación de la hidroxilamina producida por la N-oxidación del 2-aminofluoreno, catalizada por citocromo P450; el producto es un éster acetóxico inestable que tiene mayor carcinogenicidad¹¹.

Existen múltiples formas de DPU-glucuronosiltransferasa. Estas enzimas se localizan en el retículo endoplásmico y alcanzan sus concentraciones más altas en el hígado, pero también se encuentran en riñones, intestino delgado, pulmón, piel, glándulas suprarrenales y bazo. Se ha sugerido un sistema de nomenclatura para las DPU-glucuronosiltransferasa basado en la evolución divergente y en la semejanza de secuencias genéticas y se han establecido cuando menos 26 tipos de cADN distintos en cinco especies de mamíferos¹¹.

Los glucurónidos ésteres se producen en el caso de los alcoholes o fenoles y consisten en la unión de dos grupos hidroxilo o glucurónidos. Ejemplo, el fenol se combina con el ácido glucurónico para dar fenol-O-glucurónido que se excreta en orina.

Los glucurónidos ésteres, para el caso de los ácidos aromáticos, se producen por la unión entre el carboxilo del ácido aromático y un hidroxilo del ácido glucurónico. Por ejemplo, el ácido benzoico forma ácido benzoil-O- glucurónico o benzoil-O- glucuronido que así se excreta en la orina³.

CONJUGADO CON GLUTATIÓN:

Las glutatión S-transferasas catalizan la conjugación enzimática del tripéptido endógeno glutatión (glutamilcisteinilglicina, GSH) con xenobioticos. Cuando estos últimos tienen centro electrófilo adecuado (por ejemplo epóxidos, óxidos areno, radicales de nitrógeno, hidroxilaminas), el GSH puede someterlos a un ataque nucleófilo. En realidad, para que el glutatión se conjugue no es necesario que participen enzimas.⁴¹

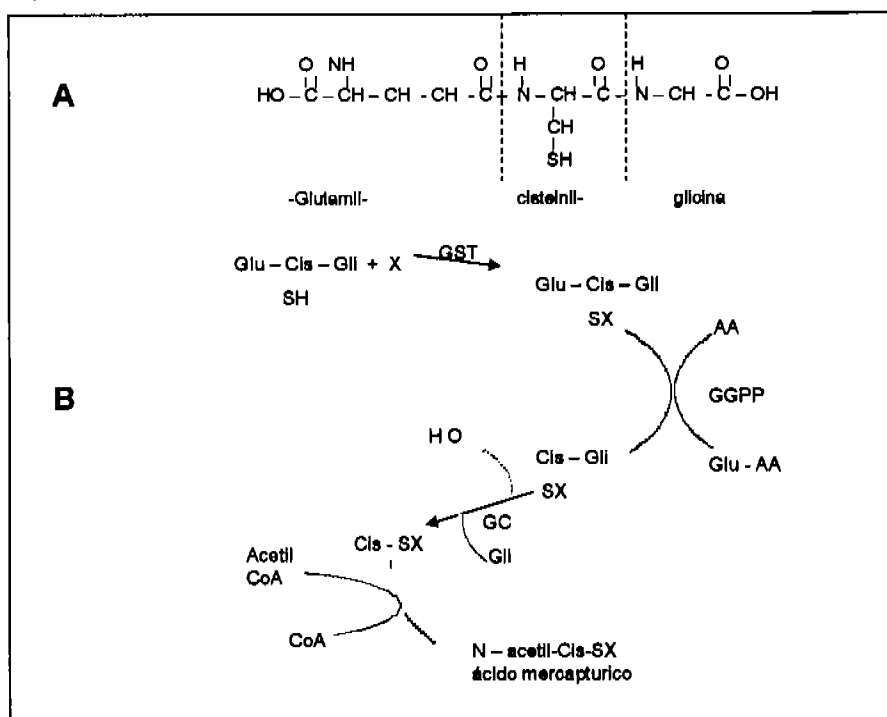


Figura 46: conjugación de glutatión catalizada por la glutatión S-transferasa. A) fórmula estructural del glutatión. B) vías de formación del ácido mercaptúrico. X es un metabolito electrófilo de fármaco o epóxido y reaccionan con glutatión. Las enzimas que suelen catalizar los pasos sucesivos son: glutatión S-transferasa (GST), y-glutamiltiranpeptidasa (GGTP), cisteinilglicinasa (CG) y acetiltransferasa (AT).

En la figura se aprecia que los productos de esta reacción se modifican más tarde y dan origen a derivados de ácido mercaptúrico como productos de eliminación final. El ácido etacrínico y el bromobenceno son xenobioticos que se biotransforman por catálisis de S-transferasa de glutatión. En la mayoría de los casos la conjugación de este tripéptido constituye un importante proceso de detoxificación; no obstante, algunos xenobioticos (por ejemplo 1,2-dihaloalquenos y los alquenos halogenados) son solo tóxicos cuando están unidos a glutatión o cisteína.

Al menos seis familias genéticas distintas codifican las S-transferasas de glutatión; cinco de ellas lo hacen con las enzimas citosólicas α , μ , π , σ , θ ; la sexta con una forma microsómica. La familia de las S-transferasas de glutatión humanas consta actualmente de cuando menos 13 productos genéticos distintos actualmente con una nueva nomenclatura (A para alfa, M para mu, P para pi etc.). Las S-transferasas de glutatión resultan de interés particular en el campo de la quimioterapia del cáncer¹².

CONJUGACIÓN CON GLICINA:

Con la glicocola o glicina, aminoácido que sintetiza el hígado se combinan los ácidos aromáticos y heterocíclicos³. Algunos ácidos carboxílicos, como el benzoico y el salicílico, quedan inactivos cuando se conjugan con el aminoácido endógeno glicina.

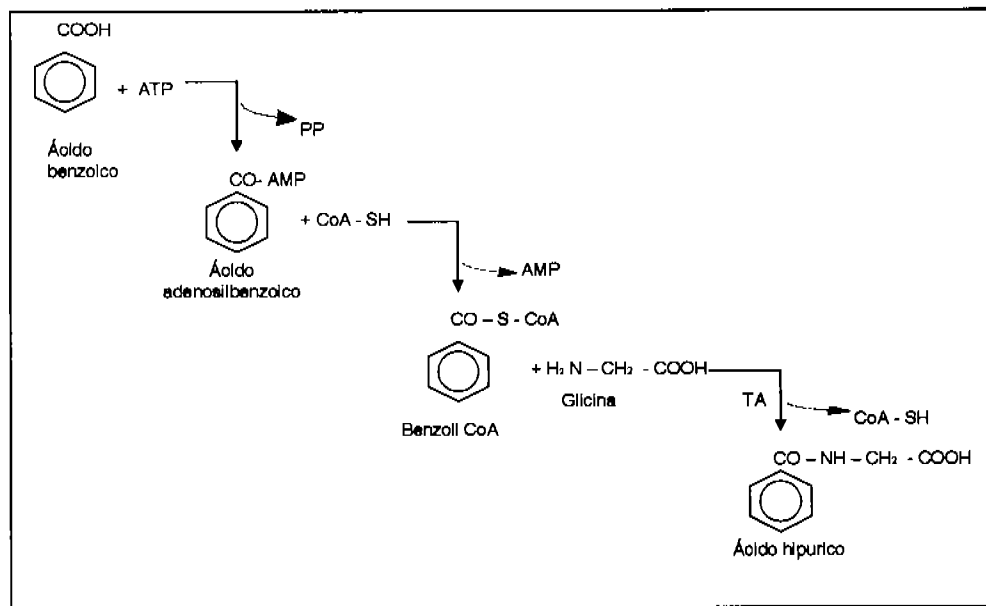


Figura 47: conjugación del aminoácido endógeno glicina con ácido benzoico exógeno, catalizada por una transaminasa (TA). PP significa pirofosfato y CoA-SH denota coenzima A.

En tales circunstancias el ácido carboxílico inerte es activado al convertirse en su derivado acilcoenzima A, antes de formar una amida con el radical amino del aminoácido donador. Normalmente estas reacciones son catalizadas por transaminasas que se encuentran en las mitocondrias de hepatocitos. La conjugación puede llevarse a cabo con otros aminoácidos, como glutamina y taurina¹².

SULFACIÓN:

Existen fármacos, como los fenoles, que se conjugan con el ácido sulfúrico para dar lugar a los llamados sulfoconjugados o sulfatos etéreos farmacológicamente inactivos³. Muchos alcoholes e hidroxilaminas pueden tener sulfación catalizada por *sulfotransferasas*. Primero el sulfato inorgánico debe activarse a 3'-fosfoadenosina - 5'fosfosulfato (FAFS), mediante un proceso de dos pasos; luego un miembro de la familia de sulfotransferasa cataliza la formación del éster de sulfato.

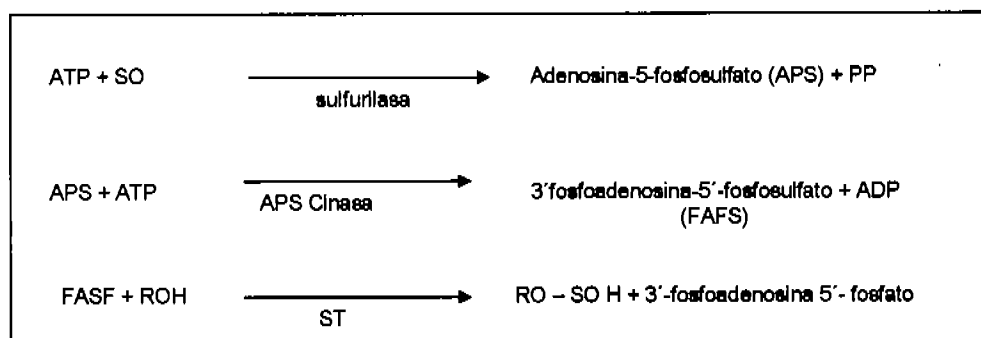


Figura 48: Secuencia de reacción de la conjugación del ion sulfato y un alcohol. ROH representa el sustrato para la reacción de sulfación, ST denota sulfotransferasa y PP significa pirofosfato.

METILACION:

Algunas aminas aromáticas y heterocíclicas unen grupos metilo, que proceden generalmente del aminoácido metionina³. La metilación se realiza por acción de las enzimas llamadas metiltransferasas emplean la S-adenosilmetionina como donador de metilo para llevar a cabo la biotransformación de diversos fármacos y sustancias químicas producidas en el cuerpo.

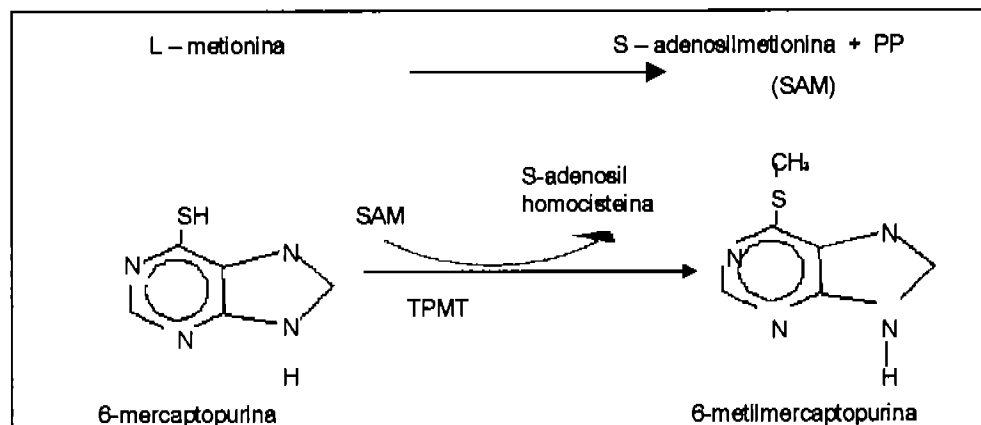


Figura 49: metilación

La mayoría de las metiltransferasas son enzimas citosólicas. Las catecol-O-metiltransferasa cataliza la metilación de los radicales hidroxilos fenólicos que se hallan en las catecolaminas endógenas y exógenas; además hay informes de que un hidroxido-O-metiltransferasa hace lo mismo en la glándula pineal. La N-metilación se realiza en muchas aminas. La N-metiltransferasa de la histamina cataliza la metilación de la histamina y compuestos relacionados en el hígado, mientras que la N-metiltransferasa de la feniletanolamina se metila en las glándulas suprarrenales. Se distingue cuando menos dos S-metiltransferasas: una es la tiopurina-S-metiltransferasa, que cataliza la metilación de derivados de la purina, como la 6-mercaptopurina y la azotioprina; la otra es la tiol-S-metiltransferasa, que actúa sobre sustancias no purínicas con el captopril y la D-penicilamina¹².

La metilación es una reacción bioquímica común pero que parece tener más importancia en el metabolismo de compuestos endógenos que en el de fármacos u otros compuestos exógenos. La metilación se diferencia de otros procesos de conjugación en que los productos formados pueden tener en algunos casos, mayor actividad farmacológica que la molécula original²⁰.

CONJUGACIÓN CON AGUA:

Varias oleofinas y compuestos aromáticos pueden convertirse en un epóxido intermedio por biotransformación oxidante de fase I. en el proceso, un átomo de oxígeno se inserta en un doble enlace entre dos átomos de carbono. Diversos citocromos P450 modifican a los fármacos del tipo de la carbamacepina y los carcinógenos (como el benzo (a) pireno), convirtiéndolos en derivados epóxicos. Los epóxidos son especies electrofilas reactivas que pueden unirse mediante covalentes a proteínas y ácidos nucleicos, con lo que causan citotoxicidad. Una manera de detoxificar estos compuestos es por medio de la acción nucleófila del agua sobre uno de los átomos de carbono que se hallan en el anillo oxirano y tiene deficiencia de electrones. Esta reacción es catalizada por la hidrolasa de epóxido (también llamada hidrasa o hidratasa de epóxido); su producto es un derivado de dihidrodol. El reordenamiento no enzimático de los epóxidos aromáticos genera fenoles. Como sucede con otras enzimas biotransformadoras de medicamentos, la hidrolasa epóxica puede tener distintas estructuras moleculares; así, se han identificado formas microsómicas y citosólicas de ella en el hígado y otros tejidos de mamífero.

No todos aceptan que se clasifique a la hidrolasa epóxica en la fase II. Esta enzima, al igual que otras, interviene en la conjugación de una sustancia endógena (agua) con un metabolito del fármaco (epóxido).

3.5 SUSTANCIAS INDUCTORAS E INHIBIDORES DE LA BIOTRANSFORMACIÓN DE LOS FARMACOS.

INDUCCIÓN:

Numerosas enzimas biotransformadoras de fármacos pueden incrementar su número y actividad en respuesta a ciertas sustancias conocidas como inductores; en muchos casos, éstos también constituyen un sustrato para las enzimas; sin embargo, algunos sustratos no son buenos inductores y, a la inversa, algunos de estos no son buenos sustratos. La mayor parte de lo que se conoce en el área de la biotransformación de fármacos se halla relacionado con la inducción de miembros de la superfamilia de los citocromos P450¹². La mayor síntesis de novo de proteína del citocromo P450 se produce por el contacto con algunos fármacos y contaminantes ambientales; la inducción de la enzima hace que aumente la tasa de biotransformación y disminuya correspondientemente la disponibilidad o actividad del fármaco original⁶. Aunque también es posible hacerlo con otros medicamentos, como formas individuales de epóxido-hidrolasa, DPU-glucoroniltransferasa y glutatión-S-transferasa. Se han identificado muchos mecanismos moleculares que inducen enzimas. El medio más frecuente de regulación es el aumento de la transcripción de ADN; sin embargo, se han identificado otros postranscripcionales que son de importancia para regular la expresión de citocromos P450, como procesamiento del ARN, estabilización de ARNm, eficacia de traducción y estabilización de proteínas¹².

Las enzimas CYP1A1 Y CYP1A2 son inducidas tanto por los hidrocarburos aromáticos halogenados (ejemplo dioxinas) como por los policíclicos. El humo de cigarro, carnes asadas al carbón y contaminantes industriales contienen varios carbohidratos que constituyen potentes inductores de dichas enzimas⁶. Este tipo de sustancias químicas se fija a una proteína receptora citosólica conocida como receptor de hidrocarburos aromáticos (HA), que es mediadora de un aumento en la velocidad de transcripción de los genes que codifican CYP1A1 Y CYP1A2. Lo anterior tiene gran importancia toxicológica, ya que estas dos enzimas cumplen funciones primordiales en la bioactivación de carbohidratos y aminas aromáticas convirtiéndolos en metabolitos tóxicos, mutágenos y carcinógenos; ello es particularmente válido en sitios extrahepáticos, como el pulmón. Se sabe que en seres humanos la exposición a inductores de hidrocarburos aumenta la eliminación de antipirina, acetaminofeno, fenacetina, cafeína y teofilina.^{11,12,71}

Los barbitúricos como el fenobarbital tienen espectro más amplio en la generación de enzimas hepáticas biotransformadoras de fármacos. Por ejemplo dicho medicamento da lugar a proliferación del retículo endoplásmico hepático, así como aumento en la concentración de NADPH-citocromo P450 reductasa, varias enzimas de fase II y cierto número de formas de citocromo P450 (ejemplo CYP2A1, 2B1, 2B2, 2C6, 3A1 y 3A2 en ratas). La CYP2B1 constituye el ejemplo clásico de una enzima a la cual es posible inducir con fenobarbital en el hígado de una rata; sin embargo, aun no se sabe el mecanismo por el cual los barbitúricos aumentan la velocidad de transcripción de este gen. En seres humanos este fármaco acelera la biotransformación de muchas drogas, incluso fenitoína, warfarina, clorpromacina, digitoxina y ciclofosfamida.^{11,71}

A veces la inducción de enzimas biotransformadoras de fármacos es una causa significativa de interacciones medicamentosas; el fenobarbital y el etanol constituyen dos ejemplos relevantes de lo anterior. En el tratamiento de la epilepsia se utilizan fenobarbital y fenitoína; el primero de estos fármacos puede generar la formación de las enzimas que provocan biotransformación de la fenitoína, con lo cual reduce la concentración plasmática estable de esta sustancia y afectan su capacidad para controlar sus convulsiones. El consumo crónico de etanol induce CYP2E1 e incrementa la modificación de acetaminofeno, Isoniacida y nitrosaminas carcinógenas. Los alcohólicos tienen mayor riesgo de sufrir hepatotoxicidad por acetaminofeno, debido al aumento en la velocidad de generación de metabolitos reactivos de este medicamento.⁷¹

El cuadro incluye algunos ejemplos de fármacos que inducen e inhiben la biotransformación de sustancias en seres humanos.

Inductores	Inhibidores
Benzo (a) pireno	Alopurinol
clorcliclina	Cloranfenicol
Clofibrato	Cimetidina
Dexametasona	Dicumarol
Etanol	Disulfiran
Etclorvinol	Eritromicina
Glutetimida	Etanol
Griseofulvina	Etinilestradiol
Isoniacida	Cetoconazol
Fenobarbital	Nortriptilina
Fenilbutazona	Fenilbutazona
Fenitoína	Secobarbital
Rifampicina	Espironolactona
	tolrandomicina

Tabla 6: Ejemplos de xenobioticos que actúan como Inductores e Inhibidores de la biotransformación de fármacos en el ser humano

INHIBICIÓN:

un gran número de sustancias comparten los mismos sitios enzimáticos de biotransformación, por lo que no resulta sorprendente que las interacciones entre ellas sean muy comunes; regularmente, cuando estas últimas son agudas tienen acción inhibitoria, es decir, el fármaco compite con otro por un sitio de fijación enzimática, de modo que cada uno impide la biotransformación del otro. Así los xenobioticos inhiben a los citocromos P450 por varios mecanismos; los medicamentos que contienen imidazol, como cimetidina y cetoconazol, establecen estrechos enlaces coordinados con el hierro de la fracción hem y con ello restringen la transformación de otros fármacos y sustancias químicas endógenas; los citocromos P450 activan el cambio biológico de antibióticos macrolidos y muchas otros fármacos, las cuales cambian a productos intermedios que se combinan estrechamente con la fracción hem, formando un complejo, con lo cual impiden que la enzima participe en otras reacciones de biotransformación de fármacos. Además hay numerosos medicamentos más que desactivan a los citocromos P450 por medio de algún mecanismo o por una acción inhibitoria "suicida", por que la enzima biotransforma a tales sustancias convirtiéndolas en un reactivo intermedio que desactiva de manera irreversible a la propia enzima al establecer una interacción covalente con la proteína (por ejemplo el cloranfenicol) o la fracción hem (por ejemplo etinilestradiol, secobarbital y espironolactona).^{66,71}

El número de agentes terapéuticos que obstaculizan la biotransformación de fármacos es sumamente grande y la inhibición de este proceso tiene gran importancia como causa de interacciones medicamentosas. Los anticonceptivos orales que contienen estrógenos y progestágenos impiden la biotransformación hepática de varios medicamentos.^{66, 69, 71}

La coadministración de etanol con ciertos fármacos pueden reducir la eliminación de éstos y provocar un efecto medicamentoso exagerado. El cetoconazol o la eritromicina inhiben la biotransformación del antihistamínico terfenadina, mediada por CYP3A, lo que ocasiona el aumento de la concentración plasmática de terfenadina y mayor riesgo de padecer una clase de arritmia ventricular grave conocida como torsade de pointes. Un último ejemplo interesante es la interacción entre dihidropiridina, bloqueadores de los canales de calcio y jugo de toronja. Este último contiene ciertos bioflavonoides que pueden impedir la modificación de fármacos mediada por CYP3A (por ejemplo de la felodipina) y con ello incrementan la biodisponibilidad sistémica de estos medicamentos.^{69, 71}

3.6 FACTORES FISIOLÓGICOS, PATOLÓGICOS Y FARMACOLÓGICOS QUE PUEDEN AFECTAR LA BIOTRANSFORMACIÓN DE UN FARMACO.

A) FISIOLÓGICOS:

Edad: Las enzimas biotransformadoras de fármacos tienen interesantes patrones de expresión durante el desarrollo, tanto en la vida prenatal como después del nacimiento. De ello se deduce que en determinadas etapas ontogénicas, la persona corre mayor riesgo de sufrir intoxicación medicamentosa o la terapéutica resulta subóptima. En general, en neonatos y pacientes geriátricos la capacidad de modificar a los fármacos está reducida, en tanto que es mayor la susceptibilidad a los efectos tóxicos de algunos medicamentos; por ejemplo, los lactantes prematuros y los nacidos a término durante la primera y, a veces, la segunda semanas de vida sufren deficiencias de Glucoronidación y función renal¹².

Las enzimas funcionales del citocromo P450 son detectables en una fase relativamente temprana del desarrollo fetal, si bien los índices del metabolismo oxidativo en esta etapa son menores que los que se observan después del nacimiento. No se ha definido con exactitud la importancia de las enzimas individuales de citocromo P450 en las reacciones de biotransformación fetales. Sin embargo, la presencia de una peculiar proteína CYP3A7 del citocromo P450 refuerza la participación de la familia de CYP3A en las biotransformaciones que se expresan exclusivamente en el feto. En este hay también actividad pequeña de fenómenos como Glucoronidación, sulfación, conjugación con glutatión e hidrólisis de epóxido. Los neonatos tienen la capacidad de catalizar de manera eficaz casi todas las reacciones de biotransformación de fase I, si bien lo hacen con mayor lentitud que los adultos. En recién nacidos, una disminución notable de la Glucoronidación de bilirrubina contribuye a la hiperbilirrubinemia que a veces se observa. Los sistemas enzimáticos de fase I y II comienzan a madurar poco a poco después de las primeras dos semanas de vida, aunque el perfil de evolución varía según el tipo de enzima.^{69, 71}

En términos generales, dadas las disminuciones en la masa, la actividad enzimática y el riesgo sanguíneo de hígado que trae consigo el envejecimiento, la capacidad metabólica global de este órgano es menor en el anciano. Las reducciones en la biotransformación (hepática) de fármacos con razones importantes de extracción hepática en el anciano, es un fenómeno previsible con base en la disminución en la cantidad de sangre que el hígado recibe, si bien es difícil hacer generalizaciones válidas, debido a la enorme variación interindividual en cuanto a cambios determinados por la edad y alteraciones en la función de órganos. Sin embargo es importante el que las disminuciones propias de la senilidad en la biotransformación hepática guardan relación con el sistema de monooxigenasa de citocromo P450, en tanto que otras vías metabólicas, al parecer, no se alteran en grado extraordinario por la edad⁶.

Ejemplo: cloranfenicol este se elimina principalmente como conjugado de monoglucurónido; por tanto, cuando se administra a recién nacidos sin hacer los ajustes apropiados a la dosis es posible que sufran intoxicación hematológica que pone en peligro su vida. Con frecuencia, esto provoca una combinación de palidez y clonosis que son los signos característicos del *Síndrome del lactante gris*³.

Sexo: ciertos factores endocrinos específicos mantienen estricto control sobre muchas enzimas biotransformadoras de fármacos. En las ratas se observan marcadas diferencias en la modificación de medicamentos relacionados con el sexo y, en el caso de varias sustancias los especímenes adultos de género masculino efectúan dicho proceso con mayor rapidez que las hembras debido a que estos animales expresan formas de citocromo P450 específicas de cada sexo. Los esteroides gonádicos contribuyen a estas diferencias, pero el principal determinante hormonal es el grupo de patrones dependientes del género que determinan la secreción hipofisaria de hormona del crecimiento. En el ser humano esto no es tan notable como en la rata, pero se ha encontrado que la velocidad de biotransformación de numerosos fármacos (p.ej., propranolol, benzodiacepinas, salicilatos) difiere en varones de la observada en mujeres. También se ha demostrado que el embarazo, altera la capacidad para realizar dicho proceso.⁸⁰

Dieta: se ha encontrado que los componentes de la dieta, tanto macro como micro nutrientes, afectan la biotransformación de medicamentos. Es difícil generalizar sobre los efectos que produce el régimen alimenticio en el proceso, ya que algunas enzimas específicas tienen reacciones singulares a factores dietarios; por ejemplo el ayuno genera un aumento característico en los niveles de actividad de la CYP2E1. Por lo regular, las dietas con poca proteína o deficientes en ácidos grasos esenciales hacen que disminuya la biotransformación biológica mediada por citocromo P450. Muchas vitaminas (por ejemplo A, B₁, B₂, C, E K) y minerales calcio, magnesio, hierro, cobre, zinc, yodo) también causan efectos complejos en la capacidad para biotransformar fármacos.^{11, 66, 80}

Además, varios elementos no nutritivos del régimen pueden afectar la biotransformación de los medicamentos. Los productos de la pirólisis del triptófano, que se encuentran en carnes asadas al carbón, son inductores de CYP1A1 y CYP1A2 y tienen potencial carcinógeno; también hay pruebas de la capacidad transformadora de ciertos compuestos que se hallan en verduras se relacionan con sus efectos en la biotransformación procarcinógena para evitar la carcinógenesis química. Por ejemplo, las sustancias químicas que se hallan en los vegetales crucíferos, como el brócoli y las coles de brucillas (por ejemplo el indol 3-carbinol) y algunos bulbos, como el ajo (por ejemplo sulfuro de dialilo) reduce la formación de productos de modificación de procarcinógenos que pueden establecer enlaces covalentes con el ADN.^{11, 81}

B) FACTORES GENÉTICOS:

Los individuos tienen diferentes capacidades para biotransformar muchos fármacos y parte de esta variación se debe a factores genéticos. La farmacogenética en el estudio de la relación entre dichos factores y las reacciones a los medicamentos. Las mutaciones en genes que codifican a las enzimas que modifican a las sustancias constituyen causas importantes de que los efectos de los fármacos varíen entre poblaciones humanas; por ejemplo, la identificación de variantes alélicas en el locus del gen NAT2 permitió explicar el hecho de que alrededor de 50% de la población caucásica sea de acetiladores lentos de fármacos como la isoniazida.

De manera similar, ciertos defectos genéticos en el locus CYP2D6 provocan deterioro en el proceso de biotransformación de numerosos agentes terapéuticos, como espartina, dextrometorfan, varios agonistas β -adrenoreceptores y antidepresivos tricíclicos. Hace poco se descubrió que las alteraciones en el gen CYP2C19 permiten explicar deficiencias de hidroxilación del anticonvulsivo mephenitona¹¹.

C) PATOLÓGICOS:

Las enfermedades agudas o crónicas que afectan la estructura hepática o su funcionamiento influyen de manera importante en el metabolismo hepático de algunos fármacos. Entre tales afecciones se incluyen acumulación de grasas, hepatitis alcohólica, cirrosis alcohólica activa o inactiva, hemocromatosis, hepatitis activa crónica, cirrosis biliar y hepatitis viral aguda o de tipo farmacológico inducido. Dependiendo de su gravedad, estas afecciones alteran a las enzimas hepáticas que metabolizan los fármacos, en particular las oxidasas microsómicas, y en consecuencia influyen considerablemente en la eliminación de fármacos. Por ejemplo, la vida media de clordiacéporido y diazepam en pacientes con cirrosis hepática o hepatitis viral aguda aumenta mucho y, como resultado, sus efectos se prolongan. Por tanto, estos fármacos pueden provocar coma en pacientes con afecciones hepáticas que reciban dosis normales.^{11, 68}

Se ha informado que el cáncer hepático afecta el metabolismo hepático de fármacos en seres humanos. Por ejemplo, el metabolismo de la aminopirina es más lento en pacientes con tumores hepáticos malignos que en quienes no los padecen, además de que aquéllos presentan asimismo velocidades de depuración notablemente menores de aminopirina. Los estudios de biopsias hepáticas de pacientes con carcinoma hepatocelular también indican deterioro en la metabolización oxidativa de fármacos in vitro. Esto está relacionado con una reducción correspondiente del contenido de citocromo P450.^{68, 69}

Las enfermedades cardiacas, al limitar el flujo sanguíneo al hígado, pueden afectar la eliminación de fármacos cuyo metabolismo depende del flujo.²⁸

Fármacos metabolizados con rapidez cuya depuración hepática está limitada por el flujo sanguíneo.	
Alprenolol Amitriptilina clometiazol desipramina imipramina isoniacida labetalol	Propranolol Lidocaina Meperidina Morfina Pentazocida Propoxifeno verapamil

Tabla 7: fármacos metabolizados con rapidez

Estos medicamentos se metabolizan tan rápidamente en el hígado que la depuración hepática es prácticamente igual al flujo sanguíneo hepático. Las afecciones pulmonares pueden alterar el metabolismo de fármacos como se presenta con el deterioro de la hidrólisis de la procainamida y la procaina en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, y el aumento de la vida media de la antipirina en pacientes con cáncer pulmonar. El deterioro de la actividad enzimática o la formación defectuosa de enzimas en casos de envenenamiento por metales pesados o Porfiria también puede dar como resultado reducción del metabolismo hepático de los fármacos. Por ejemplo se demostró en seres humanos que la intoxicación por plomo eleva la vida media de la antipirina.^{11, 65, 60}

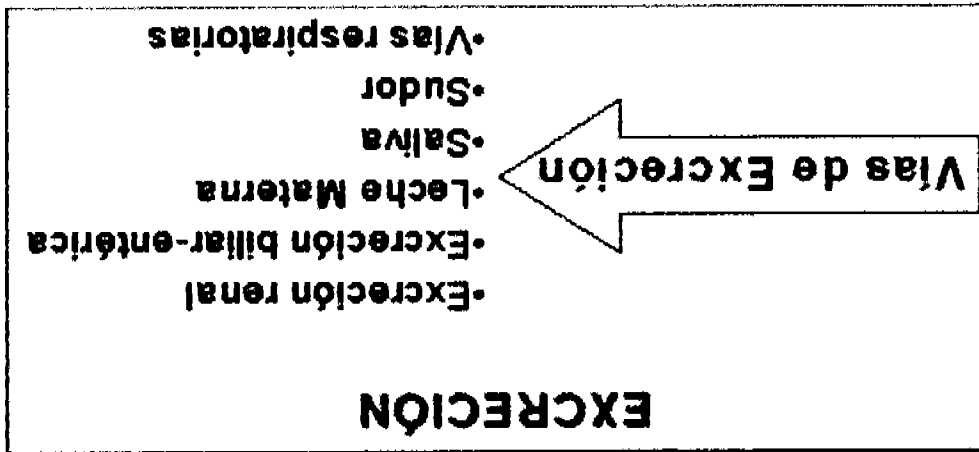
Aunque los efectos de las disfunciones endocrinas en el metabolismo de los fármacos han sido bien estudiados en experimentos con animales, los datos correspondientes para personas con trastornos endocrinos son insuficientes. La disfunción tiroidea se relaciona con alteración del metabolismo de algunos fármacos y también de algunos compuestos endógenos. El hipotiroidismo aumenta la vida media de antipirina, digoxina, metimazol, y practolol, mientras que el hipertiroidismo tiene el efecto opuesto. Algunos estudios clínicos en pacientes diabéticos indican que no hay deterioro evidente del metabolismo de los fármacos, como lo refleja la vida media de antipirina, tolbutamida y fenilbutazona. En contraste, se observan cambios el metabolismo de diversos fármacos en ratas machos que reciben tratamiento con diabetógenos, como aloxan o estreptozocina. Estas alteraciones desaparecen al administrar insulina, la cual no tiene influencia directa en las enzimas hepáticas que metabolizan fármacos. Las alteraciones en el funcionamiento de hipófisis, corteza suprarrenal y gónadas deterioran de manera importante el metabolismo hepático de fármacos en ratas. Con base en estas observaciones, pueden suponerse que este tipo de afecciones puede afectar en grado significativo el metabolismo de los fármacos en los seres humanos. Sin embargo, estas extrapolaciones deben considerarse tentativas hasta que se obtenga suficiente información a partir de estudios clínicos en pacientes¹⁸.

D) FARMACOLÓGICOS: (INTERACCIONES)

La administración simultánea de dos o más medicamentos suele ocasionar cambios en la eliminación de uno de ellos. Aunque las interacciones medicamentosas pueden alterar procesos como la absorción, la unión a proteínas y la excreción por orina, el efecto en la biotransformación es, en términos generales, el más intenso. Las interacciones medicamentosas originadas en el metabolismo dependen en gran medida del metabolismo de fase I, por intervención del sistema de enzimas del citocromo P450. Los medicamentos metabolizados por una misma enzima interactúan en forma competitiva por unirse a un sitio en ella, lo que aminora la rapidez del metabolismo del fármaco menos afín. Si la vía afectada constituye el mecanismo principal de eliminación del medicamento puede aumentar las concentraciones plasmáticas del fármaco original, y así prolongarse o intensificarse sus efectos intrínsecos. En muchos casos, la inhibición competitiva del metabolismo en cierta vía se ve disimulada por un incremento compensatorio en la biotransformación por vías alternas. Los antibióticos macrólidos y los antimicóticos de tipo azol inhiben la eliminación de diversos fármacos a través de la competencia por el uso de CYP3A4. La inhibición del metabolismo de warfarina, carbamazepina, ciclosporina y madazolam (mediada por dicha proteína) por parte de la eritromicina, se ha relacionado con niveles tóxicos del fármaco original. La inhibición de la biotransformación de fenilhidantoína por parte del dicumarol a menudo se manifiesta por ataxia y somnolencia. Conforme se amplían los conocimientos acerca de las distintas enzimas los citocromos P450 encargadas de vías metabólicas específicas, es posible evaluar la probabilidad de efectos adversos que derivan del uso de múltiples fármacos. Las interacciones clínicamente importantes también se han relacionado con otras enzimas de fase I, como epóxido hidroxilasa y xantina oxidasa.^{18, 66, 69}

La administración conjunta de ácido valproico y carbamazepina genera incremento de las concentraciones plasmáticas del metabolito farmacológicamente activo de esta última, carbamazepina -10,11- epóxido, y en correspondencia, surgen también signos de neurotoxicosis. La interacción carbamazepina-ácido valproico se explica por el potente efecto inhibitorio de dicho ácido en la epóxido hidrolasa microsómica, que disminuye la eliminación de carbamazepina -10,11-epóxido.^{6, 11, 66, 80}

Las interacciones inter medicamentosas también surgen cuando un fármaco induce el metabolismo de otro. En este caso la eliminación del medicamento aumentará y disminuirá el efecto farmacológico. Se reconoce a los barbitúricos como inductores del metabolismo de diversos productos medicamentosos, como clorpromacina, doxorubicina, estradiol y fenilhidantoína. La rifampicina es un inductor potente de CYP3A4 de intestinos e hígado, y ha ocasionado incrementos notables en la eliminación de corticosteroides, ciclosporina, anticonceptivos orales, quinidina, diazepam, warfarina y digoxina. En muchos casos hay que aumentar la dosis del fármaco "disminuido" durante la administración de rifampicina, afín de conservar sus efectos terapéuticos. Asimismo, durante el tratamiento con rifampicina, se recomienda a las mujeres utilizar algún método anticonceptivo que no sean las píldoras.⁶



Algunos fármacos no son biotransformados en el organismo; otros sí, pero luego es necesario eliminar sus productos. Se deduce que la excreción está involucrada en la eliminación de todos los fármacos, sus metabolitos o ambos. Aunque el riñón constituye el órgano de excreción más importante, algunas sustancias son excretadas en la bilis, el sudor, la saliva, el jugo gástrico o por los pulmones. Las sustancias excretadas en heces son principalmente fármacos que no se absorbieron por la vía oral o metabolitos excretados en la bilis. La excreción de medicamentos a través de la leche materna es importante, no por las cantidades eliminadas, sino por que los productos excretados son fuente potencial de efectos farmacológicos indeseables en el lactante que se alimenta al seno materno. La excreción pulmonar es importante por la eliminación de gases y vapores anestésicos. A veces se excretan por dicha vía cantidades pequeñas de otros fármacos o metabolitos.

Son todas las que contribuyen fisiológicamente a expulsar al exterior los líquidos y las sustancias orgánicas.

4.1 DIFERENTES VÍAS DE ELIMINACIÓN DE LOS FÁRMACOS.

La excreción es la eliminación del fármaco y sus metabolitos del organismo.

DEFINICIÓN.

4.0.-EXCRECIÓN

4.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS MECANISMOS DE EXCRECIÓN QUE SIGUE UN FARMACO POR LAS DIFERENTES VIAS DE EXCRECIÓN.

EXCRECIÓN RENAL.

Es la vía más importante de excreción de fármacos. Generalmente, el riñón elimina con eficacia las sustancias polares (hidrófilas) pero no las lipófilas; por consiguiente antes de ser excretados sufren reacciones de biotransformación que generan productos más polares.

La unidad anatómica funcional del riñón son las nefronas. La sangre arterial pasa primero a través del glomérulo, que filtra parte del agua del plasma y su contenido. Las nefronas absorben la mayor parte del agua en un proceso secuencial, primero en los tubulos proximales, luego en los distales y finalmente en los colectores.^{11, 80}

De tal forma la excreción renal de fármacos es resultado de tres procesos: filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular.



Figura 51: mecanismo renal.

A) MECANISMO DE EXCRECIÓN.

La eliminación por la orina se realiza a favor de los mecanismos fisiológicos de formación de la orina.

FILTRACIÓN GLOMERULAR:

La filtración glomerular es limitada por el tamaño de los poros del endotelio capilar y la membrana de ultra filtración. Por tanto los glomérulos solo filtran moléculas pequeñas hacia el líquido tubular. Las que son más grandes incluso las proteínas, no pueden atravesar el filtro en consecuencia solo pueden pasar fármacos libres no fijados a proteínas plasmáticas. En otro segmento, el túbulo reabsorbe la mayor parte del agua filtrada junto con cantidades variables de fármaco libre, que de nuevo se unirá a proteínas. El resultado final es que el equilibrio de la fijación pertenece casi constante^{3,12}.

El proceso de filtración es pasivo es decir, se desarrolla en la dirección del gradiente de concentración y relativamente lento; es limitado por la velocidad de difusión hacia el filtro y a través de este. El agua plasmática pasa con una rapidez aproximada de 120 ml/min esto se le llama velocidad de filtración glomerular (VFG).^{6,11,81}

SECRECIÓN TUBULAR:

La arteriola eferente que sale del glomérulo continúa hacia el túbulo renal, con cuya pared entra en contacto; por tanto, el contenido de la sangre que no pudo filtrarse tiene ahora opción para entrar en intercambio con el contenido de la luz tubular, a favor de dos mecanismos: la difusión pasiva, y el transporte activo. La **excreción tubular pasiva** puede atravesar las membranas del capilar y del tubo. Es aquella fracción del plasma no unida a proteínas plasmáticas y también a aquella fracción que no está ionizada. La excreción tubular pasiva dependerá del pH de la sangre constante y del pH del contenido de la luz del tubo. Este paso de fármaco a través de la membrana tiende a equilibrar las concentraciones de fármaco a los dos lados. La **excreción tubular activa** necesita energía y no es muy selectiva (requiere transportadores que no son muy específicos. Es un mecanismo saturable. Es más lenta y no depende de la fracción de fármacos unidos a proteínas plasmáticas ejemplo *fármacos ácidos*, penicilinas y fármacos glucoronooconjugados de excretan por el mismo transportador del ácido úrico. Todos los *fármacos básicos* se excretan activamente mediante un transportador del tipo histamina, acetilcolina y de las bases endógenas del organismo. Puede haber competencias entre diferentes fármacos por el transportador, ejemplo interacción entre las penicilinas y el probenecid estos dos fármacos se excretan por la misma forma tubular activa. Si se administran los dos, se consigue que las dos penicilinas se eliminen más lentamente y hay más penicilina en sangre por más tiempo.^{6,11,81}

REABSORCIÓN TUBULAR:

Una vez filtrado o segregado, el fármaco puede ser reabsorbido por el epitelio tubular y volver a la circulación general, tanto por el mecanismo de difusión pasiva si esta en forma no ionizada y es liposoluble, como por transporte activo. El pH de la orina influirá en forma decisiva sobre el mecanismo de la reabsorción tubular.

Así pues, el movimiento del fármaco entre el túbulo renal y la circulación puede ser bidireccional, como lo es el de diversos solutos endógenos. Incluso, el transporte activo utiliza sistemas propios de productos endógenos, llegando a originarse fenómenos de competencia entre fármaco y producto endógeno (p. ej., en relación con el transporte bidireccional del ácido úrico)

El resultado neto de todos estos procesos es la excreción de una cantidad de fármaco (y sus metabolitos) que es cuantificada bajo el concepto de Aclaramiento renal, el cual mide el flujo hipotético de plasma que debe circular por el riñón para que, a una determinada concentración plasmática de fármaco, pueda desprenderse de la cantidad de fármaco que se recoge en la orina.

$$Cl_R = \frac{C_u \cdot V_u}{C_p}$$

Donde Cl_R = aclaramiento renal de fármaco, C_u = concentración de fármaco en orina, V_u = volumen de orina eliminado por unidad de tiempo, C_p = concentración de fármaco en plasma.

Cuando la eliminación es restrictiva (por ejemplo exclusivamente por filtración), solo será accesible la concentración plasmática de fármaco en forma libre, en cuyo caso podemos referirnos al aclaramiento renal utilizando la concentración de fármaco libre en lugar de la concentración plasmática total:

$$Cl_{R\text{libre}} = C_u \cdot V_u / C_p \text{ libre}$$

Por el contrario, cuando la eliminación no es restrictiva (secreción tubular) todo el fármaco plasmático queda disponible para ser eliminado, esté o no unido a proteínas.

B) CARACTERÍSTICAS DE LA EXCRECIÓN RENAL.

La velocidad de la eliminación urinaria de un fármaco dependerá de la intensidad con que participen los distintos mecanismos. Cuando a la filtración se suma la secreción tubular y está impedida la reabsorción el aclaramiento del fármaco será máximo

La modificación del pH urinario, al cambiar el equilibrio entre las formas ionizada y no ionizada, altera el grado de reabsorción pasiva y, por tanto, la cantidad eliminada. En la orina alcalina se ionizarán más los fármacos no metabolizados de carácter ácido: aspirina, salicilato, fenobarbital, fenilbutazona; en la orina ácida se ionizarán más los de carácter alcalino: anfetamina, quinidina. Luego la modificación del pH urinario, voluntaria o involuntaria, pueden influir sobre la eliminación y, por consiguiente, sobre la duración e intensidad de acción de ciertos fármacos. La relación entre concentración urinaria y plasmática deducida de la ecuación de Henderson-Hasselbach, será:

$$\text{Para ácidos: } U/P = 1 + 10^{(pH_u - pK_a)} / 1 + 10^{(pH_p - pK_a)}$$

$$\text{Para bases: } U/P = 1 + 10^{(pK_a - pH_u)} / 1 + 10^{(pK_a - pH_p)}$$

Donde U = concentración en orina, pH_u = pH de la orina, P = concentración en plasma, pH_p = pH del plasma.

La eliminación renal percute sobre el descenso de la concentración plasmática de un fármaco; cuanto mayor sea el aclaramiento renal de un fármaco, mayor será la velocidad con que desaparecerá del plasma, la cual se expresa como constante de eliminación (K_e), siempre que se mantenga constante el volumen de distribución de dicho fármaco.

$$K_e = Cl / V_d \text{ por tanto: } Cl = K_e \cdot V_d$$

Estas tres variables presentan relaciones muy importantes para establecer las características clínicas y la dosificación del fármaco en un individuo.

C) FACTORES QUE ALTERAN LA EXCRECIÓN RENAL.

Numerosos factores fisiológicos, patológicos y iatrogénicos modifican los mecanismos de excreción renal y, por consiguiente, la velocidad con que los fármacos son aclarados por esta vía. Ello obliga a modificar, a veces drásticamente, las pautas de administración.

4.3 EXCRECIÓN BILIAR.

PRINCIPIOS GENERALES:

La excreción de fármacos y sus metabolitos por la bilis sigue en importancia a la excreción urinaria. La fracción eliminada por la bilis en relación con la eliminación total es muy variable de un fármaco a otro, ya que algunos se eliminan en gran parte por esta vía mientras que otros no la utilizan en absoluto. El proceso de excreción biliar ha de ser contemplado en estrecha relación con el proceso de biotransformación.

Las sustancias excretadas en la bilis suelen poseer ciertas características comunes:

i) en general tienen un elevado peso molecular el mínimo es de alrededor de 325 ± 50 . los procesos de biotransformación que reúnen en el hígado, en especial los de conjugación, adicionan radicales al compuesto originario, lo que contribuye a elevar el peso molecular, facilitando así su eliminación por la bilis.

ii) Presencia de grupos polares, tanto aniones como cationes. En el caso de los aniones, el grupo polar puede ser propio del fármaco o bien ser proporcionado por el metabolismo (por ejemplo glucuronatos, sulfatos); también en este caso la biotransformación incrementa con frecuencia la polaridad y contribuye a facilitar la eliminación. Entre los cationes abundan los compuestos con amonio cuaternario.

iii) Algunos fármacos sin capacidad para ionizarse son también eliminados por la bilis, por ejemplo, los glucósidos, cardiotónicos (digitoxina, digoxina, etc.), cuya eliminación puede guardar relación con el elevado peso molecular y la presencia de residuos hidrosolubles (hexosas).

iiii) Ciertos compuestos organometálicos.

A) MECANISMO DE SECRECIÓN:

Los compuestos ionizados son segregados mediante procesos de transporte activo saturable, selectivo para aniones y cationes. La fijación del fármaco a proteínas no impide el proceso de transporte pues la disociación de las proteínas es rápida. Los compuestos no ionizados pueden conjugarse con ácidos y convertirse en aniones; el proceso de conjugación desempeña entonces un papel importante en la secreción hepática. En los compuestos no ionizados que se eliminan como tales (glucósidos cardiotónicos, hormonas), la asimetría entre grupos lipófilos e hidrófilos pueden ser un factor que favorezca la secreción biliar.

B) CIRCULACIÓN ENTERO HEPÁTICA.

Los fármacos excretados por la bilis en su forma activa pueden ser de nuevo absorbidos en el Intestino siempre que el pH facilite la presencia de la forma no ionizada. La molécula así reabsorbida vuelve a actuar en el organismo y puede sufrir procesos de biotransformación o de eliminación renal.

En ocasiones, el fármaco eliminado o sus metabolitos sufren nuevos procesos de transformación producidos por la flora intestinal. Estos procesos a diferencia de lo que ocurre en el hígado, pueden reducir el tamaño de la molécula o suprimir grupos polares, con lo que se facilita la reabsorción; por ejemplo, ciertas bacterias tienen glucoronidasas que al separar la porción de ácido glucurónico, restituyen la actividad de la molécula originaria. En su conjunto, el mecanismo de la circulación enterohepática (como el de reabsorción renal) contribuye a prolongar la duración de la acción farmacológica.

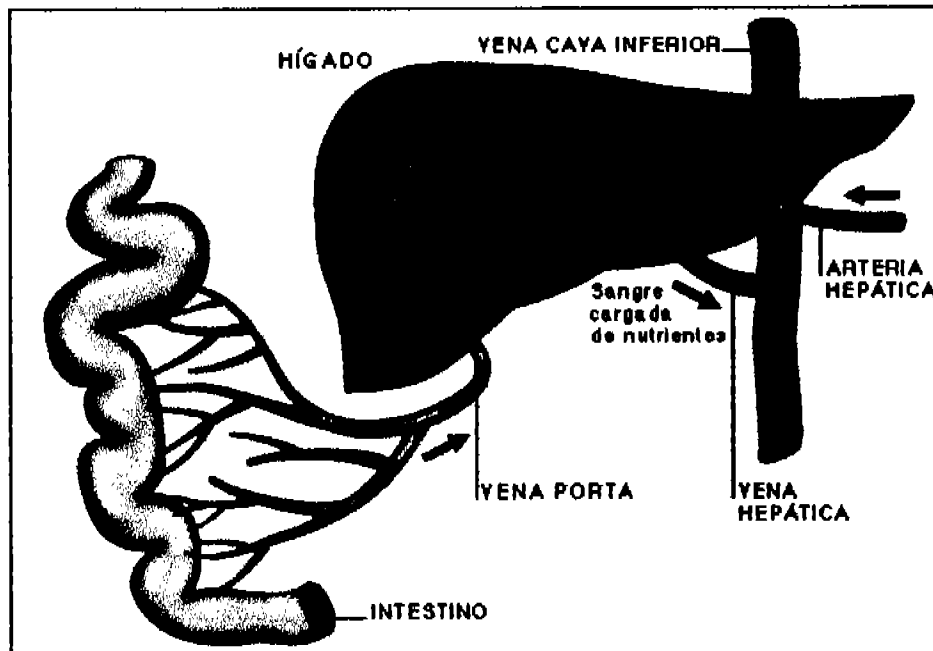


Figura 52: Circulación entero hepática

4.4 ELIMINACIÓN POR VIA PULMONAR

Los gases y sustancias volátiles, como los anestésicos generales halotano, éter, óxido nitroso, el alcohol se elimina desde el plasma sanguíneo al aire alveolar a través de la pared del alveolo pulmonar. Esta eliminación se realiza de acuerdo con las leyes de los gases, por ejemplo, en el caso de los anestésicos generales, una vez interrumpida la administración, al caer la presión de los mismos en el aire alveolar pasa entonces al gas por difusión desde la sangre al aire hasta su eliminación total.

La eliminación por vía pulmonar es sumamente rápida dada la extensa superficie de excreción; así para los anestésicos generales como el éter, la mitad de la cantidad suministrada se elimina en 10 a 25 minutos y el resto de 3 – 4 horas.

En este sentido es importante el coeficiente de partición sangre/aire o coeficiente de Ostwald, si dicho coeficiente es alto mayor solubilidad en la sangre, el fármaco será retenido mas tiempo por ejemplo éter y su eliminación será mas lenta, en cambio, si el coeficiente rige tanto la velocidad de producción de la anestesia general como la velocidad de recuperación del paciente.

4.5 EXCRECIÓN EN EL TUBO DIGESTIVO.

Muchos fármacos cuando se suministran por boca, son eliminados por las heces, pero parte de ellas aparecen en las mismas debido a deficiencias de absorción, y por lo tanto en este caso no hay que estimar una excreción real. Ahora bien cuando el fármaco es administrado por las vías parenterales la totalidad de los fármacos que aparecen en las materias fecales se debe a excreción propiamente dicha. Esta excreción fecal de drogas se compone de fracciones que son eliminadas en la saliva,

4.6 VÍAS MENORES DE EXCRECIÓN.

ELIMINACIÓN SALIVAL.

Características generales:

Los fármacos y sus metabolitos se eliminan por la saliva a favor de los procesos de secreción salival. La importancia de esta vía de eliminación es escasa desde el punto de vista cuantitativo, si se compara con la vía urinaria o biliar, en su mayor parte el fármaco eliminado será reabsorbido en el tubo digestivo. Pero la concentración de fármacos en la saliva adquiere cierta importancia cuando su determinación permite individualizar o controlar un tratamiento.

Las posibles ventajas de la utilización de los niveles salivales de fármacos son: a) su obtención es incruenta y más cómoda que la de sangre, lo cual es particularmente interesante cuando deben realizarse extracciones numerosas de muestras (por ejemplo extracciones sucesivas en un corto espacio de tiempo para un estudio farmacocinético o extracciones diarias en enfermos cuyas venas estén ya muy alteradas), y b) la concentración salival refleja la concentración plasmática de la fracción libre y, por tanto, guarda una mejor relación con los efectos que la fracción plasmática total.

No obstante, hay que tener en cuenta que existen otros factores que pueden alterar el paso de los fármacos a la saliva y, por tanto, el significado de la concentración salival. Algunos de estos factores son: el pH salival, el flujo salival, el volumen de saliva obtenido, la concentración de la muestra de saliva etc.

Mecanismo de eliminación:

En su mayor parte, los fármacos son transferidos desde el plasma a la saliva mediante difusión pasiva de la fracción libremente disuelta en el plasma; su difusión dependerá de la liposolubilidad y de las condiciones de ionización. Por tanto, en la fase de equilibrio, la relación entre la concentración salival y la plasmática de un fármaco determinado será función del pH salival, que oscila entre 5.8 y 7.8 por lo que las concentraciones salivales reflejan la concentración plasmática de la fracción libre, y la concentración en el LCR. Existen sistemas de transporte activo que consiguen concentraciones salivales muy superiores a las del plasma (por ejemplo el litio).

ELIMINACIÓN POR LA LECHE

Los fármacos y sus metabolitos se eliminan también a favor de los procesos de secreción láctea. La importancia de esta vía reside en la posibilidad de transferir fármacos al lactante, en el que pueden producir reacciones adversas debido a su menor peso y a su menor capacidad de eliminación.

ELIMINACIÓN POR SUDOR.

Las glándulas sudoríparas excretan drogas siguiendo los principios de transporte por las membranas a) por difusión pasiva debiendo tenerse en cuenta que el pH del sudor es ácido pH 5.5 pasando por ejemplo las sulfonamidas b) por transporte activo como es el caso de los aniones bromuro yoduro y el catión sodio el cloruro lo hace pasivamente siguiendo al sodio. De todos modos la excreción en el sudor es de escasa importancia.

ELIMINACIÓN LAGRIMAL.

Se sabe que la secreción lagrimal puede dar lugar a la excreción de drogas, pero ella no a sido bien estudiada siendo probable que la mismo siga las leyes de pasaje por las membranas, tal como sucede con la excreción salival.

PELO Y UÑAS.

Algunas sustancias pueden combinarse con la queratina y así incorporarse a pelos y uñas. Esto se ha comprobado para los metales pesados como el arsénico, el plomo el mercurio, como también para los compuestos orgánicos como la cloroquina y clorpromacina. En realidad se trata de un proceso de distribución de los fármacos, pero como el pelo y las uñas se cortan debe referirse al proceso como de eliminación.

ELIMINACIÓN POR DIÁLISIS.

Es cada vez mas frecuente la utilización de la hemodiálisis en el tratamiento de enfermos con insuficiencia renal crónica. Como es lógico, estos pacientes están tomando diversos fármacos para tratar su enfermedad de origen (por ejemplo antidepresivos) o enfermedades intercurrentes (por ejemplo antibióticos psicofármacos) se parte por tanto de una, de una situación caracterizada por: a) la presencia de insuficiencia renal crónica, que repercute en la acumulación progresiva del fármaco en el organismo, y b) la sucesión de episodios de diálisis, intercalados periódicamente, que liberan al organismo de productos endógenos y de solutos dializables entre los que se encuentran los fármacos.

Características de los fármacos hemodializables. No todos los fármacos son dializables. Para que un fármaco pueda ser retirado de la sangre con facilidad por hemodiálisis debe tener las siguientes características: bajo peso molecular, difundir con facilidad a través de la membrana de diálisis, ser transferido con rapidez desde los tejidos a la sangre, tener un volumen de distribución pequeño y no tener afinidad excesiva por las proteínas titulares ni por las proteínas plasmáticas.

En la siguiente tabla se expone la conducta de los principales fármacos en situación de hemodiálisis. Se deberá tener en cuenta para que la dosis y los tiempos de administración de los fármacos sean los adecuados para mantener niveles sanguíneos estables.

Fármacos eliminables por diálisis		Fármacos no eliminables por diálisis	
antiinfecciosos <u>aminoglucosidos</u> amikacina estreptomina gentamicina kanamicina <u>cefalosporinas</u> cefalexina cefalotina cefradina <u>penicilinas</u> amoxicilina ampilina bencilpenicilina <u>tuberculostáticos</u> cicloserina etambutol isoniacida PAS <u>varios</u> flurocitosina metronidazol polimixina B sulfametoxazol trimetropina	neurofarmacos aspirina fenitoína fenobarbital litio metrobramato primidona cardiovasculares bretillo diazóxido metildopa procainamida quinidina varios azatioprina ciclofosfamida cimetidina matotrexato teofilina	Antiinfecciosos <u>cefalosporinas</u> cefamandol <u>penicilinas</u> cloxacilina metilicina nafcilina <u>tetraciclinas</u> todas <u>varios</u> anfotericinas cloranfenicol eritromicina vancomicina neurofarmacos amitriptilina clorpromacina desipramina haloperidol imipramina metadona nomifensina pentobarbital	cardiovasculares acebutalo propranolol reserpina ubaina varios colchicina furosemida paraquat tolbutamida

Tabla8: La diálisis constituye también un método de urgencia para eliminar del organismo fármacos que alcancen niveles tóxicos¹¹.

5.0.-MODELOS FARMACOCINETICOS.

Para que la interpretación de las relaciones entre concentraciones y efecto sea correcta es necesario proponer un modelo farmacocinético que simplifique el complejo sistema biológico que es el organismo y los procesos que el fármaco experimenta en él. Los modelos se conciben mediante términos matemáticos que son una forma concisa de expresar relaciones cuantitativas. Para simular los procesos de absorción, distribución y eliminación se pueden utilizar diferentes tipos de modelos matemáticos, a partir de los cuales se desarrollan las ecuaciones que describen la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de fármaco en el organismo.^{3, 11, 54}

El número de parámetros necesarios para describir un modelo dependerá de la complejidad de los procesos implicados y de la vía de administración y puesto que los parámetros no se determinan experimentalmente sino a partir de pares de datos concentración (variable dependiente)-tiempo (variable independiente), la limitación en el número de datos disponibles es una de las más importantes a la hora de estimar parámetros farmacocinéticos.^{3, 11, 54}

En cualquier caso los modelos farmacocinéticos son útiles para:

1. Predecir concentraciones plasmáticas, tisulares y urinarias con cualquier régimen de dosificación.
2. Calcular el régimen de dosificación óptimo para cada paciente.
3. Estimar la posible acumulación del fármaco o sus metabolitos.
4. Correlacionar concentraciones de fármaco con efecto farmacológico o toxicológico.
5. Evaluar diferencias en la biodisponibilidad y bioequivalencia de las formulaciones.
6. Describir el efecto de los cambios fisiológicos o patológicos en la absorción, distribución y eliminación de los fármacos.
7. Explicar interacciones entre fármacos.^{3, 8, 11}

Los modelos compartimentales son modelos determinísticos, porque las concentraciones observadas determinan el tipo de modelo requerido para describir el perfil cinético del fármaco.^{3, 6, 11, 20}

Estos modelos representan al organismo como una serie de compartimentos conectados reversiblemente unos con otros. El número de compartimentos necesarios para describir adecuadamente el comportamiento del fármaco en el organismo es el índice utilizado para categorizar estos modelos. Así, se habla de modelos monocompartimentales, bicompartimentales o multicompartimentales.

Un compartimento no tiene porque ser una entidad anatómica o fisiológica real, sino que está constituido por un tejido o grupo de tejidos con similar flujo sanguíneo o afinidad por el fármaco. Se asume que en cada compartimento la absorción es instantánea y homogénea y que la concentración en un punto del mismo es representativa del resto del compartimento.^{8, 32} En Farmacocinética se utilizan dos tipos de modelos fundamentalmente.^{3, 11, 54}

5.1 MODELO FARMACOCINÉTICO DE UN COMPARTIMENTO.

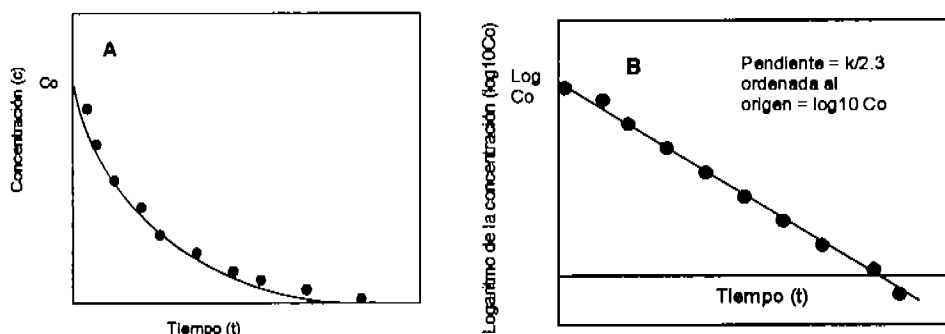
En este modelo se considera la disposición de un fármaco de primer orden, debido a que tiene el patrón más común (y más sencillo). Esto significa que la rapidez del proceso en cualquier tiempo (t) dado es proporcional a la concentración (c) en ese momento; por tanto, después de introducir un fármaco por vía intravenosa, su nivel plasmático disminuye a una velocidad que siempre es proporcional a la propia concentración. Este enunciado se explica matemáticamente como sigue:

$$\text{Velocidad} = (-dC/dt) = kC$$

(k es la constante de proporcionalidad de la velocidad). Si la concentración inicial es C_0 , la solución de esta ecuación diferencial es:

$$C = C_0 e^{-kt}$$

(Donde e es la base de los logaritmos naturales). En la figura se ilustra la moderada disminución exponencial de la concentración plasmática.



Gráfica 3: cambios en la concentración de un fármaco en sangre, dependientes del tiempo, después de inyección intravenosa. Se ilustra la curva de concentración del medicamento en gráfica lineal (A) y en una logarítmica (B).

En la práctica, la forma de esta ecuación resulta más conveniente cuando se utilizan logaritmos de base 10 en vez de los naturales:

$$\text{Log}_{10}C = \text{log}_{10}C_0 - [k / 2.303] (t)$$

2.303 = $\log_e 10$ escrita frecuentemente como $\ln 10$). Por tanto, al hacer una gráfica de los logaritmos de las concentraciones ($\log C$), en función de los tiempos de observación (t), se obtiene una recta. En la gráfica se localiza de inmediato los valores de k y C_0 , ya que la dependiente de la línea es igual a $-k / 2.303$ y la ordenada al origen es $\log C_0$.

Con lo anterior y la dosis inyectada (D_0), se puede calcular el volumen de distribución (V): $V = D_0/C_0$

También es posible evaluar la vida media de eliminación ($t_{1/2}$)¹², es decir el tiempo necesario para que desaparezca del organismo el 50% del fármaco y quede el restante 50%³. es un valor importante, a partir de la constante de la velocidad de eliminación.

$$t_{1/2} = 0.693/k$$

(ya que $0.693 = \ln 2$). Este es el periodo durante el cual la concentración disminuye a la mitad de su valor previo.

Ejemplo: se inyecta por vía intravenosa una dosis de 100 mg de cierto fármaco; luego se midió en repetidas ocasiones su concentración plasmática (en miligramos por litro). Se hizo una grafica de los logaritmos de los niveles en función de los tiempos (horas) en que se midieron las concentraciones de la sustancia. Los puntos graficados determinan (aproximadamente una recta con pendiente de -0.0751 y por extrapolación, se halla que su ordenada al origen es 1.30 en consecuencia.¹¹

$$K = -2.303 \times (-0.0751) = 0.173 \text{ h}^{-1}$$

$$C_0 = \text{antilog } 1.30 = 10^{1.30} = 20 \text{ mg/l}$$

Por tanto la vida media de eliminación es:

$$t_{1/2} = 0.693/0.173 = 4 \text{ horas}$$

Y el volumen de distribución

$$V = 100/20 = 5 \text{ litros.}$$

Si la vida media es de cuatro horas, una vez transcurrido este tiempo después de la inyección inicial de 100 mg solo quedaran 50 mg del fármaco en el plasma (y en las partes del cuerpo donde su concentración este en proporción constante con la plasmática). Después de ocho horas quedaran 25 mg; luego de 12, solo habrá 12.5 mg y así sucesivamente. Si el volumen de distribución fue de 5 litros, y los niveles correspondientes serán de 20, 10, 5 y 2.5 mg/l, a las 0, 4, 8 y 12 horas ulteriores a la inyección, respectivamente.¹¹

El modelo de un compartimiento único solo permite una descripción muy simple de la farmacología de fármaco y de los aspectos fisiológicos relacionados; sin embargo, muchas veces resulta muy útil para definir la cinética de los fármacos y determinar la dosis.^{11,3}

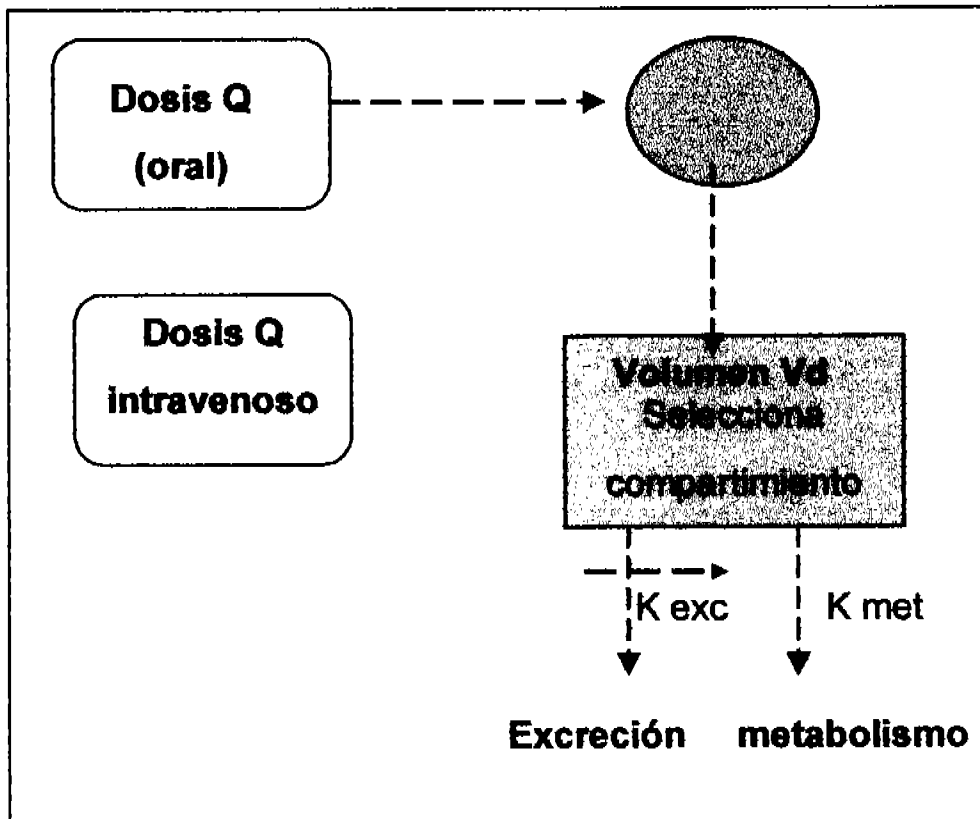


Figura 53: modelo de un compartimiento.

5.2 MODELO FARMACOCINÉTICO DE DOS COMPARTIMENTOS

Después de una inyección intravenosa es común que en la grafica semilogarítmica se observe una curvatura en la parte inicial de la línea de eliminación. Esto es lógico porque, como ya se dijo, transcurre cierto tiempo para que el medicamento se distribuya desde el plasma circulante o el compartimiento central hacia el espacio extracelular. Durante este periodo, el logaritmo de la concentración plasmática disminuye más rápidamente que en la última sección de la curva, la cual es recta y corresponde al estado estable.

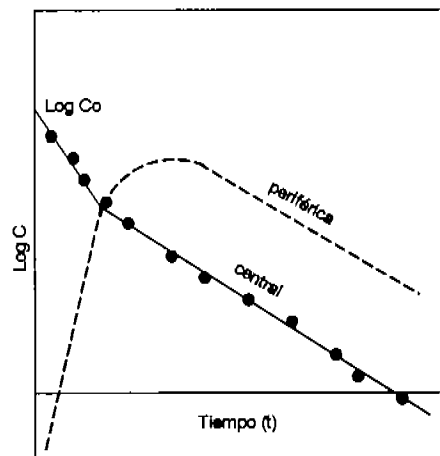


Gráfico 4: cambios con el tiempo en las concentraciones plasmática (central) y tisular (periférica) de un fármaco, después de inyección intravenosa, con distribución y eliminación activas.

Por tanto, ahora suponemos dos compartimentos (modelo 2): uno central que puede relacionarse con el plasma y otro periférico que abarca el espacio extracelular y tal vez los tejidos y receptores en equilibrio con este.

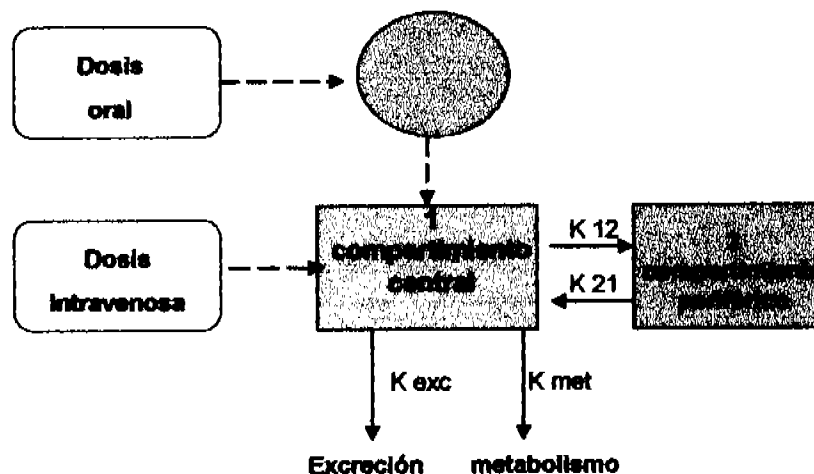


Figura 54: modelo de dos compartimentos.

Para representar matemáticamente un sistema de dos compartimentos se utilizan dos ecuaciones diferenciales, cuya solución es la suma o la diferencia de dos términos exponenciales, siempre que el sistema sea "abierto", es decir, que tenga salida. El término que contiene el menor exponente es decir, la mayor vida media siempre determina el segmento recto final de la gráfica semilogarítmica.

Como las determinaciones se realizan en el plasma sanguíneo del compartimiento central, la ecuación farmacocinética pertinente se refiere al mismo y en esta ecuación, se advierte la existencia de dos constantes de velocidad, α de distribución y β de eliminación de donde se deducen las dos vidas medias $t_{1/2\alpha}$ y $t_{1/2\beta}$ correspondientes.

$$C_0 = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

En que: c_0 = concentración de fármaco en compartimiento central = concentración en plasma.

A y B = concentraciones ficticias correspondientes a fases de distribución y eliminación.

α y β = constantes de velocidad de distribución y eliminación

t = tiempo

Vidas medias = $t_{1/2\alpha}$ y $t_{1/2\beta}$

En una escala semilogarítmica, la parte final de la curva descendente es recta. Este es un modelo parecido al de un compartimento, con la adición de un compartimento de absorción. Esto se justifica por que se ha encontrado en repetidas ocasiones que la velocidad de absorción es proporcional a la cantidad de medicamento no captada por lo cual puede suponerse un compartimento de primer orden para la absorción.

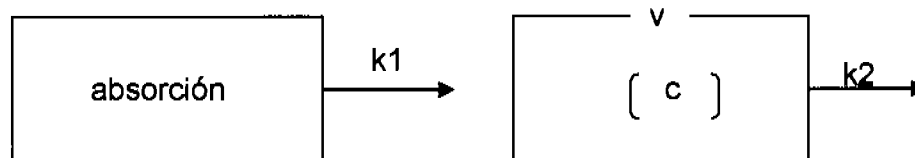


Figura 55: comportamiento de primer orden para la absorción.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

CUADERNILLO APUNTES DE CONSULTA
DE

FARMACODINAMIA

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2004

II FARMACODINAMIA

FARMACODINAMIA: Acción de los fármacos en el organismo.

La farmacodinamia: es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos que el fármaco hace sobre el organismo. La farmacodinamia comprende todas las modificaciones biológicas que se presentan como consecuencia de la interacción del fármaco sobre los diversos tejidos. ^{11,13,14,18}

INTRODUCCIÓN

El fármaco no crea nada nuevo, solo activa o inhibe lo que encuentra.

El análisis de la acción medicamentosa busca definir las interacciones químicas o físicas entre el medicamento y las células blanco e identificar la sucesión o secuencia completa y amplitud de acciones de cada agente. El efecto de casi todos los fármacos es consecuencia de su interacción con componentes macromoleculares del organismo; dichas interacciones modifican la función del componente pertinente y con ello inician los cambios bioquímicos y fisiológicos que caracterizan la respuesta o reacción del fármaco.

Muchos fármacos inician su acción al fijarse a receptores específicos de las células blanco del cuerpo. La formulación de este concepto data de hace más de un siglo, aunque apenas en fecha muy reciente se descubrió la estructura molecular¹¹.

El concepto de receptor farmacológico surgió con los trabajos experimentales de Ehrlich y Langley entre el fin del siglo XIX y comienzos del XX. Ehrlich estaba sorprendido debido al alto grado de especificidad química de los fármacos antiparasitarios y tóxicos de una variedad de agentes orgánicos sintéticos. Ehrlich trabajó dentro de la industria farmacéutica, en el área de síntesis, la cual progresaba con rapidez; entonces experimentó con arsénamina (salvarsan), con la que trataba de preparar un medicamento antisifilítico específico. Planteó la hipótesis de que los fármacos actuaban como una bala mágica dirigida hacia un receptor vulnerable; estas ideas no resultaron del todo correctas pero finalmente sirvieron para que Domagk descubriera en 1935 las sulfonamidas para el tratamiento sistémico de infecciones bacterianas. Langley reinterpretó los resultados experimentales de Claude Bernard respecto a la capacidad del veneno de las flechas de los aborígenes del Amazonas, el curare, para inhibir la contracción de los músculos esqueléticos inducida por nicotina; el tejido sin embargo, permanecía con capacidad de respuesta a la estimulación eléctrica directa. Ambos concluyeron acertadamente que en los tejidos animales debían existir *sustancias receptoras* específicas, para denotar el componente en el organismo con el cual el agente químico presumiblemente interactuaba. Hoy en día sabemos que los receptores farmacológicos son estructuralmente macromoléculas proteicas, las que pueden tener grupos lipídicos o hidrocarbonados.²⁹

1.-ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La acción farmacológica es aquella modificación de la función de un órgano en presencia de un fármaco.

A) DIFERENTES TIPOS DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

Estimulación: Aumento de la función; por ejemplo, el salbutamol estimula los receptores beta 2 y aumenta la dilatación de los bronquios.

Teofilina → es un estimulante del SNC más potente que la cafeína a nivel respiratorio pero menos en el SNC. Actúa sobre la permeabilidad del Ca^{2+} y causa una relajación de la fibra muscular lisa por la salida de Ca^{2+} . Da como efecto observable un efecto broncodilatador.

Inhibición: Disminución o anulación de la función del organismo o sistema.

El propranolol → bloquea los receptores beta 1 y disminuye la función del corazón.

El omeprazol, → su acción es efectuar una depresión de la producción de ácido clorhídrico y su efecto es disminuir la acidez.

El ácido acetilsalicílico → su acción fundamental es por la inhibición de la síntesis de Prostaglandinas. Actúa sobre la agregación plaquetaria, dolor y las prostaglandinas responsables de la contracción uterina. Una disminución en la presencia de prostaglandinas comporta la relajación uterina.

Reemplazo: Como su nombre lo indica reemplaza alguna sustancia que falta en el organismo.

La acción de la insulina → reemplaza o cubre la insulina faltante en el organismo y su efecto es producir glicemias normales.

Irritación: Es una estimulación violenta que produce una reacción inflamatoria y la exfoliación (caída) del tejido del organismo o sistema.

Los Queratolíticos → su acción es irritante lo que produce una reacción inflamatoria y caída de la capa cornea y efecto es la disminución de la hiperqueratosis.

Antifécciosas: Estos fármacos introducidos al organismo o sistema son capaces de eliminar o atenuar los microorganismos parásitos que producen enfermedades, sin provocar efectos importantes en el hospedero.

la acción del antibiótico → es eliminar microorganismos y su efecto es tender a la recuperación del organismo o sistema (bajar Fiebre, recuperar apetito Etc).²⁵

B) LUGAR DE ACCION DE LOS FARMACOS

Para que un fármaco desarrolle su acción farmacológica debe alcanzar órganos o tejidos en una concentración (cantidad de fármaco) determinada, por lo tanto la ACCION de los fármacos puede ser LOCAL o SISTEMICA:

Acción local: También recibe el nombre de acción TOPICA, esta no Ingresa al torrente sanguíneo solo actúa a nivel de la dermis, esta acción farmacológica se realiza especialmente sobre la piel y mucosas.

Acción sistema: También recibe el nombre de acción GENERALIZADA, La acción del fármaco se realiza después que este ha alcanzado el torrente sanguíneo, es decir después de la absorción.

El fármaco puede unirse a una molécula celular, Ej. Fármaco antitumoral que se une al DNA. También puede actuar sobre estructuras celulares, Ej. la penicilina actúa directamente sobre la pared bacteriana. También puede actuar a niveles superiores: sistema circulatorio. La organización da una respuesta a nivel del SNC. También puede darse sobre todo el organismo.

los fármacos son relativamente selectivos. En general, un fármaco actúa sobre receptores b y sobre un punto determinado del organismo.

Hay receptores b en diferentes lugares del organismo, pero la acción del fármaco da diferentes acciones farmacológicas. Los fármacos tienen normalmente diferentes acciones farmacológicas que son interesantes desde el punto de vista farmacológico y de las reacciones adversas. Para evitarlas se deberían tener fármacos muy selectivos y específicos.

La reversibilidad implica que la acción que un fármaco da en un momento determinado no es siempre permanente. El fármaco que forma el complejo se desengancha después de dar la acción, se metaboliza y se excreta.

El hecho de ser reversible hace que acabe la acción farmacológica.

Los fármacos antitumorales se enganchan al DNA y lo rompen. Es un hecho irreversible. El fármaco desaparece del organismo porque los macrófagos se comen las células con el DNA roto.

Generalmente la acción farmacológica es reversible.

El umbral o estado inicial es que un fármaco da una acción farmacológica contra un estado patológico o fisiopatológico existente a partir de una dosis concreta que implica esa acción farmacológica. Por debajo de esta dosis, no hay ningún efecto.

Se da una dosis y, a partir de un punto determinado, se observa efecto hasta que llega siempre a un efecto máximo alto. Siempre se observa en una acción más efecto farmacológico como resultado una respuesta farmacológica.³³

C) EL EFECTO FARMACOLÓGICO

Es la manifestación observable que parece después de una acción farmacológica. No hay efecto sin acción y cada acción comporta un efecto, pero nunca es 1 a 1.

D) FACTORES QUE CONDICIONAN LA ACCIÓN FÁRMACOLÓGICA.

La acción y posteriormente el efecto de un fármaco es el resultado final de un largo proceso en el cual se involucra una gran cantidad de factores; tanto de naturaleza cuantitativa como especialmente cualitativa.³⁴

La magnitud de la respuesta farmacológica producida como consecuencia de la unión de un fármaco a su receptor va a ser proporcional al número de complejos fármaco-receptor formados y, por tanto, de la concentración del fármaco a nivel de su sitio de acción, que a su vez va a estar condicionada principalmente por la dosis de fármaco administrada y por otros factores de tipo farmacocinético que pueden afectar a la absorción, la distribución y la biotransformación del fármaco. Una vez alcanzadas concentraciones suficientes del fármaco en la vecindad de sus respectivos receptores, el establecimiento de la unión fármaco-receptor va a estar condicionada por dos propiedades fundamentales del fármaco, a saber:^{5, 35}

Afinidad: definida como la capacidad que posee un fármaco para unirse al receptor específico y formar el complejo fármaco-receptor.^{5, 35}

Actividad intrínseca: definida como la capacidad de un fármaco de, una vez unido a su receptor, activarlo, poniendo en marcha una cadena de acontecimientos que finalmente conducen al efecto farmacológico. Dependiendo de las características de afinidad y actividad intrínseca del fármaco distinguiremos tres tipos de fármacos agonista, antagonistas y agonista - antagonista.^{5, 36}

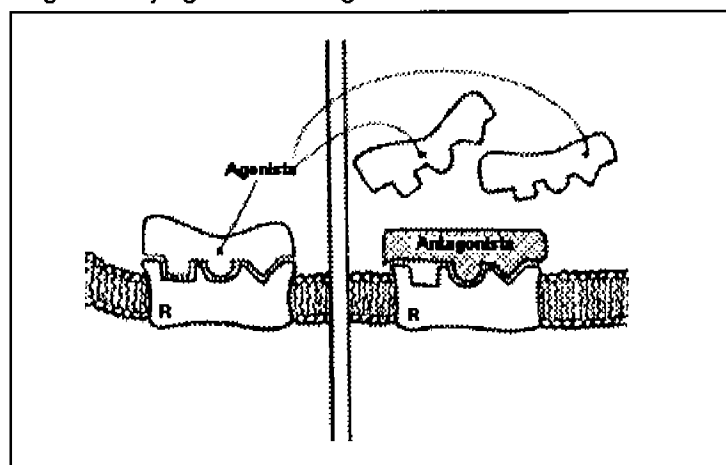


FIGURA 58: Receptor: afinidad vs. Eficacia. El receptor (R) localizado en la membrana celular es capaz de reconocer fármacos con una configuración adecuada, en este caso, un cuadrado, un semicírculo y un triángulo. Ambos son capaces de ocupar el sitio receptor, es decir, tienen afinidad por sólo un sitio que contiene las tres formas geométricas, capaz de producir un efecto farmacológico, eficaz. El antagonista, al ocupar el sitio, impide que moléculas agonistas actúen en el receptor.³⁶

1.1 AGONISTA - ANTAGONISTA

A) FÁRMACO AGONISTA

Es aquel que posee una gran afinidad por el receptor junto con una alta actividad intrínseca. Es capaz de generar una respuesta similar a la obtenida con el ligando endógeno.^{14,22}

Agonista parcial: Por mucho que ocupen todos los receptores no son eficaces para conseguir la máxima respuesta del sistema. No se consigue llegar nunca al efecto máximo del sistema.¹⁸

B) FÁRMACO ANTAGONISTA

Es aquel que posee afinidad por el receptor (es capaz de unirse a él) pero que carece de actividad intrínseca (no produce respuesta farmacológica). Estos fármacos van a actuar disminuyendo o inhibiendo, dependiendo de la dosis, el efecto de los agonistas, ya sean fármacos o ligandos endógenos, bien por impedir la unión fármaco-receptor o bien impidiendo la generación de las reacciones secundarias a la formación de dicho complejo. Estos dos distintos mecanismos de acción permiten distinguir cuatro tipos de antagonistas:

antagonistas competitivos: El agonista y el antagonista compiten por su unión al mismo receptor

antagonistas no competitivos: El antagonista se une al receptor en un sitio diferente a donde lo hace el agonista, de tal forma que disminuye o evita la activación del receptor por éste.¹⁴

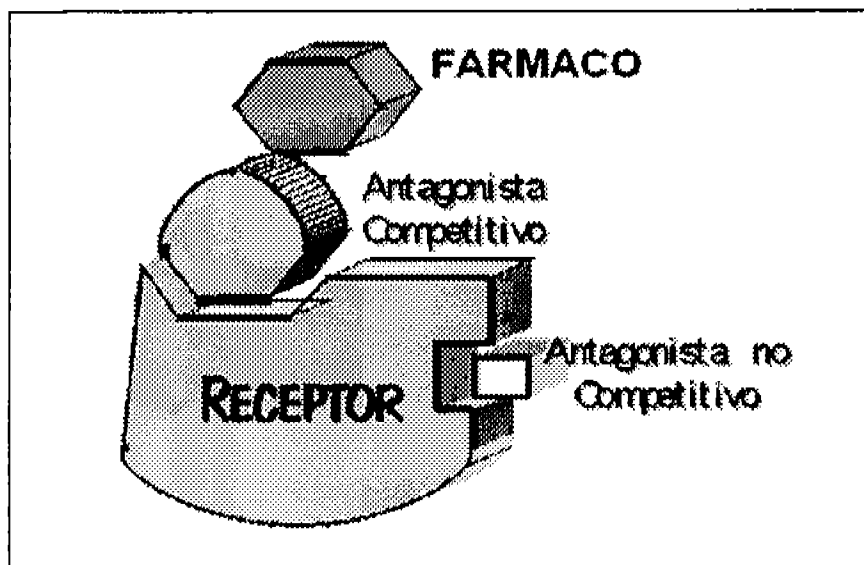


figura 57: antagonismo

antagonismo fisiológico: Aparece con fármacos que tienen acciones opuestas y actúan a través de receptores distintos.¹⁶

antagonismo químico: Aparece cuando dos sustancias presentes en una solución reaccionan entre sí, lo que conduce a la inactivación del fármaco activo.¹⁵

C) FÁRMACO AGONISTA –ANTAGONISTA.

Posee afinidad por el receptor pero su actividad intrínseca es menor que la del agonista o el ligando endógeno. Pueden provocar una respuesta agonista o antagonista, dependiendo de la concentración del agonista puro. Así, a bajas concentraciones del agonista puro, el agonista parcial puede incrementar el efecto agonista, mientras que a altas concentraciones del agonista puro el agonista parcial se va a comportar como antagonista.^{14, 22}

2. TEORÍAS DE INTERACCIÓN FÁRMACO RECEPTOR

Durante los siglos XIX los primeros farmacólogos, observaron que dosis mínimas ejercían poderosos efectos, con lo que concluyeron que los lugares de fijación debían ser muy específicos. Sin embargo, no todos los fármacos actúan de forma específica muchos de ellos lo hacen mediante mecanismos derivados de sus propiedades físicoquímicas, por lo que no pueden, en esencia, clasificarse como específicos.¹⁸

Se pueden clasificar los fármacos en dos grandes grupos, de acuerdo a la relación entre la estructura química y la actividad:

Existen teorías diferentes propuestas por Ferguson sobre acciones inespecíficas, y de Ariens, Ehrlich, Paton y Clark para las específicas:

3.1.1 NO ESPECÍFICAS

Ferguson:

Los fármacos de acción inespecífica poseen el mismo grado de acción o potencia farmacológica, si su actividad termodinámica es la misma aunque las concentraciones efectivas sean diferentes

Se ha establecido que cualquiera que sea su mecanismo de acción de los fármacos, al menos en la mayoría de los casos actúa a nivel molecular.^{3, 10}

La acción farmacológica máxima alcanza con una intensidad durante tanto tiempo cuanto el fármaco se mantenga en contacto con el receptor pero dicha acción desaparece cuando se suspende la administración.^{3, 10, 22}

Se debe de considerar un equilibrio entre la fase externa conteniendo el fármaco y la bi fase; y eso se relaciona con la actividad termodinámica la presión ejercida, la concentración del fármaco, su solubilidad; en general, por el grado de saturación proporcional del fármaco.^{3, 10}

SATURACIÓN RELATIVA: es la relación existente entre concentración necesaria para producir un efecto (CE) y la concentración de saturación (CS).

$$SR = CE / CS$$

ACTIVIDAD TERMODINÁMICA: es una medida del grado energético o movimiento y reactividad de las moléculas, es proporcional a SR.

Los fármacos que poseen igual Saturación Relativa (SR) poseen igual acción farmacológica.

Los fármacos de acción inespecífica poseen una SR entre 0.01 y 1.

Concepto Farmacodinámico: las membranas lipídicas oscilan entre un estado fluido y un estado cristalino, los fármacos de acción inespecífica (DAI), inclinan este equilibrio hacia la cristalización, por ello hacen a la membrana más rígida y menos reactiva.^{3, 10 11}

3.1.2 ESPECÍFICOS (RECEPTORES)

Ehrlich (1909) da la idea de la existencia de receptores.

“Los cuerpos son inactivos si no se fijan”

Clark

Teoría de la Ocupación: es la más usada y la más antigua. Fue postulada por Clark en 1920. Según esta teoría, la interacción entre un Fármaco y su Receptor es igual que cualquier otra reacción química que sigue la ley de acción de masas.^{3, 18}

$[F] + [R] \rightleftharpoons [FR]$ Efecto k_1 : cte. de asociación F-R

K_D : cte. de equilibrio k_2 : cte. de disociación

$$K_D = \text{cte. equilibrio} = k_2/k_1 = [F][R]/[FR]$$

De esta ecuación se desprende que el efecto de un Fármaco es directamente proporcional a la concentración del complejo F-R, el cual depende de la concentración del Fármaco y de la cantidad de Receptores de tejido. Entonces, lo que postula la teoría de la ocupación es que el efecto del Fármaco depende directamente de la cantidad de Receptores ocupados.^{3, 10, 11}

El efecto es directamente proporcional a la concentración del complejo F-R, de tal manera que entre más receptores se ocupen mayor será el efecto.^{3, 18, 22}

$$E = k_3 [FR]$$

El efecto máximo se logrará cuando estén todos los Receptores ocupados.

$$E_{\max} = k_3 RT$$

$$E/E_{\max} = [FR]/RT = \frac{FR}{FR + \text{Receptores Libres}}$$

$$E/E_{\max} = \frac{F}{F + K_D} = \frac{1}{1 + K_D/[F]}$$

$$E = E_{\max} \frac{1}{1 + K_D/[F]}$$

La unión de un Fármaco con su Receptor no es distinta de la unión de una enzima con su sustrato. La teoría de la ocupación ha sido bastante útil porque permite explicar como actúa un Fármaco y también permite hacer representaciones gráficas de la relación dosis-efecto.

Si la relación del efecto es la mitad del efecto máximo, resulta que: $K_D = [F]$ que produce el 50% del efecto máximo. Si la relación entre el efecto y el efecto máximo es $\frac{1}{2}$, resulta que: la K_D es igual a la $[F]$ que produce el 50% del efecto máximo, lo que se conoce también como DOSIS EFECTIVA 50.

$$K_D = [F]_{[De50]}$$

Esta teoría de la ocupación parte de algunos supuestos:

Todos los Fármacos actúan de la misma manera, es decir, todos son capaces de producir el efecto máximo, sin embargo se descubrió que habían agonistas que a pesar de cantidades muy grandes nunca alcanzaban el efecto máximo, los cuales fueron llamados agonistas parciales, son Fármacos que a pesar de que se aumente la dosis van a llegar a un punto que será inferior a los agonistas que producen el efecto máximo.

También hay Fármacos que son muy potentes y que no requieren ocupar todos los Receptores para producir el efecto máximo, es decir, les basta ocupar una cierta fracción de Receptores para producir el efecto máximo. Aquí se introdujo un concepto, que es el concepto de receptores de reserva; aquellos Receptores que no necesitan ser ocupados para alcanzar efectos máximos. Supongamos que del 100% de los Receptores, a un Fármaco le basta ocupar un 60% de ellos para lograr el efecto máximo, de tal manera que el restante 40% constituirían los Receptores de reserva.^{3, 18, 22}

Patón(1961):

Este autor, da una explicación que difiere de la de Clark, no acepta que la ocupación del receptor sea el factor determinante y sugiere que:

El efecto farmacológico depende no solo del número de combinaciones individuales fármaco – receptor, sino del grado de esa combinación.

Esta sugerencia de Patón se comprende si se considera el efecto farmacológico como la medida de un estado de transición del complejo fármaco – receptor.

$$R = k_2/k_1$$

Si es mayor k_2 — combinación F – R es activada y esto implica que F - R tendrá una vida media corta a causa de una elevada energía.

Si k_1 es pequeña — combinación estable por presentar un complejo F – R con menor energía.^{3, 18, 22}

Estableció que la magnitud de la respuesta es directamente proporcional a la ocupación de los centros receptores por las moléculas de los fármacos y la respuesta máxima ocurriría cuando sean ocupados todos los receptores. Resumió estos estudios en tres postulados:

1. la respuesta de un fármaco es proporcional a la ocupación del receptor.
2. la molécula de un fármaco se combina con un sitio receptor.
3. solo una pequeña cantidad de fármaco se combina con el receptor

Modificaciones a estas teorías, fueron hechas por Ariens Y Stephenson.

ARIENS

Postuló que no basta que un fármaco tenga afinidad por su receptor para producir el efecto, (porque con la teoría de la ocupación lo principal de todo era la afinidad). Si sólo bastara la afinidad ningún fármaco lograría el efecto máximo, en cambio, hay fármacos que no lo producen, y lo que postuló Ariens es que se necesita otra propiedad del fármaco para producir el efecto: en 1^{er} lugar se necesita afinidad y también, se necesita una capacidad propia del fármaco para generar un efecto, el llamó a esa capacidad ACTIVIDAD INTRINSECA (α)

Entonces: E (efecto) = α [FR] donde [FR] es la concentración del fármaco unido a su receptor.

E máx. = α RT donde RT son los Receptores totales.

Un fármaco que produce el efecto máximo se conoce como agonista completo y se dice que su α es igual a 1.

Si el agonista se une a un receptor y no produce ningún efecto decimos que carece de actividad intrínseca, por lo tanto $\alpha = 0$, y ese fármaco se comporta como un antagonista porque es capaz de unirse al receptor pero impide que el agonista ejerza su acción.

Si $0 > \alpha < 1$ el Fármaco, agonista, será capaz de producir un efecto inferior al efecto máximo. La actividad intrínseca es importante porque determina que la unión del Fármaco al receptor se traduzca en un efecto.^{3, 18, 22}

STEPHENSON (1959)

Decía que la relación entre el efecto y el efecto máximo es una función de un estímulo (S), función que no necesariamente es lineal, el que es igual a una constante llamada eficaz (e) por la fracción unida al R.

$$\frac{E}{E_{\max}} = f(e) = f\left(\frac{e[F]}{[F] + K_D}\right) = f\left(\frac{e[F]}{1 + \frac{K_D}{[F]}}\right)$$

KD: es la fracción de receptor ocupada por el fármaco.

La eficacia es el equivalente de la actividad intrínseca.

Está representando la capacidad del fármaco de producir un efecto. Para Ariens es una f(x) lineal y para Stephenson la respuesta puede ser de cualquier tipo.^{3, 18, 22}

4.0 MECANISMOS FARMACOLÓGICOS.

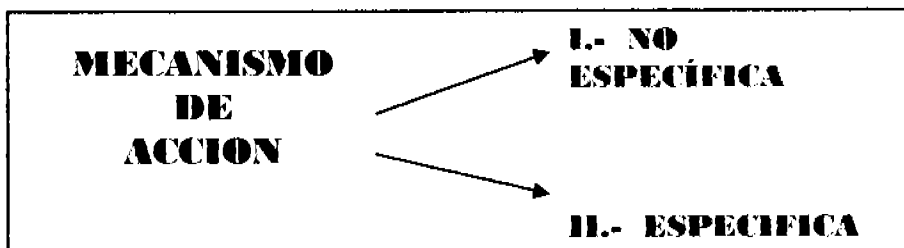


Figura 58: acciones tipos

4.1 MECANISMOS NO ESPECÍFICOS:

Bajo la denominación común de mecanismos inespecíficos se conoce a aquellas acciones farmacológicas que no se ejercen sobre estructuras precisas. Los mecanismos inespecíficos implican más bien la interacción de determinadas propiedades fisicoquímicas que alteran profundamente la función biológica celular.^{3, 18}

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS:

- 1- actúan por sus propiedades osmóticas.
- 2- Actúan por su actividad ácido – base
- 3- Agentes oxidantes o reductores
- 4- Agentes precipitantes de proteínas
- 5- Agentes que crean barreras físicas
- 6- Agentes absorbentes y adsorbentes
- 7- Agentes surfactantes.
- 8- Radionucleótidos y fármacos radiopacos.

Para que el fármaco actúe sin acoplarse, la molécula debe tener unas características físico-químicas que hagan que una molécula pueda tener actividad por sí misma.

La actividad tensoactiva (Ej. de los jabones sobre las grasas) consiste en unirse a algunos componentes de la membrana y cambiar la tensión superficial. Ej. Antibióticos, antifúngicos, antisépticos... Llegan a la membrana o pared del hongo o bacteria, se unen a estas estructuras y se unen a los esteroides de las membranas de las células de los microorganismos. Cambia la tensión superficial y rompe la membrana.^{3, 18, 22}

Actividad ácida o básica (antiácidos, acidificantes o alcalinizantes urinarios y sulfato de protamina.

Los fármacos que actúan sobre superficies lipídicas: la membrana tiene una bicapa lipídica que el fármaco debe atravesar. El fármaco llega a estas membranas, las atraviesa y esta alta liposolubilidad hace que tengan afinidad por las zonas lipídicas. Cuando entra una molécula, se desestabiliza la configuración de la membrana plasmática. Puede haber un canal que permita el paso de cationes o

aniones a través de él. Permite la llegada y salida de estímulos y permite una respuesta nerviosa. Las células que tienen los fármacos enganchados a los lípidos no dan respuesta porque tienen diferente polaridad. Estas moléculas son muy liposolubles y se colocan en la membrana y permiten el cambio de conformación y evitan que sea permeable a los estímulos.^{3, 18, 22}

Fármacos que actúan por la carga eléctrica: hay funciones celulares regidas por células cargadas eléctricamente. Ej. Heparina para funcionar como anticoagulante lleva grupos SO_4^{2-} (sulfatos) que le dan la capacidad anticoagulante. Esta capacidad puede ser inhibida por moléculas que disminuyan este punto eléctrico. Ej. Protamina puede formar puentes iónicos con esta carga eléctrica. Hay una unión y bloqueo de la capacidad de la heparina. Actúa como anticoagulante. Ej. Después de una operación quirúrgica se suministra heparina para no formar trombos.^{3, 18, 22}

Fármacos que actúan por sus propiedades osmóticas: son moléculas con capacidad de retener agua. Se enganchan agua y retienen agua. En el intestino la retienen y no permiten que se reabsorba, humidificando las heces y actuando como laxante. También pueden actuar en el riñón y atrapar el agua de la orina en la nefrona y que no se permita que se reabsorba porque retiene el agua y actúa como diurético. Ej. Manitol.^{3, 18, 22}

Fármacos que son agentes quelantes: se enganchan de forma casi irreversible y forman un enlace covalente. Es clásico de fármacos antitumorales (tóxicos celulares). El fármaco llega dentro de la célula, busca el DNA y se une. El DNA no se puede duplicar ni leer y evitan que esta célula sea viable y muere. Se enganchan formando enlaces covalentes. Cuando las moléculas se enganchan a los metales se usan en intoxicaciones para el cobre. Ej. Penicilamina que forma enlaces con el cobre y se excreta. Ej. Desferrioxamina se engancha al hierro y permite la excreción. El hierro se excreta de forma normal por la descamación de los epitelios.^{3, 18, 22}

Adsorbentes (algunos antidiarreicos y algunos principios dermatológicos)

Absorción (de radiaciones ionizantes yodo radioactivo).^{3, 18, 22}

4.2 MECANISMOS ESPECÍFICOS.

Se ha observado que los efectos de los fármacos son el resultado de sus relaciones con las moléculas corporales; esto ocurre, generalmente de una manera muy específica, por interacción con un tipo de molécula. Así se derivó el concepto de sustancia receptora.^{13 14}

CONCEPTO Y NATURALEZA DEL RECEPTOR

Receptor se define como el componente de una célula u organismo, son moléculas de naturaleza proteica que interactúa con un fármaco e inicia la cadena de fenómenos bioquímicos que originan los fenómenos observados del fármaco.

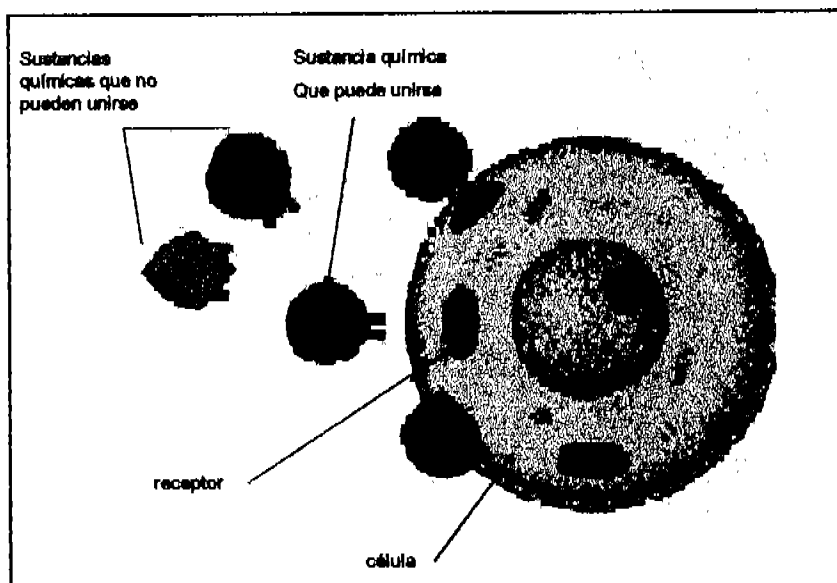


Figura 59: receptor

ESTRUCTURA QUÍMICA DEL RECEPTOR:

- A. complejos macromoleculares. con potencial capacidad de actuar como receptores farmacológicos son los receptores que median la comunicación celular de compuestos endógenos tales como neurotransmisores, cotransmisores u hormonas.
- B. proteínas: Las proteínas constituyen la clase más importante de receptores de fármacos. Esto se debe, probablemente a que las cualidades de los aminoácidos le dan a estas macromoléculas una gran diversidad, con múltiples posibilidades de interacción. Este grupo incluye, aparte de moléculas que son propiamente receptoras de sustancias endógenas (que median la transmisión de mensajes en el organismo), enzimas importantes de vías metabólicas, proteínas transportadoras, proteínas estructurales, etc. Cabe destacar, sin embargo, que también existen potenciales receptores químicamente diferentes.¹³
- C. entidades simples con afinidad y abundancia en las células blanco.

D. Estructuras más o menos rígidas. Presentan diferente grado de especificidad.

RECEPTORES PROTEICOS

- Enzimas las que puedan ser inhibidas.
- Proteínas de transporte.
- Proteínas estructurales

LOCALIZACIÓN:

El sitio más común es la membrana citoplasmática, aunque también hay receptores en otras localizaciones en el citoplasma o en el núcleo celular.

PROPIEDADES DE LOS RECEPTORES.

El concepto de receptores tiene gran importancia práctica, que puede ser sintetizada en los siguientes aspectos:

- a) son determinantes primordiales de las relaciones cuantitativas entre las dosis o concentración de un fármaco y sus efectos.¹³ efectos intensos a dosis muy bajas.¹⁰
- b) La selectividad de acción farmacológica depende de ellos y de su interacción con los fármacos a los que se ligan.¹³ El reconocimiento de fármacos cuyas estructuras químicas, grupos estructurales y propiedades electrónicas sean similares.³⁸
- c) Modulan las acciones de antagonistas y los antagonistas farmacológicos, definiéndose los primeros como las moléculas capaces de unirse a un receptor sin alterar directamente su función, que se modifica solo por el bloqueo ejercido. En contraposición, los agonistas son los fármacos que determinan un cambio, mediado por su previa unión, de las funciones ligadas al receptor (incluyendo las sustancias que en el organismo se unan normalmente al receptor).

FUERZAS DE UNIÓN EN EL COMPLEJO FÁRMACO-RECEPTOR.

Existen dos formas fundamentales de unión entre especies químicas (receptor y fármaco):

- a) Unión no Covalente: son uniones mediadas por fuerzas de interacción débiles, las cuales, sin embargo, deben ser suficientemente estables para permitir la producción del efecto. Es conveniente en muchos casos, al permitir, con mayor facilidad, la terminación del efecto del fármaco. Puede producirse por medio de uniones iónicas, puentes de hidrógeno, uniones de van der Waals y gracias al efecto hidrofóbico.
- b) Unión Covalente: se refiere a uniones mediadas por compartición de electrones entre átomos. Es una unión fuerte, muy poco reversible en condiciones biológicas. Es relativamente poco común en farmacología.

6.0 TIPOS DE RECEPTORES.

Podemos dividir a los receptores por su localización en la célula en dos grandes familias: los que se localizan en la *membrana plasmática* y los *intracelulares*.

Los receptores que se encuentran en la membrana plasmática tienen diferentes características tanto estructurales como funcionales, lo que ha permitido dividirlos en varios grupos. Mencionaremos ahora los grupos principales para ir explicando cada uno de ellos, poco a poco. Estos son: 1) *Los receptores acoplados a proteínas G*, 2) *los receptores con actividad enzimática*, 3) *los receptores canal* 4) *receptores intracelulares*.^{6, 11, 18}

RECEPTORES QUE SE ACOPLAN A PROTEÍNAS G

A estos receptores acoplados a proteínas G se los llama así por la forma en que funcionan: interactúan con componentes intermedios en el proceso, las proteínas G. Por su estructura, también se los llama *receptores de los siete dominios transmembranales*. Empecemos por describir su estructura general antes de pasar a su funcionamiento.

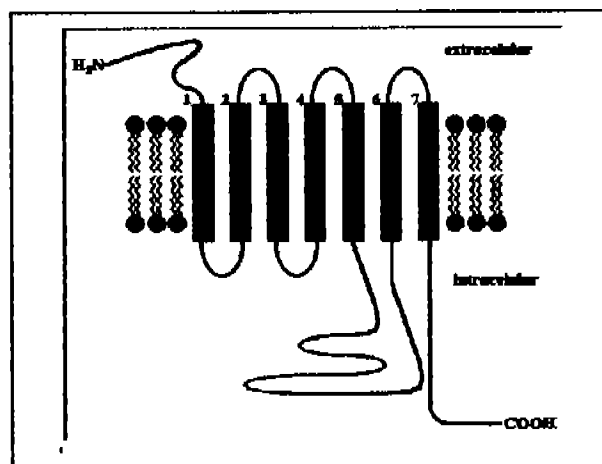


FIGURA 60. Representación esquemática del receptor asociado a proteína G. Se ilustran los siete Segmentos hidrófobos de transmembrana, característicos de esta familia de receptores. El sitio de unión a ligando suele estar localizado entre los segmentos 2 y 3 de transmembrana, en tanto que el sitio de coordinación con proteína G se sitúa en el gran bucle intracelular de los segmentos 5 y 6 de transmembrana

Estos receptores, podemos imaginarlos como un hilo en el que hemos enhebrado muchas perlas. Cada perla representa un aminoácido, los ladrillos con que se forman nuestras proteínas. Esta larga hebra atraviesa la membrana plasmática en siete ocasiones. Uno de los extremos, el extremo amino terminal de la proteína, queda ubicado en el exterior de la célula; si seguimos la hebra, penetra en la membrana por el primer segmento transmembranal, llega al interior celular y se dirige hacia fuera formándose un nuevo segmento transmembranal, vuelve a

entrar, y así sucesivamente hasta formar los siete dominios transmembranales y quedando el extremo final, el carboxilo terminal de la proteína, en el interior. De tal forma, que se tienen: los dos extremos, siete segmentos transmembranales y las asas que los unen tanto en su parte extracelular como en la intracelular.^{72,73,74}

El alto grado de homología molecular existente entre los distintos tipos de receptores asociados a proteínas G, por distinto que sea su ligando endógeno, permite hablar de una familia de receptores. La estructura molecular muestra un patrón común, similar a las opsinas (proteínas retinianas activadas por la luz y asociadas a proteínas G), con una secuencia de aminoácidos con 7 dominios de transmembrana. El sitio de fijación al ligando suele estar entre los dominios 2 y 3. La región intracelular de la secuencia tiene sitios de fosforilación por proteínas quinasas y en el enrollado intracelular de los dominios 5 y 6 suele estar el sitio de fijación a proteína G. Dado que un mismo receptor puede regular más de una proteína G, poseerá varias regiones en el enrollado intracelular en coordinación con las respectivas proteínas G.

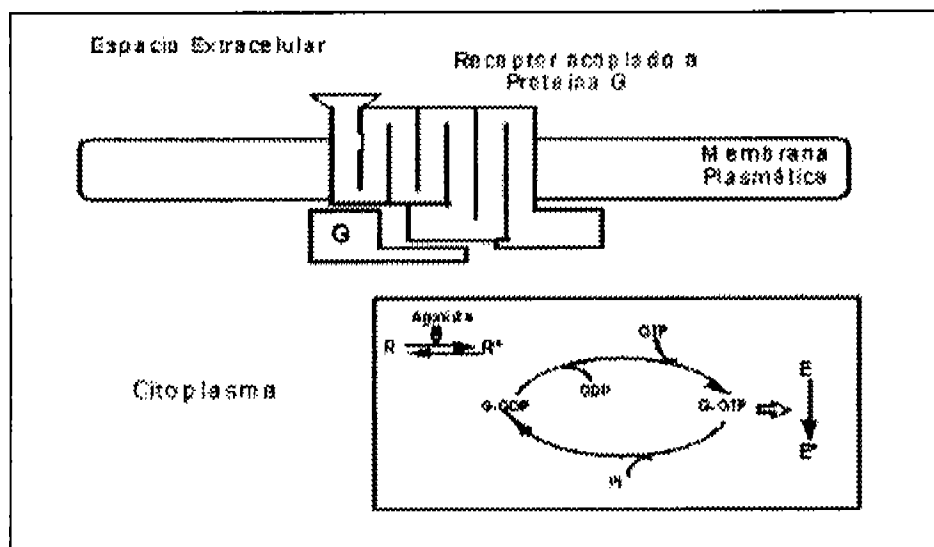


figura 81: proteína receptora transmembrana con activación de proteína transdutora de la señal, la unión del agonista modula la acción de una proteína transdutora, la cual, a su vez, se encarga de transmitir la señal, bien sea a través de sistemas enzimáticos o de canales iónicos.

Proteína G. Existe toda una familia de proteínas G. Estas son proteínas reguladoras fijadoras e hidrolizadoras de GTP cuya función es traducir, a nivel de la membrana celular, las señales externas vía receptor que llegan a las células y activar el (los) sistema(s) efector(es). La primera proteína G fue purificada en 1980. Los sistemas efectores a los que están asociadas se listan en la tabla I. Las proteínas G son heterotrímeros formados por una subunidad α que fija e hidroliza el GTP y dos subunidades, β y γ . La subunidad α es la que da especificidad a la proteína G y es la que posee los sitios aceptores de la toxina del cólera (estimulante de la proteína GS) y la toxina *pertussis* (inhibe la actividad de la proteína Gi). Así como hay hormonas que activan y otras que inhiben a la ciclase, se ha demostrado que hay variedades de proteínas G: unas que actúan sobre la

enzima en forma activadora, llamadas Gs ("s" por *stimulation* = estimulación), y otras que lo hacen en forma inhibidora, llamadas Gi ("i" por inhibición).

En la figura 6 se presenta un modelo actual del sistema de la adenilil ciclasa. Se tratará de explicar, en forma sencilla, su funcionamiento. Al acoplarse un agonista a su receptor, este último sufre una modificación conformacional, de modo que ahora ya es capaz de interactuar con su respectiva proteína G; si se trata de un agente que activa a la adenilil ciclasa, su receptor se asociará con Gs; mientras que si se trata de uno que inhibe a la ciclasa, su receptor lo hará con Gi. Esto necesariamente implica que existe un reconocimiento selectivo en la membrana plasmática; unos receptores actúan sobre Gs y otros con Gi. La interacción del receptor activado con la proteína G respectiva hace que ésta pase a la forma activada y a su vez modifique, ya sea que active o inhiba, a la enzima adenilil ciclasa.

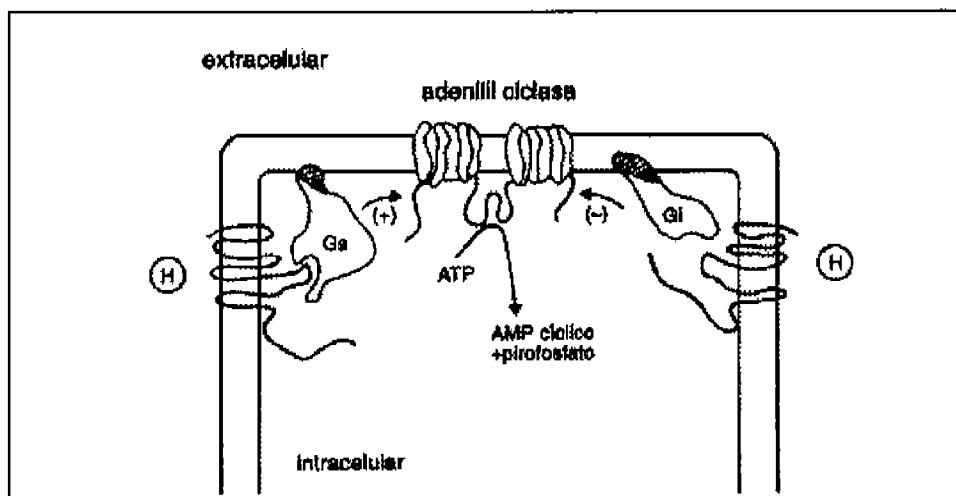


FIGURA 62: Representación de la modulación de la actividad de la adenilil ciclasa por hormonas (H) que interactúan con receptores de siete dominios transmembranales. Los receptores que activan a la adenilil ciclasa lo hacen a través de Gs y los que la inhiben a través de Gi. Nótese que las proteínas G están formadas por tres componentes o subunidades. (ATP=adenosina trifosfato.)

Resumiendo el proceso: el agonista hace que el receptor se active; éste, una vez activado, hace que la proteína G también se active, y son precisamente estas proteínas las que, en última instancia, regulan la actividad de la adenilil ciclasa, estimulándola o inhibiéndola, según se trate de Gs o de Gi, respectivamente. Existen varias isoformas de las proteínas Gs y Gi. No sabemos con precisión por qué o para qué existe esta diversidad. Sin embargo, en estudios muy elegantes, en que se ha bloqueado la expresión de alguna de las isoformas de estas proteínas, ha sido posible ver que la acción de ciertas hormonas o neurotransmisores se bloquea parcial o totalmente. Esto indica que esta heterogeneidad tiene significado fisiológico, es decir, que algunos receptores "prefieren" a ciertas proteínas G respecto a otras.

Una característica de las acciones hormonales de este tipo es que las señales se producen en segundos y desaparecen también en forma relativamente rápida. La separación del agonista de su receptor hace que gran parte del proceso se revierta y cese el efecto. El mismo segundo mensajero, el AMP cíclico se transforma en AMP (no cíclico) por una enzima llamada fosfodiesterasa, este AMP lineal no es activo en el sistema y de este modo se suspende la señal intracelular.

El complejo GTP-subunidad α es la forma activa de la proteína G, capaz de activar los sistemas efectores.

Adenilatociclasa. Varios ligandos endógenos (y también fármacos) ejercen su acción celular mediante la activación o inhibición de la enzima adenilatociclasa, cuya función es la degenerar AMP cíclico a partir de ATP.

El AMPc activa de manera específica la *proteína quinasa A*, la cual provoca la fosforilación de varias proteínas. La fosforilación de estas proteínas modifica la función de éstas, lo que constituye la respuesta celular a la acción del ligando. Los ligandos que tienen acción inhibitoria sobre la formación de AMPc actúan por medio de una proteína Gi; la acción celular resultante será contraria a la producida por un ligando *estimulante* de la formación de AMPc vía proteína Gs. El AMPc formado es hidrolizado por una *fosfodiesterasa* que lo inactiva. Como consecuencia de la fosforilación de proteínas por AMPc (también por GMPc) son fenómenos de despolarización o hiperpolarización de membranas, alteraciones del metabolismo, alteración en la síntesis de neurotransmisores, modificación de los movimientos del Ca^{2+} intracelular, excitación, contracción o relajación muscular y modificación de la expresión de ciertos genes.

ACTIVACIÓN DE CANALES IÓNICOS.

Las proteínas G pueden activar canales iónicos por mecanismos directos e indirectos. En la *activación directa* la proteína G activada actúa sobre la molécula del canal sin compuestos intermedios. La *activación indirecta* implica que la proteína G activada provoca la liberación de segundos mensajeros y sus respectivos sistemas efectores, los que actúan sobre el canal, modulando su apertura o cierre. Ejemplos de ellos son algunos canales de Ca^{2+} y K^{+} cardíacos.¹⁵

SEGUNDOS MENSAJEROS

Otro mecanismo por el que funcionan los receptores farmacológicos son los mensajeros secundarios → Hay un receptor donde llega un fármaco que se une e inicialmente hace que un enzima que se encuentra en la membrana desactivado, se active y se tiene automáticamente un enzima activado. Pasa el ATP a AMPc. Se forma AMPc y se activan los mecanismos celulares donde interviene el AMPc. El AMPc activa las proteínas quinasas que dan la respuesta biológica. El proceso del mensajero secundario es que el fármaco da su receptor y después hay un AMPc que da la respuesta. El mensajero secundario es el intermediario del AMPc. Intervienen dos moléculas básicas: fármaco o sustancia endógena que ponen en marcha el proceso y AMPc. Este sistema está controlado y marcado por la proteína G. En el complejo fármaco-receptor, para que dé acción farmacológica, debe intervenir la proteína G. Es una proteína muy larga y con muchos puntos de anclaje dentro de la membrana celular. Tiene 3 subunidades: a, b y g. La subunidad b y g le sirven de anclaje. La subunidad a interviene en el proceso de activación o

deformación del complejo fármaco-receptor. La subunidad α forma el triplete fármaco-receptor-proteína, que activa el GTP y lo convierte en GDP. Produce energía que permite activar la proteína diana o el enzima que hace el resto del proceso.

La proteína G es vital para activar los sistemas de respuesta, porque cuando se forma el triplete se activan enzimas desactivados de la membrana que comienzan la cadena posterior de AMPc. El sistema fármaco-receptor-proteína que activa diferentes enzimas dianas tiene 4 sistemas básicos: adenilciclase, guanilciclase y fosfolipasas C y A. Están inactivados y según el fármaco que llegue, se une a la proteína G y hará su función. Estos 4 enzimas son los que repercuten sobre otra cadena con el mensajero secundario. Cada mensajero secundario rige diferentes sistemas.

Adenilciclase \rightarrow AMPc \rightarrow Activa las proteínas quinasas.

Guanilciclase \rightarrow GMPc \rightarrow activa las proteínas quinasas.

Fosfolipasa C \rightarrow Inositol \rightarrow activan canales que liberan hormonas.

Fosfolipasa A \rightarrow DAG \rightarrow activa fundamentalmente los canales de Ca^{2+} y da contracciones.

Fármaco + receptor + proteína G \rightarrow Enzimas diana \rightarrow mensajero secundario \rightarrow cadena de reacciones

Hasta el momento se conocen relativamente pocos segundos mensajeros citosólicos, estando todos ellos estrechamente interrelacionados. Entre los segundos mensajeros actualmente conocidos podemos destacar a:

AMP cíclico

Es sintetizado por la enzima adenilato ciclase como consecuencia de la activación de numerosos receptores. La actividad de la enzima está regulada por proteínas G, de tal forma que su estimulación es mediada por la proteína G_s y su inhibición por una o más proteínas G muy afines (p.ej. G_i y G_o).

El AMPc formado sirve de sustrato para la activación de la proteína quinasa A (PKA; dependiente de AMPc), que va a regular la actividad de numerosas proteínas intracelulares (enzimas, transportadores de membrana y/o canales iónicos) al catalizar su fosforilación.

IP3 y diacilglicerol

La activación de la fosfolipasa C va a producir la hidrólisis de los fosfolípidos de inositol de la membrana plasmática (fosfatidil inositol 4,5 bifosfato, PIP2), generándose IP3 (inositol 1,4,5 trifosfato) y diacilglicerol. El IP3 pasa al citosol y se va a unir a receptores específicos a nivel de depósitos intracelulares de Ca^{2+} , favoreciendo la liberación de este catión desde el retículo endoplásmico. Por otro lado, el diacilglicerol permanece en la membrana y va a actuar junto al Ca^{2+} para activar a la proteína quinasa C (PKC), que actuará fosforilando logran cantidad de proteínas intracelulares y modulando de esta manera la actividad celular.

RECEPTORES CON ACTIVIDAD ENZIMATICA

Además de los receptores propios de las células, las enzimas son también otras dianas importantes para la acción de los fármacos. A este nivel, la

administración de un determinado fármaco puede alterar la actividad de una determinada enzima, o como falso sustrato para la enzima. Estos receptores se dividen en: a) los receptores fosforiladores, es decir que tienen actividad de proteína cinasa; b) los receptores que tienen actividad de proteína fosfatasa, y c) los que tienen actividad de guanilil ciclasa.^{6,11,16}

A) RECEPTORES FOSFORILADORES

Estos receptores tienen una porción extracelular con la que fijan al ligando, formado por cadenas denominadas beta y subunidades alfa localizadas en el exterior celular; estas cadenas están unidas por puentes disulfuro (unión a través de dos átomos de azufre), una zona transmembranal y la porción citoplásmica.

Al activarse este tipo de receptores se autofosforilan en algunas de sus tirosinas, que estas tirosinas fosforiladas son críticas para que se una, directamente o por medio de otras proteínas intermedias, una serie de enzimas que aumentan su actividad y que así conducen a los efectos finales.

Dentro de los receptores con actividad de tirosina cinasa podemos mencionar a los receptores de la insulina, del factor de crecimiento epidérmico y del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).^{6, 18, 76, 76}

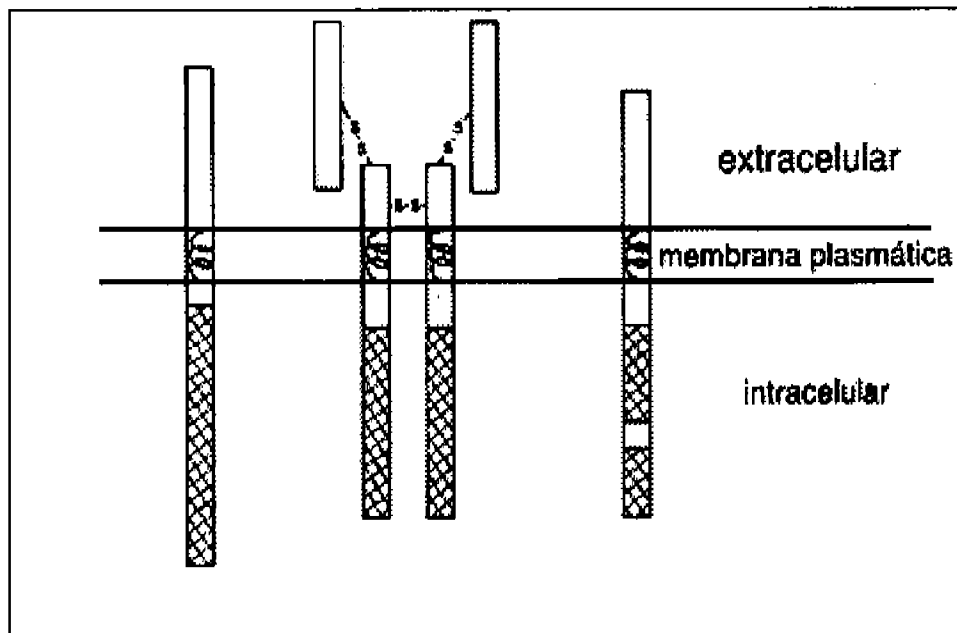


Figura 63: Representación de algunos receptores con actividad de tirosina cinasa.

B) RECEPTORES CON ACTIVIDAD DE PROTEÍNA FOSFATASA.

Las fosfatasa de proteína son las enzimas encargadas de quitar el fosfato que colocaron las proteínas cinasas en las proteínas.

Existen fosfatasa de tirosina solubles y otras que se encuentran ancladas a la membrana. Sin embargo lo que ha resultado particularmente interesante es que algunas de las fosfatasa de tirosina membranales tienen una estructura que parece corresponder a un receptor. Así, el antígeno común de los leucocitos, llamado CD45 parece tener la estructura propia de un receptor. Este antígeno CD45 es una glucoproteína abundante en células hemotopoyéticas, consiste en un largo segmento extracelular, una porción corta transmembranal y un segmento largo intracelular con la actividad de proteína fosfatasa de tirosina.^{6,11,18,71}

C) RECEPTORES CON ACTIVIDAD DE GUANILIL CICLASA.

Los únicos conocidos son los que pertenecen a la familia de las hormonas peptídicas llamadas péptidos natriuréticos auriculares, que son secretados por células maculares de la aurícula cardiaca. Los receptores de este tipo poseen una larga porción extracelular para fijarlos, una breve zona transmembranal y el segmento intracelular donde se encuentra la guanilil ciclase.^{6,11,18,72}

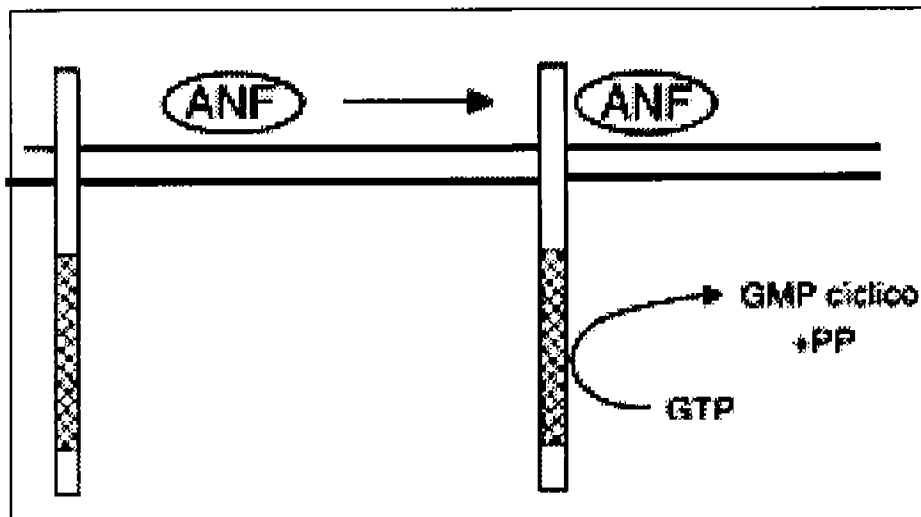


Figura 64: Se encuentra una representación de la activación de la guanilil ciclase membranal (receptor para el factor natriurético auricular, ANF).⁷²

Mientras que los fármacos dirigidos a los receptores se clasifican en agonistas o antagonistas, los fármacos dirigidos a las enzimas se clasifican en inhibidores o activadores (inductores).³⁷ En el caso de los fármacos que inhiben la actividad de una determinada enzima (de forma total o parcial), el efecto farmacológico observado dependerá de la función que normalmente ejerce dicha enzima.^{8, 12}

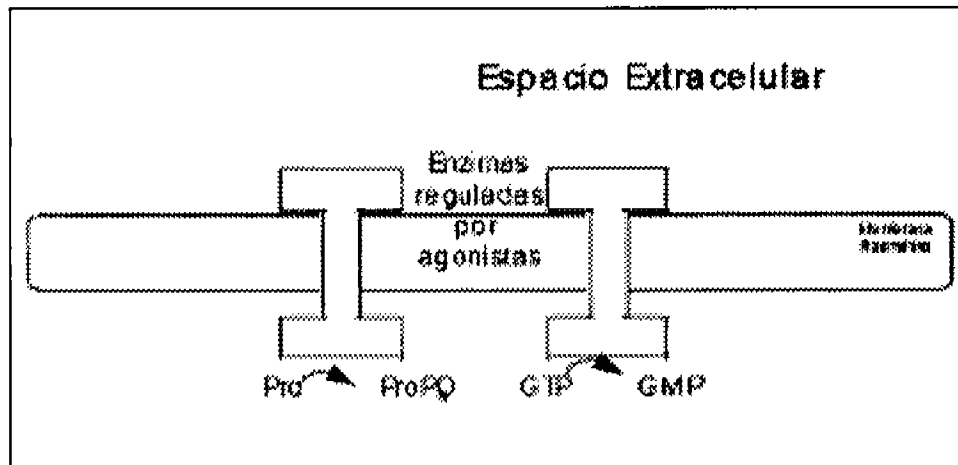


Figura 65: proteína receptora transmembranal con actividad enzimática intracelular regulada por unión extracelular del ligando, la unión del fármaco induce cambios en la actividad de la enzima, cuyo producto es capaz de regular funciones intracelulares.

Un ejemplo típico lo constituyen los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa, que actúa impidiendo la degradación del neurotransmisor acetilcolina y, por tanto, favorecido el incremento de este neurotransmisor a nivel sináptico, lo que conduce a mejorar la neurotransmisión colinérgica, resultado de gran utilidad en pacientes con enfermedad de Alzheimer. En otras ocasiones el fármaco va a ser capaz de estimular o incrementar la actividad enzimática, como en el caso de la heparina, cuya unión antitrombina III va a incrementar la actividad de esta favoreciendo así el efecto anticoagulante de esta enzima¹⁰.

Existen determinadas patologías genéticas en las que se puede producir un déficit de determinadas actividades enzimáticas y en las que se puede recurrir a la administración de fármacos como terapia sustitutiva de la enzima afectada. En el caso de la administración de enzimas pancreáticas en pacientes que sufren determinados procesos de mala absorción, o de la administración de factores de la coagulación en pacientes con hemofilia. Finalmente, existe otra situación en la que el fármaco puede actuar como falso sustrato para una determinada enzima, originándose un producto con una menor potencia que el producto endógeno o incluso un producto inactivo. El ejemplo más característico de este tipo de mecanismos de acción lo constituye la alfa-metil-dopa, cuya biotransformación va a dar lugar a un falso neurotransmisor con una actividad que la dopamina.^{12, 6, 77}

Un gran número de fármacos ejerce sus efectos terapéuticos actuando sobre enzimas.²²

ENZIMA	FÁRMACO
-Acetilcolinesterasa	-Neostigmina u organofosforados
-Ciclooxigenasa	-AINE
-Enzima convertidora de angiotensina	-Captoprilo
-Dihidrofolato-reductasa	-Trimetoprima o metotrexato
HMG-Co-reductasa	-Estatinas
-Xantinaoxidasa	-Alopurinol
-Lactamasa bacteriana	-Ácido clavulánico o sulbactam
-Transcriptasa reversa	-Zidovudina
-Monoaminooxidasas	-Selegilina o iproniazida
-Proteasa del VIH	-Indinavir

Tabla 9 fármacos que actúan sobre enzimas

Acetilcolinesterasa: es inhibida en forma reversible por la neostigmina, fisostigmina y otros agentes, desencadenándose efectos parasimpaticomiméticos que son útiles en determinadas situaciones patológicas (ileo paralítico o atonía intestinal postoperatoria). Esta enzima puede ser inhibida también en forma irreversible por los compuestos organofosforados siendo este el mecanismo de la intoxicación por organofosforados.^{6, 3, 71, 78}

Aldehído deshidrogenasa: es una enzima inhibida por el disulfiram, un disuasivo alcohólico. (Esta enzima también es inhibida por la cefoperasona y el metronidazol). Al inhibir la enzima que cataliza la reacción que transforma el acetaldehído en ácido acético y agua, se acumula entonces acetaldehído provocando síntomas y signos muy molestos. El acetaldehído se forma por acción de otra deshidrogenasa sobre el alcohol o etanol.^{6, 3, 71, 78}

Transpeptidasa bacteriana: resulta inhibida por las penicilinas y las cefalosporinas. La Transpeptidasa es indispensable para la síntesis de la pared bacteriana (en la etapa final de la síntesis). Al interferirse la síntesis de la pared bacteriana, como el medio intracelular bacteriano es muy hipertónico ingresa líquido a la célula bacteriana, se producen protoplastos y finalmente destrucción bacteriana. Así la penicilina es finalmente bactericida.^{6, 3, 78}

Ciclooxigenasa o prostaglandinsintetasa: esta enzima es inhibida por los fármacos analgésicos, antihipérmicos o antiinflamatorios no esteroides como la aspirina indometacina, etc. Inhibiéndose la síntesis de prostaglandinas autacoides responsables de la inflamación dolor y fiebre.^{6, 3, 71, 78}

Monoaminooxidasas (MAO): importantísima enzima que interviene en la metabolización de las catecolaminas, produciendo metabolitos de aminados. Es inhibida por las IMAO, psicofármacos antidepresivos o por los neurolépticos; tranquilizantes mayores.²³

RECEPTORES CANAL

Algunos receptores funcionan de un modo muy distinto a los anteriormente descritos. Estos receptores son proteínas integrales de membrana y están formados por varias subunidades. Son proteínas que funcionan como canal permitiendo el paso de iones a través de la membrana plasmática.^{6, 3, 71.}

Al activarse, su acción es formar un canal en su estructura que permite de ese modo el paso, a través de la membrana, de un ion como el sodio o el cloruro. Como es bien sabido, la célula gasta parte de su energía en mantener una distribución de iones, a un lado y otro de la membrana plasmática, alejada del equilibrio. La membrana es, por lo tanto, una barrera selectiva para los iones y mantiene cierto potencial electroquímico. Los receptores canal son bastante selectivos para los iones que dejan pasar. La apertura del canal tiende a colapsar los gradientes de concentración que existen para los iones que permean, lo que hace que la distribución de cargas en ambos lados de la membrana plasmática cambie drásticamente, es decir, que se desencadene una despolarización o hiperpolarización de la membrana. Esto conduce a que otros canales sensibles al voltaje cambien su probabilidad de apertura (que estén más tiempo abiertos o cerrados, que en el estado basal), lo que puede traer consigo cambios importantes en la concentración de algunos iones moduladores del metabolismo, como el calcio.^{6, 3, 71, 74, 78}

El receptor está formado por cinco subunidades: dos alfa, a las que se une el ligando para activarlo, y tres más llamadas beta, gamma y delta. Estas subunidades se encuentran agrupadas formando una roseta con una depresión central que corresponde al canal. Cada una de estas subunidades está formada por una cadena amino terminal extracelular, cuatro segmentos transmembranales (llamados M1, M2, M3 y M4) unidos por asas intra y extracelulares, y una cadena extracelular carboxilo terminal. Aparentemente los segmentos transmembranales M2 de las cinco subunidades se encuentran en estrecha cercanía y son los que constituyen propiamente el canal.^{6, 3, 74, 78}

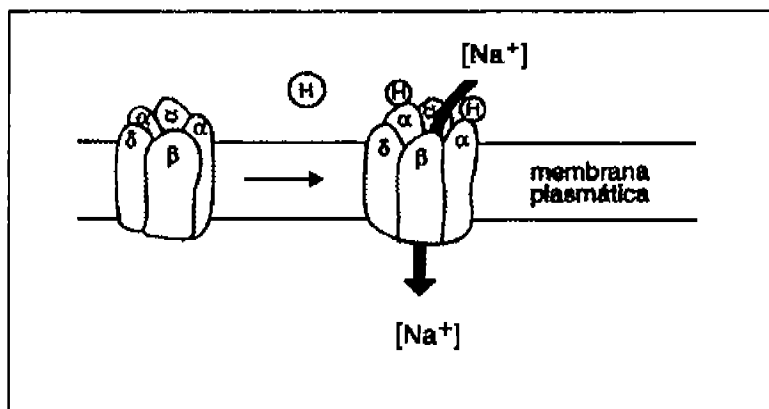


FIGURA 66: Representación de un receptor canal (colinérgico nicotínico) con sus diferentes subunidades, la fijación de la hormona (acetilcolina, H) y la apertura del canal para la entrada de sodio.

La especificidad para el paso de un ion y no de otros, depende aparentemente de los aminoácidos que constituyen este canal, pues cambiándolos por mutagénesis dirigida se ha logrado perturbar la selectividad iónica; en otras palabras, estas modificaciones pueden hacer que el receptor al activarse deje pasar un ion con carga negativa en lugar de uno con carga positiva.³⁵

En el caso del receptor nicotínico, uno de los más estudiados y quizá el mejor conocido hasta ahora, se sabe que el canal a través del cual pasa el sodio es parte integral del receptor. Aquí, el agonista, al activar al receptor, produce un cambio en su estructura (cambio conformacional), o sea, una alteración tal en su forma que permite que se abra el canal y pase el sodio al interior de la célula. Esto desencadena respuestas como la contracción del músculo.^{6, 71, 74}

canales iónicos voltaje dependientes.

Son una familia de canales iónicos que conducen Na^+ , K^+ y Ca^{2+} en respuesta a un cambio de potencial de membrana. Son muy selectivos para cada tipo de ion. La cinética de estos canales es muy rápida (en el rango de los micro segundos) consistiendo en la alternancia de estados de activación, inactivación y cierre. Esta cinética también puede ser regulada por la activación de ciertos receptores asociados a proteína G que tienen por efector propio al canal iónico. Esta regulación está dirigida a cambiar el tiempo de acción del canal iónico. Por este mecanismo dependiente de proteína G pueden ser activados algunos canales de K^+ y Ca^{2+} sensibles a dihidropiridinas. No hay mediación de segundos mensajeros por ser un proceso estrictamente de membranas. Segundos mensajeros generados en el citoplasma tras la activación de ciertos receptores pueden influir sobre los canales iónicos dependientes de voltaje, como el caso de ciertos canales de Ca^{2+} activados por AMPc en respuesta a la activación de receptores β -adrenérgicos (fármacos adrenérgicos y el efecto contrario por bloqueadores β). Los fármacos se unen a sitios específicos del canal iónico, modulando la apertura o cierre de éste. Los canales de Na^+ voltaje dependiente presentan sitios de fijación específica para algunas toxinas en sitios alostéricos que producen bloqueo del canal (tetrodotoxina y saxitoxina) o de activación (batracotoxina, veratridina). Fármacos como los anestésicos locales y algunos anticonvulsivantes poseen sitios de unión específicos dentro del canal, produciendo bloqueo de la conducción de sodio. Los canales de Ca^{2+} voltaje dependiente se subdividen en T, N y L según su dependencia de voltaje. Varios fármacos de gran utilidad terapéutica utilizan canales de Ca^{2+} como receptores: dihidropiridinas (nifedipino, nimodipino), fenilalquilaminas (verapamil) y benzotiazepinas (diltiazem); todos ellos se fijan a distintos sitios del canal. Los canales de K^+ varían extraordinariamente en su dependencia de voltaje y cinética, lo que indica su gran diversidad. Algunas toxinas naturales bloquean diversos tipos de canales de potasio (apamina, caribdo-toxina); ciertos fármacos pueden abrirlos (cromakalim, pinacidil, nicorandil) o bloquearlos (sulfonilureas).^{6, 3, 71, 74}

TIPO DE CANAL	FÁRMACO
Sodio	Anestésicos locales (lidocaina) Antiarrítmicos (quinidina) Antiepilépticos (fenitoína) Toxinas (batracotoxina y tetrodotoxina) Insecticidas (piretrinas y DDT)
Potasio	Diuréticos (amilorida) Aminopiridinas Hipoglucemiantes (sulfonilureas) Toxinas (apamina)
calcio	Dihidropiridinas (nifedipina) Verapamilo Aminoglucosidos (neomicina) Cationes divalentes (Mg, Cd)

Tabla 10: fármacos que actúan sobre los canales dependientes de voltaje en diversas localizaciones

Canales iónicos asociados a receptor.

Son canales cuya apertura se asocia específica y directamente a la interacción de un ligando con un receptor situado en la membrana de la célula. Hay dos tipos:

a) Canales iónicos en los que el receptor y el canal residen en la misma macromolécula, es decir, el receptor forma parte de la estructura del canal. Ejemplos de ellos son el canal de Ca^{2+} dependiente de receptor, el canal de Na^{+} asociado al receptor colinérgico nicotínico (antagonizado por d-tubocurarina, a bungarotoxina, trimetafán; o agonistas como acetilcolina), el canal de Cl^{-} asociado al receptor GABA_A (benzodiazepinas y muscimol actúan como agonistas; antagonizado por bicuculina) y al de glicina (antagonizado por estricnina) y los canales iónicos asociados a receptores de aminoácidos excitatorios, glutamato y aspartato (donde actúan algunos fármacos anticonvulsivantes y antialodínicos).^{6, 3, 71, 74.}

b) Canales iónicos en los que el canal y el receptor forman parte de proteínas diferentes, pero acopladas por una diversidad de elementos transductores como proteínas G y segundos mensajeros citoplasmáticos formados por la activación del receptor. Ejemplos son el canal de K^{+} asociado a receptores colinérgicos muscarínicos (fármacos parasimpáticosmiméticos), el canal de Ca^{2+} tipo L asociado a receptores b-adrenérgicos (fármacos simpático-miméticos).^{6, 3, 71, 74.}

RECEPTORES INTRACELULARES

Algunas hormonas ejercen su acción sobre receptores intracelulares. Ello indica que, para estas hormonas, la membrana plasmática no es en realidad una barrera de permeabilidad. Dentro del grupo de hormonas que ejercen estas acciones tenemos a las hormonas tiroideas, al ácido retinoico y a los esteroides. Todos estos mensajeros tienen una gran importancia en los procesos de crecimiento y desarrollo, y en el mantenimiento de la homeostasis (equilibrio dinámico) de nuestro organismo.^{6, 3, 71, 74, 78}

Dada la facilidad con que atraviesan la membrana plasmática, a estas hormonas podemos asignarles dos características fisicoquímicas fundamentales: 1) son moléculas relativamente pequeñas, es decir, de bajo peso molecular, y 2) son, por lo menos, parcialmente hidrofóbicas, esto es, lipídicas. Estas características son necesarias si suponemos que las hormonas atraviesan la membrana por difusión, es decir, pasivamente. Se ha sugerido la existencia de sistemas activos para transportarlas al interior de la célula; pero la evidencia hasta el momento es escasa. En cualquier caso, los mensajeros que he mencionado cumplen con los requisitos fisicoquímicos descritos anteriormente.

Las hormonas tiroideas son derivados de un aminoácido: la tirosina, cuyo peso molecular es relativamente bajo y cuya naturaleza es relativamente hidrofóbica. En el otro grupo, los esteroides son lípidos derivados del colesterol y por ende son tanto hidrofóbicos como de bajo peso molecular. Dentro de los esteroides hormonales tenemos a las hormonas sexuales masculinas (andrógenos) y femeninas (estrógenos y progestágenos), a los glucocorticoides (como el cortisol y la cortisona), a los mineralocorticoides (como la aldosterona), y a una vitamina-hormona, la vitamina D.^{6, 3, 11, 18, 71}

Los receptores para las hormonas de este tipo son también proteínas. Por lo tanto, la información para la síntesis de estos receptores se encuentra también en nuestro ADN. Dicha información se expresa en algunas células y en otras no; dicho de otra manera, hay células que tienen estos receptores y otras que no. Estos receptores también muestran gran especificidad y reconocen las diferencias esteroquímicas que existen entre unas y otras hormonas. Esto no quiere decir que la especificidad sea absoluta.

En el caso frecuente de la administración de cortisona por periodos prolongados, el médico debe controlar cuidadosamente la dosis, pues, además de los efectos propios de la hormona, se pueden presentar complicaciones indeseables que son fácilmente atribuibles a la interacción de la hormona con otros tipos de receptores; así podemos observar efectos similares a la aldosterona o aun de tipo testosterona. Estos receptores intracelulares, a diferencia de los que están localizados en la cara externa de la membrana plasmática, se encuentran libres en el citosol.^{6, 3, 11, 18}

Dado que estas hormonas no interactúan con receptores de la membrana plasmática, la alteración de las proteínas de la membrana de la célula, no hace desaparecer el efecto. Otra característica muy importante de la acción de estas

hormonas de acción intracelular es el tiempo requerido para observar su acción. En general, las hormonas que actúan sobre receptores de membrana tienen algunas de sus acciones casi instantáneamente, esto es, ejercen sus efectos en segundos o minutos. En contraste, las acciones de las hormonas que actúan sobre receptores intracelulares tienen una latencia, es decir, un periodo de minutos a horas, durante el cual no observamos ningún efecto. Es necesario aclarar dos excepciones a esta generalización:

Primera: muchas hormonas con receptores en membranas, como la insulina y muchos de los llamados factores de crecimiento celular además de muchas otras que se acoplan a proteínas G, tienen acciones inmediatas, pero también acciones más tardías con latencia de minutos a horas. Los mecanismos de tales acciones tardías se están estudiando activamente y tienen muchas semejanzas con las de los receptores intracelulares a que nos referiremos en unos momentos.

Segunda: hormonas con receptores intracelulares que ejercen algunas de sus acciones en forma relativamente rápida. Ejemplos de ello serían la bien conocida acción antialérgica de la cortisona y algunos efectos sobre el transporte de iones de algunos esteroides^{6, 3, 11, 18, 71, 74, 78}.

Los receptores intracelulares reconocen a la hormona, la fijan, y pasan a su configuración activa. Se ha demostrado que muchos de los receptores de este grupo, forman, en ausencia de la hormona, un gran complejo con algunas proteínas que facilitan el doblaje adecuado de las proteínas y que reciben el nombre de chaperoninas; algunas de ellas forman parte de las llamadas proteínas de "estrés" que se inducen rápidamente en las células cuando hay condiciones de emergencia. Una vez que llega la hormona y se fija al receptor formando un complejo hormona-receptor, las otras proteínas se van disociando aparentemente.

El complejo hormona-receptor viaja al núcleo. Una vez en el núcleo, el complejo hormona-receptor se fija al material genético; dicha fijación parece no llevarse a cabo en cualquier lugar del genoma (ADN) sino en puntos concretos en los que interactúan con secuencias específicas. Estos sitios específicos corresponden frecuentemente a zonas de la región llamada promotora de los genes que se van a transcribir.

El siguiente paso es la apertura de la doble hélice del ADN, para permitir que sea transcrito un mensajero específico; esto es, se hace una copia de ARN mensajero a partir del ADN (transcripción). Este ARN (ácido ribonucleico) mensajero lleva al citoplasma la información para la síntesis de una o varias proteínas; una vez allí, el mensaje es traducido en los ribosomas, formándose las nuevas proteínas.^{6, 3, 11, 18, 71}

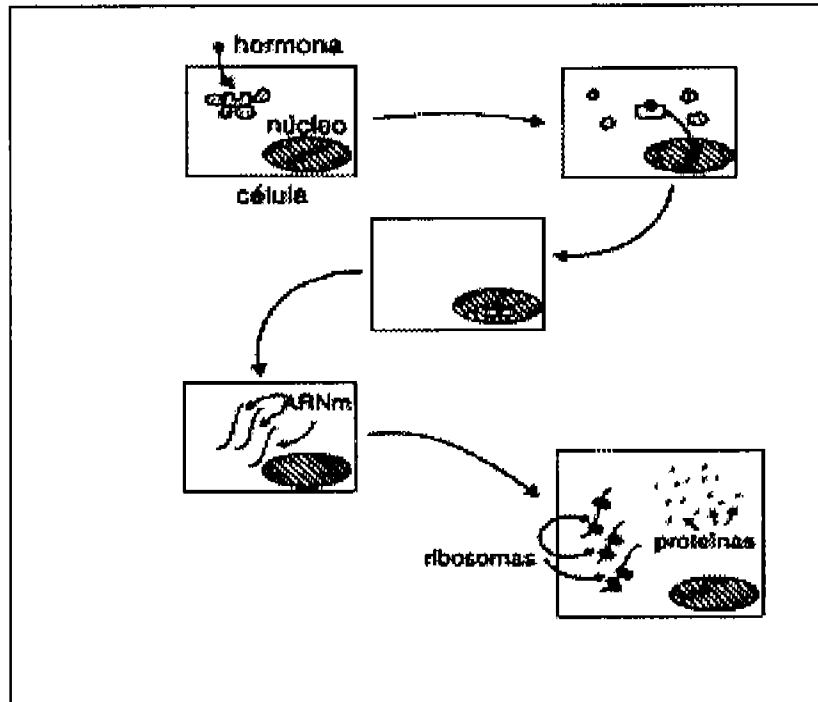


FIGURA 67: Mecanismo de acción de las hormonas con receptores citoplásmicos.

ejemplo: en el caso del oviducto de la gallina, la síntesis de la proteína del huevo, la ovoalbúmina, está controlada por las hormonas sexuales femeninas. En ausencia de hormonas, la síntesis de ovoalbúmina es baja. Ahora bien, si añadimos estrógenos a las células del oviducto, la síntesis de ovoalbúmina aumenta muchísimo. la hormona se fija al receptor citoplásmico, el cual, activado, viaja al núcleo junto con la hormona. Esto induce la síntesis de ARN mensajero que viaja al citoplasma y conduce a la síntesis de más ovoalbúmina. Es necesario mencionar que estos mensajeros no sólo incrementan la síntesis de algunas proteínas ; en algunos casos se produce un bloqueo de la transcripción de ciertos genes. Es decir, la acción sobre la transcripción puede ser de modulación positiva o negativa y una misma hormona puede tener efecto positivo sobre la transcripción de unos genes y negativo sobre otros.^{6, 3, 11, 71}

6.3 SUBTIPOS DE RECEPTORES

Cambios en la secuencia primaria de aminoácidos de la molécula del receptor determinan nuevas moléculas que si bien no se diferencian significativamente desde un punto de vista estructural, si lo hacen funcionalmente. Cuando los cambios afectan al dominio de unión a ligando, se ven afectadas la afinidad y la especificidad, determinando una alteración de la actividad intrínseca de los agonistas y antagonistas originales. El criterio de diferenciación puede ser farmacológico o en base a estudios de biología molecular. Un ejemplo claro es el caso de los receptores muscarínicos M, entre los cuales existen los M1, M2 y M3 basados en criterios farmacológicos; los subtipos m1 a m5 han sido reportados en base a biología molecular. Más aún, la distribución anatómica de los distintos subtipos de receptores suele ser heterogénea, controlando las respuestas celulares de los órganos en los cuales se les encuentra. Una descripción muy detallada de los subtipos de receptores se puede revisar en Watson and Gridlestone (1994). La implicancia terapéutica de los subtipos de receptores farmacológicos es clara, en el sentido que permite la utilización de fármacos con mayor especificidad y afinidad por un determinado subtipo de receptor y evitar así los efectos indeseados de fármacos menos específicos que actúan sin discriminar los subtipos de receptores.

8, 3, 11, 18, 71, 74, 78

6.4 REGULACIÓN DE RECEPTORES

Al igual que otras proteínas de membrana, los receptores sufren un ciclo natural de síntesis, de ensamble en la membrana plasmática (donde son totalmente funcionales) y de su posterior destrucción al interior celular. No obstante este reciclaje natural de la economía celular, hay determinadas situaciones en las cuales los receptores son regulados en función de la homeostasis celular. Fundamentalmente son fenómenos de *desensibilización* y de *Hipersensibilización*. Los mecanismos moleculares que subyacen a los procesos de regulación de receptores no están totalmente comprendidos.^{8, 3, 11}

Desensibilización de Receptores.

La desensibilización de receptores es un proceso que se caracteriza por la pérdida de respuesta celular ante la acción de un ligando endógeno o de un fármaco. Se trata generalmente de una respuesta homeostática de protección celular a una estimulación excesiva, crónica o aguda. Por tanto puede ser debida a procesos patológicos o a consecuencia de una terapia farmacológica, en tal caso, predecible. La *taquifilaxia* se produce cuando la desensibilización de receptores ocurre rápido, en el rango de minutos;

con la misma velocidad con que se instaura, también cesa. Pero si es un proceso de largo desarrollo, el cual puede tomar días en instaurarse, se habla del desarrollo de *tolerancia*. La morfina y otros fármacos opioides administrados reiteradamente en forma aguda desarrollan taquifilaxia a la analgesia, por ejemplo. La administración crónica de morfina también disminuye la respuesta a la analgesia, pero por desarrollo de tolerancia.^{8, 3, 11}

Desensibilización homóloga. Es un proceso de pérdida de la capacidad de respuesta celular consecuencia de un cambio estructural o funcional ocurrido en la misma molécula del receptor, ya sea por (a) una *disminución de la afinidad* del receptor por modificaciones de la conformación molecular de éste, por (b) *Inhibición de la síntesis de novo* de receptores, o bien por (c) una *disminución en el número total de*

receptores funcionales en la membrana celular, fenómeno conocido también con el nombre de *down-regulation*. La disminución del número de receptores en la membrana puede ser consecuencia de los siguientes procesos:

- Internalización del receptor
- inactivación del receptor
- proteólisis del receptor por enzimas intracelulares
- liberación del receptor al exterior celular
-

Desensibilización heteróloga. La pérdida de la capacidad de respuesta celular es debido a cambios que modifican al sistema efector que transduce la señal del complejo fármaco-receptor, como puede ser el caso de la imposibilidad de formar el complejo activo de una proteína G, o la incapacidad de liberar un segundo mensajero intracelular esencial en la cadena de señalización del sistema efector.^{6,3, 11, 71, 74, 78}

HIPERSENSIBILIDAD DE RECEPTORES.

La hipersensibilización de receptores es un proceso que se caracteriza por el aumento de la respuesta celular ante la acción de un ligando endógeno o de un fármaco como resultado de la falta temporal del ligando o del fármaco. Son situaciones que se pueden presentar en cuadros como la desafrentación nerviosa, patológica, quirúrgica o farmacológica; por depletación farmacológica de neurotransmisores, lo que produce una respuesta de hipersensibilidad en los receptores post-sinápticos y, de mayor relevancia farmacológica, es la hipersensibilidad de receptores debida al uso crónico de agentes antagonistas que impiden la acción del agonista endógeno, como en el caso de los b-bloqueadores; el retiro súbito de estos fármacos puede desencadenar respuestas celulares aumentadas, síndrome de rebote, que afectan grave y negativamente la fisiología del sistema involucrado. El mecanismo de acción de los procesos de hipersensibilidad de receptores se resumen en (a) un *aumento neto* en el número de receptores funcionales en la membrana plasmática, o *up-regulation*, ya sea por aumento de la síntesis *de novo* o por la disminución en la degradación del receptor, y (b) un *aumento* en la *afinidad del receptor* con su ligando endógeno o con el fármaco.^{6, 3, 11, 71}

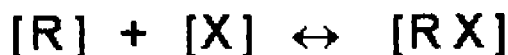
7.0 INTERACCIÓN FÁRMACO – RECEPTOR

Las relaciones entre agonistas y receptores se analizan mediante las denominadas curvas dosis – respuesta o concentración – efecto, ya sea en vivo o in Vitro. Ambas asumen conceptos teóricos similares; el principal de ellos es la asunción de que el efecto farmacológico se debe a la acción de un agonista sobre el receptor y a la consiguiente formación del complejo fármaco – receptor.¹³ Como regla:

Las respuestas biológicas a los fármacos son graduales se pueden medir en una escala continua.^{13, 6, 18, 79}

Existe una relación sistemática entre la dosis (concentración efectiva) y la magnitud (Intensidad) de la respuesta que provoca.¹⁰

La Interacción entre fármacos y receptores puede representarse por medio de la siguiente ecuación:



en la cual [R] es la concentración de receptores libres, [X] es la del fármaco en la vecindad de los receptores y [RX] es la concentración del complejo fármaco-receptor. Diversas transformaciones matemáticas nos llevan a la siguiente ecuación, útil para determinar el grado de unión de un fármaco a un receptor:

$$B = \frac{B_{\max} \times F}{K_D + F}$$

en la cual B es la unión del fármaco, B_{max} es la capacidad máxima de unión del receptor (el número de sitios presentes en él), K_d es un parámetro que mide la afinidad de la interacción (y es igual a la dosis de fármaco necesaria para ocupar el 50% de los sitios de unión) y F es la concentración de fármaco libre (para efectos prácticos, se puede considerar igual a la concentración total del fármaco administrado, porque, en general, la fracción unida es siempre mucho más baja que la libre). Puesto que la mayor parte de las acciones de un fármaco se pueden explicar como la consecuencia de su unión a un receptor o, al menos, a una sustancia que funcione como tal, se puede expresar la consecución del efecto farmacológico de la siguiente manera:

$$E = \frac{E_{\max} \times \text{Dosis}}{DE_{50} + \text{Dosis}}$$

en donde E_{max} se refiere al efecto máximo a conseguir y DE₅₀ a la dosis requerida para lograr la mitad de dicho efecto. La forma gráfica de esta ecuación se conoce como curva gradual (ya que mide el grado del efecto en UN individuo) y se muestra en la figura^{13, 6, 18, 79}

8.0 CURVA DOSIS RESPUESTA

Para caracterizar los aspectos del mecanismo de acción de un fármaco, éste es habitualmente expresado en forma de curva **dosis-respuesta**, representando la relación existente entre la magnitud de la respuesta observada frente a la dosis administrada. Para la mayoría de los fármacos se obtiene una curva gradual, (es decir que a diferentes dosis se observan los efectos que varía en forma continua y tiene un valor único para cada dosis), incrementándose el efecto farmacológico progresivamente al incrementarse la dosis. La correspondiente representación utilizando una escala logarítmica originando una curva de tipo sigmoide, graficando en las ordenadas los efectos causados en el organismo y en las abscisas las dosis del fármaco.

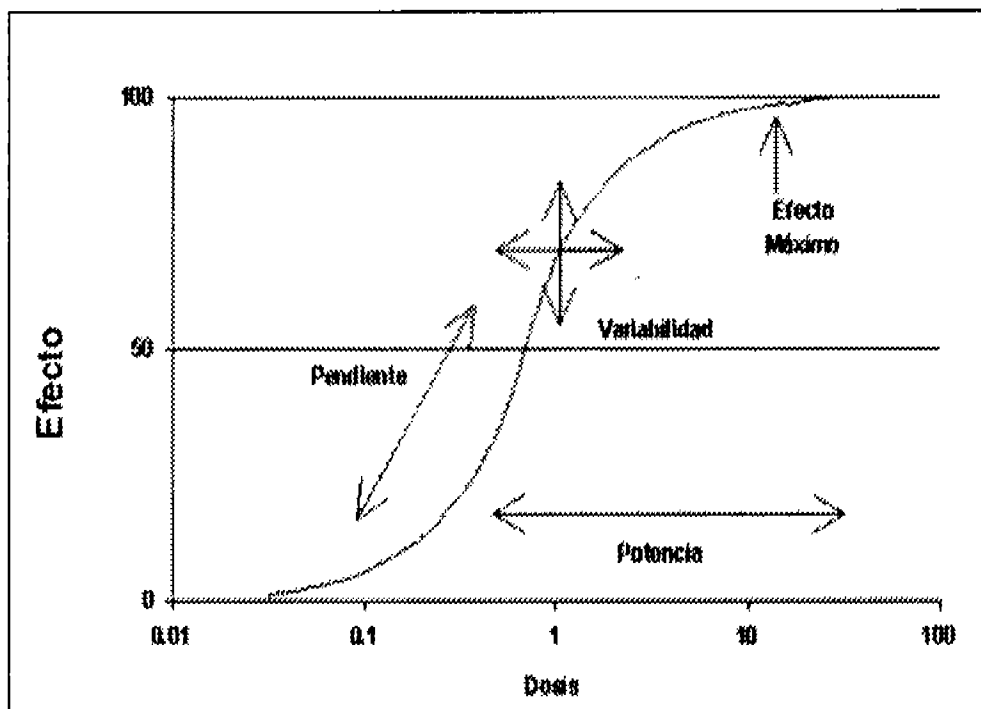


Gráfico 5: dosis - respuesta

En esta grafica podemos determinar diversos parámetros, entre los que cabe destacar:

a) Eficacia: se corresponde con la máxima respuesta que va a producir un fármaco y va a depender, en principio, del número de complejos fármaco-receptor y de la eficiencia con la que este complejo desencadena la secuencia de eventos que conduce al efecto farmacológico.^{6, 18, 79}

b) Potencia: se corresponde con la actividad de un fármaco por unidad de peso o dosis. Generalmente la potencia de un fármaco se va a expresar en función de la concentración necesaria para alcanzar el 50% de la respuesta máxima (DE50) en el caso de fármacos agonistas; o como la concentración necesaria para bloquear el 50% de la respuesta (CI50) en el caso de fármacos antagonistas. La comparación de la DE50 o la CI50 de dos fármacos permitirá definir potencias relativas entre éstos, siendo más potentes aquellos fármacos cuyas DE50 o CI50 sean menores.^{6, 18, 79}

c) Pendiente de la curva dosis-respuesta: es la pendiente de la parte media de la curva dosis-respuesta y expresa la gradación de los efectos del fármaco entre la dosis umbral y la dosis que produce el máximo efecto. Una pendiente elevada nos indicará que con pequeñas variaciones en la dosis del fármaco se conseguirán grandes variaciones en el efecto farmacológico, lo que resultará de gran importancia en el manejo clínico de los fármacos. Así, en fármacos con poca pendiente existirá un amplio margen de dosis y el peligro de intoxicación por sobredosificación será menor, y viceversa.^{6, 18, 79}

Ejemplo:

los fármacos B y C tienen la misma potencia para su respectivo efecto máximo (alcanzan dicho efecto a la misma dosis). Este parámetro indicaría, pues, la AFINIDAD de un fármaco por su receptor. Si comparamos la potencia de dos fármacos, se utiliza la POTENCIA RELATIVA, la cual no es más que el cociente entre la potencia de un fármaco respecto a la de otro tomado como patrón. La EFICACIA se refiere al mayor efecto que puede alcanzar un fármaco. En la figura los fármacos B y D tienen la misma eficacia, puesto que alcanzan igual efecto máximo. Se conoce también como Actividad Intrínseca, principalmente cuando se relaciona con la acción en un receptor.^{13, 6, 18, 79}

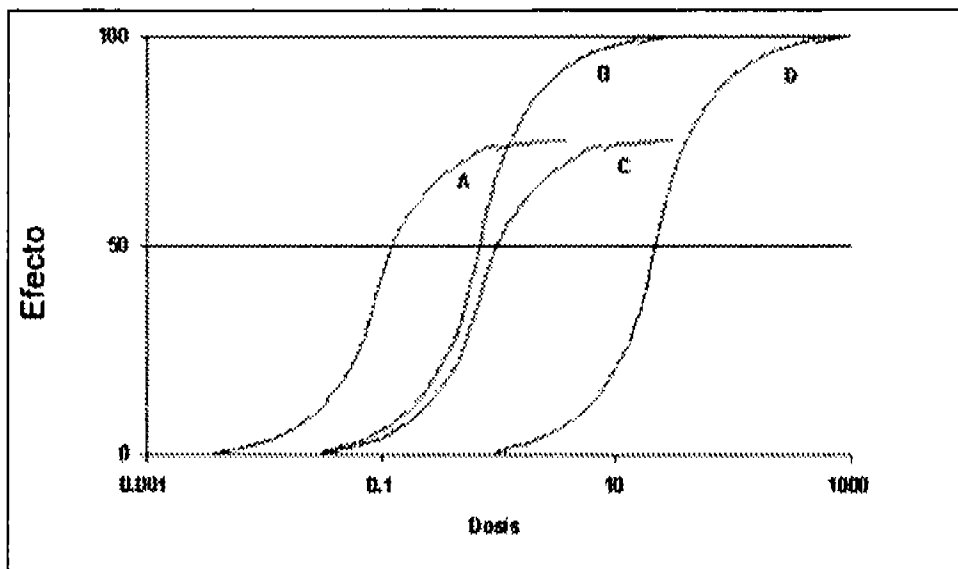


Gráfico 6: comparación de 4 diferentes fármacos en una curva dosis - respuesta. ^{6, 18, 79}

Índice terapéutico, IT y Margen de seguridad, MS. Son números útiles en estudios farmacológicos. El primero es el cociente que resulta de dividir la dosis requerida para producir un efecto letal por la dosis requerida para producir un efecto deseado, usualmente, se hace la comparación de las dosis medias^{13, 6, 18, 79}.

$$IT = DL_{50}/DE_{50}$$

El segundo se calcula dividiendo la DL_{1} (efectos letales en el 1% de la población) por la DE_{99} (efectos deseables en el 99% de la población).

$$MS = DL_{1}/DE_{99}$$

Gracias a éste tipo de curvas, pueden generarse índices que determinan precisamente la seguridad. Éstos índices, en general, se obtienen por la relación (el cociente) entre las dosis a las que se obtiene el efecto beneficioso y aquellas a las que se obtiene un efecto tóxico o letal, especialmente por medio de los valores antes mencionados (DE_{50} , DT_{50} y DL_{50}), aunque, en circunstancias especiales pueden usarse otros (DE_{99} ó DE_{99} , DL_{1} ó DL_{10} , etc.)^{13, 6, 18, 79}

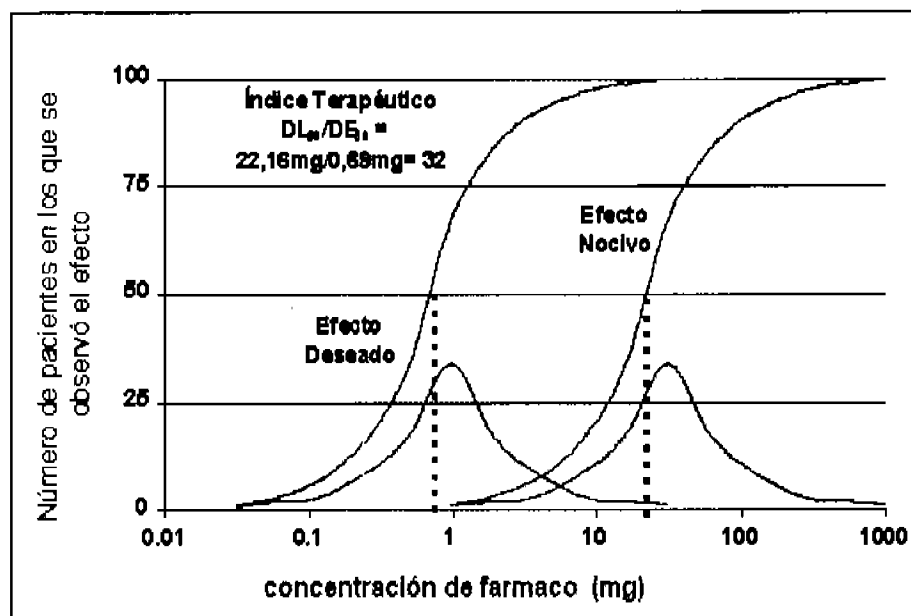


Gráfico 8: Curva Cuantil

El uso de este índice depende de la importancia terapéutica del fármaco que se está probando: en efecto, si se trata de un fármaco para el tratamiento de un estado patológico relativamente inocuo, se deseará un fármaco muy seguro; por otra parte, si el efecto deseado es de tal magnitud que sería más riesgoso omitir la administración del fármaco, entonces se pueden aceptar menores índices terapéuticos y, por ende, mayores riesgos de toxicidad.^{13, 6, 18, 79}

CURVA CUANTAL

Es una curva, derivada de la anterior, que muestra cuántos pacientes alcanzan determinados efectos (terapéuticos o tóxicos) de un fármaco ante cada dosis administrada, es decir, muestra el efecto de la *Variabilidad Biológica*. Aunque pueden obtenerse muchos, generalmente se hace uso de un valor especial para intentar resumir esta curva, éste es la Dosis Efectiva 50 (DE_{50}), o dosis a la cual un 50% de los individuos alcanza el efecto estudiado.^{13, 6, 18, 79}

Si se trata de un efecto indeseable, este parámetro se denomina Dosis Tóxica 50 (DT_{50}) y cuando este efecto es la muerte, Dosis Letal 50 (DL_{50}).

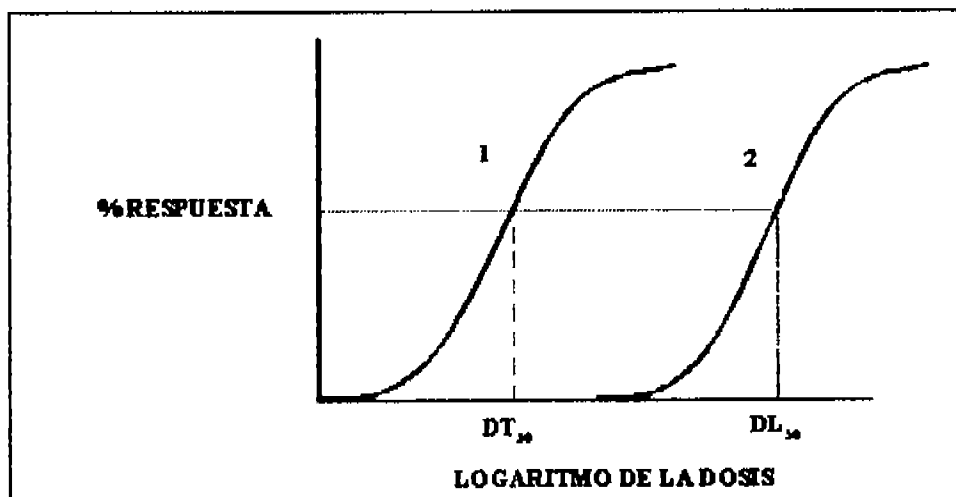


GRAFICO 7: Curva Dosis-Respuesta. Compuesto que presenta las dos curvas.
1= curva de dosis-efectos tóxicos; y 2= curva de dosis-efectos letales.

DE_{50} . Si se trata de la curva dosis-efectos terapéuticos se le llama DE_{50} (Dosis Efectiva, nivel 50%). Cuando se midieron efectos graduales la DE_{50} es la dosis que produce una respuesta igual a la mitad de la respuesta máxima. Si se midieron efectos cuantales, entonces la DE_{50} es la dosis que produce una respuesta deseable determinada en el 50% de la población.^{13, 6, 18, 79}

Este parámetro se obtiene trazando una línea horizontal del punto del 50% de respuesta en la región lineal de la curva de dosis-efectos deseables; en el punto de intersección con la curva se traza una línea vertical. El punto en el cual la línea intercepta la abscisa, es la DE_{50} .^{13, 6, 18, 79}

DL_{50} . Cuando se quieren representar las curvas de efectos tóxicos y letales se usa la LD_{50} que es la dosis a la cual el 50% de la población que recibe esa dosis muere. La forma de calcular este parámetro es idéntico al utilizado para obtener la DE_{50} , pero en este caso se usa la curva de efectos letales. La DL_{50} no es una constante biológica porque hay muchos factores que influyen en la toxicidad.^{13, 6, 18, 79}

ANTAGONISMO FARMACOLÓGICO.

La curva dosis-efecto nos facilitará por tanto información sobre la respuesta máxima que podemos obtener con un nuevo fármaco, así como su comportamiento como agonista o antagonista. En el caso de los fármacos antagonistas, el desplazamiento y/o la modificación de la curva dosis-respuesta nos indicará de qué tipo de antagonismo se trata.

Así, los antagonistas de tipo competitivo se caracterizan por desplazar la curva dosis-respuesta de forma paralela hacia la derecha, sin que se produzcan cambios en la pendiente de la curva o en el efecto máximo, pudiendo alcanzarse éste aumentando suficientemente la dosis del agonista. Por el contrario, los antagonistas de tipo no competitivo van a producir una modificación de la pendiente de la curva dosis-respuesta y una disminución del efecto máximo, no pudiendo alcanzarse éste por mucho que se incremente la dosis del agonista.^{13, 6, 18, 78}

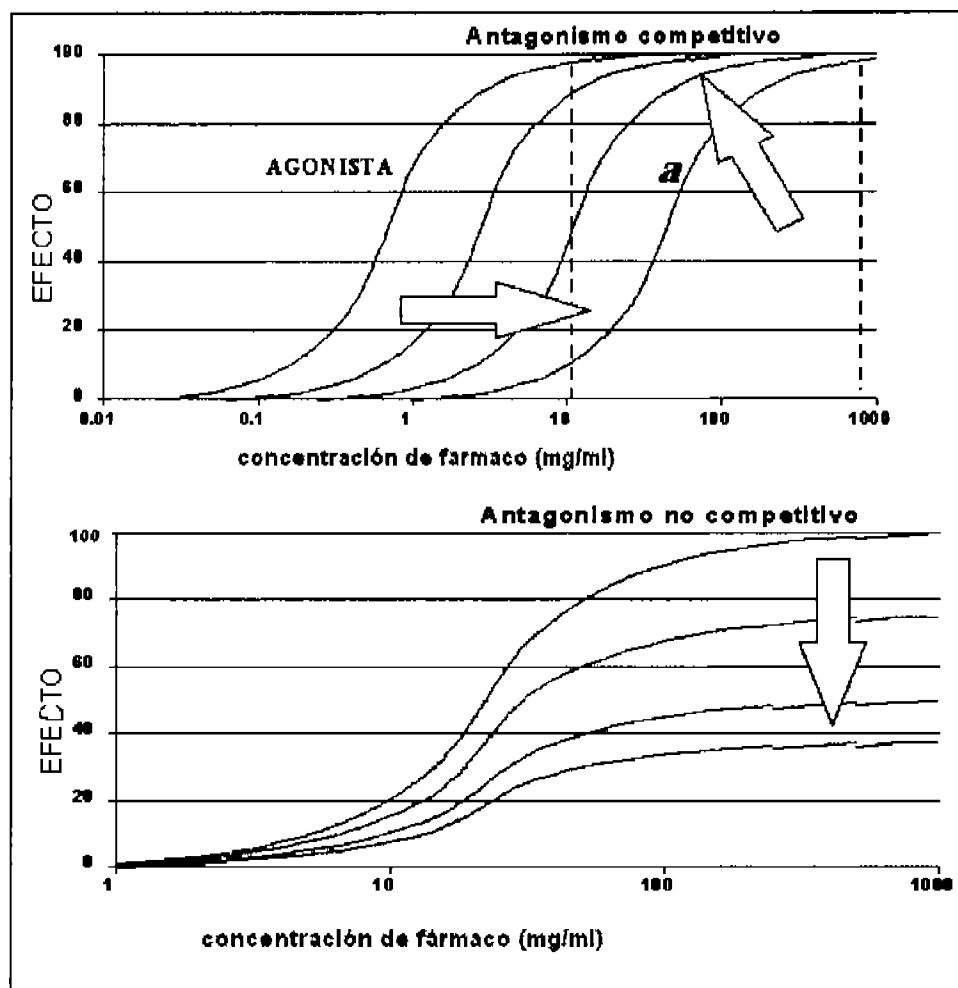


Gráfico 9: curva (antagonismo competitivo) (antagonismo no competitivo)

Ejemplo: Supongamos una interacción en la cual un agonista, a dosis de 4 mg/Kg de peso, sea capaz de inducir un efecto dado; si agregamos un antagonista cuya pA_2 ($x = 2$) sea de -1 {antilog $(-(-1)) = 10$ }, quiere decir que, en presencia de 10 mg/Kg de antagonista se requiere de 2 veces la concentración de agonista (8 en lugar de 4 mg/Kg) para lograr el mismo efecto anterior. Un segundo antagonista con pA_2 de 0 indica que se requiere {antilog $(-(0)) = 1$ } de 1 mg para lograr el mismo efecto mencionado. Se observa, pues, que cuanto mayor es el valor de pA_2 , menor es la cantidad de antagonista requerido para lograr la inhibición (y, por ende, mayor su POTENCIA ANTAGÓNICA).^{13, 6, 18, 79}

La pA_2 es la medida de este tipo más usada porque provee de una estimación de la afinidad del antagonista por el receptor.

Cabe destacar que se han mencionado mecanismos de acción de antagonistas que actúan a nivel de receptor → es la definición estricta; no obstante, es posible el uso de fármacos que generen un efecto opuesto por medio de un mecanismo no asociado al receptor que media la función que se desea modificar (agonistas muscarínicos respecto a la función adrenérgica, por ejemplo); en este caso, la interacción se conoce como ANTAGONISMO FUNCIONAL O FISIOLÓGICO.^{13, 6, 18, 79}

SINERGISMO FARMACOLÓGICO

Las interacciones entre dos fármacos no siempre son en sentido negativo, es decir que no siempre se manifiestan como la disminución del efecto de uno por la presencia de otro.²⁷ Hay combinaciones farmacológicas en las cuales la respuesta puede acrecentarse en lugar de inhibirse. Este fenómeno se llama SINERGISMO, y comprende dos posibilidades:

- Sinergismo de Suma: se refiere al hecho de que los dos fármacos implicados en la respuesta tienen actividad por sí solos, la cual se suma al estar presentes ambos para producir un efecto que es la SUMA de los efectos individuales. Generalmente se da cuando los mecanismos de producción del efecto de cada fármaco son diferentes. Ejemplo: uso concomitante de agonistas adrenérgicos y antagonistas muscarínicos: Ambos son capaces de producir taquicardia, la cual se manifiesta en presencia de los dos en forma más intensa (suma de los efectos).^{13, 6, 18, 79}

- Sinergismo de Potenciación: uno de los fármacos presenta actividad intrínseca, es decir es capaz de producir el efecto; el otro fármaco es capaz de "ayudar" a que ese efecto se realice más fácilmente, pero de por sí, no posee actividad. Ejemplo: Uso de penicilinas en conjunto con inhibidores de las betalactamasas → Existen bacterias capaces de producir estas enzimas, las cuales hidrolizan a las penicilinas, impidiendo su efecto; si se administra un inhibidor de dichas enzimas aisladamente, no se apreciará un efecto notable, sin embargo, estas sustancias serán capaces de hacer que las penicilinas actúen más favorablemente, puesto que no se verán destruidas.^{27, 13, 6, 18, 79}

ANÁLISIS DE RESULTADOS

La elaboración de estos cuadernillos deja demostrado su uso como herramienta de consulta efectiva y el considerable ahorro de tiempo que ello implica para el usuario, aprovechando al máximo las potencialidades del lenguaje e incorpora de manera organizada la información. A través de su índice general y subíndices permiten la fácil localización de los principales puntos de ambos temas a partir de vías y criterios de gran utilidad para su consulta. Así mismo la interrelación de todos los aspectos farmacológicos descritos para cada tema en particular proporcionara al usuario una información completa específica y detallada lo cual facilitara su uso.

A quedado integrado el trabajo por información actual, esquemas, diagramas y dibujos que ayudaran al usuario comprender los temas de farmacocinética y farmacodinamia con mayor facilidad tomando en cuenta que las imágenes y las síntesis ayudan a comprender mejor estos temas.

Además la realización de este trabajo a favor de la estrategia informativa permitirá:

- Mediante la información recopilada conocer, entender y comprender la importancia de que tanto la farmacocinética como la farmacodinamia son temas muy extensos e interesantes en el área farmacológica en el cual la farmacocinética se entiende como lo que el organismo le hace al fármaco y la farmacodinamia es la acción de los medicamentos en el organismo o lo que el fármaco le hace al organismo.
- Agilizar consultas y respuestas a los usuarios sobre estos temas.
- Disponer de un material donde el proceso de actualización de la información se convierta en una tarea más fácil y rápida de realizar.
- Lograr debido a la interacción usuario – información, una participación mas activa en las asignaturas que involucren estos temas.

CONCLUSIONES:

- Se llevo a cabo la recopilación, revisión y análisis biblio – hemerografica de los temas de farmacocinética y farmacodinamia.
- Se realizaron dos cuadernillos que integran la información completa y actualizada sobre farmacocinética y farmacodinamia.
- La materialización de estos cuadernillos logran los objetivos planteados constituyendo un servicio de consulta para el personal de salud que involucra estos temas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Simón Brailowsky, LAS SUSTANCIAS DE LOS SUEÑOS: NEUROPSICOFARMACOLOGÍA, México: Fondo de cultura, 1995. 1ª edición.
2. Universidad de Buenos Aires Argentina 2004. Internet. disponible en WWW.LAFACU.COM.
3. Manuel Litter, FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL Y CLÍNICA. El ateneo: 1986. 7ª edición. Capítulo 1,2
4. Mabel Valsecía, Facultad de Medicina Argentina 1999. CATEDRA DE FARMACOLOGÍA Internet. Disponible en: <http://www.biologla.edu.ar/farmacologia/clas2do%5cfarmacodinamia.pdf>
5. Alfonso Rémington Genaro, FARMACIA RÉMINGTON. Edición Panamericana, 1995. tomo I, 19ª edición. Pág. 1051-1068
6. Goodman y Gilman, LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA. México: Mc Graw Hill Interamericana 1996, 9ª edición, volumen I. Cap. 1, 2.
7. Meyers, FARMACOLOGÍA CLÍNICA, México: El manual moderno, 1980. Pág. 7-16
8. Andrés Goth, MD, FARMACOLOGÍA MEDICA PRINCIPIOS Y CONCEPTOS. España: 1984 Ediciones Doyma. Pág. 14-26
9. García Francisco Valdecasas, FARMACOLOGÍA. España: Edición Espaxs, 1978. 7ª Pág. 24-46
10. BODY WORKS. Enciclopedia electrónica del cuerpo humano, versión 6.0.
11. Harold Kaland, PRINCIPIOS DE FARMACOLOGÍA MÉDICA. México. Editorial Oxford University 6ª Edición, 2002. Cap. 9, 10, 11
12. Jesús Flores, FARMACOLOGÍA HUMANA. España: Ediciones científicas y Técnicas S.A. 1992, 2ª edición. Pág. 41-61
13. Peter G. Welling, PHARMACOKINETICS, E.U.A: Editorial Library of Congress Cataloging In Publication 1997, 2ª Edición. Pag.40-47
14. Ruth R Levine, FARMACOLOGÍA. España: Editorial Salvat 1982. Pág. 97-110
15. Ernst Mutschler, BASIC PRINCIPLES AND THERAPEUTIC ASPECTS DRUG ACTIONS. Alemania: Medpharma Scientific Publishers, 1995. Pág. 14-18
16. Remington's and Cols, PHARMACEUTICS SCIENCE. E.U.A: Editorial Mark Publishing Company. 17th Edición. Pág. 9-25

17. George M. Bremer Ph. D. FARMACOLOGÍA. By W.B Saunders Company 2000 E.U.A. Pág. 13-39
18. Berteran G Katzung, FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA. México D.F: Manual Moderno 2002. 8° Edición. Pág. 59-71
19. Marco Acosta Mejía, MANUAL CLÍNICO DE FARMACOLOGÍA PRACTICA. México JGH Editores, 2000. . Pág. 27-47
20. William O Foye, Ph, PRINCIPIOS DE QUÍMICA FARMACÉUTICA. España: D Editorial Reverte S.A. 1984. Pág. 110-122
21. Joseph Eladi Bañoz PRINCIPIOS DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA. Barcelona España: Masson, S.A. 2002. Pág. 57-67.
22. Dra. Ester Fillinger VARIACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS. 2005. Internet disponible en http://www.ffyb.uba.ar/cenimeN/boletin_10-02.htm
23. QFB. Jorge Peña González. TEMAS SELECTOS DE FARMACOLOGÍA. Universidad Nacional Autónoma de México, División de Ciencias Químico Biológicas PAPIME C11-2 1997
24. José Doménech, José Martínez, José María Pha. FARMACOCINÉTICA. Editorial Síntesis 2001.
25. M. Gobernado Serrano. RELEVANCIA DE LA FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN LA SELECCIÓN DE ANTIBIÓTICOS PARA INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO. Revista de la Facultad de Medicina. 2005; 191 – 197. México.
26. Morfín OR, APLICACIONES CLÍNICAS DE LA FARMACODINAMIA. Revista de la Facultad de Medicina. Esparza AS, 2002; 22 (2): 69 – 70, México.
27. Villarejo – Díaz M, Murillo. FARMACOLOGÍA DE LOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES OPIOIDES. Revista de la Facultad de Medicina. 2000; (2): 106 – 107.
28. Dra. María E. Faxas García ENSAYO CLÍNICO DE FASE I DEL ANTICUERPO MONOCLONAL EN LINFOMA: FARMACOCINÉTICA Y RESPUESTA INMUNE. Revista Cubana de Medicina, Jun 2003 V42 no 2. Cuba.
29. J. Mensa Pueyo, NUEVOS CONCEPTOS DE FARMACODINAMIA EFECTO O TOXICIDAD. Revista Chilena de Infectología, V19 suplemento 1 2002.
30. Rodríguez Farré e FACTORES FISIOLÓGICOS DETERMINANTES DE VARIABILIDAD EN FARMACOCINÉTICA CLÍNICA, Annals de Medicina, 1980, 66 (1):19.

31. Grall E Feljoo LA SUPERFAMILIA DEL CITOCROMO P450 SU FARMACOCINÉTICA Y LOS NUEVOS ANTIDEPRESIVOS. Revista Argentina De Psiquiatría. 1997 vol4, 17-26
32. Stone, J., Holland PHARMACOKINETICS COMPARTMENTAL ANALYSIS. Principles of Clinical Pharmacology. agosto 2001 pag. 60.
33. Autor fundación Santa Fe de Bogota. FARMACODINAMIA MAYOR SELECTIVIDAD DE ACCIÓN. ABC Medicus.
34. Preston R, Cheng M, INFLUENCIA EN LA DIABETES EN LA FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA DE LA AMLODIPINA. Journal De Clinical Pharmacology, 41: 1215-1224 2001 pharmacology and department of Medicine University of Miami.
35. A.A. Mangoni & S.H.Jackson. AGE-RELATED CHANGES IN PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS: BASIC PRINCIPLES AND PRACTICAL APPLICATIONS; British Journal Of Clinical Pharmacology. volumen 57, pag 1-6 January 2004.
36. Fridkin, S.K. RECEPTORS AS TARGETS FOR DRUG ACTION IN NATUROPATHIC PAIN, European Journal Of Pharmacology volumen 429, pág. 1-3 y 71-78. 19 Octubre 2001
37. Martijn Rooseboom, Jan N.M ENZYME-CATALYZED ACTIVATION OF ANTICANCER PRODRUGS P (450), European Journal Of Pharmacology. revista 56:53-102 2004 Mzo.
38. Naomi Mizuno, Takuro Niwa, IMPACT OF DRUG TRANSPORTER STUDIES ON DRUG DISCOVERY AND DEVELOPMENT. European Journal Of Pharmacology. revista 55 425-461 2003 September
39. Chih – Cherng Lu, Shug Tal Ho, PHARMACOKINETICS OF ISOFLURANO, Pharmacology. 2003; 69 102-107.
40. Graham R. Jang, Leslie Z Banet, ANTI-PROGESTIN - MEDIATED INACTIVACIÓN OF CYTOCHROME P450. Pharmacology. Universidad de California Vol. 56, No 3, 1998.
41. Charles H Nightingale Edward M PHARMACODYNAMICS AND PHARMACOKINETICS OF LEVOFLOXACIN. Chemotherapy. 2000, 46, 6-14.
42. J.A. Martínez Martínez. CARACTERÍSTICAS GENERALES Y FARMACOCINÉTICA DE CASPOFUNGINA. Drugs Of Today_ 2003; vol.39 (supl. II/M): 15-24.
43. Departamento de Cirugía Fundación de Santa Fe de Bogota. ALTERACIONES DE LA FARMACOCINÉTICA EN LOS ANCIANOS. ABC Medicus 2001.

44. Josée Michaud, Pierre Dube "EFFECTS OF SERUM FROM PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE ON RAT HEPATIC CYTOCHROME P450" *British Journal of Pharmacology* (2005) Febrero pag. 1067-1077 No. 144
45. Gregory W Terman "G-PROTEIN RECEPTOR KINASE 3 (GRK3) INFLUENCES OPIOID ANALGESIC TOLERANCE BUT NOT OPIOID ANALGESIC TOLERANCE BUT NOT OPIOID WITHDRAWAL", *British Journal of Pharmacology* Diciembre 2003, No. 141 pag. 55-64.
46. Munir Pirmohamed, "CYTOCHROME P450 ENZYME POLYMORPHISMS AND ADVERSE DRUG", *Toxicology* XXX 2003 pag. 1-100
47. M.V.Calvo, M.J.Garcia FARMACOCINETICA CLINICA. Farmacia Hospitalaria Internet. Disponible en <http://sefh.interglas.com/lbros/tomo1-cap2-12pdf>
48. LA MEMBRANA PLASMÁTICA. Internet Disponible en : <http://www.arrakis.es/~lluengo/membrana.html>
49. Andrés Rodríguez Toro "UNIONES CELULARES". Diciembre 2003. Internet disponible en file://A: \Uniones celulares. html
50. S. González "MECANISMOS DE ACCION". Internet disponible en: <http://www.canal-h.net/webs/sgonzalez002/Farmaco/MECANISMOACCION.htm>. Noviembre 2002 España
51. Dr. Jorge S. Raisman "TRANSPORTE DESDE Y HACIA LA CELULA" Internet disponible en www.efn.uncor.edu/dep/biologia/intrbiol/transp.htm#celulas Febrero 2002 Argentina
52. PRINCIPIOS DE FARMACOLOGIA Internet disponible en: http://www.igb.es/cbasicas/farma/farma01/sec01/c1_002.htm
53. Alfonso Domínguez Gil "LA CIRCULACION DEL MEDICAMENTO EN EL ORGANISMO" Internet disponible en www.farmaindustria.es/farmaweb/7_b43811prot.nsf/ffe
54. Universidad Autónoma de Madrid "TRANSPORTE ATRAVEZ DE LA MEMBRANA" Internet disponible en www.uam.es/personal-pdl/medicina/alquilla/culones/transporte.html
55. "TRANSPORTE A TRAVÉS DE MEMBRANA." Internet disponible en: <http://www.arrakis.es/~lluengo/transporte.html>
56. "MECANISMOS DE TRANSPORTE." Internet disponible en: <http://esg-www.mit.edu:8001/esgbio/chapters.html>
57. Gregorio Gómez "RECEPTORES". Facultad de Biopsicología, Universidad Autónoma de Madrid. Internet disponible en: http://www.biopsicologia.net/fichas/page_155.html

58. Dr. Carmine Pascuzzo Lima FARMACODINÁMICA BÁSICA. Internet disponible en: <http://www.geocities.com/collegePark/Residence/8781/fd.htm>
59. Universidad Nacional de Colombia "FARMACOCINETICA". Internet disponible en: <http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/ciencias/12161/index.html>
60. Guillen F. LOS MEDICAMENTOS EN EL PACIENTE GERIÁTRICO". Internet disponible en: http://www.uam.es/personal_pdi/elapaz/mmmartin/temas3/tema_16medicamentos.html
61. Ángel María Villar del Fresno "ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DEL CITOCROMO P-450." España Internet disponible en: www.ranf.com/pdf/monografias-14/cap11.pdf
62. Dra. Lutke Tampier "BITRANSFORMACION DE FARMACOS". Internet disponible en: <http://www.geocities.com/paris/jardin/3845/biotransformacion.html>
63. Prof. Sandro E. Bustamante, "RECEPTORES FARMACOLÓGICOS". Universidad de Chile, Facultad de Medicina 2003. Internet disponible en: <http://farmafitolab.med.uchile.cl/obst/download/receptores.pdf>
64. Young-Jin S, Shannon M. "PHARMACOKINETICS OF DRUGS IN OVERDOSE". Clinical Pharmacokinetics 1992; 23(2): pag. 93-105.
65. Doménech J. FARMACOCINETICA Y TOXICOCINETICA". Internet disponible en: <http://www.viasalus.com/vs/B2P/cn/toxi/pages/t/04/t0402.jsp>
66. Dr. Gustavo Barrios "EL ORGANNO ENDOTELIAL". Bogota Colombia. Internet disponible en www.endotello.com/orgaend.html
67. Malgor -Valsecla "FARMACOCINETICA FARMACOLOGIA GENERAL CAPITULO 2". Internet disponible en: http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen1/cap2_farmacocinet.pdf
68. Mike Kopplin TOXICOLOGIA AMBIENTAL Universidad de Arizona 2001 Internet Disponible en: <http://superfund.pharmacy.arizona.edu/toxamb/c2-3-4-2.html>