

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

CUAUTITLÁN CAMPO 1



**RELACIÓN ESTRUCTURA - ACTIVIDAD DE LOS FÁRMACOS
Y FARMACOCINÉTICA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACEUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

EDGAR HUMBERTO CANO AGUILERA

ASESOR: MFC María Eugenia R. Posada Galarza



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE DE CONTENIDO

	TITULO	PAGINA
1.0	INTRODUCCIÓN	1
2.0	OBJETIVOS	4
3.0	GENERALIDADES	6
3.1	Breve historia de la farmacología	8
3.2	Introducción a la Farmacología	11
3.3	Algunos conceptos de farmacodinamia	14
3.4	Diseño de nuevos fármacos	25
4.0	RESULTADOS	35
4.1	Carátula de Apuntes	36
4.2	Índice de apuntes	37
4.3	Introducción	48
4.4	Relación estructura química actividad biológica de los fármacos	52
4.4.1	Factores físicos, químicos y fisicoquímicos que influyen en la actividad biológica	53
4.4.2	Factores biológicos que modifican la acción de los fármacos	109
4.4.3	Relación estructura actividad de los fármacos	117
4.4.4	Importancia en proceso farmacológico	129
4.5	Farmacocinética	142

ÍNDICE DE CONTENIDO, *Continua...*

	TITULO	PAGINA
4.5.1	Conceptos de farmacocinética	143
4.5.2	Absorción	148
4.5.3	Distribución	168
4.5.4	Biotransformación	180
4.5.5	Eliminación	190
4.5.6	Farmacocinética aplicada	198
4.6	Anexos	225
3.6.1	Anexo 1.- Funciones exponenciales y logarítmicas	226
4.6.2	Anexo 2.- Velocidad y equilibrio	228
4.6.3	Anexo 3.- Cinética química	240
4.6.4	Anexo 4.- Regresión lineal simple	258
5.0	ANÁLISIS DE RESULTADOS	269
6.0	CONCLUSIONES	273
7.0	BIBLIOGRAFÍA	275

1.0 INTRODUCCIÓN

Introducción

Durante el desarrollo de la formación profesional de Químico Farmacéutico Biólogo, existe la necesidad de adquirir conocimientos con respecto a la farmacología y dentro de sus componentes, en particular, sobre la relación estructura actividad de los medicamentos y la farmacocinética; que son temas los cuales se deben conocer por lo menos en sus conceptos generales. Sin embargo, no parece existir una publicación sencilla que sirva de apoyo, tanto a estudiantes, como a académicos encargados de impartir la asignatura ⁽¹⁾. Es por eso el interés de realizar la creación de los apuntes de apoyo didáctico en la relación estructura actividad de los medicamentos y la farmacocinética, con la intención de que estos sean comprendidos con más agilidad e información a la mano. Así podrá permitir al Químico Farmacéutico Biólogo y a otros profesionistas de la salud a obtener los conocimientos básicos para mantenerse al día en cuanto a las nuevas tendencias, avances e innovaciones relacionados con los fármacos y el conjunto de conocimientos que se ha llegado a conocer como ciencias farmacéuticas ⁽²⁾.

Un aspecto importante de la química medicinal ha sido establecer una relación entre estructura química y actividad biológica. En los últimos años se ha considerado mas la correlación entre la estructura química y la actividad química o las propiedades físicas, y estas correlaciones pueden referirse a su vez a sus acciones terapéuticas ⁽⁹⁶⁾.

Aunque se registraron grandes avances en el conocimiento de la relación entre estructura química y actividad biológica en algunas áreas, en especial la de los fármacos antibacterianos, aún muchas afecciones humanas requieren fármacos nuevos y mejores. El cáncer, las infecciones virales, las enfermedades cardiovasculares y los trastornos mentales requieren nuevos agentes y enfoques para tratarlos y prevenirlos. A medida que tengamos mas información sobre los factores causales de diferentes enfermedades se ira produciendo un cambio del enfoque empírico al diseño racional de nuevos fármacos. El desarrollo de principios generales en química medicinal, que comenzó hace un tiempo, no ha cesado ⁽⁹⁶⁾.

Introducción

La farmacocinética es en general el estudio de la evolución temporal de los niveles de los medicamentos y sus metabolitos en diferentes fluidos, tejidos y emuntorios del organismo y de las relaciones matemáticas necesarias para desarrollar los modelos adecuados para interpretar tales datos ⁽²⁾. El objeto de la cinética se funda en las relaciones que existen entre el movimiento de los fármacos en los organismos y las fuerzas que actúan sobre ellos ⁽³⁾. La farmacocinética es, por tanto, la ciencia de las relaciones entre el movimiento de un medicamento a través del organismo y los procesos que lo afectan (las fuerzas que actúan sobre él). Es una disciplina que describe la evolución del medicamento en el organismo.

El farmacocineta trata de entender el modo en que actúan y se comportan los medicamentos y predecir la forma en que actuarán en condiciones nuevas, las ciencias médicas se apoyan mucho en la relación estructura actividad de los medicamentos y están en deuda con la farmacocinética ⁽³⁾.

2.0 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Llevar a cabo una revisión bibliográfica de los temas relación estructura actividad de los fármacos y su actividad final mediante una revisión de documentos previamente publicados para crear unos apuntes aplicables a las áreas de Farmacología I y Biofarmacia de la licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo.

OBJETIVOS PARTICULARES

Realizar un material de apoyo didáctico para los alumnos de la licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo y las carreras de la salud afines sobre los temas de, relación estructura actividad de los fármacos y farmacocinética, para ofrecer a los estudiantes un material informativo que les ayude a su formación profesional.

Realizar una revisión y selección de contenidos de los temas que explican la relación estructura actividad de los fármacos y su actividad final de diferentes fuentes de información bibliográfica, hemerográfica y electrónica para la creación de este material de apoyo.

3.0 GENERALIDADES

Generalidades

Todo aquel que se mantenga alerta ante las grandes corrientes espirituales y sea capaz de percibir el soplo vivificador de las nuevas ideas, apartándose de los prejuicios para atender sólo a la desnuda realidad de los hechos, no puede contentarse con las viejas reglas a la hora de justipreciar el acervo actual de los medicamentos ⁽⁴⁾.

El empleo de medicamentos por el hombre es tan antiguo como el hombre mismo, puesto que la necesidad de hallar medios para luchar contra la enfermedad ha sido siempre tan importante para su supervivencia como la necesidad de alimentos y cobija. Los esfuerzos del hombre primitivo en su relación con la enfermedad, al estar influenciados, por sus ideas supersticiosas sobre la causa de las dolencias, le llevaron a buscar en su ambiente objetos animados e inanimados con los que expulsar los malos espíritus. Pero, los éxitos de la ciencia hundieron frecuentemente sus raíces en los absurdos de la magia, y algunos de nuestros más importantes fármacos, fueron descubiertos a través de la experimentación del hombre primitivo con las plantas que crecían a su alrededor ⁽⁵⁾.

El conocimiento de cómo se emplean los fármacos que conforman a los medicamentos y el progreso de la terapéutica medicamentosa, requiere de la aplicación y desenvolvimiento de la información que proviene de muchas disciplinas, especialmente de la Química Orgánica y Analítica, de la bioquímica y fisiología, y de las diversas especialidades clínicas ⁽⁶⁾.

Sin embargo, muchos farmacólogos orientados hacia la investigación y el laboratorio, insisten en que la farmacología, es una ciencia fundamental y la consideran como un valioso y digno campo de investigación, independientemente de sus aplicaciones inmediatas ⁽⁶⁾.

La información acerca del desenvolvimiento o de la inducción de un grupo de medicamentos en la terapéutica, no es esencial para su uso apropiado⁶. El conocimiento de la historia de un tema revela con frecuencia la verdadera naturaleza

de dicho tema. Por tanto, seguir la evolución de la farmacología desde sus orígenes más remotos nos dará una perspectiva más exacta del área que abarca y una comprensión más clara de lo que distingue a la farmacología, actualmente, como ciencia ordenada y por derecho propio. En palabras del premio Nóbel Albert Szent-Györgyi "Si queremos ver lo que hay entre nosotros, debemos mirar hacia atrás" ⁽⁵⁾.

3.1 BREVE HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA.

El hombre primitivo empleó fármacos más o menos con la misma lógica con que utilizó la magia, conjuros y hechizos, para expulsar los malos espíritus que él creía culpables de sus dolencias. El uso racional de los fármacos comenzó sólo en el pasado más reciente con la comprensión de las verdaderas causas de la enfermedad ⁽⁵⁾. Durante largo tiempo, la Física y la Química, han dedicado sus mayores esfuerzos al conocimiento de la naturaleza íntima del organismo, y ésta orientación de la ciencia, a la que también grandes médicos como Berzelius, Roberto Meye, Helmholtz y muchos otros, han prestado su genio y arte experimental, ha resultado especialmente fructífera para el progreso práctico ⁽⁴⁾.

La ascensión de la farmacología, desde ser una parte puramente empírica de la medicina, a ser una ciencia por derecho propio, dependió del desarrollo de una sólida terapéutica médica. Pero fueron los progresos de la Química y la Fisiología, los que suministraron el verdadero impulso al crecimiento de la farmacología. La Química proporcionó compuestos puros y la Fisiología, las técnicas experimentales y el conocimiento esencial para el estudio de los efectos biológicos de tales compuestos. A la ascensión de la Farmacología, contribuyeron muchos científicos de valía, pero algunos merecen mención aparte como innovadores y exploradores de nuevas vías. Entre éstos se hallan:

Paracelso Phillpus Theophrastus von Hohenheim (1493 – 1541), que enlazó la química con la medicina; desechó las viejas teorías de las causas de la enfermedad y

Generalidades

defendió la doctrina de que la enfermedad es un desarreglo de la química del cuerpo, que debe ser tratado con sustancias químicas simples ⁽⁵⁾.

William Harvey (1578 – 1657), explicó la curación de la sangre; su trascendental descubrimiento marcó el comienzo del estudio científico de las ciencias médicas ⁽⁵⁾.

Francois Magendie (1783 – 1841), pionero de la aproximación experimental al estudio de la farmacología y la fisiología ⁽⁵⁾.

Frederik W. A. Sertürner (1783 – 1841), que en el año 1806, aisló la morfina a partir del opio; siendo éste el primer aislamiento de un componente activo de un fármaco natural ⁽⁹⁾.

Claude Bernard (1813 - 1878), fue el primero en demostrar y explicar como produce un fármaco su acción en el organismo ⁽⁵⁾.

James Blake (1815 – 1893), quien expuso por vez primera los principios de que los fármacos sólo son eficaces tras alcanzar un tejido sensible y de que existe una relación entre la estructura de los fármacos y los efectos que producen ⁽⁵⁾.

Rudolf Buchheim (1820 – 1879), primer profesor de farmacología y fundador del primer laboratorio dedicado exclusivamente a la farmacología experimental y la elevó a una posición equiparable en importancia a la de otras ramas de la medicina ⁽⁹⁾.

Oswald Schmiedeberg (1838 – 1921), primer gran maestro de la farmacología; su libro de texto, sus técnicas y sus discípulos marcaron la pauta para el desarrollo mundial de la farmacología ⁽⁹⁾.

Paul Erlich (1854 – 1915), que inaugura la era de la quimioterapia, al demostrar, que es posible obtener agentes químicos capaces de destruir organismos invasores concretos; también formuló el concepto de receptor, es decir, aquella parte de un

Generalidades

componente químico del tejido vivo con la que se combina un fármaco para producir su efecto biológico⁽⁹⁾.

John Jacob Abel (1857 – 1938), el padre de la farmacología americana; ocupó la primera cátedra de ésta materia, con dedicación exclusiva de Estados Unidos y fundó la Sociedad Americana de Farmacología y Terapéutica Experimental y su revista científica⁽⁹⁾.

La Farmacología Americana continuó a la zaga en su desenvolvimiento hasta después de la segunda guerra mundial, cuando se dispuso de cantidades de dinero sin precedentes para la investigación, primero mediante donativos voluntarios y luego a través de los National Institutes of Health⁽⁶⁾. Durante décadas se puso el máximo esfuerzo (y a veces el único) en conseguir la mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos y anatomopatológicos, responsables de una determinada enfermedad; se prestaba, en cambio, para atención a la sistematización del tratamiento farmacológico⁽⁸⁾.

Los programas de los graduados hicieron posible que un estudiante entrara a la farmacología con un grado de investigador⁽⁶⁾. Lo que dio por resultado un incremento en el número de farmacólogos; lo que consiguió que en los últimos cincuenta años, el panorama sea radicalmente distinto. El desarrollo de la química, la fisiología, la bioquímica y la tecnología analítica, han permitido aislar productos enormemente activos de las fuentes naturales y, sobre todo, diseñar y sintetizar nuevos compuestos, analizar sus acciones y efectos a todos los niveles posibles de organización de la sustancia viva y conocer los procesos que siguen su paso por el organismo⁽⁸⁾.

Debe puntualizarse que en la actualidad se emplea un gran número de fármacos en la práctica médica, y no pueden usarse en forma irracional, sin un conocimiento acabado de su farmacodinámica y farmacocinética, así como, de su toxicidad, sobre todo por las influencias comerciales, ya que todas los fármacos se compran en el mercado⁽⁷⁾.

Finalmente la industria farmacéutica americana se expandió para compararse en tamaño, sino es que en originalidad, con la europea ⁽⁶⁾. La expansión de los conocimientos y el desarrollo industrial de fármacos ha crecido tanto, que constituye un importante componente de la economía ⁽⁷⁾.

La farmacología experimental y clínica constituye la base fundamental de la terapéutica que, sin ella, se transforma en un oscuro empirismo, mientras que aquella la hace científica y racional, como debe ser la ciencia médica ⁽⁷⁾.

Hoy en día, la farmacología es la ciencia de vanguardia de la medicina; en efecto, los más grandes adelantos médicos realizados en estos años, son gracias a ella y está en plena evolución ⁽⁷⁾.

3.2 INTRODUCCIÓN A LA FARMACOLOGÍA

La palabra farmacología procede del griego Farmakon, equivalente a fármaco, medicina o veneno, y logía, que significa estudio. Más la pregunta ¿Qué es la farmacología?, queda sólo parcialmente respondida por la etimología del término ⁽⁵⁾. La farmacología se considera como el cuerpo de información que sustenta el empleo eficaz y seguro de los medicamentos para el diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades ⁽⁶⁾.

El objetivo primordial de la farmacología, es beneficiar al paciente, y hacerlo de un modo tan racional y estricto como el que suele seguirse para llegar a un buen diagnóstico⁸. Hemos visto que se trata de una rama de la biología, puesto que se ocupa de organismos vivos y como tal, adopta muchas cosas de disciplinas afines, como la fisiología y la bioquímica ⁽⁵⁾, sin embargo, la farmacología incluye muchas áreas controvertidas y la discrepancia de opinión comienza con la misma definición de ésta disciplina ⁽⁶⁾.

En éste escrito tenemos por definición que **farmacología** es la ciencia biomédica que estudia la interacción de las sustancias químicas con células vivas, tejidos y organismos ⁽⁹⁾.

La farmacología comprende la historia, el origen, las propiedades físicas y químicas, asociación, efectos bioquímicos y fisiológicos, mecanismos de acción, absorción, distribución, biotransformación y excreción, usos terapéuticos y de otra índole de los medicamentos ⁽¹⁰⁾.

Por lo que, se entenderá en éste texto por **medicamento**, como la sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga un efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio que se presenta en forma farmacéutica y se identifique como tal en su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas ⁽¹¹⁾, es decir, el medicamento es el principio activo o fármaco (o el conjunto de ellos) elaborado por la técnica farmacéutica para su uso medicinal.

Si se atiende a la terminología oficiosa de la legislación mexicana, **fármaco** (principio activo) es toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenta en forma farmacéutica y que reúne condiciones para ser empleado como medicamento o ingrediente de un medicamento ⁽¹¹⁾. Puesto que en sentido general se le da el nombre de fármaco a toda sustancia química utilizada en el tratamiento, la curación, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad o para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado ⁽⁸⁾, se entiende que el campo de la farmacología es evidentemente muy extenso ⁽¹⁰⁾.

Sin embargo, la farmacología no se concentra en la síntesis o extracción de fármacos o en la preparación de productos farmacéuticos ⁽⁹⁾. La división de ésta amplia ciencia es muy complicada, las subcategorías son variadas de un autor a otro, pero todos coinciden en dos subcategorías ⁽¹⁰⁾. Por lo que para éste texto se consideran dos

subdivisiones: Farmacocinética y Farmacodinamia. La relación entre estas dos subdivisiones es representada en la **figura (1)** ⁽⁹⁾

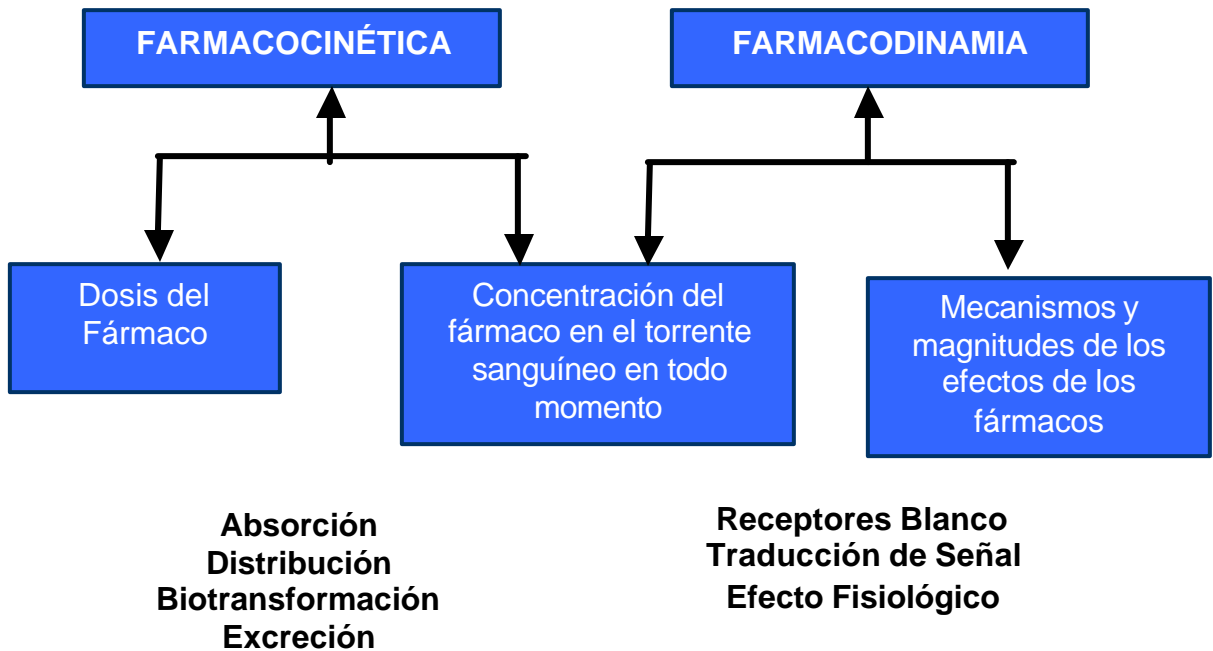


Figura 1. Relación entre farmacocinética y farmacodinamia ⁽⁹⁾.

La farmacodinamia estudia la acción de los fármacos sobre los organismos vivos, animales y humanos, y constituye la parte más importante de la farmacología, ya que el conocimiento de la acción farmacológica es esencial para su aplicación en el tratamiento o prevención de enfermedades ⁽⁷⁾.

Este texto tiene como objetivo tratar más profundamente el tema de la farmacocinética cuya definición y descripción se encuentran más adelante, sin embargo, el conocer las definiciones de algunas otras ciencias nos ayudarán a su comprensión y nos muestra los límites de la farmacología y el inicio de las ciencias que muchas veces funcionan en paralelo con ella, como son las siguientes:

Toxicología: La toxicología estudia los efectos nocivos o tóxicos de los fármacos, así como los mecanismos y las circunstancias que favorecen su aparición. Dada la amplia definición de fármaco, la toxicología abarca toda la ciencia relacionada con los efectos

nocivos de cualquier producto químico ⁽⁸⁾. Los efectos tóxicos de las sustancias farmacodinámicas y quimioterapéuticas se consideran parte integral de su naturaleza farmacológica ⁽¹⁰⁾. Es por eso que algunas autoridades consideran que la toxicología es una subdivisión de la farmacología ⁽⁹⁾.

Farmacoterapia: La farmacoterapia es la ciencia médica que concierne al uso de los fármacos en el tratamiento de la enfermedad. Muchos fármacos estimulan o deprimen la función bioquímica o fisiológica del hombre en forma bastante reproducible para aliviar los síntomas o alternar favorablemente el curso de la enfermedad. A la inversa los agentes quimioterapéuticos o quimioteráuticos son útiles para el tratamiento porque solo tienen efectos mínimos en el ser humano, pero pueden destruir o eliminar parásitos. La farmacología provee las bases racionales de la farmacoterapia para explicar los efectos y mecanismos de los fármacos en el cuerpo y la relación entre la dosis y la respuesta del fármaco ⁽⁹⁾.

Farmacia: La farmacia se ocupa de la preparación, composición y distribución de agentes químicos para uso terapéutico. Comprende: 1) La farmacognosia o identificación del origen botánico de los fármacos; 2) La química farmacéutica, que es la síntesis de fármacos nuevos, bien como modificación de fármacos anteriores o naturales, bien como entidades químicas totalmente nuevas, y 3) La biofarmacia, ciencia y estudio de las maneras en que la formulación farmacéutica de los agentes administrados pueden influir en su comportamiento farmacodinámico y farmacocinético ⁽³⁾.

3.3 ALGUNOS CONCEPTOS DE FARMACODINAMIA

3.3.1 ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Es importante remarcar que esta tesis trata como temas centrales la relación estructura actividad de los fármacos y la farmacocinética, más sin embargo, se considera de real importancia conocer algunas definiciones relacionadas con la

farmacodinamia, con el fin de evitar confusiones con los temas que se tratan más adelante.

El concepto básico en la farmacodinamia es el mecanismo de acción de los fármacos. Antes de entrar en el tema conviene establecer la distinción entre la acción y el efecto de un fármaco y definir los objetivos del análisis de la acción de los fármacos ⁽¹⁰⁾.

Aunque a menudo se usan indistintamente los términos de acción y efecto, tienen connotaciones farmacológicas diferentes que conviene precisar. La mayor parte de los fármacos producen sus efectos por combinación con enzimas, membranas celulares u otros componentes celulares de función especializada. Se supone que la interacción entre célula y fármaco alteran la función del componente celular, así inicia una serie de alteraciones bioquímicas y fisiológicas características del organismo al contacto con este particular fármaco, siendo la consecuencia inicial de la combinación célula-fármaco a la que se le llama acción del fármaco; los procesos restantes se denominan efectos del fármaco ⁽¹⁰⁾.

Para ser precisos, los fines del análisis de la acción de un fármaco son identificar su acción primaria, definir a detalle la reacción química entre el medicamento y la célula y caracterizar toda la serie de acción y efectos. Solo este análisis completo es la base satisfactoria del uso terapéutico del fármaco, pero es ideal una vez alcanzado ⁽¹⁰⁾.

3.3.2 MECANISMOS DE ACCIÓN

El estudio de los mecanismos de acción de un medicamento, usualmente implica consideración separada a los niveles fisiológico o bioquímica. Para la mayoría de los medicamentos es posible hacer alguna declaración acerca del mecanismo de acción a nivel de un órgano como la medula espinal o también a un sistema funcional como las vías internucleares o polisinápticas. En un número de casos, la acción de un medicamento puede ser explicada por un efecto sobre los mediadores químicos liberados por célula ⁽⁶⁾.

Por abajo del nivel orgánico o hístico, en el sitio bioquímico o subcelular de acción del medicamento, solo se dispone de información en unos cuantos casos. Se sabe que algunos medicamentos son inhibidores de enzimas específicas; unos cuantos son antagonistas metabólicos; y pocos mecanismos bioquímicos han sido definidos. Para la mayoría de los medicamentos sin embargo, se desconoce el mecanismo íntimo de acción ⁽⁶⁾.

Se dice con frecuencia que el conocimiento del mecanismo de acción es un requisito para el uso racional de los medicamentos. Tal conocimiento es ciertamente la meta. Sin embargo, los medicamentos usados sin tal información seguirán actuando exactamente como lo han hecho durante el periodo de su empleo empírico, después de que se haya descubierto su mecanismo de acción ⁽⁶⁾.

3.3.3 TIPOS DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Pueden considerarse los siguientes: a) estimulación, b) depresión, c) irritación, d) Reemplazo y e) acción antiinfecciosa.

Todas estas acciones corresponden a modificaciones de funciones, y su grado (aumento o disminución) puede controlarse con la dosis del fármaco suministrado, de manera que la intensidad de su acción puede ajustarse a las necesidades del paciente; de modo que, los fármacos solo pueden cambiar las actividades orgánicas en forma cualitativa y no cuantitativa. Tampoco restauran la integridad normal de la células lesionadas por la enfermedad; así las drogas antiácidas no curan la ulcera gastrointestinal, pero, al neutralizar la acidez del jugo gástrico, permiten y favorecen la cicatrización de aquella ⁽⁷⁾.

Estimulación: el aumento de la función de las células de un órgano o sistema del organismo; la cafeína incrementa las funciones de la corteza cerebral y la esticnina la actividad refleja de la medula espinal, siendo dichos fármacos de acción estimulante;

Generalidades

una estimulación prolongada puede disminuir la función (depresión) por agotamiento (disminuyen las sustancias nutritivas de la célula), como sucede con la estriquina ⁽⁷⁾.

Depresión: la depresión o inhibición es la disminución de la función de la célula de un órgano o sistema del organismo; los anestésicos generales como el éter, el halotano, deprimen el SNC, la morfina el centro respiratorio, la atropina la actividad de las células inervadas por los nervios parasimpáticos (acción parasimpaticolítica). Si la depresión llega hasta la abolición de la función se llama parálisis; el cese de todas las funciones es la muerte ⁽⁷⁾.

Irritación: Es una estimulación violenta que produce lesión, con alteraciones de la nutrición, crecimiento y morfología celulares, pudiendo llegar hasta la inflamación, como por ejemplo la acción de las sales de metales pesados, como el cloruro mercúrico, el nitrato de plata, sobre las mucosas. Cuando la acción irritante es excesiva y llega hasta la destrucción celular, se denomina corrosión; es lo que producen las sales metálicas citadas a gran concentración ⁽⁷⁾.

Reemplazo: es la sustitución de una secreción que falta en el organismo, por la hormona correspondiente, como el empleo de la insulina en la diabetes y los preparados de tiroides en el hipotiroidismo. Como las hormonas modifican las funciones del organismo, el reemplazo constituye una acción farmacológica ⁽⁷⁾.

Acción antiinfecciosa: existen fármacos que introducidos en el organismo son capaces de atenuar o destruir los microorganismos productores de infecciones, sin producir efectos notables sobre el huésped: estos fármacos con acción antiinfecciosa se denominan quimioterapéuticos y quimioterapia es la rama de la farmacología que se ocupa de ellas. Como ejemplos puede citarse la cloroquina en el tratamiento del paludismo, la penicilina en la sífilis, la emetina en la amebiasis. Como los fármacos modifican las funciones de los microorganismos, se trata de acciones farmacológicas ⁽⁷⁾.

3.3.4 EFECTOS

Los efectos observados en tantos sistemas orgánicos y tejidos son influidos por un medicamento (esto es, la farmacología descriptiva) es la parte crucial del estudio de cada grupo de medicamentos, puesto que sustenta y explica la mayor parte de las acciones terapéuticas y tóxicas del medicamento ⁽⁶⁾.

3.3.5 SITIOS DE ACCIÓN

El receptor para un fármaco puede ser cualquier componente macromolecular funcional que se presenta en el organismo. Este es un enunciado amplio pero valedero que tiene algunos corolarios. El primero es que un fármaco tiene la capacidad de modificar la velocidad con la cual se efectúa cualquier función corporal; un segundo corolario es que, por virtud de la interacción con los receptores mencionados, los fármacos no crean acciones sino que, sencillamente, modulan los índices o la velocidad de la función ya en marcha ⁽¹⁰⁾.

Así pues, los dos factores determinantes mayores generales del sitio de acción farmacológica serán el sitio de los receptores y la concentración del fármaco a la cual se expone el receptor. El sitio de acción farmacológica no depende obligadamente de la distribución selectiva del medicamento. Sin embargo, incluso si la acción medicamentosa es localizada, los efectos de la sustancia pueden ser amplios y diseminados por diversidad de fuerzas secundarias, químicas y físicas ⁽¹⁰⁾.

Cuando un fármaco presenta interacción con un receptor relativamente no es especializado, esto es, un receptor que tiene funciones comunes a la mayor parte de las células, sus efectos serán difusos. Si se trata de una función vital, el medicamento será particularmente peligroso. Sin embargo, un fármaco de esta clase puede ser útil. Los glucósidos digitálicos son inhibidores potentes de fenómenos fundamentales y vitales de transporte de iones, comunes a la mayor parte de las células. Como tales,

Generalidades

pueden causar toxicidad difusa y el índice terapéutico es peligrosamente bajo. Aunque es indiscutible su gran utilidad, sería una bendición tener un fármaco que lograra la misma actividad terapéutica de manera más selectiva. Pudieran citarse muchos ejemplos semejantes, sobretodo en el campo de la quimioterapia del cáncer ⁽¹⁰⁾.

Cuando un fármaco presenta interacción con receptores especializados peculiares a tipos específicos de células diferenciadas, sus efectos son más específicos. El fármaco óptimo hipotético causaría su efecto terapéutico por virtud de estas clases de acción. Disminuirían los efectos secundarios, pero quizá no lo hiciera la toxicidad. Si la función diferencial es vital, esta clase de fármaco también pudiera ser peligrosa. Algunos de los agentes químicos más mortales conocidos (toxina botulínica) muestran esta clase de especificidad toxicidad ⁽¹⁰⁾.

También debe mencionarse que diversos fármacos no actúan por virtud de combinación de componentes y receptores celulares funcionales. Algunos medicamentos presentan interacciones específicas con algunas moléculas pequeñas o iones que se presentan de manera normal en el cuerpo. Los agentes de quelación tienen la facultad de formar enlaces resistentes a diversos cationes metálicos, son un magnífico ejemplo. Algunos fármacos que son análogos estructurales de componentes biológicos pueden incorporarse en componentes celulares y modificar de gran manera su función. Ello se ha llamado "mecanismo falsificado de incorporación". Además, hay una serie de agentes que se activan por mecanismos más físicos, algunos de los cuales se conocen en escasa medida. Una orientación de estos tipos de mecanismos se tiene en la falta de necesidad de su estructura química muy específica. No es lógico suponer que los estereoisómeros de estos fármacos difieren en potencia y eficacia. Por ejemplo: algunos compuestos relativamente inactivos pueden administrarse en grandes dosis, suficientes para aumentar la osmolalidad de diversos líquidos corporales. Resultan las modificaciones adecuadas de la distribución del agua. Los anestésicos generales volátiles presentan acción mutua con las membranas y disminuyen la excitabilidad. La diversificación de la estructura sugiere un mecanismo

biofísico de acción, y las potencias individuales guardan relación adecuada con la propiedad física de los coeficientes de reparto en el agua ⁽¹⁰⁾.

No es raro que el análisis de una acción farmacológica se limite por los conocimientos fisiológicos y bioquímicos disponibles. En estas circunstancias, a menudo dominan paralelamente la dilucidación de la función celular y la exploración adicional de la acción farmacológica y en este sistema el medicamento a menudo sirve como instrumento indispensable ⁽¹⁰⁾.

3.3.6 REACCIONES INDESEABLES

El justo de los medicamentos no está exento de muchos peligros y molestias. Antes de emplear cualquier medicamento o combinación de medicamentos, se debe pensar en los posibles efectos tóxicos, de manera que el médico pueda estar preparado para atender las reacciones indeseables y así poder formarse un juicio acerca de los probables beneficios comparados con los efectos tóxicos. En la descripción de cada medicamento se da una lista de reacciones indeseables, bajo una o más de las siguientes categorías ⁽⁶⁾.

- A. Efectos colaterales: en esta categoría se describen los efectos que a menudo son inevitables cuando se administran dosis adecuadas del medicamento ⁽⁶⁾.
- B. Toxicidad por dosis efectivas: los efectos tóxicos de este tipo dependen de la dosis, esto es, que su frecuencia aumenta a medida en que crece la dosis ⁽⁶⁾.
- C. Reacciones alérgicas: estas reacciones no dependen de la dosis, sino de la reacción alterada o de la hipersensibilidad del enfermo; usualmente son inducidas por el contacto previo con el medicamento que actúa como antígeno ⁽⁶⁾.
- D. Abuso de los medicamentos: una forma especial de toxicidad es el empleo de medicamentos que actúan sobre el SNC, con fines no terapéuticos. El mal uso

de un medicamento individual es parte de un estudio completo, pero el abuso de los medicamentos y el hábito como problema general es una causa de reacciones no deseables ⁽⁶⁾.

3.3.7 DOSIS Y POTENCIA

Los individuos varían en su respuesta a los fármacos, aún cuando se ha hecho un intento para seleccionar un grupo tan homogéneo como sea posible. Cuando se estudia un grupo no seleccionado de individuos, como sucede a menudo en la práctica médica, la variación en los efectos del fármaco es considerablemente mayor. Debido a esto, la dosis para una persona no es la adecuada para otra ⁽²⁶⁾.

Es razonable concluir que los factores que regulan la afinidad y la actividad intrínseca de un agonista hacia el mismo tipo de receptor en cualquier individuo, muestran variación de sus propiedades. Algunos receptores se unen con mayor facilidad a la molécula selectivamente activa que otros, y como consecuencia, reaccionan con el agonista a una menor concentración. De ser cierto lo anterior, cuanto mayor sea la dosis administrada, mayor será la concentración del fármaco en la región de los receptores, y el efecto farmacológico. Un efecto relacionado con la dosis o con la concentración, es un atributo de la acción del fármaco, que se observa invariablemente en la práctica clínica, excepto en aquellas situaciones poco comunes en que se administra la dosis de un fármaco que produce un efecto máximo ⁽²⁶⁾.

Dos fármacos químicamente similares que originarán la misma actividad selectiva, tal vez lo hacen de este modo porque actúan en la misma población de receptores. Si uno es eficaz a menor concentración molar que el otro, se dice que es más potente (que el otro). Si los otros factores que influyen en la concentración del fármaco en la región del receptor (por ejemplo: absorción, distribución, penetración, enlace y metabolismo) no explican esta diferencia en la potencia, debe estar relacionada con la afinidad relativa que tienen los dos fármacos por el mismo grupo de receptores ⁽²⁶⁾.

El término potencia se usa frecuentemente para expresar otras ideas. Por ejemplo, si un fármaco produce un efecto máximo de mayor intensidad que otro, sin importar la dosis usada, con frecuencia se dice que es más potente. Sería más correcto decir que el fármaco puede producir un efecto particular mayor. Por otra parte a veces se considera que los fármacos son de potencia similar, si cuando se utilizan en dosis recomendadas, producen efectos similares. En estas circunstancias, sería mejor considerar que las dosis son terapéuticamente equivalentes ⁽²⁶⁾.

Los fármacos de gran potencia no son, necesariamente, los más útiles en la terapéutica, el mejor criterio de utilidad relativa de los fármacos que producen el mismo efecto, es la selectividad. Obviamente, un fármaco de poca potencia y gran selectividad es más conveniente que otro de gran potencia y poca actividad selectiva. Este concepto de selectividad, es bastante fácil de medir objetivamente en el animal de experimentación, pero es difícil de valorar en el ser humano ⁽²⁶⁾.

Esto depende de comparar cuantitativamente la proporción de la dosis que produce el efecto deseado; con la dosis que produce los efectos adversos significativos. Los medios utilizados en el ser humano para medirla varían con cada clase de fármaco, y es uno de los problemas importantes del farmacólogo clínico. Se denomina, con frecuencia, relación o proporción terapéutica. Es muy grande en el caso de la penicilina, antibiótico que no se considera peligroso en pacientes no sensibilizados a ella; y es pequeña en el caso de digital, fármaco indispensable en el tratamiento de las enfermedades cardíacas, pero que se debe administrar con gran cuidado ⁽²⁶⁾.

3.3.8 ACTIVIDAD SELECTIVA

Una sustancia tiene actividad biológica cuando, en pequeñas dosis, inicia cambios celulares y subcelulares; es selectiva cuando la respuesta se presenta en algunas células y no en otras. La farmacología estudia la naturaleza de estos cambios selectivos, la sistematización de las respuestas y los productos químicos que las causan, así como el mecanismo por el cual estos cambios se originan ⁽¹⁰⁾.

Muchos productos químicos poseen actividad selectiva útil en el tratamiento de las enfermedades. Estrictamente hablando, se denomina medicamentos o fármacos, y su utilización forma parte de la terapéutica. Desde el punto de vista histórico, el interés en los fármacos y sus efectos se ha vinculado íntimamente con la medicina. Hoy día, la necesidad de nuevos compuestos con actividad selectiva, útil para combatir la enfermedad, es el más fuerte incentivo para continuar la labor de investigación. Aunque la farmacología moderna guarda estrecha relación con la medicina, depende en gran parte de ciencias como la física, química y biológica básicas, para su teoría y técnica ⁽¹⁰⁾.

La selectividad de acción puede manifestarse a diversos niveles de la organización biológica. Por ejemplo, los antibióticos actúan en una especie dada, pero no en otros; los anestésicos generales actúan en un sistema orgánico, pero no en otro; la morfina actúa en una parte de un órgano pero no en otra. Los fármacos de uso común, con la estable excepción de los antibióticos, están clasificados con arreglo al sistema orgánico en el cual ejercen su acción selectiva principal. Si la actividad selectiva de un compuesto es de utilidad terapéutica, cuanto más sea el grado de selectividad, más valioso será el fármaco ⁽¹⁰⁾.

3.3.9 REVERSIBILIDAD

Existe una serie de fármacos que, puestos en contacto con cualquier clase de células, son capaces de dañarlas hasta llegar a paralizar toda la materia viva; son venenos protoplasmáticos, como los ácidos y las bases fuertes, el fenol, las sales de los metales pesados, que se emplean como desinfectantes para la destrucción de los microorganismos ⁽⁷⁾.

Pero la mayoría de los medicamentos tienen acciones preponderantes sobre ciertas estructuras y mucho menores sobre otras, aunque una vez absorbidas dichos fármacos todos los tejidos del organismo pueden quedar expuestos a la misma

concentración de ellas; este fenómeno se conoce como selectividad. Así los glucósidos de la digital actúan especialmente sobre el músculo cardiaco aumentando su fuerza de contracción, y poco sobre estos órganos. Desde el punto de vista terapéutico, la selectividad es de gran importancia porque permite actuar sobre una función orgánica alterada por enfermedad, sin modificar otras funciones en el organismo ⁽⁷⁾.

Ahora bien, existen ciertos fármacos que modifican las funciones de las células en forma tal, que no se recuperan una vez que el fármaco deja de estar en contacto con aquellas; eso se denomina acción irreversible. Pero la mayoría de los fármacos con acciones útiles producen efectos temporarios y una vez eliminadas del organismo; se trata, entonces de una acción reversible. Así, la noradrelina provoca un asenso de la presión arterial que dura hasta que la droga es destruida y es eliminada del organismo. La selectividad de los fármacos se debe a la presencia de agrupaciones químicas situadas en las células que tienen afinidad por los fármacos ⁽⁷⁾.

3.3.10 PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Para cada medicamento hay situaciones en las cuales su uso te invita al desastre. La mayoría de las contraindicaciones para el empleo de un medicamento son fácilmente recordadas. Algunos efectos son inesperados o pasan inadvertidos con facilidad. Por lo tanto, para cada medicamento se da una lista de contraindicaciones y precauciones. Esta lista se debe revisar en el texto o mentalmente antes de recetar cualquier medicamento a cualquier paciente ⁽⁶⁾.

La mayor parte de las contraindicaciones son entidades morbosas o estados fisiológicos alterados (por ejemplo, la morfina esta contraindicada en lesiones en la cabeza). En otras situaciones, la posible acción reciproca de un medicamento con otro previamente administrado impone precaución ⁽⁶⁾.

3.4 DISEÑO DE NUEVOS FÁRMACOS

Durante centurias, muchos tratamientos ineficaces han sido prescritos confiablemente con resultados que fueron satisfactorios, juzgados por las repuestas de los pacientes. Las sangrías y los purgantes fueron abandonados a pesar de las predicciones desastrosas de muchos médicos justamente como algunos de ellos, convencidos, de la utilidad de sustancias aun demostrablemente inactivas, se oponen a los esfuerzos actuales para eliminar del mercado los medicamentos ineficaces. La lección clara es el alivio sintomático o aun la curación de la enfermedad, después de administrar un medicamento, no es evidencia de que este haya desempeñado algún papel en el resultado clínico. La evaluación de cualquier experiencia terapéutica debe tomar en cuenta el curso variable de la enfermedad, la reactividad, la reactividad de un paciente a medición inactiva y posibles inadecuaciones del observador (incluyendo perjuicio). Los principios de la evaluación clínica de los medicamentos se aplica solo a todas las áreas del tratamiento medico, sino también a la terapéutica no medicamentosa ⁽⁶⁾.

Los fármacos tienen el potencial de producir efectos perjudiciales y benéficos cuando estos son suministrados a humanos o animales. Como auguro el físico renacentista Paracelsus “Todos las sustancias son pociones: aquellas que no lo son no son pociones. La buena dosis es lo que diferencia a una poción de un remedio. Sin embargo los investigadores aun no tienen el descubrimiento de un fármaco hasta que no se tengan las causas potenciales de toxicidad ⁽⁹⁾. En esta parte de la tesis describirá como se realiza el desenvolvimiento de un fármaco y los procesos de evaluación de los efectos y eficacia del fármaco, así como la recopilación de la información de los diferentes tipos de efectos adversos y las interacciones que se causan con otros medicamentos.

Los fármacos nuevos tienen distinto origen. Las observaciones accidentales con productos naturales, observaciones clínicas inesperadas efectuadas con compuestos conocidos, investigaciones fisiológicas o bioquímicas y experimentos farmacológicos

básicos han proporcionado la base para los descubrimientos terapéuticos. Sin embargo, actualmente la mayor parte de los nuevos fármacos se obtiene por selección. Se prueba un gran número de productos naturales o sintéticos para detectar diversas actividades biológicas posibles ⁽¹⁷⁾.

Para que sean autorizados los estudios iniciales en el hombre debe explorarse primero extensamente en animales el espectro farmacológico total del nuevo medicamento y sus caracteres farmacocinéticos y hacerse en varias especies pruebas de toxicidad aguda o crónica. A causa de la variación entre las especies, tales estudios se consideran útiles solo como prueba de que el fármaco tiene suficientes probabilidades de utilidad y es bastante inocuo para ser probado en el hombre. Aun los estudios más extensos en animales no pueden sustituir los ensayos clínicos como prueba de eficacia clínica ⁽¹⁰⁾.

Cuando en los estudios preliminares se encuentra un compuesto muy efectivo que parece ser suficientemente seguro, se le somete a los siguientes pasos:

1. Estudios en animales

- Toxicidad aguda, subaguda y crónica.
- Índice terapéutico.
- Farmacocinéticas y vías metabólicas.

2. Estudios en el hombre

- Fase 1: Evaluación farmacológica preeliminar.
- Fase 2: Evaluación clínica controlada.
- Fase 3: Evaluación clínica extendida.
- Fase 4: Seguimiento posterior a la comercialización para algunos fármacos.

El estudio de la acción farmacológica es fundamental y debe realizarse sobre los distintos sistemas orgánicos, en el hombre sano y enfermo, haciendo hincapié en que la acción del fármacos preponderante y constituye la base de su acción terapéutica. Estos estudios, aunque se utilicen en el hombre en general métodos no cruentos, son

Generalidades

tan rigurosamente científico en los animales, y las deducciones de los resultados obtenidos se efectuaran en la misma forma; por otra parte, muchos procedimientos son comunes a la especie humana y especies animales. Pero la farmacología clínica tiene ciertas limitaciones impuestas por las dificultades inherentes a la experimentación humana, y se debe seguir normas éticas que corresponden a las diez reglas de Nuremberg, promulgadas por los jueces del proceso del mismo nombre al finalizar la segunda guerra mundial. Posteriormente, la asociación médica mundial adoptó un código moral sobre la experimentación humana. Se trata de la declaración de Helsinki (1965), modificada por la 29ª asamblea de esa corporación, cuyas recomendaciones son idénticas a las diez reglas de Nuremberg, con el agregado de que el caso de pacientes con incapacidad mental y en niños, el consentimiento debe obtenerse del pariente responsable o representante legal ⁽⁷⁾.

Los ensayos clínicos iniciales de un nuevo fármaco son necesariamente experimentos cautelosos, a menudo en voluntarios normales y en pacientes con el fin de establecer que el fármaco es lo suficientemente seguro para justificar más estudios y obtener más datos farmacocinéticos. Si en los ensayos iniciales en pacientes se encuentran probabilidades de eficacia clínica, se somete al fármaco a estudios farmacológicos clínicos completos y se busca documentación de su eficacia y seguridad en ensayos clínicos con testigos. Solo circunstancias excepcionales, puede administrarse un nuevo fármaco a un individuo sin que este sea informado y de su consentimiento. Todos los estudios clínicos de fármacos nuevos deben acatar principios éticos y habrán de ser aprobados por comités de revisión de grupos de iguales ⁽¹⁰⁾.

El ensayo clínico con testigos varían necesariamente según el efecto que se este valorando. Los requisitos generales más importantes para todos los ensayos son un método sensible de valoración, numero suficiente de sujetos, carencia de prejuicios, comparación del medicamento con un método de referencia en una gama de dosis y validación estadística adecuada. Muchos ensayos clínicos deben hacerse por el método llamado a ciegas. En un experimento de esta índole, el paciente ignora el

medicamento que se le va a administrar (a ciegas simple) o el paciente y las personas relacionadas con la dirección y la valoración del ensayo no conocen el medicamento (a ciegas doble). estas condiciones son muy necesarias cuando se esta valorando efectos subjetivos de esta medicación; también pueden ser necesarias cuando se valoran algunos efectos objetivos, si estas están bajo control voluntario o pueden quedar con facilidad influidos por prejuicios. Además de compararse con un fármaco de referencia, la nueva sustancia también se compara con una sustancia inerte o medicamento ficticio que sirve como control en cuanto a efectos del placebo y efectos concomitantes, de la índole de remisión espontánea de los síntomas ⁽¹⁰⁾.

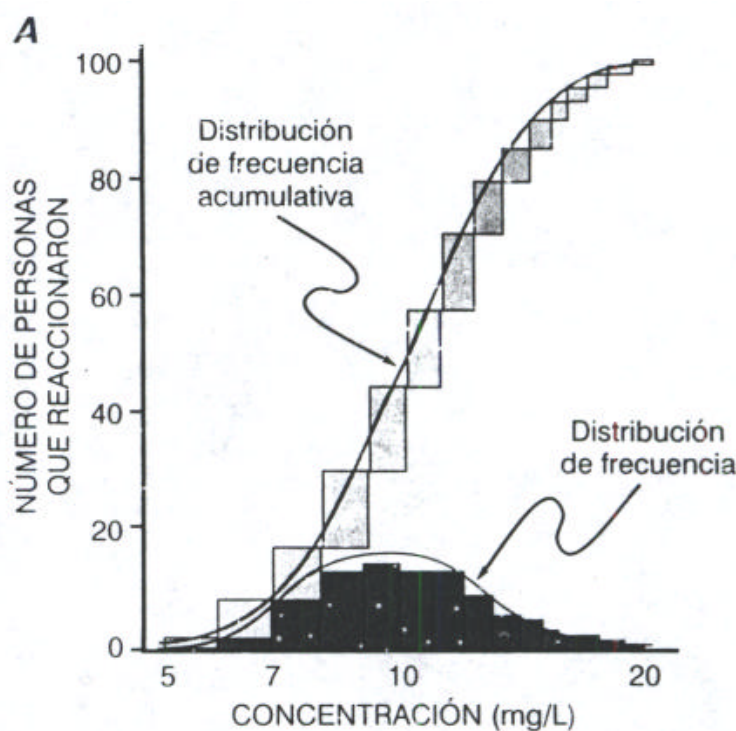
Los medios para efectuar los ensayos clínicos con testigos son limitados; por esta razón y por otras razones prácticas, los estudios con testigos no pueden efectuarse en todo tipo de pacientes, ni en todas las variedades de estados clínicos. En consecuencia, la evaluación de la eficacia de un fármaco puede continuar en el periodo de uso clínico general. Mas importante: como la toxicidad del fármaco puede afectar solo a una porción limitada de la población, o solo después del uso crónico prolongado, o sólo en combinación con otras variables, la determinación exacta del potencial toxico de un nuevo fármaco puede no ser posible hasta que ha estado en uso general durante varios años ⁽¹⁰⁾.

3.4.1 ESTUDIOS EN ANIMALES

La medida más común de la toxicidad aguda es la dosis letal media (DL_{50}), es decir, la dosis letal que resulta letal para el 50% de los animales ensayados. La DL_{50} se determina cuando se administran diversas dosis a distintos grupos de cada animal. Solo se administra a una dosis a cada animal. Luego se representa el porcentaje de animales muertos en cada grupo en función de la dosis y a partir de esta curva se calcula la dosis que mata al 50% de los animales. Se elige esta relación dosis-mortalidad dado que puede ser determinada con mayor precisión: la curva se aproxima a una recta en la DL_{50} , es obvio que la DL_{50} de cualquier compuesto tiene interés solo para el farmacólogo experimental pero no para el clínico ⁽¹⁷⁾.

Generalidades

Usualmente se emplean por lo menos tres especies diferentes para la determinación de toxicidad aguda y no solo se calcula la DL_{50} sino que también se observan los tipos de síntomas tóxicos que desarrollan los animales ⁽¹⁷⁾. En los tipos de toxicidad subaguda el modo de la dosificación y la dosificación dependen del ensayo clínico que se desea realizar. Usualmente el compuesto se administra por vía oral, en varias dosis, algunas dentro del estimado esperado para el ser humano y otras capaces de producir manifestaciones tóxicas. El estudio incluye diversos análisis de laboratorio, como examen hematológico, pruebas funcionales renales y hepáticas y muchos otros ⁽¹⁷⁾.



A. Curvas de distribución de frecuencia. En un experimento que reunió a 100 sujetos, se midió por cada persona la concentración plasmática eficaz que produjo una reacción de todo o nada. Se expresó gráficamente el número de sujetos que necesitaron cada dosis, con lo que se obtuvo una distribución de frecuencia logarítmica normal (barras). Las barras grises señalan la distribución normal de los valores de frecuencia que, una vez sumados, generaron la distribución de frecuencia acumulativa, una curva sigmoidea que constituye la curva de concentración-efecto de todo o nada

B. Curva de dosis efecto de todo o nada. En este caso se inyectaron dosis variables de un sedante-hipnótico a animales, y se midieron y graficaron las reacciones. El calculo del índice terapéutico, dado por las proporciones entre LD₅₀ (DL₅₀) y ED₅₀ (DE₅₀), es una manifestación de la selectividad que muestra un medicamento para producir sus efectos deseados, en relación con su toxicidad.

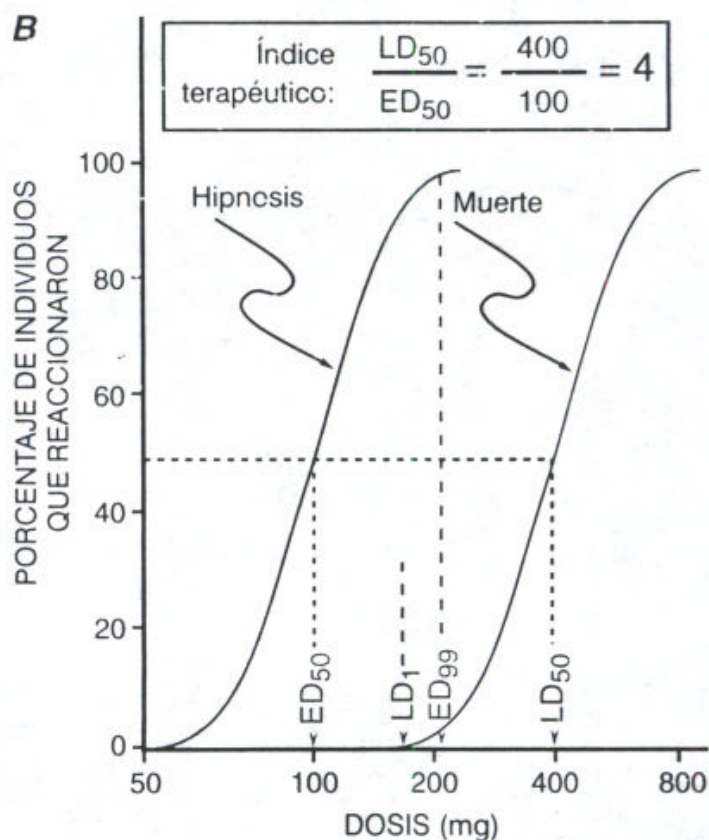


Figura 2. Curvas de distribución de frecuencias y de frecuencia concentración todo o nada y de dosis efecto.

Los estudios de toxicidad crónica son prolongados. Puede durar muchos meses y extenderse a través de varias generaciones para detectar posibles efectos teratogénicos del compuesto. También se emplean diversas especies ya que algunas son más adecuadas que otras para la demostración de los efectos adversos. Con distintos intervalos se sacrifican algunos animales y se realizan los estudios los estudios histopatológicos⁽¹⁷⁾.

Índice terapéutico: La DL_{50} es tan importante como su índice terapéutico. En los experimentos en animales este concepto se refiere a la relación entre la DL_{50} y la dosis efectiva media (DE_{50}), como se ilustra en la **figura 2**.

$$\text{Índice terapéutico} = \frac{DL_{50}}{DE_{50}} \quad \text{Ecuación 1}$$

En la clínica el índice terapéutico basado en la dosis letal media no tiene aplicación. A veces se emplea la relación de una dosis toxica con respecto a la dosis efectiva. Incluso en experimentos en animales, la relación DL_1/DE_{100} (dosis letal para el 1% sobre dosis efectiva para el total) proporciona una idea más aproximada de la seguridad, pero tampoco tiene aplicación particular. El concepto de efectividad en relación con la toxicidad (margen de seguridad) es más importante que cualquier relación específica. Un médico puede no estar interesado en el número de miligramos de un fármaco que producirá un efecto tóxico, pero por cierto que está interesado por conocer hasta qué punto puede ser incrementada una dosis terapéutica sin que se produzcan efectos adversos ⁽¹⁷⁾.

3.4.2 ENSAYOS EN HUMANOS

Problemas éticos importantes surgen siempre que el investigador usa un sujeto humano. La situación que nos atañe, en primer lugar, se relaciona con el uso que se hace en la investigación de sustancias químicas que todavía no están aprobadas como medicamentos para la venta. Debido que la salud y seguridad pública están tan claramente implicadas ya que tanto los médicos como los fabricantes algunas veces han invertido en prácticas dudosas, la Federal Food, Drug and Cosmetics Act fue informada en 1962 para establecer controles adicionales. De acuerdo con los reglamentos de la Food and Drug Administration (FDA), una nueva sustancia química puede ser investigada como un medicamento potencial dado los siguientes pasos ⁽⁶⁾.

FASE I: EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA PRELIMINAR.

Se administran dosis muy pequeñas del compuesto a voluntarios para obtener una estimación preliminar de su seguridad. Incrementando las dosis que se intenta extender la dosis los resultados obtenidos previamente en animales. En la mayoría de los casos es esencial determinar las concentraciones sanguíneas del nuevo compuesto, ya que de otro modo el investigado no puede afirmar si la falta de efectividad es consecuencia de la falta de absorción o de un metabolismo y excreción rápida ⁽¹⁷⁾.

Los aspectos éticos de la experimentación han sido objeto de grandes discusiones en los últimos años y no se consideran con detalle aquí, los puntos importantes son que el voluntario sea un verdadero voluntario (es decir, no sujeto a coerción y capaz de dar un consentimiento informado y que el investigador sea competente ⁽¹⁷⁾).

Se realiza en pocos individuos voluntarios sanos o enfermos (20 a 80) para determinar las cantidades (dosis) útiles del fármaco que deben administrarse, su acción sobre los sistemas orgánicos, las reacciones adversas que pueden producirse y la farmacocinética de la droga (absorción, distribución, biotransformación y excreción) ⁽⁷⁾.

FASE II: EVALUACIÓN CLÍNICA CONTROLADA.

Si bien los estudios en la fase I usualmente son realizados por uno o dos investigadores clínicos, en la fase II un gran número de investigadores obtiene toda la información posible acerca de la seguridad y eficacia del nuevo compuesto en estudios de tipo ciego o doble ciego. Los efectos adversos pueden ser informados de inmediato a la empresa responsable y a la Food and Drug Administration (FDA) (EE.UU.) y a menudo se indican estudios específicos para evaluar el significado de cualquier hallazgo inesperado ⁽¹⁷⁾.

Se trata de un ensayo exploratorio en un número limitado de pacientes (100 a 200) seleccionados, estrictamente vigilados, afectados de diversas enfermedades o síndromes en que el fármaco pueda ser útil, y determinar la escala de dosis (cantidades) útiles y las que son capaces de producir fenómenos indeseables. Si es posible se establecerá una curva dosis-respuesta (**Figura 2**) ⁽⁷⁾.

FASE III: EVALUACIÓN CLÍNICA EXTENDIDA

En los ensayos clínicos en gran escala pueden participar hasta 50 o 100 médicos, muchos de los cuales realizan el mismo estudio. Estos investigadores no solo deben ser clínicos competentes sino que deben tener experiencia y entrenamiento en la evaluación de fármacos. Suponiendo que estos estudios de Fase III comprueban, según los criterios de la FDA, que el fármaco es seguro y efectivo, este puede ser aprobado para su distribución y empleo ⁽¹⁷⁾.

Si en la fase II se determina la posible eficacia e inocuidad del fármaco, se pasa a la fase III que evalúa el fármaco en gran número de pacientes (1000 a 10000 y más), en diversos centros médicos y en las enfermedades en las que se ha revelado eficaz, lo que permite determinar la eficacia e inocuidad del medicamento ⁽⁷⁾.

FASE IV: SEGUIMIENTO POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN

Podría parecer que después de todas estas precauciones para lograr la aprobación de un fármaco por la FDA, este debería estar libre de riesgos. Lamentablemente, existen muchos efectos colaterales poco comunes, idiosincrasias y alergias que solo se observan después de un uso prolongado por un número grande de pacientes. En consecuencia, algunos fármacos son sometidos a seguimiento posterior a su introducción en el comercio en el cual se recogen en forma sistemática los datos referidos a eficacia y toxicidad. De este modo pueden evaluarse los efectos a partir de una base de datos mayor en términos de exposición del paciente. Se espera que este

Generalidades

enfoque permita la detección temprana de efectos adversos no observados en los estudios con menos pacientes y durante períodos más cortos ⁽¹⁷⁾.

Esta fase que corresponde sobretodo a la vigilancia farmacológica puede descubrir reacciones adversas y también nuevas utilizaciones del fármaco, que pueden presentarse durante el uso amplio del medicamento ⁽⁷⁾.

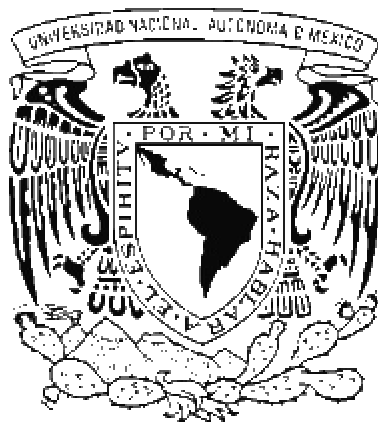
En la actualidad podemos encontrar resumida una gran actitud hacia los nuevos medicamentos en el andamio que aconseja al medico no ser “ni el primero en usar un fármaco ni el último en descartar el antiguo”. Ese consejo manifiesta que solo un pequeño número de fármacos que aparecen cada año es en realidad un adelanto terapéutico y que la eficacia y seguridad de cada nuevo medicamento puede no ser completamente determinada hasta pasado algún tiempo de estar en uso clínico general. Al mismo tiempo los cambios prudentes de un fármaco antiguo a uno nuevo, es necesario que cuente con la información crítica, pronta y sin prejuicios acerca de los nuevos medicamentos que aparecen ⁽¹⁰⁾.

4.0 RESULTADOS

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

CUAUTILÁN CAMPO 1



**APUNTES DE RELACIÓN ESTRUCTURA - QUÍMICA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS
FÁRMACOS Y FARMACOCINÉTICA.**

EDGAR HUMBERTO CANO AGUILERA

DEPARTAMENTO: FARMACOLOGÍA HUMANA.

DESARROLLO ESCRITO DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

CARRERA

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO.

4.2 ÍNDICE

	TEMA	PAGINA
4.3	INTRODUCCIÓN	48
4.4	RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS FÁRMACOS	52
4.4.1	Factores físicos, químicos y fisicoquímicos que influyen en la actividad biológica	53
4.4.1.1	En procesos farmacéuticos	53
	➤ Conceptos generales	54
	➤ Formas farmacéuticas	55
	➤ Disolución	59
	➤ Propiedades del fármaco	61
	➤ Propiedades de las formas farmacéuticas	61
4.4.1.2	En procesos farmacocinéticos	63
	➤ Factores que modifican la velocidad de absorción	63
	- Características fisicoquímicas del fármaco	63
	- Características de la preparación farmacéutica	64
	- Características del lugar de absorción	70
	- Eliminación presistémica y fenómeno de primer paso	70
	➤ Factores que contribuyen a una desigual distribución	72
	- Fijación a las proteínas plasmáticas	72
	- Fijación celular	74
	- Concentración en tejidos grasos	75
	- Barrera hematoencefálica	75
	➤ Factores que influyen sobre la biotransformación	76
	➤ Factores que afectan la eliminación	78
4.4.1.3	En procesos farmacodinámicos	80
	➤ Interacciones fármaco receptor	80
	TEMA	PAGINA

Resultados

➤ Fuerzas de atracción	81
- Enlaces	81
- Agua	87
➤ Fuerzas repulsivas	98
- Repulsiones iónicas	98
- Impedimento estérico	98
➤ Tipos químicos de fármacos y propiedades químicas	99
- Solubilidad	100
- Ionización	101
➤ Interacciones fisicoquímicas con otros químicos	102
➤ Acciones complejas de los fármacos	103
- Tolerancia	104
- Sinergismo	104
- Antagonismo	106
4.4.2 Factores biológicos que modifican la acción de los fármacos	109
4.4.2.1 Variabilidad individual	110
➤ Factores fisiológicos	111
➤ Factores patológicos	113
➤ Factores yatrógenos	113
4.4.2.2 Variables fisiológicas	114
4.4.3 Relación estructura actividad de los fármacos	117
4.4.3.1 Origen de los fármacos	117
4.4.3.2 Química de los fármacos	117
4.4.3.3 Relación estructura actividad	118
➤ Enfoque análogo	121
4.4.3.4 Clase de compuestos químicos y sus funciones	123
4.4.3.5 Isomería	126
4.4.3.6 Reemplazos isostéricos	127
4.4.4 Importancia en proceso farmacológico	129
TEMA	PAGINA

Resultados

4.4.4.1	Evaluación farmacológica	132
➤	Inmunoensayo de polarización de fluorescencia (FPIA)	138
➤	Radioinmunoensayo (RIA)	139
➤	Enzimoinmunoensayo (EIA)	139
➤	Cromatografía de gases	140
➤	Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)	141
4.5	FARMACOCINÉTICA	142
4.5.1	Conceptos de farmacocinética	143
4.5.2	Absorción	148
4.5.2.1	Transporte a través de membrana	149
➤	Transferencia pasiva	150
-	Difusión simple	150
-	Filtración	154
➤	Transporte especializado	154
-	Transporte activo	155
-	Difusión facilitada	157
-	Pinocitosis	159
4.5.2.2	Influencia de la vía de administración en farmacocinética	160
➤	Vías enterales	160
➤	Vías parenterales	165
4.5.3	Distribución	168
4.5.3.1	Distribución en tejidos	171
➤	Distribución regional	170
➤	Distribución a áreas especiales	171
4.5.3.2	Cinética de distribución	173
4.5.3.3	Curva de niveles plasmáticos	176
4.5.4	Biotransformación	180
4.5.4.1	Generalidades de biotransformación	182
➤	Oxidaciones	184
	TEMA	PAGINA

Resultados

➤ Reducción	187
➤ Hidrólisis	187
➤ Conjugación	187
4.5.5 Eliminación	190
4.5.5.1 Excreción	192
➤ Excreción renal	193
➤ Excreción biliar	195
➤ Excreción pulmonar	196
➤ Excreción intestinal	197
➤ Excreción mamaria	197
4.5.6 Farmacocinética aplicada	198
4.5.6.1 Procesos farmacocinéticos básicos	198
4.5.6.2 Modelos farmacocinéticos	206
➤ Modelos compartimentales	208
➤ Modelos fisiológicos	208
➤ Regimenes de dosificación	210
4.5.6.3 Optimización de la posología	211
4.5.6.4 Cálculo de parámetros farmacocinéticos	216
➤ Modelo abierto de un compartimento vía intravenosa	216
4.5.6.5 Aplicación de farmacocinética en farmacia como en clínica	221
4.6 Anexos	225
4.6.1 Anexo 1 Funciones exponenciales y logarítmicas	226
4.6.1.1 Leyes de los exponentes	226
4.6.1.2 Logaritmos y antilogaritmos	226
➤ Leyes de logaritmos	227
➤ Logaritmos y antilogaritmos comunes	227
4.6.2 Anexo 2 Velocidad y equilibrio	228
4.6.2.1 El concepto de la velocidad de reacción	228
TEMA	PAGINA

Resultados

4.6.2.2	La determinación de la velocidad de reacción	230
➤	Factores que modifican la velocidad de reacción	231
-	Efecto de la concentración	231
-	Efecto de la temperatura	231
➤	Efecto catalizador	232
➤	Efecto del grado de división	232
4.6.2.3	Equilibrio químico	233
➤	Concepto de equilibrio químico	233
➤	El principio de Le Chatelier	234
➤	Ley del equilibrio químico	236
4.6.2.4	Aplicación de la ley de acción de masas	237
4.6.3	Anexo 3 Cinética Química	240
4.6.3.1	Cinética química	240
➤	Calcificación de reacciones	240
➤	Factores que influyen en la velocidad de reacción	241
➤	Medida de velocidad de reacción	242
➤	Velocidad de reacción	243
➤	Ley de acción de velocidad	244
➤	Conversión (X)	245
4.6.3.2	Reacción elemental	245
4.6.3.3	Mecanismos de reacción	246
➤	Reacciones opuestas	246
➤	Reacciones paralelas	247
➤	Reacciones consecutivas	248
4.6.3.4	Hipótesis de estado estacionario	249
4.6.3.5	Cinética formal	250
➤	Reacciones de orden 0	250
➤	Reacciones de orden 1	251
➤	Reacciones de orden 2	251
	TEMA	PAGINA

Resultados

4.6.3.6	Estudio cinético de una reacción	252
➤	Método diferencial	253
➤	Método de diferenciales iniciales	254
➤	Método integral	255
➤	Método de vida fraccionaria	256
4.6.3.7	Dependencia de la velocidad con la temperatura	256
4.6.4	Anexo 4 Regresión lineal simple	258
4.6.4.1	Técnicas de regresión	258
4.6.4.2	La recta de regresión	258
4.6.4.3	Interpretación de los coeficientes de regresión	261
4.6.4.4	Hipótesis del modelo	264
4.6.4.5	Predicción	266

ÍNDICE DE FIGURAS

Resultados

NUMERO	TITULO	PAGINA
Figura 1.-	Relación entre la farmacocinética y la farmacodinamia	13
Figura 2.-	Curva de distribución de frecuencia y diferencia de concentración todo o nada	29
Figura 3.-	Curva de nivel plasmático de un fármaco con niveles efectivo y toxico	56
Figura 4.-	Efecto de la extensión de la absorción de un fármaco de una forma farmacéutica	56
Figura 5.-	Efecto de la velocidad de la absorción de un fármaco de una forma farmacéutica	57
Figura 6.-	Simulación computarizada de las curvas de niveles plasmáticos de dos formas farmacéuticas	58
Figura 7.-	Tabletas de liberación sostenida	65
Figura 8.-	Variabilidad de la unión de fármacos a proteínas	73
Figura 9.-	Diagrama de representación de la distribución de la carga eléctrica de algunos grupos ionizados	84
Figura 10.-	Forma espacial de las moléculas con diferentes tipos de enlaces	89
Figura 11.-	Dipolo	89
Figura 12.-	Puentes de Hidrogeno	89
Figura 13.-	Capa de solvatación	90
Figura 14.-	Molécula polar con grupos OH	90
Figura 15.-	Capilaridad	91
Figura 16.-	Disociación del agua	93
Figura 17.-	Escala de pH de algunas soluciones	94
Figura 18.-	Membrana semipermeable	95
Figura 19.-	Estados de los líquidos celulares	95
Figura 20.-	Membrana dializadora	97
NUMERO	TITULO	PAGINA
Figura 21.-	Importancia de la unión de transportes entre fármaco y	100

Resultados

	receptor	
Figura 22.-	Factores que rigen la relación entre la dosis y efecto	110
Figura 23.-	Mexilresorcinol	123
Figura 24.-	Alquiltrimetilamonio	123
Figura 25.-	Cloruro de acetilcolina	123
Figura 26.-	Cocaína	125
Figura 27.-	Tropacocaína	125
Figura 28.-	Eucaína	125
Figura 29.-	Procaína	125
Figura 30.-	Benzocaína	126
Figura 31.-	Uracilo	128
Figura 32.-	Fluorouracilo	128
Figura 33.-	Hipoxantina	128
Figura 34.-	6-mercaptopurina	128
Figura 35.-	Ácido burionico sustituido	134
Figura 36.-	Diguanidinas	135
Figura 37.-	Fenoles sustituidos	135
Figura 38.-	Esteres de fosfato	136
Figura 39.-	Enfoque del árbol de decisiones de Toplis	137
Figura 40.-	Fase farmacocinética de la evolución in vivo de un fármaco	143
Figura 41.-	Procesos farmacocinéticos de un fármaco	147
Figura 42.-	Cuadro sinóptico del transporte a través de membrana	150
Figura 43.-	Estructuras químicas	152
Figura 44.-	Influencia del pH en la distribución de un ácido entre plasma y jugo gástrico	154
Figura 45.-	Ruta del transporte activo de la bomba sodio potasio I	156
Figura 46.-	Ruta del transporte activo de la bomba sodio potasio II	156
Figura 47.-	Difusión facilitada por acarreadores	159
NUMERO	TITULO	PAGINA
Figura 48.-	Ejemplo de englobamiento de una sustancia	160

Resultados

Figura 49.-	La influencia del pH del medio sobre difusión	162
Figura 50.-	Distribución de una base débil a través de las membrana	164
Figura 51.-	Decremento o declinación de primer orden	174
Figura 52.-	Curva de los niveles plasmáticos	177
Figura 53.-	Modelos farmacocinéticos compartimentales	209
Figura 54.-	Evolución de las concentraciones séricas	213
Figura 55.-	Relación entre edad y presión sistolítica	261
Figura 56.-	Diferentes posibilidades de gráficos de residuos	264
Figura 57.-	Gráfico de residuos de la regresión frente a la edad	265
Figura 58.-	Gráfico de la probabilidad normal de los residuos para presión sistolítica frente a la edad	266
Figura 59.-	Intervalo de confianza del 95 % para la recta de regresión y predicción de la presión sistolítica.	267

ÍNDICE DE TABLAS

Resultados

NUMERO	TITULO	PAGINA
Tabla 1.-	Sitio de fijación de los fármacos ácidos a la albúmina	74
Tabla 2.-	Factores que alteran la eliminación de los fármacos	78
Tabla 3.-	Fuerza de enlaces electrostáticos	84
Tabla 4.-	Reemplazos isostéricos	128
Tabla 5.-	Factores fisiopatológicos que influyen en fases farmacocinética y farmacodinámica de la evolución in vivo de un fármaco	145
Tabla 6.-	Parámetros directos de la fase farmacocinética de la evolución in vivo de un fármaco	146
Tabla 7.-	Factores que afectan la velocidad de la disolución	201
Tabla 8.-	Biodisponibilidad oral de los medicamentos	202
Tabla 9.-	Tipos de metabolismos de psicofármacos	205
Tabla 10.-	Semivida de eliminación de algunos de los fármacos	206
Tabla 11.-	Métodos de optimización farmacocinética para antimicrobianos	212
Tabla 12.-	Logaritmo natural de las concentraciones plasmáticas	219
Tabla 13.-	Logaritmos $\log_{10}N$ ó $\log N$	227
Tabla 14.-	Tensión arterial sistólica y edad	260
Tabla 15.-	Modelo de regresión lineal simple de la presión sistólica ajustado por la edad.	263

ÍNDICE DE ECUACIONES

Resultados

NUMERO	TITULO	PAGINA
Ecuación 1.-	Índice terapéutico	31
Ecuación 2.	Ecuación de Hammett	132
Ecuación 3.	Ecuación de Hansch	133
Ecuación 4.	Ecuación del sustituyente de Hammett	134
Ecuación 5.	Ecuación aplicable para diguanadinas	135
Ecuación 6.	Ecuación aplicable a fenoles sustituidos	136
Ecuación 7.	Ecuación aplicable a ésteres de fosfato	136
Ecuación 8.	Ley de Fick	151
Ecuación 9.	Volumen de distribución	174
Ecuación 10.	Volumen de distribución aparente	175
Ecuación 11.	Ley general de los flujos	217
Ecuación 12.	Expresión de partida de los procesos farmacocinéticos	218
Ecuación 13.	Integración de la expresión de partida	218
Ecuación 14.	Logaritmo natural de la expresión de partida	218
Ecuación 15.	Ecuación de regresión lineal aplicada a farmacocinética	218
Ecuación 16.	Despeje del tiempo de la ecuación de partida	220
Ecuación 17.	Ecuación para determinar área bajo la curva	221

4.3 INTRODUCCIÓN

Durante largo tiempo la física y la química han dedicado sus mayores esfuerzos al conocimiento de la naturaleza íntima del organismo, y esta orientación de la ciencia, a la que también grandes médicos, como Berzelius, Roberto Mayer, Helmholtz y muchos otros, han prestado su genio y arte experimental, ha resultado especialmente fructífera para el progreso práctico⁽⁴⁾.

Asimismo las disciplinas biológicas se han afanado constantemente por seguir ese mismo camino. Puesto que no cabe duda que las leyes físicas y químicas son verdaderas para las células vivientes, parece perfectamente lícito tratar de seguir, hasta donde sea posible, las actuaciones de las fuerzas físicas y las transformaciones de las sustancias químicas en el organismo vivo y esta orientación de los trabajos de investigación han tenido por consecuencia muchos descubrimientos felices. Para mencionar solo los más importantes de estos últimos, recuerdese que Lavoisier enunció la ley de la conservación de materia, siendo al mismo tiempo el primero también que midió el consumo de oxígeno durante la actividad muscular. A partir de entonces la ruta científica conduce directamente hasta la demostración de que la ley de la conservación de la energía (Roberto Mayer) se cumple asimismo para el organismo humano (Rubner), y que las reacciones liberadoras de energía en el organismo animal, de la misma manera que en el tubo de ensayo, tiene un papel decisivo junto a las reacciones de los procesos de deshidrogenación (Heinrich Wicland)⁽⁴⁾.

Guldberg y Waage elaboraron las leyes de la acción de masas y de los equilibrios químicos y Pfeffer y Van't Hoff, las de la presión osmótica en las soluciones. Arrhenius estableció el concepto de iones, reconociéndose así muchas leyes que son válidas también para la sangre y los tejidos⁽⁴⁾.

Resultados

Si abordamos ahora el amplio campo del metabolismo, vemos como en los últimos decenios se han aclarado extensamente multitud de problemas sobre la constitución de las proteínas, hidratos de carbono, lípidos y sustancias purinicas, así como de fermentos, vitaminas y hormonas. El gran campo de las sustancias colorantes de la sangre y de sus derivados ha sido investigado en los maravillosos trabajos de Hans Fischer, y el capítulo de las esterinas por Windaus. Una idea del progreso que es posible conseguir con esta consideración física y química de las sustancias metabólicas puede quedar demostrada de la mejor manera por la degradación bioquímica de la glucosa a ácido láctico, proceso que cursa del mismo modo, en todos sus grados, con sus productos intermediarios y con las mismas acciones fermentativas, en la célula viva que en el tubo de ensayo (O. Warburg) ⁽⁴⁾.

Siempre que sea posible deben tenerse en cuenta estas propiedades fundamentales de la sustancia viva, ya que contamos así con una segura base de partida, gracias al esfuerzo de generaciones de las mejores inteligencias ⁽⁴⁾.

Hace más de 100 años, Claude Bernard formalizó los criterios para recopilar la información válida en medicina experimental. Sin embargo, hasta hace poco tiempo fue lenta e inconstante la aplicación de estos criterios a la terapéutica y al proceso de decisiones respecto a ella. A pesar de que en algunos países los aspectos diagnósticos de la medicina se analizan con un criterio cada vez más complejo, las decisiones terapéuticas pueden basarse en impresiones y tradiciones. En los últimos 30 años se han definido los principios de experimentación en los seres humanos, y las técnicas de evaluación de las intervenciones terapéuticas han progresado hasta el punto en que hoy se considera absolutamente falta de ética aplicar el arte (a diferencia de la ciencia) de la terapéutica, a cualquier paciente de manera directa (adulto o niño) o indirecta (feto) reciba fármacos con fines curativos. En la actualidad, es necesario que en la terapéutica predomine la valoración objetiva de una base adecuada de conocimientos reales, fundamentados en hechos. Tal criterio ha sido divulgado en fecha reciente con el nombre de “medicina basada en la evidencia” ⁽²³⁾.

Resultados

Las notas de las páginas de esta parte de la tesis pueden considerarse como una introducción a los temas de farmacodinámica general, sin embargo no es así, ya que todos los temas se interpolan, es importante tener un panorama de farmacodinamia al hablar de factores físicos, químicos, biológicos y relación estructura actividad de los fármacos, de tal modo que, al analizar los factores que modifican directa o indirectamente la actividad de fármaco también se comprenda, por lo menos parte, el efecto y su importancia de estudio. Este tema puede estudiarse a varios niveles de integración:

1. La totalidad de las diversas reacciones complejas que continuamente tienen lugar en el organismo (cuya integración es lo que conocemos como vida) en su última expresión de interacciones entre varias moléculas de diversa complejidad. Puesto que los fármacos en si mismos son moléculas bien definidas, es razonable suponer que también interaccionan con las moléculas del cuerpo. Esta interacción provoca una alteración de dichas moléculas (efecto farmacológico) y normalmente la del fármaco (metabolismo de fármacos). La farmacología molecular es el estudio de la acción de los fármacos a nivel molecular ⁽⁹⁰⁾.
2. Los efectos de los fármacos pueden examinarse a un nivel mayor de integración. La unidad de la sustancia viva, la célula, es un compuesto de gran número de moléculas y muestran las funciones básicas de la vida: respiración, asimilación y reproducción los fármacos alteran el entorno químico y, al modificar la estructura molecular, tiene una influencia sobre la función de la célula. La farmacología celular es el estudio de la acción del fármaco a este nivel. Algunas de las subestructuras más versátiles de las células son las membranas lipoproteínas ⁽⁹⁰⁾.
3. En la aplicación farmacoterápica práctica de los fármacos se trata con pacientes que no son moléculas ni (como regla) células aisladas. Si la farmacodinamia se estudia en un organismo altamente integrado, aparecen nuevos problemas,

Resultados

tales como la distribución del fármaco en el cuerpo, lo cual determina su concentración en el lugar de acción del fármaco cuando éste se administra por sí solo o en combinación con otro fármaco ⁽⁹⁰⁾.

Los fármacos pueden dividirse en dos clases, en placebos y fármacos con acciones farmacológicas definidas. Los placebos, sustancias farmacológicas inertes (por ejemplo una cápsula de lactosa), producen efectos psicológicos, especialmente sugestivos, lo que debe tenerse en cuenta cada vez que se suministre cualquier medicamento, ya que la sugestión es capaz por sí sola de producir curación, especialmente en enfermedades funcionales sin base patológica, lo que corresponde al efecto placebo ⁽⁷⁾.

Por otra parte, hay individuos sensibles a los placebos (placeborreactores) que responden favorablemente a cualquier tratamiento y sujetos que reaccionan muy poco (placeborresistentes), lo que debe tenerse en cuenta al evaluar un fármaco nuevo ⁽⁷⁾.

4.4 RELACIÓN ESTRUCTURA ACTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

4.4.1 FACTORES FÍSICOS, QUÍMICOS Y FISICOQUÍMICOS QUE INFLUYEN EN LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

La mayoría de los factores que modifican la acción de los medicamentos están descritos a lo largo de esta tesis. Sin embargo estos se resumen en esta parte del trabajo debido a su importancia en el momento en que se elige un medicamento y se prescribe su dosis y el método de administración ⁽⁶⁾.

4.4.1.1 EN PROCESOS FARMACÉUTICOS

Las formas farmacéuticas sólidas orales, las tabletas y las cápsulas son ampliamente prescritas y son medios muy efectivos de administración de fármacos a paciente. Un supuesto básico es cuando un paciente usa una presentación oral sólida el fármaco administrado es liberado, disuelto y absorbido en forma rápida y efectiva. Se requiere una buena calidad de medicamentos para validar esta suposición, y en este contexto las consideraciones sobre biodisponibilidad y en bioequivalencia adquieren importancia ⁽⁹⁶⁾. Para tratar los factores de los procesos farmacéuticos que influyen en la actividad biológica es necesario exponerlo en función de la bioequivalencia, biodisponibilidad y calidad de los productos los cuales son brevemente descritos en los siguientes párrafos.

El principal papel y la responsabilidad de los farmacéuticos implica el juicio sobre la calidad del medicamento a través de la selección del producto entre las marcas comerciales de fármacos disponibles. Esto incluye informes de selección de productos disponibles de distintos fabricantes y sustitución de un producto por otro, cuando se produce un cambio original a genérico. Aún en la uniformidad de lote a lote en un fabricante puede influir en las consideraciones de calidad del producto. Un factor significativo en estas decisiones podría ser el potencial ahorro de costos para el paciente ⁽⁹⁶⁾.

Resultados

Para tomar decisiones sobre estos aspectos en el caso del farmacéutico es útil el conocimiento de la biofarmacia, en particular lo relativo a la biodisponibilidad de los medicamentos y a la bioequivalencia. Además de los principios de la biofarmacia, el farmacéutico debe estar atento a otras fuentes de información que puedan ser usadas en la decisión de seleccionar marcas ⁽⁹⁶⁾.

En esta parte de la tesis, se hace hincapié en los factores de la forma farmacéutica que modifican la biodisponibilidad y que influyen en la actividad biológica. La equivalencia química, la uniformidad de las características fisicoquímicas de lote a lote y la estabilidad de la equivalencia son otros factores importantes que también pueden afectar la calidad del producto ⁽⁹⁶⁾.

El problema de asegurar la bioequivalencia continua, relacionada con la calidad del producto aceptable, debe ser considerado por el farmacéutico. Aquí es donde radica el desafío y el farmacéutico debe apelar a su información técnica y experiencia profesional para tomar decisiones apropiadas en la selección de medicamentos ⁽⁹⁶⁾.

CONCEPTOS GENERALES

En toda discusión sobre biodisponibilidad y bioequivalencia quizá lo mejor sea comenzar por los básicos que puedan afectar la biodisponibilidad de un fármaco y considerar como estos pueden afectar la bioequivalencia y el resultado clínico de un tratamiento con medicamentos. Par empezar, los términos usados en este texto deben ser definidos cuidadosamente dado que como en otras áreas, algunos términos han sido empleados en diferentes contextos por diferentes autores ⁽⁹⁶⁾.

Biodisponibilidad es el termino que indica tanto la medida de la velocidad de absorción del fármaco como de la cantidad total del fármaco (magnitud) que llega a la circulación general a partir de una forma farmacéutica administrada ⁽⁹⁶⁾.

Resultados

Equivalencia es un término más general y relativo que indica una comparación de un fármaco con otro por medio de un conjunto de estándares establecidos. La bioequivalencia puede ser definida por muchas formas:

- Equivalencia química indica que dos o más formas farmacéuticas contienen las cantidades rotuladas (con los límites superior e inferior del rango especificado) del fármaco ⁽⁹⁶⁾.
- Equivalencia clínica se presenta cuando dos o más formas farmacéuticas del mismo fármaco producen efectos in vivo idénticos medidos por una respuesta farmacológica o por el control de un síntoma de una enfermedad ⁽⁹⁶⁾.
- Equivalencia terapéutica implica que se espera el mismo resultado clínico de dos marcas de un producto farmacéutico ⁽⁹⁶⁾.
- Bioequivalencia indica que dos o más formas farmacéuticas de un fármaco llegan a la circulación general a la misma velocidad relativa; es decir, los perfiles del nivel del plasma del fármaco obtenidos en el empleo de dos formas farmacéuticas son similares y, en cierto sentido superponibles ⁽⁹⁶⁾.
- Equivalencia farmacéutica se refiere a dos productos farmacéuticos con la misma forma farmacéutica y la misma potencia ⁽⁹⁶⁾.

FORMAS FARMACÉUTICAS

En la graduación de la dosis de cada paciente el objetivo consiste, en términos conceptuales, en lograr y mantener un nivel en la sangre que exceda el nivel efectivo mínimo necesario para una respuesta pero que no excede el nivel tóxico mínimo. Estos se muestran gráficamente en la **figura 3**. Hay varios factores de absorción principales que pueden afectar la forma general de esta curva de nivel en la sangre y por consiguiente la respuesta del fármaco ⁽⁹⁶⁾.

Resultados

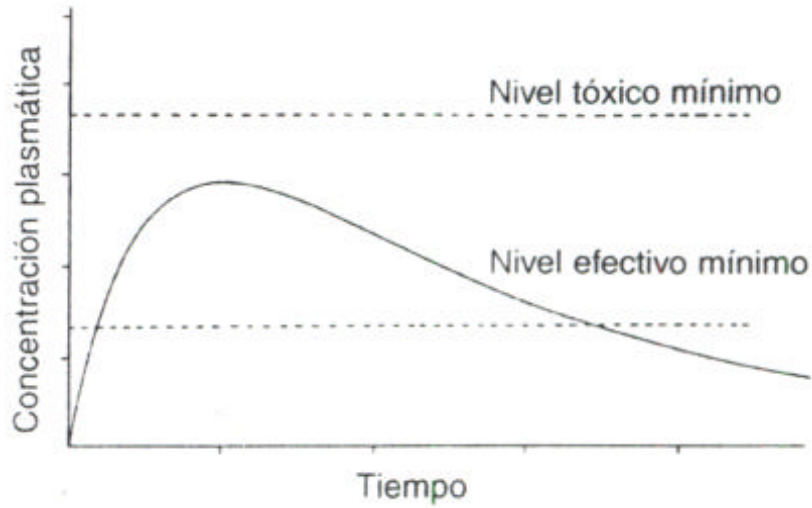


Figura 3: Típica curva del nivel plasmático de un fármaco con niveles efectivos y tóxicos (efectos colaterales) definidos.

- Dosis del fármaco administrado: los niveles en sangre subirán o descenderán en proporción a la dosis administrada ⁽⁹⁶⁾.

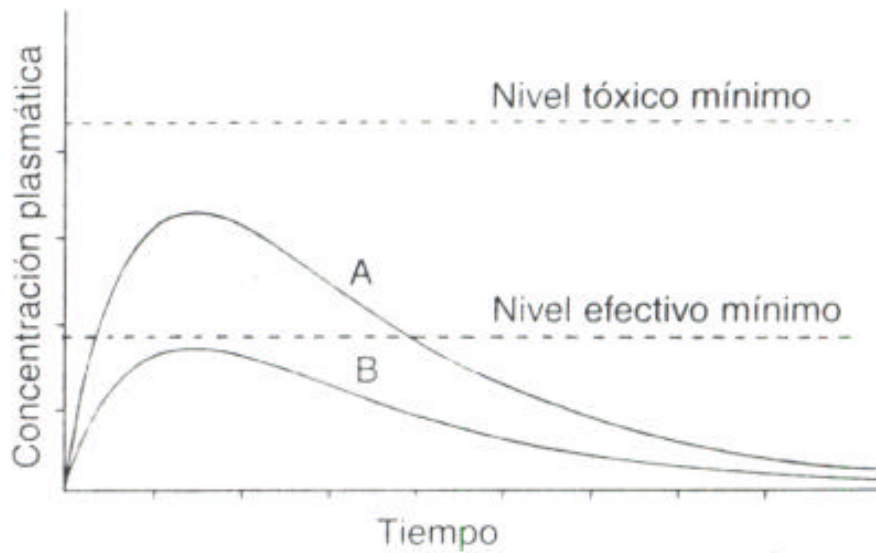


Figura 4: Efecto de la extensión de la absorción de un fármaco de una forma farmacéutica sobre los niveles plasmáticos y la eficacia del fármaco. La extensión de la absorción de la forma farmacéutica B es un 50% en comparación con la de la forma farmacéutica A.

Resultados

- Cantidad del fármaco absorbido a partir de una forma farmacéutica dada: esto implica el mismo principio del primer factor pero es causado por un proceso diferente. El efecto de tener solo una mitad del fármaco absorbido a partir de una forma farmacéutica equivale a bajar la dosis. (**figura 4**)⁽⁹⁶⁾.
- Velocidad de la absorción del fármaco: si la absorción de una forma farmacéutica es más rápida que la velocidad de absorción que da la curva en la **figura 3**, los niveles tóxicos mínimos (efectos secundarios) pueden excederse. Si la absorción de la forma farmacéutica es suficientemente lenta, los niveles efectivos mínimos quizás nunca se alcancen. (**figura 5**)⁽⁹⁶⁾.

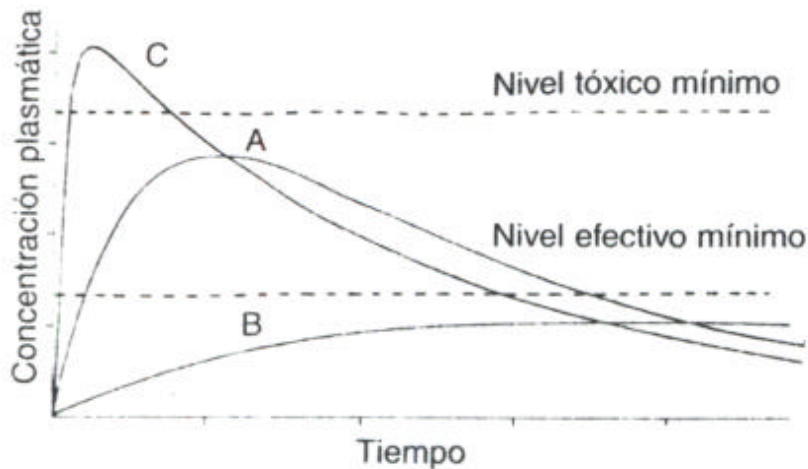


Figura 5: efecto de la velocidad de absorción de un fármaco de una forma farmacéutica sobre el perfil de nivel plasmático y la eficacia. Las velocidades de absorción de las formas B y C son de 1/10 y 10 veces respectivamente de la correspondiente a la forma farmacéutica A.

- Combinación de estos últimos factores: esto es también posible. (**figura 6**) y probablemente sea la situación más común en la vida real⁽⁹⁶⁾.

En cualquiera de estas instancias el curso del tiempo y la magnitud de la respuesta química del fármaco puede verse alterada por cambios de las dosis o de la velocidad y la extensión de la absorción⁽⁹⁶⁾.

Resultados

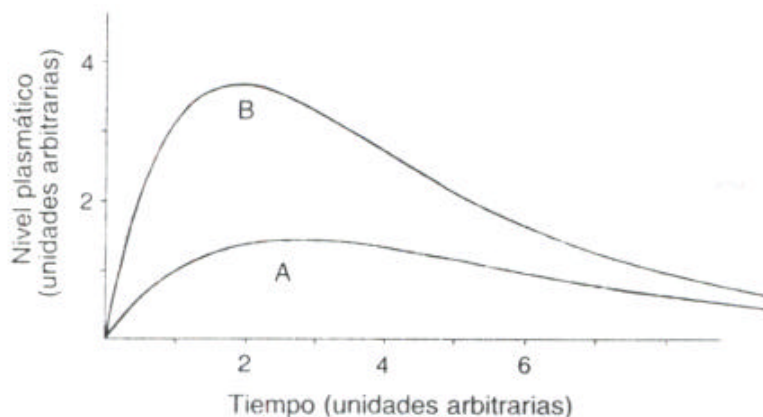


Figura 6: Simulación computarizada de las curvas de niveles plasmáticos de dos formas farmacéuticas del mismo fármaco suponiendo que la velocidad y la extensión de la absorción del fármaco de la forma farmacéutica A fuese de 50% y 50 % respectivamente de las correspondientes a la forma farmacéutica B.

Ambos factores, la velocidad y la extensión de la absorción del fármaco, pueden ser afectados por la forma farmacéutica en la cual el fármaco está contenido. El efecto de la velocidad de absorción puede ser intencional, como en productos de liberación controlada, o no intencional, como la ocasionada, por ejemplo, por un cambio de la composición o del método de fabricación de la forma farmacéutica⁽⁹⁶⁾.

La elección de los ingredientes inactivos (excipientes) utilizados para preparar una forma farmacéutica depende de cada fabricante en particular. A través de estos cambios de composición y técnicas de fabricación pueden ocurrir cambios involuntarios de la biodisponibilidad y la bioequivalencia. Una revalidación de la bioequivalencia puede ser necesaria por cambios importantes en los procesos de fabricación, mientras que los cambios pequeños podrán no afectar de manera significativa la biodisponibilidad. En situaciones que involucran cambios menores del proceso de fabricación de un ensayo comparativo de disolución del producto original y de la reformulación proporciona documentación adecuada de la continuidad de la calidad del producto si las curvas de disolución resultantes son similares. Estas

consideraciones se aplican a todos los fabricantes de fármacos, las compañías productoras de fármacos originales o genéricos ⁽⁹⁶⁾.

DISOLUCIÓN

Para que un fármaco sea absorbido primero debe hallarse en solución. En la **figura 6** se detallan las etapas de la disolución y la absorción de las formas farmacéuticas de comprimidos o de cápsulas. Curvas similares podrían obtenerse en el caso de cualquier fármaco en forma farmacéutica sólida o semisólida, incluidas las suspensiones orales, las suspensiones parenterales y los supositorios. La teoría y la mecánica de la velocidad de disolución. Las características físicas del fármaco y la composición del comprimido (forma farmacéutica) pueden tener un efecto en las velocidades de desintegración, desagregación y disolución del fármaco. Como consecuencia pueden verse afectados la velocidad de absorción y los niveles de fármaco en la sangre resultantes ⁽⁹⁶⁾.

En química, una **disolución** (del latín *disolutio*) es una mezcla homogénea, a nivel molecular de una o más sustancias (el soluto) disuelta en un fluido (el disolvente). Una disolución será una mezcla en la misma proporción en cualquier cantidad que tomemos (por pequeña que sea la gota), y no se podrán separar por centrifugación ni filtración ⁽⁹⁷⁾.

Un ejemplo común podría ser un sólido disuelto en un líquido, como la sal o el azúcar disuelto en agua (o incluso el oro en mercurio, formando una amalgama)

El *disolvente* o **solvente** se define como la sustancia que existe en **mayor cantidad** que el soluto en la solución. Si ambos, soluto y solvente, existen en igual cantidad (como un 50% etanol y 50% de agua en una solución), la sustancia que es más frecuentemente utilizada como solvente es la que se designa como solvente (en este caso, el agua) ⁽⁹⁷⁾.

Resultados

Se distingue, por ejemplo, de una suspensión, que es una mezcla en la que el soluto no está totalmente disgregado en el disolvente, sino dispersado en pequeñas partículas. Así, diferentes gotas pueden tener diferente cantidad de una sustancia en suspensión. Mientras una disolución es siempre transparente, una suspensión presentará turbidez, será traslúcida u opaca. Una emulsión será intermedia entre disolución y suspensión⁽⁹⁷⁾.

Las disoluciones tienen ciertas características en común. Como son las siguientes:

1.- Son mezclas homogéneas⁽⁹⁷⁾

2.- La cantidad de soluto y la cantidad de disolvente se encuentran en proporciones que varían entre ciertos límites. Por ejemplo, 100 g de agua a 0 °C son capaces de disolver hasta 37,5 g de NaCl (cloruro de sodio o sal común), pero si mezclamos 40 g de NaCl con 100 g de agua a la temperatura señalada, quedará una solución saturada⁽⁹⁷⁾.

3.- Sus propiedades físicas dependen de su concentración⁽⁹⁷⁾:

- Disolución HCl (ácido clorhídrico) 12 mol/L Densidad = 1,18 g/cm³
- Disolución HCl (ácido clorhídrico) 6 mol/L Densidad = 1,10 g/cm³

4.- Sus componentes se separan por cambios de fases, como la fusión, evaporación, condensación, etc.⁽⁹⁷⁾.

5.- Tienen ausencia de sedimentación, es decir al someter una disolución a un proceso de centrifugación las partículas del soluto no sedimentan debido a que el tamaño de las mismas son inferiores a 10 Ångstrom (°A)⁽⁹⁷⁾.

Un aspecto importante de la calidad del producto en el caso de las formas farmacéuticas orales sólidas comerciales se relaciona con el ensayo de disolución.

Casi todas las formas farmacéuticas efectivamente usadas por los pacientes no serán sometidas directamente a ensayos de biodisponibilidad en seres humanos. Lotes anteriores de estos productos deberían haber sido ensayados en seres humanos. Una vez que la calidad adecuada del producto se hubiera establecido por ensayos de biodisponibilidad, lotes posteriores con la misma formulación, equipamiento y proceso probablemente serían bioequivalentes a la partida original ensayada en seres humanos. En este concepto importante del control regulatorio de la calidad del producto que involucra las pruebas in Vitro, el ensayo, la uniformidad del contenido, la dureza de la tableta y la disolución. Entre estos varios ensayos in vitro, el ensayo de disolución probablemente sea el más importante en términos de la biodisponibilidad. Como parte del proceso de aprobación se establece un procedimiento para ensayo de disolución de las formas farmacéuticas orales sólidas ⁽⁹⁶⁾.

PROPIEDADES DEL FÁRMACO

Las características físicas (punto de fusión, poliforma de cristal, entre otros) del fármaco que afectan la biodisponibilidad incluyen la forma polimorfa del cristal, la forma de la sal, el tamaño de partícula, el uso de la forma hidratada o anhidra, la higroscopicidad y la solubilidad del fármaco. Existen otros factores que lo modificaba también al afectar en forma adversa la calidad del medicamento. Muchos de estos factores deben descubrirse durante los ensayos del fármaco antes del lanzamiento al mercado de la forma farmacéutica y no deben por lo tanto afectar de manera imprevisible la biodisponibilidad del medicamento ⁽⁹⁶⁾.

PROPIEDADES DE LA FORMA FARMACÉUTICA

Varios de los componentes de las formas farmacéuticas sólidas o semisólidas, diferentes de los principios activos, se detallan de manera resumida en comprimidos. Además del componente activo un comprimido usualmente contendrá los siguientes tipos de ingredientes activos ⁽⁹⁶⁾.

Resultados

- *Los ligantes* se usan para preparar un polvo a partir de la mezcla de ingredientes del comprimido que fluya libremente cuando se trabaja en las maquinas comprimidoras. Los ligantes también proporcionan cohesividad al comprimido. Demasiado poco ligante originará problemas de fluidez y el comprimido no mantendrá su integridad, demasiado ligante puede afectar adversamente la liberación (velocidad de disolución) del fármaco a partir del comprimido ⁽⁹⁶⁾.

- *Los aumentadores* se utilizan para dar volumen al polvo de forma que el comprimido producido tenga un tamaño aceptable. La mayor parte de los comprimidos comerciales pesan de 100 a 500 mg; por lo tanto, es obvio que en el caso de muchos fármacos potentes el aumentador constituye una alta porción del comprimido. El fármaco puede adherirse al aumentador y afectar la biodisponibilidad ⁽⁹⁶⁾.

- *Los desintegrantes*: se utilizan para provocar la desintegración del comprimido cuando se lo expone a un medio acuoso. Demasiada cantidad de este desintegrante producirá la desintegración del contenido en el frasco debido a la humedad atmosférica; mientras que poca cantidad será insuficiente para que se produjera la desintegración y por lo tanto la velocidad y la extensión de la liberación del fármaco de la forma farmacéutica se verían alteradas ⁽⁹⁶⁾.

- *Los lubricantes* se usan para mejorar el flujo del polvo en la maquina comprimidora y evitar la adhesión del comprimido a la matriz de de ésta después de la compresión del comprimido. Los lubricantes generalmente son sustancias hidrófobas como el ácido esteárico o el estearato de magnesio o calcio. Una cantidad insuficiente de lubricante no permitirá una realización satisfactoria del comprimido, mientras que demasiada cantidad produciría un comprimido con una cubierta impermeable hidrófoba que inhibiría la desintegración del comprimido y la disolución del fármaco.

4.4.1.2 EN PROCESOS FARMACOCINÉTICOS

En la comprensión de las acciones farmacológicas pueden presentarse las más variadas circunstancias, como riesgo sanguíneos de órganos y sentidos, conexiones nerviosas, correlaciones del metabolismo, y cuando se trata de administración oral, el estado de repleción y secreción de jugos de estómago e intestinos. Pero para la aparición, rapidez, intensidad, duración y declinación de la acción de una sustancia empleada como medicamento son de una importancia especial tras grupos de condiciones aisladas, a saber: las que dependen del medicamento mismo (dosis, propiedades físicas químicas y fisicoquímicas), las que se relacionan con el destino de ese fármaco en el organismo y, por último, aquellas que se originan como consecuencia de la idiosincrasia farmacológica del organismo o del órgano enfermo⁽⁴⁾.

Los medicamentos que logran interactuar en cualquier punto o momento de su absorción, distribución, metabolismo y excreción, y como resultado, puede haber un incremento o decremento de su concentración en el sitio de acción. Los individuos varían en la velocidad con que eliminan en cualquier fármaco en particular, por lo que, si bien no siempre es predecible la magnitud de una alteración que afecta los parámetros farmacocinéticos, ésta puede adquirir una enorme importancia⁽⁵⁴⁾.

ES por esto que la farmacocinética clínica es una disciplina de las ciencias de la salud que tiene por objeto la aplicación de la farmacocinética a la seguridad y manejo terapéutico efectivo del paciente individual⁽¹⁴⁾.

FACTORES QUE MODIFICAN LA VELOCIDAD DE ABSORCIÓN

La absorción de un fármaco depende de las siguientes características:

Características fisicoquímicas del fármaco: Comprenden el peso molecular que condiciona el tamaño de la molécula, la liposolubilidad y el carácter ácido o alcalino que en conjunto con su pKa condicionan el grado de ionización. De estos factores

Resultados

depende el mecanismo por el cual se produce la absorción (difusión pasiva, filtración y transporte activo) y la velocidad en que se realiza ⁽²³⁾.

Características de la preparación farmacéutica: Las preparaciones farmacéuticas o formas de dosificación son productos farmacéuticos ubicados para la administración de una dosis específica de un fármaco a un paciente para una particular ruta de administración. Muchas de estas preparaciones están hechas de compuestos farmacéuticos purificados y solo una pequeña parte está hecha de preparaciones crudas de fármacos ⁽⁹⁾.

Tabletas y Cápsulas: Las tabletas y cápsulas son las preparaciones más comunes para la vía de administración oral, porque son adecuadas para la producción en grandes cantidades, son estables, son convenientes para su uso y porque puede estar formulada para liberarse inmediatamente después de la ingestión o para liberarse después de un período de horas ⁽⁹⁾.

En la fabricación de tabletas, una máquina con un punzón y un mecanismo muerto son usados para comprimir una mezcla formada del fármaco en polvo e ingredientes inertes dentro de un disco relativamente duro. Los ingredientes inertes (excipientes) incluyen componentes específicos, los cuales proveen volumen, previenen que el punzón y el punto muerto se peguen, previenen la desintegración en la botella, y facilita la desintegración de la tableta cuando entra en contacto con fluidos gastrointestinales. Estos ingredientes son llamados, levaduras, lubricantes, adhesivos y desintegrantes, respectivamente ⁽⁹⁾.

Una tableta debe de ser desintegrada después de que es ingerida, entonces el fármaco puede ser disuelto en los fluidos gastrointestinales antes de poder ser absorbido hacia la circulación sanguínea. Variaciones en el acortamiento o extensión de la desintegración de la tableta y disolución del fármaco puede ocasionar elevaciones o diferencias en la biodisponibilidad oral de fármacos en diferentes formulaciones de tabletas ⁽⁹⁾.

Resultados

Las tabletas pueden ser cubiertas con varios tipos de recubrimientos. Los recubrimientos entéricos están formados de polímeros que logran detener la desintegración en los ácidos gástricos y después se rompen bajo los intestinos que tienen un medio más alcalino. La capa o recubrimiento entérico es útil también para proteger a fármacos que podrían ser destruidos por los ácidos gástricos ⁽⁹⁾.

Los productos de liberación controlada y liberación sostenida, liberan el fármaco desde la preparación después del paso de muchas horas. Los dos métodos están siendo usados para extender su difusión y disolución. La difusión del fármaco puede ser controlado desde el fármaco mismo, por lo que, se le conoce como control de cantidades en la membrana. La disolución es controlada gracias a algunos polímeros internos, los cuales se rompen gradualmente en contacto con los fluidos del cuerpo. Estos polímeros pueden ser parte del matriz de la tableta o estos pueden ser usados como la superficie que forma pequeñas esferas que contienen atrapado al fármaco en una cápsula. En estos casos el fármaco es gradualmente liberado hacia el tracto gastrointestinal conforme los polímeros se disuelvan ⁽⁹⁾.

Algunos productos utilizan la presión osmótica para producir una liberación sostenida de los fármacos. Estos productos contienen un agente osmótico que se introduce desde fluidos gastrointestinales en tiempo constante. La introducción del fluido entonces fuerza al fármaco a salir de la tableta a través de un pequeño orificio hecho con láser **(figura 7)**. ⁽⁹⁾

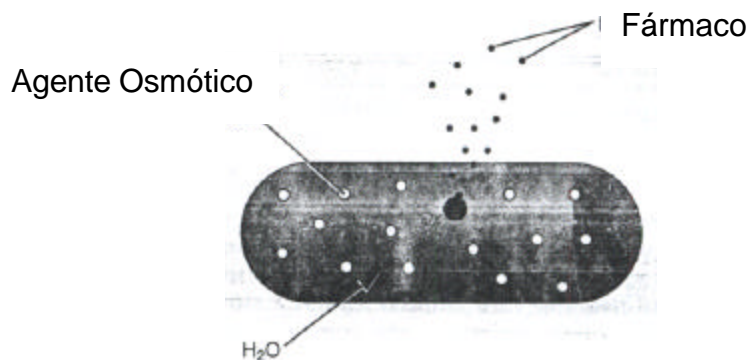


Figura 7.- Tableta de liberación sostenida

Resultados

Las cápsulas son películas de gelatina blanda o dura las cuales tienen la capacidad de contener a un polvo o líquido medicamentoso. Las cápsulas de gelatina dura son utilizadas para contener fármacos en polvo, mientras que, las cápsulas de gelatina blanda se encargan de contener fármacos disueltos. La película de gelatina se disuelve cuando se pone en contacto con los fluidos gastrointestinales en donde se realiza la absorción del fármaco hacia la circulación sanguínea.

Suspensiones: Las suspensiones farmacéuticas son sistemas heterogéneos y termodinámicamente inestables en los que las partículas suspendidas tienden a sedimentar, dando lugar a una forma en la que no existe uniformidad de dosis. En los sistemas dispersos en general y en particular en las suspensiones, la estabilidad se refiere a una situación en la cual las propiedades críticas no cambian moderadamente durante un tiempo determinado. Los parámetros que describen la estabilidad física de las suspensiones se relacionan estrechamente. El tamaño de partícula de la fase dispersa es uno de los más importantes, ya que influye directamente en la velocidad de sedimentación, además de influir en la viscosidad y la capacidad de floculación del sistema, que a su vez se relacionan con el comportamiento de flujo, la sedimentación y la redispersabilidad. ⁽⁸¹⁻⁸⁷⁾.

Las suspensiones farmacéuticas son sistemas heterogéneos bifásicos en el cual un sólido está disperso en un medio líquido. Este medio debe ser viscoso para evitar la sedimentación rápida del sólido. Se debe tener en cuenta que todas las suspensiones sedimentan y se deben agitar antes de usarse y sobretodo comprobar que ha redispersado homogéneamente. Las suspensiones no se deben administrar por vía IV. Las suspensiones de uso oftálmico deben poseer un tamaño de partícula adecuado para no rayar la córnea. Existen preparaciones extemporáneas de suspensiones que se presentan como polvo que el usuario debe reconstituir con agua hervida (fíjese que la forma final de administración es como suspensión ⁽⁸¹⁾.

Soluciones: Una solución es un sistema termodinámico estable, monofásico integrado por 2 o más componentes, uno de los cuales se disuelve totalmente en el otro. La

Resultados

solución es homogénea dado que el soluto (o componente dispersado) se dispersa a través del solvente en partículas de tamaño molecular o iónico. En su definición más amplia, una solución es una mezcla homogénea de sólidos, líquidos, y/o de gases. En lo sucesivo se restringirá nuestra definición de soluciones farmacéuticas a aquéllas integradas por un sólido, un líquido, o un gas disuelto en un solvente líquido ⁽⁸⁸⁾.

La asignación de los términos soluto y solvente es arbitraria. Generalmente, el soluto es el componente presente en cantidad más pequeña y el solvente es el componente mayor en cantidad y líquido. Los solutos farmacéuticos pueden incluir componentes del fármaco, agentes saborizantes, colorantes, conservadores y estabilizadores o sales buffer (tampón). El agua es el solvente más común para las soluciones farmacéuticas, pero el etanol, la glicerina, el glicol del propileno, el alcohol isopropílico y otros líquidos también se pueden utilizar dependiendo de los requisitos del producto. Para ser un solvente apropiado, el líquido debe disolver totalmente el fármaco y otros ingredientes sólidos en la concentración deseada, debe ser no tóxico y caja fuerte para la ingestión o el uso tópico, además de estéticamente aceptable al paciente en términos de aspecto, aroma, textura, y/o gusto ⁽⁸⁸⁾.

La solubilidad de un fármaco es la expresión de la cantidad de la misma que se pueda mantener en la solución en un solvente dado a una temperatura y presión dadas. Se expresa generalmente como el número de los mililitros del solvente requeridos para disolver 1 gramo del fármaco. Entender la solubilidad de una droga es crítico en la formulación de soluciones. ⁽⁸⁸⁾

En ocasiones las soluciones se clasifican en función del tamaño molecular del soluto. Las soluciones micromoleculares consisten de moléculas o iones dispersos con tamaño de 1-10 Å (peso molecular < 10.000). Las soluciones macromoleculares (peso molecular > 10,000) presentan solutos en verdadera solución, pero el tamaño de las partículas de soluto es tan grande, que no pueden ser esterilizadas por filtración. Las soluciones son también muy viscosas, y se pueden utilizar como agente de espesamiento para otras formas de dosificación dispersas. Entre las soluciones

Resultados

macromoleculares más comunes se incluyen las que contienen acacia, metilcelulosa y otros derivados de la celulosa, y las que contienen proteínas tales como albúmina. Los siguientes son ejemplos de soluciones farmacéuticas acuosas ⁽⁸⁸⁾:

- Jarabes: son soluciones concentradas, viscosas, azucaradas y acuosas que contienen menos de 10% de alcohol (por ejemplo el jarabe USP, jarabe de cereza silvestre USP) ⁽⁸⁸⁾.
- Aguas aromáticas: son soluciones saturadas de aceites volátiles en agua y que se utilizan para proporcionar un sabor o un aroma agradable, (por ejemplo el agua de hierbabuena USP) ⁽⁸⁸⁾.
- Mucílagos: son soluciones macromoleculares gruesas, viscosas producidas dispersando gomas vegetales en agua. Se utilizan comúnmente como agentes de suspensión o espesamiento (por ejemplo el mucílago del acacia o el de tragacanto) ⁽⁸⁸⁾.
- Ácidos acuosos: son soluciones acuosas diluidas de ácidos (generalmente < 10%), (por ejemplo HCl diluido USP) ⁽⁸⁸⁾.

Aerosoles: En esta primera nota sobre los aerosoles farmacéuticos expondremos algunas nociones básicas acerca de este sistema disperso. El término «aerosol» designa, desde un punto de vista fisicoquímico, una dispersión constituida por una fase interna [*internal phase*] líquida o sólida (fase dispersa [*dispersed phase*]) y una fase externa [*external phase*] gaseosa, generalmente el aire (fase dispersante [*dispersing phase*]). Técnicamente, también se denomina «aerosol» al recipiente (envase aerosol [*spray can, spray container, spray canister, aerosol container*]) utilizado para conservar y administrar una dispersión tal. En inglés es frecuente el uso de *aerosol* y de *spray* como sinónimos. En esta lengua, como sucede en castellano (la última edición del DRAE recoge la voz inglesa *spray*), ambos términos pueden denotar tanto la dispersión como el envase. Sin embargo, el sustantivo inglés *spray* tiene también otras

Resultados

acepciones, incluida la acción (pulverización, nebulización) que genera los aerosoles⁽⁸⁹⁾.

Los aerosoles utilizados en farmacia son sistemas presurizados (a presión) dentro de un recipiente de aluminio [*aluminum container*], hojalata (hierro recubierto de estaño [*tin-plated steel container*]) o vidrio [*glass container*], provisto de una válvula [*valve*] para la liberación del medicamento [*drug delivery*]⁽⁸⁹⁾.

Tipos de aerosoles farmacéuticos [*pharmaceutical aerosols*]:

- 1. Por el lugar de acción* [*site of action*]. Por su lugar de acción, los aerosoles medicamentosos pueden clasificarse en locales [*topical*] (por ejemplo, vasoconstrictores, anticonceptivos o anestésicos de aplicación nasal, vaginal o cutánea, respectivamente) y sistémicos [*systemic*] (por ejemplo, antiasmáticos de administración pulmonar por vía -bucal y acción en los alvéolos pulmonares).
- 2. Por el número de fases* [*phases*]. La formulación (gas propulsor —o propelente— más principio activo [*gas propellant plus active substance*]) puede estar contenida en el envase aerosol formando un sistema bifásico [*two-phase system*] constituido por una fase líquida y otra gaseosa. Si el propulsor es un gas licuado [*liquefied gas*] (en estado líquido), la fase líquida la forma el principio activo disuelto en el propulsor, y la fase gaseosa está constituida por el propulsor en forma de gas. Si el propulsor utilizado es un gas comprimido [*compressed gas*], éste forma la fase gaseosa, y el principio activo disuelto en un disolvente adecuado, la fase líquida. Existen también sistemas trifásicos [*three-phase system*], con las siguientes combinaciones posibles: a) fase gaseosa más dos fases líquidas inmiscibles; b) fase gaseosa más dos fases líquidas emulsionadas, y c) fase gaseosa más fase líquida más fase sólida (en suspensión en la fase líquida).
- 3. Por el tipo de gas propulsor* [*gas propellant*]. Los gases propulsores (o propelentes) constituyen una parte muy importante de los aerosoles farmacéuticos, puesto que proporcionan la energía de compresión (propulsora) del sistema aerosol. Los dos tipos de propulsores más utilizados son: a) gases licuados y b) gases comprimidos. Entre los gases licuados cabe destacar los hidrocarburos halogenados [*halogenated hydrocarbons*] (sobre todo los compuestos clorofluorcarbonados, CFC [*chloro-fluorocarbons*]) y los hidrocarburos

Resultados

(butano, propano y dimetiléter). Hay que señalar que, en virtud del Protocolo de Montreal [*Montreal Agreement*] sobre sustancias que dañan la capa de ozono [*ozone layer*], de 1986, ha disminuido drásticamente el uso de compuestos CFC en los aerosoles (farmacéuticos y de otros tipos) ⁽⁸⁹⁾.

Un gas licuado (o líquido) es el que, a presión y temperatura ambiente, se presenta en forma gaseosa, pero que se licua [*liquefy*] fácilmente cuando aumenta la presión del recipiente que lo contiene. Los gases comprimidos suelen ser insolubles en la fase líquida del principio activo. Unos y otros gases tienen sus ventajas e inconvenientes. La principal ventaja de los gases licuados radica en la eficacia de su mecanismo de dispersión. En cambio, tienen el gran inconveniente del riesgo de explosión [*flammability hazard*] (la presión interior del recipiente varía con la temperatura, por lo cual no deben almacenarse en sitios que puedan alcanzar los 50 °C); y, como se ha dicho, los compuestos CFC son altamente contaminantes. Los gases comprimidos tienen un sistema de dispersión menos eficaz, y la presión en el interior del envase disminuye con la utilización. Sin embargo, presentan la ventaja de tener un bajo precio, ser inertes químicamente y poco tóxicos, mantener constante la presión dentro del envase y no plantear problemas medioambientales ⁽⁸⁹⁾.

Características del lugar de absorción: Depende de la vía de administración (oral, intramuscular, o subcutánea). En general, la absorción será mientras más rápida cuanto mayor y más prolongado sea el contacto con la superficie de absorción. Algunas de estas características son: la superficie y el espesor de membranas, el flujo sanguíneo que mantiene el gradiente de concentración; en la administración oral, el pH del medio y la motilidad gastrointestinal, y la administración intramuscular o subcutánea, los espacios intracelulares ⁽⁸⁹⁾.

Eliminación presistémica y fenómeno del primer paso: Por cualquier vía que no sea intravenosa puede haber absorción incompleta porque parte del fármaco administrado sea eliminado o destruido antes de llegar a circulación sistémica. Por vía oral, un fármaco puede eliminarse por las heces antes de que complete su absorción,

Resultados

puede ser quelado, degradado por la acción del pH ácido del estómago o de las enzimas digestivas, y metabolizado por las bacterias de la luz intestinal. Una vez absorbido, los fármacos pueden metabolizarse en el epitelio intestinal, el hígado (primer paso hepático) o en los pulmones antes de llegar a la circulación sistémica.⁽⁸⁾

El 90% del metabolismo intestinal se produce mediante la acción enzimática que utiliza el citocromo D-450 en su isoforma CyPA4, por lo que, tiene una especial importancia en los fármacos que se metaboliza a través de esta enzima. Por ejemplo, en pacientes con problemas hepáticos se ha comprobado que más de la mitad del efecto primer paso de la ciclosporina se debe a metabolismo intestinal mediante el CyP3A4. Además, la absorción de los fármacos puede ser reducida por las glucoproteínas P ò MDR1 de la membrana luminal del epitelio intestinal antes de que pase a la sangre⁽⁸⁾.

Se entiende por **primer paso hepático** metabolización del fármaco absorbido en el tracto gastrointestinal que llega al hígado a través de la vena porta y que se metaboliza en él antes de llegar a circulación sistémica. La fracción de eliminación hepática es la fracción del fármaco que hay en el cuerpo que se metaboliza en un solo paso por el hígado. Los fármacos con primer paso hepático suelen metabolizarse mediante el CyP3A4 y el CyP2D6, y poseen una fracción de extracción alta, mayor de 0.7, lo que significa que menos del 80% de la dosis absorbida alcanzará la circulación sistémica⁽⁸⁾.

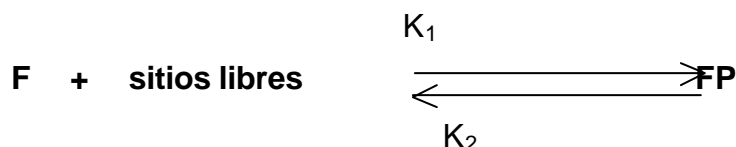
La eliminación presistémica explica la baja biodisponibilidad de algunos fármacos a pesar que su absorción gastrointestinal sea completa; por ejemplo, la biodisponibilidad del propranolol es del 10% a pesar de que su absorción intestinal es superior al 90%. También explica que la dosis por vía oral debe ser notablemente mayor que aquella vía intravenosa⁽⁸⁾.

FACTORES QUE CONTRIBUYEN A UNA DESIGUAL DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS

Los factores que afectan la distribución de fármacos en el organismo son: 1) La fijación a las proteínas plasmáticas; 2) La fijación celular; 3) La concentración en los tejidos grasos y 4) la barrera hematoencefálica⁽¹⁷⁾.

Fijación a las proteínas plasmáticas: Las moléculas de un fármaco son transportadas en la sangre, disueltas en el plasma, fijadas a las proteínas plasmáticas o unidas a células sanguíneas. La unión de los fármacos a las proteínas del plasma es muy variable, haciendo el porcentaje del fármaco libre que pasa a los tejidos fluctúe desde el 100% del etanol al 0.1% del flurbiprofeno (**Figura 8**). La fijación a la albúmina es más frecuente e importante. Aunque la carga de la albúmina a pH de 7.4 es negativa, fija tanto fármacos ácidos como bases mediante enlaces iónicos y, ocasionalmente enlaces covalentes. Los fármacos ácidos suelen fijarse a la albúmina en el sitio I (tipo warfarina) o tipo II (tipo Diazepam) (**Tabla 1**). Las bases débiles y las sustancias no ionizables liposolubles suelen unirse a las lipoproteínas, y las bases débiles, además, a la albúmina y a la α -glucoproteína, no siendo infrecuente que una base débil se una simultáneamente a varias proteínas.

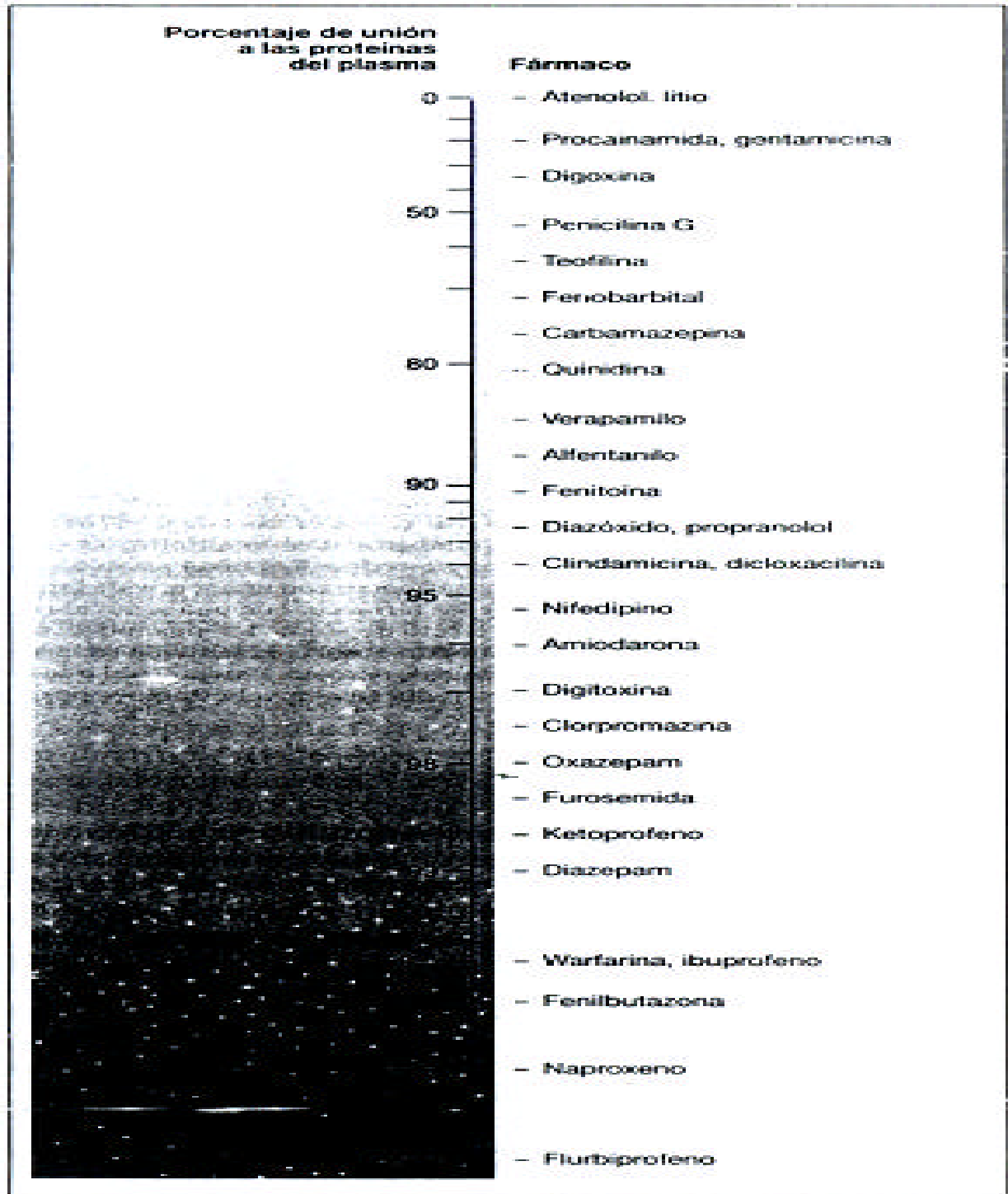
La unión de proteínas es reversible y sigue la ley de acción de masas (ver **Anexo B**). La cantidad de fármaco unido a proteínas (FP) depende de la concentración de fármaco libre (F), de la constante de asociación (K_1/K_2), del número de sitios de fijación libres por mol de proteína y de la concentración molar de proteína:



Habitualmente, el porcentaje de la concentración total del fármaco que se encuentra unido a proteínas permanece constante dentro de un intervalo amplio de concentraciones altas, saturan los puntos de fijación, aumentando la proporción de fármaco libre⁽²³⁾.

Resultados

Figura 8: Variabilidad en la unión de los fármacos a las proteínas del plasma ⁽²³⁾.



Resultados

Tabla 1.- Sitio de fijación de los fármacos ácidos a la Albúmina del plasma

<i>Sitio I (warfarina)</i>	<i>Sitio II (diazepam)</i>
Acenocumarol	Ácido clofibrato
Ácido nalidixico	Ácido etacrínico
Ácido salicílico ^a	Ácido flufenámico
Bilirrubina	Ácido salicílico ^a
Bumetanida	Benzodiazepinas
Clorotiazida	Cloxacilina
Clorpropamida	Dicloxacilina
Dicumarol (1)	Dicumarol (2)
Diflunisal ^a	Diflunisal ^a
Fenilbutazona	Flucloxacilina (2)
Fenitoína	Flurbiprofeno (1)
Flucloxacilina (1)	Glibenclamida ^a
Flurbiprofeno (2)	Ibuprofeno (1)
Furosemida	Indometazina ^a
Glibenclamida ^a	Ketoprofeno ^a
Indometazina ^a	Naproxeno ^a
Ketoprofeno (2)	Probenecida
Naproxeno ^a	Sulfobromoftaleína
Sulfamidas	Tamoxifeno (2)
Sulfpirazona	Tolazamida
Tolbutamida ^a	Tolbutamida ^a
Valproato	
Warfarina	
<i>Sitio digitoxina</i>	<i>Sitio tamoxifeno</i>
Acetildigitoxina	Clomifeno
Digitoxina	Tamoxifeno (1)

^a Se unen al sitio I y al sitio II; 1: sitio de unión preferente; 2: sitio de unión secundario

La fijación celular: El endotelio capilar, excepto el cerebral, no restringe la distribución de los fármacos, y la mayor parte de ellos, ionizados o no ionizados, difunden por lo menos al líquido intersticial. Sin embargo, la distribución es limitada por la conjugación con proteínas plasmáticas. El paso ulterior de fármacos a través de las membranas celulares extraña los mismos factores que explicamos para las membranas en general. Los electrolitos débiles se introducen en las células por difusión sencilla en forma no ionizada proporcionalmente al coeficiente de reparto de lípidos: agua, y se distribuyen entre los líquidos extracelular e intracelular en proporción a la diferencia de pH de los dos líquidos⁽¹⁰⁾.

Los no electrolitos se introducen a la célula por difusión sencilla y generalmente en proporción a la liposolubilidad, pero moléculas más pequeñas como la urea atraviesan

Resultados

fácilmente por los conductos acuosos de la membrana. La penetración de ácidos y bases concentrados completamente ionizados depende de la permeabilidad de la membrana celular; su distribución también será modificada por la diferencia de potencial a uno y a otros lados de la membrana. Las membranas subcelulares tienen carácter lipóide, y la penetración de los fármacos en la mitocondria y otros organelos subcelulares siguen los mismos principios que se aplican a las membranas celulares⁽¹⁰⁾.

Concentración en los tejidos grasos: La concentración del fármaco en los tejidos grasos también afecta su distribución. Los compuestos con alta solubilidad en lípidos, como la glutetimida se distribuye en la grasa, que actúa así como depósito. La eliminación de estos fármacos del plasma produce su liberación por tejido graso que restablece la concentración circulante. Por el contrario la rápida pero breve acción de los fármacos como los anestésicos intravenosos del grupo de los tiobarbitúricos ha sido explicada sobre la base de una rápida captación por los tejidos grasos del cerebro. A medida que la concentración sanguínea disminuye, el anestésico es liberado por el cerebro y el paciente despierta⁽¹⁷⁾.

La Barrera hematoencefálica: Fármacos de gran importancia actúan sobre el SNC; el pasaje de los fármacos desde el plasma sanguíneo al cerebro y al líquido cefalorraquídeo se realiza a través de una membrana lipídica –barrera hematoencefálica- y sigue los principios generales de transporte, debiendo señalarse que solo pasa la fracción libre de los fármacos, no la combinada con las proteínas del plasma. Las sustancias muy ionizadas –estreptomina- son incapaces de penetrar; las drogas que en el plasma se encuentran en forma no iónica penetran en el cerebro y líquido cefalorraquídeo a una velocidad que depende del coeficiente de partición lípidos/agua; así, el tiopental atraviesa esta barrera en forma tan veloz que en uno o dos minutos alcanza su máxima concentración en el SNC. Los no electrolitos penetran si son liposolubles como los anestésicos generales, ejemplo el éter, al halotano⁽⁷⁾.

Resultados

Únicamente las sustancias hidrosolubles de pequeña molécula pasan por difusión simple, como la urea y el alcohol. Sustancias como la glucosa y los aminoácidos penetran por mecanismos de transporte activo, lo mismo que los iones inorgánicos, existiendo una bomba de sodio ⁽⁷⁾.

Es un hecho conocido que la penicilina –ácido muy ionizado- y la gentamicina –base muy ionizada- penetran poco en el líquido cefalorraquídeo; sin embargo, se comprobó que atraviesan la barrera hematoencefálica cuando la inflamación –meningitis- produce cambios en la permeabilidad de dicha barrera. En sustancias marcadas con isótopos se ha comprobado que los fármacos penetran en el sistema nervioso central por dos vías: por la circulación capilar a través del líquido intersticial y por el líquido cefalorraquídeo por difusión a través de la membrana ependimaria de los ventrículos cerebrales ⁽⁷⁾.

FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA BIOTRANSFORMACIÓN

Existen fármacos que aumentan la síntesis de enzimas, lo que se denomina inducción enzimática, de manera que sus efectos farmacológicos quedan reducidos. Algunos fármacos reductores de los efectos son la fenitoina, carbamazepina (antiepilépticos), el alcohol, la difenhidramina (antihistamínico), la tolbutamida (hipoglusemiante sintético). Las hormonas esteroides que se encuentran en los preparados conceptivos –estrógenos y progestogenos- son metabolizados más intensamente cuando realiza su acción (aumentando también la síntesis de enzimas) la rifampicina (antibiótico antituberculoso), con producción de embarazo no deseado. Pero también algunos fármacos tienen la propiedad de acelerar su propio metabolismo (tolerancia); por ejemplo si se administran 100mg/Kg de peso de fenilbutazona a un perro, se obtiene un nivel plasmático de unos 11 mg/dl; pero al cabo de cinco días de tratamiento diario con dicha dosis, la enzima que inactiva al fármaco es estimulada en forma tal que el nivel plasmático cae a 1.5 mg/dl. Otros fármacos con esta propiedad son la clorpromazina (fármaco antipsicótico), pentobarbital (hipnótica), meprobamato (tranquilizante), probenecida (eliminador de ácido úrico) ⁽⁷⁾.

Resultados

También existen fármacos capaces de inhibir enzimas de los microsomas hepáticos, con aumento de la potencia de diferentes fármacos. Un ejemplo constituye el hecho de que algunos inhibidores de la monoaminoxidasa, como la tranilcipromina, son capaces de inhibir también las enzimas microsómicas que inactivan la morfina, fenobarbital, difenhidramina, codeína (antitusivo), furosemida (diurético), clorpromazina, tulbotamida, diazepam (tranquilizante), imipramida (fármaco antidepresivo). En los animales y niños recién nacidos existe una deficiencia de las enzimas, principalmente de los microsomas hepáticos que todavía no se han desarrollado. El cloranfenicol, que normalmente se metaboliza dando lugar al glucorónido por la enzima glucoroniltransferasa, como ésta es escasa en el recién nacido, dosis comunes del citado fármaco son capaces de provocar un grave cuadro toxico, el “síndrome gris”, por la presencia de un exceso de fármaco libre en la sangre ⁽⁷⁾.

El sexo puede también tener importancia en el proceso de la biotransformación; así por ejemplo, la rata hembra es más sensible a los barbitúricos que el macho, ya que en éste, la hormona masculina, la testosterona, estimula la actividad enzimática, como lo demuestran las ratas macho castradas que producen la misma actividad enzimática que las hembras y la administración de testosterona a las hembras y machos castrados que aumenta la actividad enzimática ⁽⁷⁾.

Las diferencias de especies son de gran importancia referentes a los procesos de biotransformación; en general, los fármacos son metabolizados en el hombre más lentamente que en los animales. Se ha visto que existen factores genéticos que modifican el metabolismo de los fármacos, lo que constituye un tema esencial para la farmacogenética; recuerdese la hipersuceptibilidad de ciertos individuos a la succinicolina debido a la presencia de una pseudocolinesterasa anormal regida genéticamente. También el proceso de acetilación puede ser variable de acuerdo con los factores genéticos, por ejemplo, el de la isoniazida –fármaco antituberculoso- que es diferente según el individuo ⁽⁷⁾. Ya que el metabolismo de los fármacos se realiza principalmente en el hígado, la enfermedad hepática cuando exista insuficiencia en el funcionamiento del órgano puede modificar el comportamiento de los fármacos en el

organismo, por ejemplo, la morfina, el diazepam, la clorpromazina, la lidocaina, y las teofilina que prolongan su acción pueden ser peligrosas ⁽²⁴⁾.

FACTORES QUE AFECTAN LA ELIMINACIÓN

En la **tabla 2** se resumen los factores individuales, ambientales, patológicos y yatrogénicos que pueden influir sobre la eliminación de los fármacos.

Tabla 2.- Factores que alteran la eliminación de los fármacos ⁽⁸⁾

1. <i>Características individuales</i>
Dotación genética
Sexo
Edad
Recién nacido prematuro y a término
Niño
Anciano
Hábitos dietéticos
Otros hábitos
Ejercicio físico
Ingesta de alcohol
Hábito de fumar
Embarazo
2. <i>Factores ambientales</i>
Ritmos circadianos
Exposición ambiental
3. <i>Factores patológicos</i>
Obesidad
Enfermedad renal
Enfermedad hepática
Insuficiencia cardíaca
Enfermedad tiroidea
Alteraciones en la unión a proteínas de fármacos con eliminación restrictiva
4. <i>Interacciones</i>
Inducción enzimática
Inhibición enzimática
Competición por el transporte activo renal
Cambios del pH urinario

Los factores que reducen la función renal y/o hepática, sea por inmadurez, involución, enfermedad o interacciones, reducen el aclaramiento de los fármacos, lo que hace que

Resultados

se alcancen niveles estables más altos que pueden ser tóxicos. Para evitarlo, deberán usarse dosis de mantenimiento menores y/o intervalos de administración más prolongados ⁽⁸⁾.

La influencia de los factores sobre la constante de eliminación dependen de que afecten o no simultáneamente al volumen de distribución: si no lo alteran, la reducción del aclaramiento se acompaña de una disminución proporcional de la constante de eliminación, pero si alteran el volumen de distribución, los cambios en la semivida de eliminación serán la resultante de los cambios en el aclaramiento y el volumen de distribución. Por ejemplo, en la insuficiencia renal moderada, en la que no varia el volumen de distribución de la digoxina la disminución del aclaramiento renal de digoxina se acompaña de un alargamiento de la semivida de eliminación. Sin embargo, en la insuficiencia cardiaca, en la que también está reducido el volumen de distribución, la disminución del aclaramiento se acompaña tan solo de un ligero aumento de sus semividas de eliminación (por ejemplo la lidocaina o procainamina) ⁽⁸⁾.

Una reducción en la unión a proteína repercutirá en el aclaramiento de un fármaco y, por lo tanto en sus concentraciones plasmáticas en función de sus características de distribución y eliminación ⁽⁸⁾.

- A. Consecuencias sobre el aclaramiento y la concentración plasmática total: no cambian si la fracción de extracción es alta (eliminación no restrictiva). Cuando es baja, aumenta el aclaramiento y disminuye la concentración total del fármaco en plasma (eliminación restrictiva) ⁽⁸⁾.

- B. Consecuencias sobre el aclaramiento libre, la concentración plasmática libre y los efectos: solo son relevantes cuando el fármaco se une fuertemente a proteínas plasmáticas (>80%) y tiene un volumen de distribución pequeño (<0.15 l/Kg), ya que cuando es grande (>1.5 l/Kg), los cambios en unión a proteínas plasmáticas influyen poco en la concentración tisular. En los fármacos

Resultados

con baja fracción de extracción se observa un efecto mayor tras la administración de dosis múltiples por vía intravenosa ⁽⁸⁾.

Cuando se administran dosis múltiples de un fármaco con baja fracción de extracción, como fenitoína, tolbutamida o warfina, la disminución de la unión a las proteínas plasmáticas reduce un aumento inicial de la concentración libre (lo que puede originar efectos secundarios transitorios), que vuelve a su valor basal en el nuevo equilibrio, por lo que no es preciso reducir la dosis del medicamento. Sin embargo, cuando el factor que reduce la unión a proteínas de un fármaco con baja fracción de extracción inhibe al mismo tiempo su metabolismo (por ejemplo en la interacción del valproato o la fenilbutazona con la fenitoína o la warfarina), se produce un aumento estable de la concentración para los fármacos con eliminación no restrictiva que puede producir toxicidad ⁽⁸⁾.

Asimismo, una disminución en la unión a las proteínas plasmáticas puede aumentar el volumen de distribución y, por lo tanto, reducir la constante de eliminación, aunque no haya cambios en el aclaramiento del fármaco ⁽⁸⁾.

4.4.1.3 EN PROCESOS FARMACODINÁMICOS

INTERACCIÓN FÁRMACO RECEPTOR

Los efectos que produce el fármaco sobre un sistema biológico en la última instancia deben reducirse a una interacción fisicoquímica entre fármaco y receptor es adecuado. Aunque el término receptor es adecuado, nunca hay que olvidar que los receptores en realidad son sustancias moleculares o macromoléculas que existen en los tejidos y que se convivan químicamente con las drogas. Como la mayor parte de los fármacos muestran un grado considerable de selectividad y especificidad en sus acciones, los receptores con los cuales interactúan han de ser igualmente únicos. Así los receptores solo interactúan con un número de compuestos estructuralmente relacionados o complementarios ⁽⁹¹⁾.

FUERZAS DE ATRACCIÓN

A nivel molecular, la acción de los fármacos indudablemente implica una reacción entre molécula del fármaco y las moléculas del organismo vivo. Para que tenga lugar dicha reacción, la molécula del fármaco ha de combinarse temporalmente con las moléculas de los tejidos, es decir, tiene que someterse a ciertas fuerzas que restrinjan su movimiento aleatorio. Esta parte de la tesis considera las fuerzas o enlaces químicos que pueden relacionarse con la unión de los átomos o moléculas ⁽⁹²⁾

Todos los tejidos vivos contienen agua, que no solo es un disolvente, sino aún parte integral de la maquinaria del organismo. El agua también se ve involucrada en la formación de enlaces entre moléculas del cuerpo y del fármaco. En consecuencia, se expondrán de forma breve algunas de las propiedades biológicamente importantes del agua, en particular en cuanto a su significación en el enlace químico ⁽⁹²⁾.

Enlaces

Resulta útil recordar, de la química elemental, que un átomo consiste en un núcleo cargado positivamente y rodeado por electrones de carga negativa. El átomo más simple el hidrogeno, contiene el núcleo más simple, que consiste en un protón cargado positivamente rodeado por un electrón que contiene la misma carga pero negativa. El núcleo del átomo del oxigeno esta compuesto de ocho protones cargados positivamente, ocho neutrones, estos últimos sin carga; los ocho electrones que los rodean cargados negativamente son necesarios para neutralizar la carga cuantitativas e los protones. Los átomos con mayores pesos moleculares están formados por núcleos más pesados que contienen más protones y neutrones y también más electrones ⁽⁹²⁾.

Los átomos eléctricamente equilibrados son neutros. Si se retiran uno o más de los electrones de un átomo neutro, la partícula resultante tiene una carga positiva. En consecuencia, la adición de más electrones al átomo provoca la formación de una

Resultados

partícula con carga negativa. Las partículas cargadas reciben el nombre de iones. El ion positivo más simple es el ion de hidrógeno, que esencialmente es un protón⁽⁹²⁾.

Los átomos, grupos átomos o moléculas se mantienen unidos por diversas fuerzas denominadas enlaces químicos. La fuerza de un determinado enlace generalmente se mide por la energía (en kilocalorías por mol) necesaria para romperlo. Con la excepción de un enlace covalente (50 a 150 kcal/mol), todas las atracciones en los sistemas biológicos son relativamente débiles (1 a 5 Kcal/mol) de forma que pueden formarse y romperse fácilmente a la temperatura del tejido vivo⁽⁹²⁾.

Los enlaces más comunes son los siguientes:

Enlace covalente

El enlace formado cuando dos átomos comparten un par de electrones se denomina enlace covalente. Posee una energía de aproximadamente 100 kcal/mol y, por tanto, es un enlace potente y estable, o sea, esencialmente irreversible a temperatura corporal. A los enlaces covalentes se debe la estabilidad de la mayor parte de moléculas orgánicas y solo puede romperse si se añade energía suficiente, o un agente catalítico, como una enzima, capaz de provocar la disrupción del enlace. Como los enlaces de este tipo son tan estables a temperaturas fisiológicas, la unión del fármaco con el receptor formando un enlace covalente originaría un complejo de larga duración⁽⁹¹⁾.

Aunque la mayor parte de las interacciones fármaco receptor son fácilmente reversibles, algunos compuestos, como las mostazas nitrogenadas y otros agentes alquilantes forman algunos productos reactivos intermedios catiónicos (por ejemplo ion carbonio) que pueden reaccionar fácilmente con un grupo donador de electrones 8por ejemplo el anión fosfato o sulfhidrilo9 sobre el receptor. El ión carbonio formado por diversos fármacos antineoplásicos ataca fácilmente los átomos de nitrógeno ricos en electrones de las bases púricas del ácido desoxiribonucleico (DNA), formando

Resultados

complejos relativamente irreversibles. La formación de enlace covalente es una característica deseable para un fármaco antineoplásico o antibiótico, pues en estos casos se necesita una inhibición prolongada de la reproducción celular. Pero la información del enlace covalente entre elementos contaminantes del ambiente y constituyentes celulares puede ser causa de mutación o carcinogénesis en células normales sanas ⁽⁹¹⁾.

Si los dos electrones compartidos que forman el enlace covalente provienen de uno solo de dos átomos, el enlace se denomina enlace covalente coordinado. Los átomos, aparte del nitrógeno, que suele compartir el par de electrones donados son cationes como Na^+ , K^+ , Cu^+ , Cu^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , y Mg^{2+} . La formación de enlace covalente coordinado es importante en la ionización de los fármacos, las interacciones de diversos tipos de fármacos receptor y las reacciones de quelación. Un ejemplo del empleo farmacológico de una última reacción es la formación de un complejo coordinado (por ejemplo un anillo de cinco o seis miembros) entre un agente quelante y un catión metálico ⁽⁹¹⁾.

Si el complejo quelante es relativamente estable, el resultado será eficaz para disminuir la concentración del catión en los tejidos biológicos. Cuanto mayor la constante de estabilidad del complejo formado entre el quelante y el átomo correspondiente mayor la estabilidad del complejo (a mayor constante de estabilidad, menor tendencia del complejo a disociarse). Un metal capaz de formar un complejo de quelación de gran estabilidad establecerá competencia más eficaz con un metal que forme un complejo de menor estabilidad, incluso si el complejo menos estable ya se formó previamente ⁽⁹¹⁾.

Las reacciones de quelación suelen tener importancia para fijar sustratos a sus enzimas y conservar la estructura subcelular; constituyen la base de diversos efectos farmacológicos y toxicológicos logrados administrando fármacos que contienen el metal o que producen quelación del mismo ⁽⁹¹⁾.

Resultados

Enlace iónico

La energía de enlace entre dos grupos ionizados de cargas opuestas es descrita por la ecuación $E = q_1 q_2 / d D$, donde q_1 y q_2 son las unidades de fracción de cargas, d es la distancia entre los puntos de origen y D es la constante dieléctrica del medio. La ecuación produce un valor absoluto de 136 kJ/mol para dos unidades de carga de dos puntos separados por 1 nm en un medio acuoso en el que las moléculas de este medio no interaccionen. Algunas veces, eso es necesario para hacer grupos dentro de los átomos con las cargas ionizadas y grupos moleculares que no corresponden a los que los originan, porque los resultantes son asociados en moléculas más anchamente distribuidas (**Figura 9**) algunos de ellos son asociados con moléculas de agua y el agua tiene una gran constante dieléctrica. Consecutivamente, la energía de los enlaces iónicos es relevante para interacciones entre fármacos y moléculas biológicas por aproximadamente 30 kJ/mol (**Tabla 3**)⁽²⁴⁾.

Tabla 3.- Fuerza de enlaces electroestáticos.

Tipo de enlace	Energía de enlace como enlace típico delgado (kJ/molde enlace)	Relación entre fuerza y distancia entre las cargas
Ion-ion	20 – 40	$1/d$
Ion-dipolo	8 – 20	$1/d^2$
Dipolo-dipolo	3 – 15	$1/d^3$
Hidrogeno	5 – 25	$1/d^4$
Dipolos inducidos	0.5 – 5	$1/d^5 - 1/d^8$

La extensión para que el enlace ionico pueda ser formado depende sobretodo del grado de ionización de los grupos los cuales están formados por grupos catiónicos (por ejemplo el grupo amino) y los grupos aniónicos (por ejemplos carboxilos), y estos también depende en su momento del pH del medio y el valor del pK_a de los grupos ionizables⁽²⁴⁾.

Resultados

Estos grupos están presumiblemente involucrados con el ataque específico de los fármacos a los sitios de acción adecuados como la no especificidad con otros grupos (24).

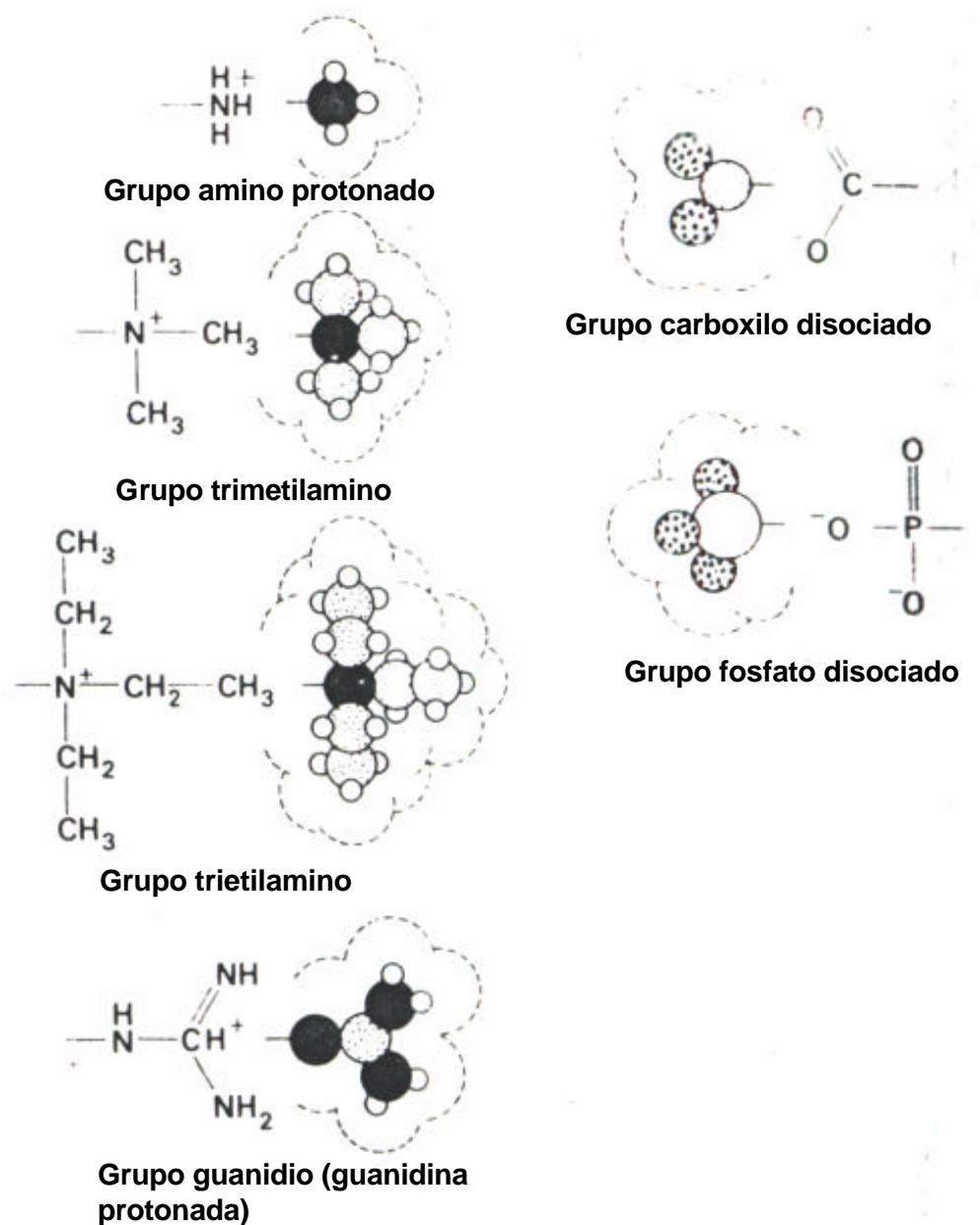


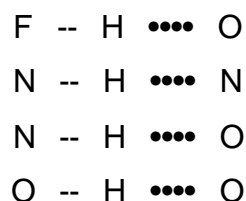
Figura 9.- Diagrama de representación de la distribución de la carga eléctrica de algunos grupos ionizados. Los círculos representan a los átomos que están aproximadamente en la proporción de un enlace covalente (24).

Resultados

Enlace de Hidrogeno

Un enlace de hidrogeno se forma porque el átomo de hidrogeno, que solo tiene un orbital de electrón estable, solo puede formar un enlace covalente. Sin embargo, el núcleo de hidrogeno, un protón desnudo, debido a su fuerte naturaleza electropositiva, puede formar un puente entre dos puntos electronegativos ⁽⁹²⁾.

Esta atracción constituye lo que determinamos enlace de hidrogeno, el cual es esencialmente iónico y mucho más débil que un verdadero enlace covalente. Dicho enlace solo puede formarse por el hidrógeno, el cual solo puede unirse a dos átomos fuertemente electronegativos, por ejemplo, fluoro (F), oxígeno (O) o nitrógeno (N): ⁽⁹²⁾.



(Las líneas continuas representan los enlaces covalentes y las de puntos los enlaces de hidrógeno) ⁽⁹²⁾.

El agua, por su naturaleza química, es un compuesto que puede formar fácilmente enlaces de hidrogeno (tanto a través de su H como de su O). Dichos enlaces son responsables de muchas de las peculiaridades físicas, químicas y biológicas del agua ⁽⁹²⁾.

Enlace Hidrofóbico

Un enlace hidrofóbico es la atracción entre dos grupos apolares en un ambiente acuoso. Estos enlaces tienen gran importancia farmacológica. Puesto que el agua es esencial para su formación se exponen en este documento en conexión en su estructura y su comportamiento ⁽⁹²⁾.

Enlaces de van der Waals

Los enlaces de van der Waals son muy débiles (0.5 KJ/Mol) y solo tienen importancia biológica cuando dos átomos quedan dispuestos muy cerca uno del otro. La formación del enlace depende de una acción electrostática inducida cuando cualquiera de los dos átomos neutrales en estrecha proximidad sufren ligeramente deformadas las respectivas nubes de electrones que rodean cada núcleo. Las fuerzas de van der Waals solo son eficaces cuando los átomos se hallan estrechamente alineados; disminuyen en proporción inversa de la séptima potencia de la distancia entre los átomos. A pesar de la relativa debilidad de enlace, las fuerzas de van der Waals desempeñan importante papel estableciendo la especificidad del fármaco receptor. Como los enlaces de hidrógeno, pueden formarse varios enlaces de van der Waals entre dos moléculas, especialmente si la molécula del fármaco y un receptor tienen conformación tridimensional complementaria y, por lo tanto, se “ajustan” juntas estrechamente. Cuando más cerca llega el fármaco del receptor, más potentes son las fuerzas de fijación que pueden establecerse. Ligeras diferencias en forma tridimensional entre grupo de agonistas, y por tanto ligeras diferencias en la “adaptación” o ajuste de las fuerzas de los enlaces que pueden establecerse entre agonista y receptor, constituyen la base de las relaciones estructura actividad que existen entre agonistas similares. En general, entre varios agonistas el compuesto con la estructura que permite mayor aproximación a la superficie del receptor es el fármaco más potente (potente en el sentido de que necesita menos fármaco para lograr una respuesta determinada. Por otra parte, un antagonista, según ya señalamos, suele ser una molécula que tiene conformación suficientemente diferente de la que corresponde al agonista y que, si bien puede formar enlaces débiles en el receptor y así ocuparlo o bloquearlo, no resulta suficientemente complementario para iniciar una respuesta⁽⁹¹⁾.

Agua

El agua: La vida se apoya en su comportamiento anormal: El agua, una molécula simple y extraña, puede ser considerada como el *líquido de la vida*. Es la sustancia

Resultados

más abundante en la biosfera, dónde la encontramos en sus *tres estados* y es además el componente mayoritario de los seres vivos, pues entre el 65 y el 95% del peso de de la mayor parte de las formas vivas es agua ⁽⁹³⁾.

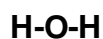
El agua fue además el soporte donde surgió la vida. Molécula con un extraño comportamiento que la convierte en una sustancia diferente a la mayoría de los líquidos, posee una manifiesta racionabilidad y posee unas extraordinarias *propiedades físicas y químicas* que van a ser responsables de su importancia biológica ⁽⁹³⁾.

Durante la evolución de la vida, los organismos se han adaptado al ambiente acuoso y han desarrollado sistemas que les permiten aprovechar las inusitadas propiedades del agua ⁽⁹³⁾.

- Estructura del agua
- Propiedades fisicoquímicas
 1. Acción disolvente
 2. Elevada fuerza de cohesión
 3. Elevada fuerza de adhesión
 4. Gran calor específico
 5. Elevado calor de vaporización
- Funciones biológicas
- Ionización del agua
 - Disociación del agua
 - Producto iónico del agua
 - Concepto de pH
 - Sistemas tampón
- Ósmosis y fenómenos osmóticos
Las sales minerales

Estructura del agua

La molécula de agua está formada por dos átomos de H unidos a un átomo de O por medio de dos enlaces covalentes. La disposición tetraédrica de los orbitales sp^3 del oxígeno determina un ángulo entre los enlaces



aproximadamente de 104.5° , además el oxígeno es más electronegativo que el hidrógeno y atrae con más fuerza a los electrones de cada enlace ⁽⁹³⁾.

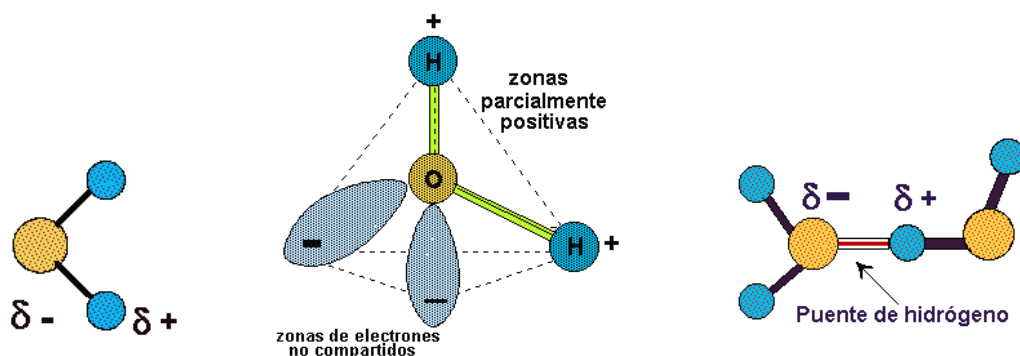


Figura 10.- Forma espacial de las moléculas con diferentes tipos de enlaces

El resultado es que la molécula de agua aunque tiene una carga total neutra (igual número de protones que de electrones), presenta una distribución asimétrica de sus electrones, lo que la convierte en una molécula polar, *alrededor del oxígeno* se concentra una densidad de carga negativa, mientras que los núcleos de hidrógeno quedan desnudos, desprovistos parcialmente de sus electrones y manifiestan, por tanto, una densidad de carga positiva. Por eso en la práctica la molécula de agua se comporta como un dipolo

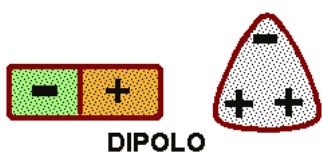


Figura 11.- Dipolo

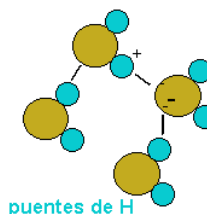


Figura 12.- Puentes de Hidrogeno

Resultados

Así se establecen interacciones dipolo-dipolo entre las propias moléculas de agua, formándose enlaces o puentes de hidrógeno, la carga parcial negativa del oxígeno de una molécula ejerce atracción electrostática sobre las cargas parciales positivas de los átomos de hidrógeno de otras moléculas adyacentes ⁽⁹³⁾.

Aunque son uniones débiles, el hecho de que alrededor de cada molécula de agua se dispongan otras cuatro moléculas unidas por puentes de hidrógeno permite que se forme en el *agua* (líquida o sólida) una *estructura de tipo reticular*, responsable en gran parte de su comportamiento anómalo y de la peculiaridad de sus propiedades fisicoquímicas ⁽⁹³⁾.

Propiedades del agua

1. Acción disolvente

El agua es el líquido que más sustancias disuelve, por eso decimos que es el disolvente universal. Esta propiedad, tal vez la más importante para la vida, se debe a su capacidad para formar puentes de hidrógeno con otras sustancias que pueden presentar grupos polares o con carga iónica (alcoholes, azúcares con grupos R-OH, aminoácidos y proteínas con grupos que presentan cargas + y - , lo que da lugar a *disoluciones moleculares* **Figura 14**. También las moléculas de agua pueden disolver a sustancias salinas que se disocian formando *disoluciones iónicas*. (**Figura 13**)

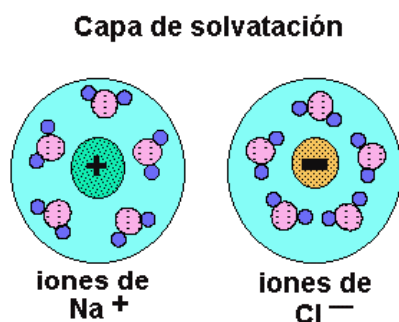


Figura 13.- Capa de solvatación

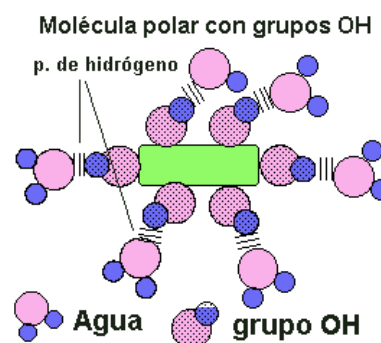


Figura 14.- Molécula polar con grupos OH

Resultados

En el caso de las disoluciones iónicas (Fig.6) los iones de las sales son atraídos por los dipolos del agua, quedando "atrapados" y recubiertos de moléculas de agua en forma de *iones hidratados o solvatados* ⁽⁹³⁾.

La capacidad disolvente es la responsable de dos funciones:

1. Medio donde ocurren las reacciones del metabolismo
2. Sistemas de transporte

2. Elevada fuerza de cohesión

Los puentes de hidrógeno mantienen las moléculas de agua fuertemente unidas, formando una estructura compacta que la convierte en un líquido casi incompresible. Al no poder comprimirse puede funcionar en algunos animales como un esqueleto hidrostático, como ocurre en algunos gusanos perforadores capaces de agujerear la roca mediante la presión generada por sus líquidos internos ⁽⁹³⁾.

3. Elevada fuerza de adhesión

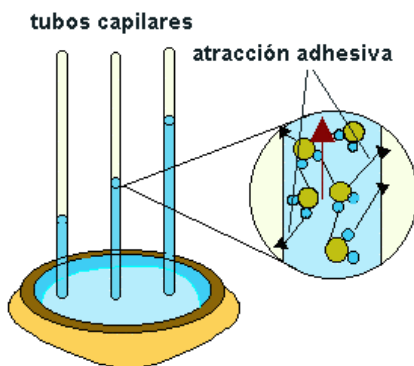


Figura 15.- Capilaridad

Esta fuerza está también en relación con los *puentes de hidrógeno* que se establecen entre las moléculas de agua y otras moléculas polares y es responsable, junto con la *cohesión* del llamado fenómeno de la capilaridad. Cuando se introduce un *capilar (Figura 15)* en un recipiente con agua, ésta asciende por el capilar como si trepase agarrándose por las paredes, hasta alcanzar un nivel superior al del recipiente, donde la presión que ejerce la columna de

Resultados

agua, se equilibra con la *presión capilar*. A este fenómeno se debe en parte la ascensión de la savia bruta desde las raíces hasta las hojas, a través de los vasos leñosos ⁽⁹³⁾.

3. Gran calor específico

También esta propiedad está en relación con los puentes de hidrógeno que se forman entre las moléculas de agua. El agua puede absorber grandes cantidades de "calor" que utiliza para romper los puentes de hidrogeno, por lo que, la temperatura se eleva muy lentamente. Esto permite que el *citoplasma acuoso* sirva de protección ante los cambios de temperatura. Así se mantiene la *temperatura constante* ⁽⁹³⁾.

4. Elevado calor de vaporización

Sirve el mismo razonamiento, también los puentes de hidrogeno son los responsables de esta propiedad. Para evaporar el agua, primero hay que romper los puentes y posteriormente dotar a las moléculas de agua de la suficiente energía cinética para pasar de la fase *líquida* a la *gaseosa*. Para evaporar un gramo de agua se precisan 540 calorías, a una temperatura de 20°C ⁽⁹³⁾.

Funciones del agua

Las funciones del agua se relacionan íntimamente con las propiedades anteriormente descritas. Se podrían resumir en los siguientes puntos ⁽⁹³⁾

1. Soporte o medio donde ocurren las reacciones metabólicas
2. Amortiguador térmico
3. Transporte de sustancias
4. Lubricante, amortiguadora del roce entre órganos
5. Favorece la circulación y turgencia
6. Da flexibilidad y elasticidad a los tejidos

Resultados

7. Puede intervenir como reactivo en reacciones del metabolismo, aportando hidrogeniones o hidroxilos al medio.

Ionización del agua

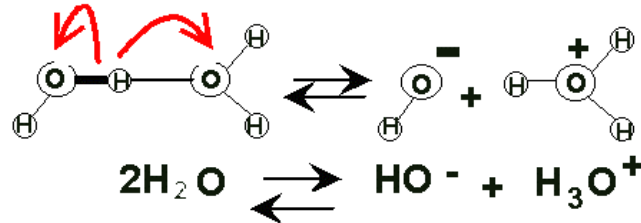


Figura 16.- Disociación del agua

El agua pura tiene la capacidad de disociarse en iones, por lo que en realidad se puede considerar una mezcla de:

- agua molecular (H_2O)
- protones hidratados (H_3O^+) e
- iones hidroxilo (OH^-)

En realidad esta disociación es muy débil en el agua pura, y así el *producto iónico del agua* a 25: es:

$$K_w = [\text{H}^+] [\text{OH}^-] = 1,0 \times 10^{-14}$$

Este producto iónico es constante. Como en el agua pura la concentración de hidrogeniones y de hidroxilos es la misma, significa que la concentración de hidrogeniones es de 1×10^{-7} . Para simplificar los cálculos *Sorensen* ideó expresar dichas concentraciones utilizando logaritmos, y así definió el pH como el logaritmo cambiado de signo de la concentración de hidrogeniones. Según esto:

- disolución neutra pH = 7

Resultados

- disolución ácida $\text{pH} < 7$
- disolución básica $\text{pH} > 7$

En la **figura 17** se señala el pH de algunas soluciones. En general hay que decir que la vida se desarrolla a valores de pH próximos a la neutralidad ⁽⁹³⁾.

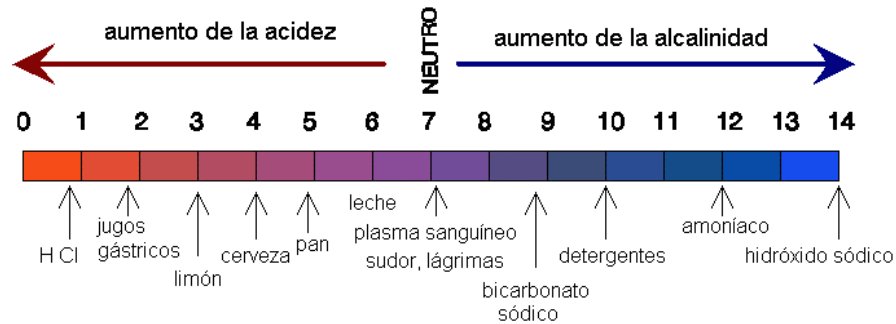
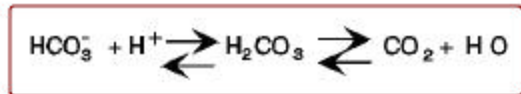


Figura 17 .- Escala de pH de algunas soluciones

Los organismos vivos no soportan variaciones del pH mayores de unas décimas de unidad y por eso han desarrollado a lo largo de la evolución sistemas de tampón o *buffer*, que mantienen el pH constante mediante mecanismos homeostáticos. Los sistemas tampón consisten en un *par ácido-base conjugado* que actúan como dador y aceptor de protones respectivamente ⁽⁹³⁾.

El tampón bicarbonato es común en los líquidos intercelulares, mantiene el pH en valores próximos a 7,4, gracias al equilibrio entre el ión bicarbonato y el ácido carbónico, que a su vez se disocia en dióxido de carbono y agua:



Si aumenta la concentración de hidrogeniones en el medio por cualquier proceso químico, el equilibrio se desplaza a la derecha y se elimina al exterior el exceso de CO_2 producido. Si por el contrario disminuye la concentración de hidrogeniones del

Resultados

medio, el equilibrio se desplaza a la izquierda, para lo cual se toma CO₂ del medio exterior ⁽⁹³⁾.

Ósmosis

1. Ósmosis y presión osmótica

Si tenemos dos disoluciones acuosas de distinta concentración separadas por una membrana semipermeable (deja pasar el *disolvente* pero no el *soluto*), se produce el fenómeno de la ósmosis que sería un tipo de difusión pasiva caracterizada por el paso del agua (disolvente) a través de la *membrana semipermeable* desde la solución *más diluída* (hipotónica) a la *más concentrada* (hipertónica), este trasiego continuará hasta que las dos soluciones tengan la misma concentración (isotónicas o isoosmóticas) ⁽⁹³⁾.

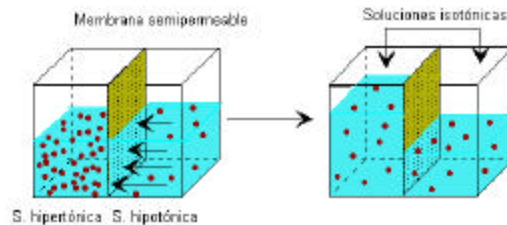


Figura 18.- Membrana semipermeable

Y se entiende por presión osmótica la presión que sería necesaria para detener el flujo de agua a través de la membrana semipermeable ⁽⁹³⁾.

La membrana plasmática de la célula puede considerarse como *semipermeable*, y por ello las células deben permanecer en *equilibrio osmótico* con los líquidos que las bañan ⁽⁹³⁾.

Resultados

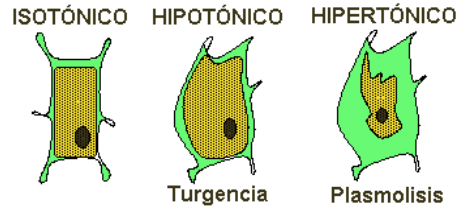


Figura 19.- Estados de los líquidos celulares

Cuando las concentraciones de los fluidos extracelulares e intracelulares es igual, ambas disoluciones son isotónicas ⁽⁹³⁾.

Si los líquidos extracelulares aumentan su concentración de solutos se hacen hipertónicos respecto a la célula, y ésta pierde agua, se deshidrata y mueren (plasmólisis) ⁽⁹³⁾.

Y si por el contrario los medios extracelulares se diluyen, se hacen hipotónicos respecto a la célula, el agua tiende a entrar y las células se hinchan, se vuelven turgentes (turgescencia), llegando incluso a estallar. (**Figura 19**) ⁽⁹³⁾.

2. La difusión y la diálisis

Los líquidos presentes en los organismos son dispersiones de diversas sustancias en el seno del agua. Según el tamaño de las partículas se formarán dispersiones moleculares o disoluciones verdaderas como ocurre con las que se forman con las sales minerales o por sustancias orgánicas de moléculas pequeñas, como los azúcares o aminoácidos.

Las partículas dispersas pueden provocar además del movimiento de ósmosis, estos otros dos:

La diálisis. En este caso pueden atravesar la membrana además del disolvente, moléculas de bajo peso molecular y éstas pasan atravesando la membrana

Resultados

desde la solución más concentrada a la más diluída. (**Figura 20**). Es el fundamento de la *hemodiálisis* que intenta sustituir la filtración renal deteriorada.

La difusión sería el fenómeno por el cual las moléculas disueltas tienden a distribuirse uniformemente en el seno del agua. Puede ocurrir también a través de una membrana si es lo suficientemente permeable. Así se realizan los intercambios de gases y de algunos nutrientes entre la célula y el medio en el que vive ⁽⁹³⁾.

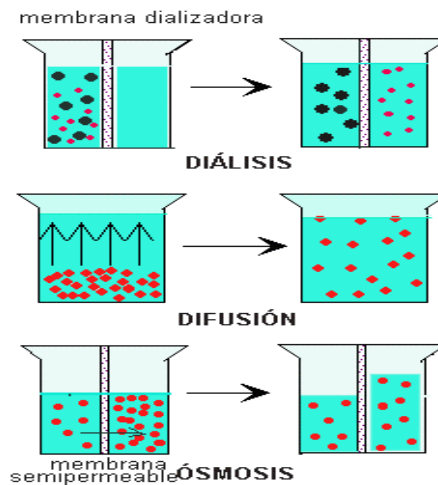


Figura 20.- Membrana dializadora

Sales minerales

Además del agua existen otras biomoléculas inorgánicas como las sales minerales. En función de su solubilidad en agua se distinguen dos tipos: *insolubles* y *solubles* en agua ⁽⁹³⁾.

1. Sales insolubles en agua.

Forman estructuras sólidas, que suelen tener función de sostén o protectora, como:

- Esqueleto interno de vertebrados, en el que encontramos : fosfatos, cloruros, y carbonatos de calcio

Resultados

- Caparazones de carbonato cálcico de crustáceos y moluscos.
- Endurecimiento de células vegetales, como en gramíneas (impregnación con sílice).
- Otolitos del oído interno, formados por cristales de carbonato cálcico (equilibrio).

2. Sales solubles en agua.

Se encuentran disociadas en sus iones (cationes y aniones) que son los responsables de su actividad biológica. Desempeñan las siguientes funciones:

- Funciones catalíticas. Algunos iones, como el Cu^+ , Mn^{2+} , Mg^{2+} , Zn^+ , actúan como *cofactores enzimáticos*
- Funciones osmóticas. Intervienen en los procesos relacionados con la *distribución de agua* entre el interior celular y el medio donde vive esa célula. Los iones de Na, K, Cl y Ca, participan en la generación de gradientes electroquímicos, imprescindibles en el mantenimiento del potencial de membrana y del potencial de acción y en la sinapsis neuronal⁽⁹³⁾.
- Función tamponadora. Se lleva a cabo por los sistemas carbonato-bicarbonato, y también por el monofosfato-bifosfato⁽⁹³⁾.

FUERZAS REPULSIVAS

Repulsiones iónicas

Al igual que las cargas opuestas se atraen, las cargas idénticas se repelen. La proximidad de los grupos cargados de forma similar evidentemente reducirá la estabilidad de la combinación fármaco receptor.

Impedimento estérico

El impedimento estérico representa la limitación más importante en la unión fármaco receptor. El termino impedimento estérico se refiere a ciertas características tridimensionales de una molécula, la repulsión entre electrones o la inflexibilidad de los enlaces químicos hacia la comprensión o angulación. Esto significa que, al intentar acercar dos átomos, la interacción repulsiva entre sus nubes de electrones aumenta. Ciertas variaciones adimensionales en una determinada molécula dificultan el ajuste de la molécula hacia su receptor ⁽⁹²⁾.

De todo lo anterior puede concluirse que la interacción entre el fármaco y su receptor ha de considerarse en una base tridimensional; en consecuencia, son muy importantes las configuraciones estéricas de ambos. Es necesario que existan como mínimo tres puntos de unión (aunque como hemos visto, un ajuste perfecto requiere mayor número de puntos de unión) y que esta unión no tenga lugar en un mismo plano. Esto puede comprenderse claramente por el hecho de que los isómeros ópticos representan acciones farmacológicas marcadamente diferentes. Por ejemplo, el sabor de un compuesto depende de su interacción con los receptores sensoriales específicos localizados en la boca. Entre los aminoácidos, la glicina es dulce; de los aminoácidos de mayor peso molecular, los L-isómeros son dulces, mientras que los correspondientes D-isómeros son amargos. Las sustancias no tienen que ser antípodas ópticas: α -D-manosa es dulce, mientras que la β -D-manosa es amarga ⁽⁹²⁾.

El aspecto tridimensional de la interacción fármaco-receptor puede ilustrarse por la diferencia en la fijación de la D y L-adrenalina a un receptor. El isómero L es más activo que la forma D. Suponiendo que el requisito mínimo para un ajuste perfecto es el de la unión de tres puntos, ésta sólo puede conseguirse con el isómero L y no con el D (ver **Figura 21**) ⁽⁹²⁾.

TIPOS QUÍMICOS DE FÁRMACOS Y PROPIEDADES QUÍMICAS

Resultados

Teniendo establecido que los fármacos son de naturaleza química, y teniendo los conocimientos básicos sobre su clasificación y caracterización, nosotros podemos ahora considerar estas propiedades químicas como el efecto de distribución del fármaco y la acción del mismo. Esto puede denotar que una de las principales características del fármaco, en el contexto de su distribución sobretodo, es, si el compuesto pertenece a un ácido, base, una molécula neutra o un ión; como estos efectos, también se deben considerar muy generalmente la solubilidad, la ionización y otras propiedades químicas del fármaco ⁽⁹⁵⁾.

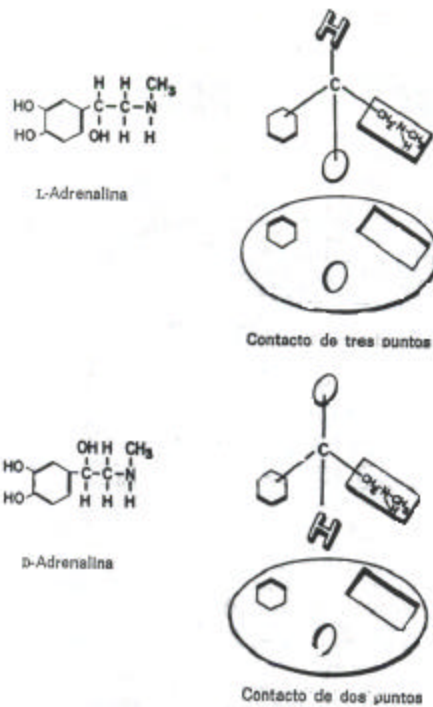


Figura 21.- importancia de la unión de tres puntos entre fármaco y receptor. La L-adrenalina se fija al receptor complementario, mientras que la D-adrenalina no lo hace.

Solubilidad

Esta puede ser:

- *En agua:* como en el caso de las sales; estos pueden comportarse como electrolitos fuertes tal como el bicarbonato de sodio, o electrolitos débiles tal como amina hidrocloreatadas y sales de ácidos débiles ⁽⁹⁵⁾.

- *En solventes orgánicos y/o lípidos:* como el caso de las formas no ionizadas de amino y ácidos orgánicos, y seguramente moléculas neutras ⁽⁹⁵⁾.
- *Falta de solubilidad:* como en el caso de algunas sales como el trisilicato de magnesio ⁽⁹⁵⁾.

Ionización

La ionización es el proceso químico o físico mediante el cual se producen iones, átomos o moléculas cargadas eléctricamente debido al exceso o falta de electrones respecto a un átomo o molécula neutra. Hay varias maneras por las que se pueden formar iones de átomos o moléculas ⁽⁹⁴⁾.

Química

En ciertas reacciones químicas la ionización ocurre por transferencia de electrones; por ejemplo, el cloro reacciona con el sodio para formar cloruro de sodio, que consiste en iones de sodio (Na^+) e iones de cloruro (Cl^-). La condición para que se formen iones en reacciones químicas suele ser una fuerte diferencia de electronegatividad entre los elementos que reaccionan o por efectos de mesomería que estabilizan la carga. Además la ionización es favorecida por medios polares que consiguen estabilizar los iones. Así el pentacloruro de fósforo (PCl_5) tiene forma molecular no iónica en medios poco polares como el tolueno y disocia en iones en disolventes polares como el nitrobenzono ($\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_5$). La presencia de ácidos de Lewis como los haluros de aluminio o el trifluoruro de boro (BF_3) también puede favorecer la ionización debido a la formación de complejos estables como el $[\text{AlCl}_4]^-$. Así la adición de tricloruro de aluminio a una disolución del cloruro de tritilio (Cl-CPh_3), un compuesto orgánico, resulta en la formación del tetracloroaluminato de tritilio ($[\text{AlCl}_4][\text{CPh}_3]^+$), una sustancia iónica y la adición de cloruro de aluminio a tetraclorociclopropeno (C_3Cl_4 , un líquido orgánico volátil) proporciona el tetracloroaluminato de triclorociclopropenilio ($[\text{AlCl}_4][\text{C}_3\text{Cl}_3]^+$) como sólido incoloro ⁽⁹⁴⁾.

Física

En los procesos físicos se suelen separar los electrones de una molécula neutra. Para lograrlo hay que aportar la energía necesaria. Esto es posible en forma de energía térmica (se suele formar un plasma), con irradiación ionizante (por ejemplo luz ultravioleta, rayos-X o irradiación radioactiva tipo alfa, beta o gama), aplicando campos eléctricos fuertes o bombardeando una muestra con partículas. Se genera de esta forma una partícula con carga positiva (catión) además del electrón liberado. Los procesos de ionización están implicados en la formación de rayos durante las tormentas, en la generación de luz en las pantallas de plasma, en los tubos fluorescentes y son base de la espectroscopía de masas ⁽⁹⁴⁾.

INTERACCIONES FISICOQUÍMICAS CON OTROS QUÍMICOS

Los otros químicos con los que ocurren interacciones son denominados en el ancho término de la ciencia como químicos, incluyendo macromoléculas y grupos moleculares en, instancias y células membranales. Estos están principalmente concernidos en este texto con interacciones que se dan entre las pequeñas moléculas de fármaco, y las relativamente grandes moléculas endógenas tal como proteínas. Los procesos fisicoquímicos involucrados son principalmente en la absorción. Las moléculas del fármaco ocupan arreglos dentro de las superficies de las macromoléculas, gracias a la afinidad de los grupos químicos que se encuentran dentro de las moléculas del fármaco con los que se encuentran dentro de las macromoléculas. La interacción dentro de los grupos químicos, es dada por la intención de la variedad de enlaces químicos reversibles. En la **tabla 3** se encuentra una lista de enlaces químicos de importancia, con sus fuerzas en términos de número de calorías que se requiere para romperlos. Las interacciones fisicoquímicas ocurren por la acción de fuerzas de van der Waals, enlaces de hidrogeno, enlace iónico y enlaces dipolo, con la acción de uno de ellos o la interacción de varios de estos. Loas interacciones fisicoquímicas obviamente no ocurren por reacciones químicas covalentes ⁽⁹⁵⁾.

Esencialmente, las interacciones fisicoquímicas son reversibles, y algunas relaciones químicas covalentes son no reversibles. Algunas veces, cuando se realizan reacciones químicas covalentes estas pueden ser reversibles, como son el caso de las hidrólisis y las esterificaciones. Similarmente, por alguna combinación de enlaces fisicoquímicos puede ser llevada una reacción de absorción con mayor efectividad cuando existe una reacción no reversible. Estas distinciones pueden ser más útiles y convenientes en ciertas ocasiones. Quizás uno de los casos mas representativos puede ser basado en el hecho de que los reactivos en una reacción fisicoquímica reversible puede hacerse irreversible por si misma o por la aplicación de la energía calorífica suficiente. Los átomos que originalmente no se presentan reactivos son excluidos de la combinación (95).

En contraste todos los átomos no están necesariamente presentes en el producto mayor de una reacción covalente y los átomos residuales pueden estar siempre después del sistema de reacción como posibles sistemas de reacción posteriores. La reversibilidad de la reacción ocupa no solo la introducción de las calorías suficientes para poder romper el enlace covalente, sino que, algunas veces esta reversibilidad es ocasionada por los sistemas de reacción de los átomos sobrantes. Dos ejemplos pueden ser la representación de la diferencia. La interacción entre sulfonamidas y proteínas es una interacción fisicoquímica reversible. Calor o diálisis, efectos que en la sulfonamida cusan pérdida de su forma original cuando es llevado el solvente a una proteína con una carga. En contraste, la conversión de la adrenalina para la descomposición de sus productos ocurre por una reacción química covalente no reversible y una vez ocurrida la reacción adrenalina como tal, no puede se revertida (95).

ACCIONES COMPLEJAS DE LOS FÁRMACOS

A nivel molecular, la acción de un fármaco implica su reacción con parte de una molécula mayor, provocando un posible cambio en las propiedades configurativas y

funcionales de está ultima. A nivel celular, la reacción es más compleja ya que la misma sustancia reacciona con varios receptores celulares. En el organismo total, la acción de un fármaco es complicada por factores como la absorción, distribución, biotransformación y eliminación. A continuación se presentan algunas modificaciones de las acciones generales ⁽⁹²⁾.

Tolerancia

Puede adquirirse la tolerancia a los efectos de muchos fármacos, principalmente los opiáceos, barbitúricos y otros depresores del SNC, los nitritos, las xantinas y algunos estimulantes del SNC. Si ocurre esto, puede aparecer también tolerancia cruzada a sustancias con actividades farmacológicas afines, principalmente las que actúan en el mismo sitio receptor. Cuando se produce la tolerancia a un medicamento, debe de aumentarse la dosis para mantener el efecto terapéutico. Como la tolerancia no supe ser la misma para todos los efectos terapéuticos de un fármaco, el índice terapéutico a veces disminuye. Sin embargo, también hay ejemplos de la aparición de tolerancia a los efectos indeseables de un fármaco, con incremento resultante en su índice terapéutico ⁽¹⁰⁾.

Después de establecida la tolerancia, puede recuperarse la sensibilidad normal suspendiendo la administración del fármaco. En la mayoría de los fármacos se reduce la tolerancia iniciando el tratamiento con la dosis mínima efectiva y suspendiendo la administración continua del fármaco a intervalos regulares. Por lo contrario, la aparición de microorganismos resistentes durante la quimioterapia aumenta cuando se aplica medicación intermitente o solo la dosis mínima efectiva ⁽¹⁰⁾.

Los medicamentos que intervienen en la aparición de la tolerancia del fármaco no se conocen bien. En los animales, la tolerancia menudo resulta de la síntesis inducida de enzimas microsómicas hepáticas que transforman el medicamento; la causa posible de esta tolerancia por transformación del fármaco durante la medicación crónica en el hombre son causa de investigación clínica ⁽¹⁰⁾.

Sinergismo

Dos fármacos pueden actuar concertadamente de diversas formas:

1. *Sumación*: los fármacos tienen acciones similares que simplemente son aditivas. Por ejemplo, pequeñas cantidades de histamina y de acetilcolina provocan una disminución de la presión arterial en el perro después de su administración por vía intravenosa (aunque no actúan sobre el mismo receptor). Si ambos fármacos se inyectan conjuntamente, la variación de su presión sanguínea simplemente la suma de la acción de las dos sustancias individuales ⁽⁹²⁾.
2. *Potenciación*: el fármaco A facilita la acción del fármaco B. Si el fármaco A el potenciador, tiene una acción similar a la del B, la acción combinada de A y B será mucho mayor que la simple suma algebraica de ambos. Por ejemplo, los mercuriales orgánicos actúan como potentes diuréticos porque liberan lentamente iones mercúricos que inhiben la resorción de sales y agua en los túmulos renales. El cloruro de amonio es un diurético salino y también acidifica la orina. Si ambos se administran conjuntamente, los dos actúan por su cuenta, pero, además, el pH ácido de la orina es favorable para la ionización del diurético mercurial. En consecuencia, el cloruro de amonio potencia la acción del diurético mercurial ⁽⁹²⁾.

El fármaco A puede potenciar la acción del fármaco B sin que A tenga una acción farmacológica similar por si mismo. En este caso, el fármaco A es un potenciador indirecto. A continuación se dan algunos ejemplos:

- El potenciador puede proteger el fármaco activo de la desactivación enzimática. Por ejemplo, los inhibidores de la colinesteraza potencian la acción de la acetilcolina endógena. El pirogalol, que compite con la

Resultados

adrenalina en la reacción con la O-metiltransferasa, potencia el efecto de la adrenalina. Los inhibidores de la monaminoxidasa (MAO) potencia hasta un nivel peligroso las acciones toxicas de ciertas amina presentes en los alimentos tales como el queso y el arenque⁽⁹²⁾.

- El propio potenciador puede ser inactivo, pero a la vez simular la acción de un autacoide liberándolo de su lugar de almacenamiento. La anfetamina actúa como las catecolaminas, porque libera estas últimas. El hecho de que la anfetamina por sí misma no tiene acción farmacológica es evidente porque es inerte en el animal que ha agotado las reservas de catecolaminas por administración de reserpina. Los liberadores de histamina pueden actuar totalmente a través de la histamina liberada. Las sulfonilureas (tolbutamida, clorpropamida) actúan igual que la insulina en el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, su acción se debe enteramente a la liberación de la insulina a partir de los islotes de Langerhans en el páncreas⁽⁹²⁾.
- El agente potenciador puede liberar un fármaco retenido en un receptor silencioso. Si un fármaco A, el potenciador, tiene una afinidad mayor por la misma proteína plasmática de fijación que el fármaco B, el primero sustituirá al segundo y este se liberará. La fenilbutazona, una sustancia que se fija muy fuertemente al plasma, potencia la acción de las sulfamidias liberándolas de sus enlaces con las proteínas. De forma similar, los corticoides sintéticos pueden potenciar la acción de la hormona natural, la hidrocortisona, reduciendo la fijación a las proteínas plasmáticas⁽⁹²⁾.

Antagonismo

Es la disminución o anulación de la acción farmacológica de un fármaco por acción de otro fármaco. Como ejemplo se tiene la histamina que produce la contracción de los bronquios, cuyo efecto es disminuido o suprimido por la adrenalina que los dilata⁽⁷⁾.

Resultados

1. *Antagonismo competitivo*: este antagonismo es el resultado de la combinación de ambos fármacos con el mismo receptor. Si un fármaco B es un agonista, el fármaco A puede ser un antagonista competitivo porque tenga una acción agonista similar (agonista-Antagonista) o sea inactivo (antagonista puro). Un ejemplo del primer caso es la succinilcolina, que reacciona con el receptor de la acetilcolina en la placa neuromuscular. En si mismo es un agonista (produce fasciculación del músculo), pero también compite con la acetilcolina, evitando su acceso al receptor de forma que finalmente se produce una parálisis. El curare es un ejemplo del antagonista puro: compite con la acetilcolina respecto al receptor muscular, provocando parálisis, pero no tiene ninguna acción propia ⁽⁹²⁾.

2. *Antagonismo no competitivo*: también denominado antagonismo indirecto, el antagonismo no competitivo se produce por varios mecanismos ⁽⁹²⁾:

- *Antagonismo químico*: es una simple reacción química entre el agonista y el antagonista, mediante la cual el primero pierde su actividad. El ejemplo más simple es la acción de los antiácidos. El nivel excesivo de ácido en el estomago provoca una sensación desagradable (acidez de estomago). Las sustancias levemente alcalinas (bicarbonato sodico, oxido de magnesio, hidróxido de aluminio) antagonizan la acción ácida por neutralización ⁽⁹²⁾.

La heparina es un mucopolisacarido fuertemente ácido y que contiene sulfato; su acción anticoagulante está conectada con la fuerte carga negativa. Los colorantes básicos (azul de toluidina) o proteínas básicas (protamina) neutralizan las fuertes cargas negativas de la heparina, antagonizando de esta forma su actividad anticoagulante ⁽⁹²⁾.

- *Antagonismo funcional*: se produce entre dos agonistas con acciones fisiológicas opuestas. La picrotoxina, un fármaco con intensa acción de

Resultados

estimulación de la respiración y del SNC, antagoniza la acción supresora de los barbitúricos en el SNC y en la respiración ⁽⁹²⁾.

Los antagonistas funcionales no se neutralizan entre si, igual que un ácido es neutralizado por un álcali. La actividad independiente de las dos sustancias se mantiene, incluyendo sus respectivas toxicidades. Por eso una persona que haya tomado una sobredosis de barbitúricos puede fallecer a causa de una dosis toxica de picrotoxina ⁽⁹²⁾.

4.4.2 FACTORES BIOLÓGICOS QUE MODIFICAN LA ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

La cooperación del paciente o complacencia en el fracaso parcial o completo para tomar un medicamento prescrito tal vez no sea apropiadamente un factor modificante de la acción medicamentosa. Sin embargo, si causa más frecuentes y cuantitativamente más importante desviaciones de las respuestas esperadas, y de los niveles sanguíneos también esperados que los otros factores esbozados en este texto y por eso merece ser un puesto del relieve ⁽⁶⁾.

El medico que prescribe un medicamento no puede suponer que este será tomado como lo indica, que la prescripción aún será surtida o vuelta a surtir, que el paciente persistirá en su uso crónico si eso es lo que se quiere o no tomará otra medicación que pudiera interferir con la acción del medicamento prescrito ⁽⁶⁾.

Aun los pacientes generalmente cooperativos pueden ser defraudadores yátricos debido a la pobreza, indiferencia, olvido, falta de confianza en la medicación, temor a su toxicidad o a una reacción subjetivamente desagradable para tomar la medicación. Los fracasos en la cooperación generalmente no serán reportados debido a pena o ser descorteses con los médicos ⁽⁶⁾.

Los pacientes viejos, hostiles o esquizofrénicos usualmente son incapaces o mal dispuestos para cooperar con el medico en el programa de tratamiento medicamentoso. La tendencia a la no complacencia es particularmente grande durante el tratamiento de problemas crónicos como la tuberculosis, la insuficiencia cardiaca congestiva y la esquizofrenia, cuando la recaída ocurre tan solo después de de una pausa y cuando el tratamiento inicial deja al paciente "sintiéndose excelentemente" ⁽⁶⁾.

La responsabilidad de los fracasos por complacencia no es solo del paciente. El medico puede ayudar a resolver el problema de no complacencia haciendo a la familia

o a una persona responsable de la administración del medicamento o de la supervisión de que se ingiera diariamente; disponiendo el régimen del tratamiento más simple; y, lo más importante, pasar más tiempo explicando cuidadosa y repetidamente sus planes de tratamiento e inquiriendo acerca de las respuestas a los medicamentos ⁽⁶⁾.

4.4.2.1 VARIABILIDAD INDIVIDUAL

La administración de la misma dosis de un fármaco a un grupo de pacientes produce el efecto esperado en la mayoría de ellos, pero en algunos pacientes resulta ineficaz y en otros se observan efectos tóxicos. Como se observará en los temas siguientes los parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos explican gran parte de la necesidad de individualizar el tratamiento en cada paciente. Otros factores también (**figura 22**) deben considerarse como determinantes posibles de buenos resultados o ineficacia (fracaso) de la terapéutica ⁽²³⁾.

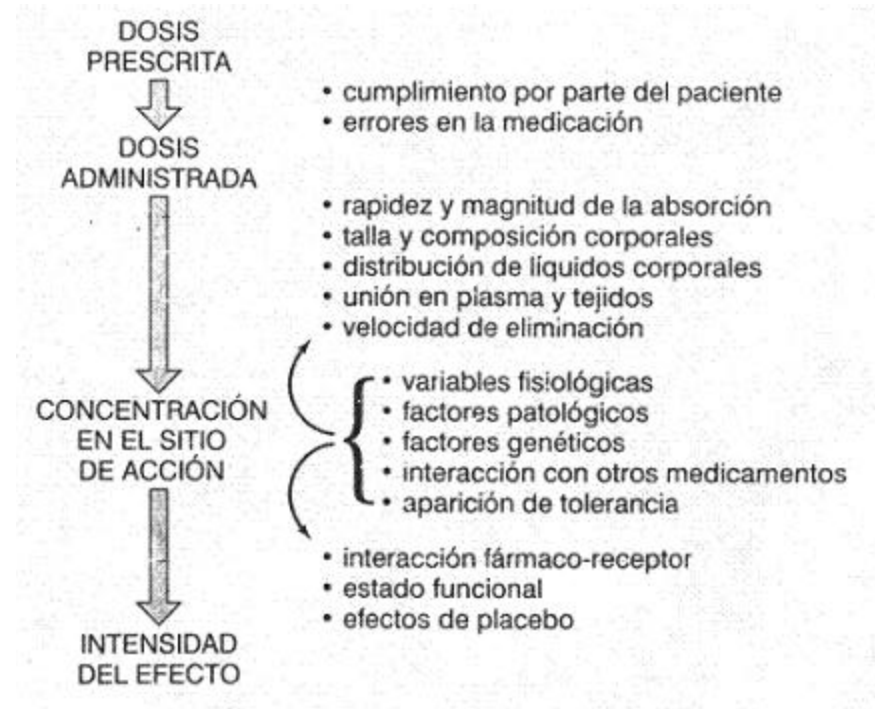


Figura 22.- Factores que rigen la relación entre la dosis prescrita de un fármaco y su efecto (Modificado de Koch-Weser, 1972).

Resultados

Desde hace mucho, terapeutas de diversa índole reconocen y aceptan que en un solo individuo puede haber una enorme variación en la reacción a un mismo fármaco o métodos de tratamiento. Al elegir un programa farmacoterapéutico se debe tomar en consideración las variaciones entre uno y otro enfermo, y las de un mismo paciente, en cuenta la biotransformación de cada medicamento. Un producto determinado puede mostrar amplias variaciones en sus propiedades farmacocinéticas entre una persona y otra ⁽²³⁾.

Esta variabilidad en la respuesta a los fármacos depende principalmente de factores farmacocinéticos que alteran los procesos de absorción, distribución, biotransformación y eliminación y, por lo tanto, la relación entre la dosis que se administra y el nivel plasmático que se alcanza. Además, la variabilidad en la respuesta depende de factores farmacodinámicos que alteran la sensibilidad del organismo al fármaco y, por lo tanto, la relación entre los niveles plasmáticos y los efectos. ⁽⁸⁾

En los próximos párrafos se describe como la variación de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos explican gran parte de la necesidad de individualizar el tratamiento en cada paciente. Otros factores también (**figura 22**) deben considerarse como determinantes posibles de buenos resultados o ineficacia (fracaso) de la terapéutica. ⁽²³⁾ Los factores más importantes son los siguientes:

FACTORES FISIOLÓGICOS, como el patrón genético, la edad, los hábitos dietéticos, la ingesta de alcohol o el hábito de fumar. Son particularmente importantes las diferencias entre niño, adulto y el anciano, así como la influencia del embarazo. ⁽⁸⁾

- **Edad:** Casi todos los fármacos se sintetizan y, como paso siguiente se hacen objeto de prueba entre adultos y jóvenes o de edad madura. En cada extremo del espectro de edades, los difieren en la forma en que biotransforman los medicamentos (farmacocinética), así como en su reacción a ellos (farmacodinámica). Tales diferencias pueden obligar a hacer modificaciones

Resultados

sustanciales en la dosis o el programa posológico para obtener el efecto buscado en el niño o en el sujeto muy anciano.⁽²³⁾

- **Genero:** Se sabe que puede haber algunas diferencias farmacocinéticas o farmacodinámicas entre uno y otro géneros (sexos) pero hasta fecha reciente la obtención inicial de un medicamento se realizó exclusivamente en varones, por las directrices de FDA que en Estados Unidos prohibían la participación de mujeres en edad de procreación. En el decenio de 1990, la FDA revaloró la importancia de incluir mujeres en los primeros estudios clínicos y revisó las directrices previas para permitir la participación de ellas en todas las fases de obtención de un medicamento. Se espera que para la fecha en que se apruebe un fármaco, la base de datos será lo suficientemente completa para hacer una evaluación racional de aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y de inocuidad de cada género (sexo) (Sherman y col, 1995; Harris uy col., 1995) ⁽²³⁾.
- **Factores genéticos:** Los factores genéticos intervienen de modo determinante en la variabilidad normal de los efectos de los medicamentos, y de ellos dependen diversas diferencias cualitativas notable en la actividad farmacológica. Los ejemplos básicos de la genética humana son válidos para los genéticos que modifican proteínas que intervienen en la biotransformación de fármacos, como serían enzimas que los metabolizan, proteínas portadoras y receptoras. De este modo: 1) es común la variación alélica; 2) a menudo varios alelos distintos sintetizan proteínas “variantes” en un locus particular; 3) algunas variantes alélicas son “silenciosas” y no tienen consecuencias funcionales, en tanto que otras pueden alterar extraordinariamente la biotransformación de compuestos heterólogos; 4) es probable que varíen las frecuencias genéticas correspondientes a distintos alelos en diferentes poblaciones de seres humanos, lo cual sugiere la necesidad de vigilar la extrapolación de los datos de cinética y seguridad (inocuidad) de una población a otra y 5) alguna variante alélicas se clasifican como

Resultados

“polimorfismos”, que son alelos con una frecuencia de 1% como mínimo, en tanto que otras menos ordinarias se clasifican como “errores” que produce más peligros de no tratar la enfermedad, a lo que se suma de los efectos adversos del tratamiento.⁽²³⁾

FACTORES PATOLÓGICOS: como la existencia de alteraciones de la función renal, hepática o cardíaca.⁽⁸⁾

FACTORES YATRÓGENOS: es decir las interacciones entre fármacos administrados simultáneamente que puedan alterar la respuesta.⁽⁸⁾

- **Interacciones Medicamentosas:** las interacciones pueden ser de índole farmacocinética (modificaciones en la absorción, distribución o eliminación) o farmacodinámica (como relaciones entre agonistas y antagonistas al nivel de los receptores de medicamentos. Las interacciones adversas de mayor importancia se observan con los fármacos que pueden tener efectos tóxicos graves y bajo índice terapéutico. En las *interacciones farmacocinéticas* los medicamentos logran interactuar en cualquier punto o momento de su absorción, distribución metabolismo o excreción y, como resultado, puede haber un incremento o decremento de su concentración en su sitio de acción. Los individuos varían en la velocidad con la que eliminan cualquier fármaco en particular, por lo que, si bien no es siempre predecible la magnitud de una alteración afecta los parámetros farmacocinéticos, esta puede adquirir enorme importancia. Mientras que para las *interacciones farmacodinámicas* se conocen innumerables ejemplos de fármacos que interactúan en el sitio de un receptor común o que muestran efectos aditivos o inhibidores por acciones en diferentes sitios de un órgano. Un fenómeno que a menudo se pasa por alto es la multiplicidad del efecto que presentan muchos medicamentos. Sobre tal base las fenotiazinas son antagonistas α -adregénicos eficaces, muchos antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos son antagonistas potentes de los

receptores muscarínicos. Estas acciones “menores” pueden ser causa de interacción farmacológica. ⁽²³⁾

Una vez que se confirma que se necesita farmacoterapia para modificar los síntomas o el pronóstico de una enfermedad, se enfrenta a dos tipos de decisiones: la primera es de orden cuantitativo (la selección del primer medicamento específico), y la segunda, cualitativa (el programa de dosificación inicial). El tratamiento óptimo se obtendrá solo cuando se sepan las causas de las variaciones en la relación a los fármacos, y cuando se diseñe el plan de dosificación (programa posológico inicial) con base en los mejores datos disponibles acerca del diagnóstico, la gravedad y la fase de la enfermedad, presencia de enfermedades intercurrentes u otras farmacoterapias y metas definidas de eficacia aceptable y límites de toxicidad tolerable. Si antes de emprender la farmacoterapia no se fijan expectativas o metas que puedan valorarse de forma objetiva, es probable que sea ineficaz y que se prolongue más de lo necesario, salvo que surjan efectos adversos obvios ⁽²³⁾.

4.4.2.2 VARIABLES FISIOLÓGICAS

Las alteraciones del equilibrio agua electrolitos, estado ácido-base, temperatura con otros factores fisiológicos, pueden modificar los efectos de los fármacos. Por desgracia, no es posible hacer un resumen detallado de los efectos de estas variables. Deben considerarse las variables de cada fármaco individualmente. Los efectos de los fármacos, como los de las enfermedades pueden manifestarse como una intrusión en la reserva fisiológica y no como efecto patente, y este factor debe también considerarse cuando se prescriben fármacos. Los agentes de bloqueo ganglionar y otras sustancias que alteran los reflejos sintomáticos condensadores pueden tener efectos mínimos en la presión arterial cuando el paciente cuando esta acostado y producir un lapso ortostático cuando se pone en pie. Este principio es importante para determinar la dosificación adecuada de los medicamentos en el tratamiento de la hipertensión y al adicionar sustancias para medicación preanestésica. Asimismo la depresión respiratoria puede manifestarse principalmente como acidosis respiratoria o

de la ventilación alveolar. El no apreciar esto es causa frecuentes de subestimar efectos de medicamentos depresores en la respiración ⁽¹⁰⁾.

Factores patológicos

Los factores patológicos pueden alterar la respuesta de los fármacos. El metabolismo de los fármacos en el cuerpo está muy influido por el efecto de las hormonas. En consecuencia, los trastornos endocrinos pueden producir los efectos tóxicos y las reacciones de hiposensibilidad a los fármacos. La adrenalectomía incrementa a menudo la sensibilidad de los animales a los fármacos, como histamina y digital, mientras que hipotiroidismo incrementa la sensibilidad a la adrenalina ⁽⁹²⁾.

El hígado, al ser uno de los principales focos del metabolismo de los fármacos, sí está afectado por una enfermedad, puede provocar una reducción del metabolismo incrementando de esta formada toxicidad potencial de un fármaco. La disfunción de los riñones retrasa la excreción de muchas sustancias y puede provocar una toxicidad acumulativa ⁽⁹²⁾.

Algunas enfermedades modifican los efectos de ciertos medicamentos. Los pacientes con enfermedad pulmonar crónica o hipertensión intracraneana a menudo son inusualmente sensibles a la morfina y a los depresores de la respiración. Por lo contrario, un individuo hipotiroideo tolera mayores dosis de morfina que una persona normal, pero puede reaccionar de manera excesiva a la adrenalina. Los efectos de los fármacos también dependen de factores nutricionales ⁽¹⁰⁾.

Existen situaciones tanto fisiológicas como patológicas que modifican el patrón farmacocinético o la farmacodinamia de los fármacos alterando la respuesta de los mismos. Numerosos procesos patológicos alteran los mecanismos de absorción, distribución y eliminación de los fármacos produciendo un exceso en las concentraciones de los mismos dentro de los líquidos orgánicos. Es imprescindible

Resultados

prestar una especial atención a la aparición de reacciones adversas en determinados enfermos.

- Enfermedad cardiaca: la insuficiencia cardiaca congestiva puede modificar la absorción intestinal de fármacos debido al edema que se produce en la mucosa. En este cuadro existe también una disminución del flujo esplácnico, una alteración de la circulación hepática y una hipoperfusión renal entre otros factores. Todos ellos, pueden alterar la respuesta de los fármacos.

- Enfermedad renal: la respuesta alterada, en esta ocasión, se debe a un fallo en los mecanismos de la filtración, secreción o ambos a la vez. También puede existir una alteración en la unión de los fármacos a proteínas y su eliminación.

- Enfermedad hepática: en general, para que se modifique la farmacocinética es necesaria una lesión extensa del parénquima hepático. Esta lesión provocaría una disminución de la extracción y metabolización de los fármacos. También pueden influir la disminución del flujo hepático, la disminución de las proteínas plasmáticas y la existencia de vías de comunicación porto-sistémicas entre otros.

- Variaciones farmacogenéticas: la Farmacogenética estudia la influencia de la herencia sobre la respuesta de los fármacos. Como ya se indicó anteriormente, esta influencia puede actuar sobre mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos.

El estado patológico de una persona puede incrementar la respuesta de los fármacos dando origen a reacciones adversas. En algunos casos son debidos a una alteración en el número de receptores, existen mecanismos de producción muy variados y no siempre bien conocidos (ver pagina 77).

4.4.3 RELACIÓN ESTRUCTURA ACTIVIDAD DE LOS FÁRMACOS

4.4.3.1 ORIGEN DE LOS FÁRMACOS

Los fármacos se derivan de los tres reinos de la naturaleza, mineral, vegetal y animal (fármacos naturales), pero muchas son producidas por síntesis (fármacos sintéticos), siendo este último estado el más importante de la farmacología ⁽⁷⁾.

Del reino vegetal se extraen los constituyentes de las raíces, tallos, hojas, flores, semillas y frutos de las plantas; algunas veces se emplea el vegetal entero; estas partes de los vegetales son los fármacos crudos o drogas. Los constituyentes farmacológicamente efectivos se denominan principios activos de las plantas, por ser extraídos de ellas se llaman también fármacos extractivos ⁽⁷⁾. Del reino animal se emplean productos como polvo de órganos (tiroides) o los principios activos extraídos de ellos (hormonas). Del reino mineral se utilizan las sustancias purificadas, azufre, hierro, sales, como sulfato de magnesio, entre otras ⁽⁷⁾. Los fármacos sintéticos más importantes se obtienen por síntesis total a partir de sustancias sencillas, y no tienen relación, desde el punto de vista químico con las naturales (aunque se obtienen al conocer la molécula madre extraída); deben distinguirse de los fármacos semisintéticos, obtenidos por síntesis parcial o sea por modificación química de las drogas naturales; el estradiol es un estrógeno natural (hormona del ovario), el etinilestradiol un estrógeno sintético que se obtiene a partir del primero, mientras que el dietilestradiol, no emparentado químicamente con los anteriores pero de acción farmacológica similar (es un estrógeno sintético) ⁽⁷⁾.

4.4.3.2 QUÍMICA DE LOS FÁRMACOS

Las sustancias, desde el punto de vista químico, se dividen en dos clases las sustancias simples o elementos, que están formados por átomos de una sola clase y

las sustancias compuestas o simplemente compuestos que constan de átomos de dos o más clases y que resultan de la combinación de dos o más elementos.

Los elementos se clasifican en metales y no metales, existen además elementos intermedios o semimetales que indican que no existe una separación clara entre las dos clases arriba especificadas. La química inorgánica se ocupa de las sustancias que no contienen carbono y que por lo general derivan de fuentes minerales. La química orgánica trata de los compuestos del carbono. Estas sustancias son de tres clases: a) compuestos orgánicos alifáticos (cadena abierta o ciclos no aromáticos); b) compuestos orgánicos aromáticos (de estructura cíclica derivada del benceno); c) compuestos orgánicos heterocíclicos (cadena cerrada con carbono remplazado por otros elementos).

4.4.2.3 RELACIONES DE ESTRUCTURA ACTIVIDAD

Durante años el hombre ha observado no solo que las sustancias naturales pueden usarse por su valor nutricional y para el tratamiento de enfermedades. Sino también, para producir efectos tóxicos o letales. El emperador chino Sheng Nang en 2735 a.C., recopiló un libro de hierbas y empleo Chung Shun en el tratamiento del paludismo. Aunque la mayoría de los fármacos usados desde la antigüedad hasta el siglo XIX provenían de fuentes naturales, en el último siglo surgió una nueva era la del tratamiento de las enfermedades con fármacos sintéticos. Además, la modificación de los productos naturales mediante distintos procesos de síntesis ha proporcionado fármacos semisintéticos útiles ⁽⁹⁶⁾.

El campo de la química medicinal ha evolucionado desde el énfasis en la síntesis, el aislamiento y la caracterización de los fármacos hasta un mayor conocimiento de la bioquímica de los estados patológicos y el diseño de fármacos para la prevención de enfermedades. Un aspecto importante de la química medicinal ha sido establecer una relación entre estructura química y actividad biológica. En los últimos años se ha considerado mas la correlación entre la estructura química

Resultados

y la actividad química o las propiedades físicas, y estas correlaciones pueden referirse a su vez a sus acciones terapéuticas ⁽⁹⁶⁾.

Aunque se registraron grandes avances en el conocimiento de la relación entre estructura química y actividad biológica en algunas áreas, en especial la de los fármacos antibacterianos, aún muchas afecciones humanas requieren fármacos nuevos y mejores. El cáncer, las infecciones virales, las enfermedades cardiovasculares y los trastornos mentales requieren nuevos agentes y enfoques para tratarlos y prevenirlos. A medida que tengamos mas información sobre los factores causales de diferentes enfermedades se ira produciendo un cambio del enfoque empírico al diseño racional de nuevos fármacos. El desarrollo de principios generales en química medicinal, que comenzó hace un tiempo, no ha cesado ⁽⁹⁶⁾.

Se usan varios enfoques para desarrollar fármacos con actividades especiales y se determinan los efectos de los productos naturales o de fármacos sintéticos en distintos sistemas biológicos (o escenarios), que conducen a actividades biológicas específicas. Una vez conocido el efecto del fármaco, el químico medicinal y el farmacéutico trabajan juntos para mejorar la actividad de una molécula activa conocida o molécula guía. Este proceso normalmente atraviesa un ciclo de síntesis-prueba biológica-síntesis-prueba biológica hasta obtener un fármaco con la actividad deseada. En la actualidad se conoce mejor la estructura de los receptores y la función de enzimas que pueden participar en la patogenia de una enfermedad; a su vez, estas moléculas se usan como blancos en el diseño de drogas que actúan como agonistas o antagonistas de los receptores o inhibidores de las enzimas. Por consiguiente, esta información agrega una nueva fase al ciclo que entonces pasa a ser: diseño de fármacos-síntesis-actividad biológica-diseño de fármacos- y así sucesivamente ⁽⁹⁶⁾.

Los fármacos que ejercen la misma actividad biológica específica o similar, suelen tener propiedades químicas o fisicoquímicas semejantes. El estudio de las

Resultados

aminas simpatomiméticas, de los relajantes del músculo voluntario, y de los agentes muscarínicos, ilustra claramente este principio. Sin embargo, cambios muy pequeños de la estructura química pueden ocasionar pérdida o reducción notable de la actividad específica. Por ejemplo, la L-noradrenalina (levo) y la d-noradrenalina (dextro) son idénticas, excepto en que una es la imagen en espejo de la otra ⁽²⁶⁾.

Sin embargo, la forma levo es 50 veces más activa que su isómero dextro. Tales consideraciones llevaron a la conclusión de que los denominadores comunes para la actividad selectiva entre un grupo dado de fármacos, son las características químicas y físicas del receptor ⁽²⁶⁾.

El término afinidad se usa para describir la propensión de un fármaco para unirse en un sitio receptor dado, y la actividad intrínseca describe su capacidad para iniciar la actividad biológica como resultado de esa unión. Supuestamente, debido a la complejidad del proceso de enlace, un fármaco puede poseer afinidad, esto es, estar unido a un sitio receptor y aun así no iniciar actividad específica, es decir, no poseer actividad intrínseca. Esto no equivale ni es igual a la unión en un receptor, ya que otros fármacos pueden tener afinidad por el receptor y ser intrínsecamente activas, y aún así, ser inactivas a nivel de un receptor. El estudio de la relación entre la estructura del fármaco y la actividad selectiva es largo y complejo, y nos revela al final, la naturaleza y las características del sitio receptor.

Nuestro conocimiento de los receptores se ha obtenido más bien de deducciones y, en la mayor parte de los casos se desconoce la localización y naturaleza de los mismos. Hoy día, se está realizando un esfuerzo considerable en la investigación para aislar y localizar receptores. Los receptores para las anticolinesterasas y los inhibidores de la monoaminoxidasa están localizados en enzimas o son, de hecho, enzimas. Muchos fármacos actúan en los mismos receptores; aquellos por los que sustancias fisiológicamente importantes como los neurotransmisores, producen sus efectos. Sin embargo, muchos otros medicamentos parecen tener poca semejanza con constituyentes celulares conocidos, y la existencia de

Resultados

receptores para estos fármacos debe suponerse como algo inespecífico ⁽²⁶⁾.

La investigación bioquímica ha identificado muchas de las series cíclicas y secuenciales de las reacciones químicas que conducen a algún fenómeno celular final, sea este un cambio metabólico, el acortamiento de proteínas contráctiles o la mitosis. En algunos casos, se conoce el sitio preciso de influencia de un fármaco en dichas "cadenas reactivas", como ocurre con la penicilina ⁽²⁶⁾. Los fármacos son capaces de modificar las funciones celulares, ya sea aumentándolas (estimulación) o disminuyéndolas (depresión) o aumentándolas violentamente con producción de lesión anatómica (irritación); estas acciones se producen especialmente por reacciones que dan lugar a enlaces químicos entre los fármacos y cientos componentes celulares, grupos químicos denominados receptores, en la superficie de las células, como es habitual o dentro de ellas ⁽⁷⁾.

No es de extrañar, pues, que existen íntimas relaciones entre la estructura química de los fármacos y la acción farmacológica, y que, en general sustancias de composición similar posean acciones también similares ⁽⁷⁾.

ENFOQUE ANALÓGICO

El enfoque más frecuente para obtener fármacos que se usaran en el tratamiento de una enfermedad particular es sintetizar análogos de otros con eficacia reconocida en el tratamiento de la enfermedad, El farmacóforo es un segmento químico de una molécula responsable de la acción biológica. Es normal observar que el tipo específico de actividad biológica de una molécula depende de más de un único grupo funcional. En consecuencia, el agregado, de uno solo a una sustancia orgánica inerte, por lo común no le confiere una actividad biológica específica, ya que casi siempre se necesita más de un grupo funcional para desplegar una actividad potente ⁽⁹⁶⁾.

La actividad de los fármacos depende del tamaño, la forma y el grado de

Resultados

ionización de la molécula. Estos, parámetros se estudian creando análogos o introduciendo modificaciones en la molécula original. En los casos en que una molécula tiene una acción biológica conocida, sirve como prototipo o molécula guía en la síntesis de análogos para nuevas pruebas biológicas. En el pasado, este proceso produjo mayor número de análogos activos que la preparación y la prueba de moléculas obtenidas mediante un proceso arbitrario. Además, los estudios de la relación estructura-actividad se usan a menudo para determinar el farmacóforo y para obtener fármacos con mayor potencia y selectividad, mayor o menor duración de la acción, baja toxicidad y estabilidad elevada ⁽⁹⁶⁾.

Por último, el costo puede ser una razón primordial para buscar análogos si es muy difícil obtener un producto natural o si las cantidades necesarias de una molécula sintética demandan un proceso de fabricación costoso ⁽⁹⁶⁾.

Homólogos

Una serie homóloga es una serie de análogos que difieren en estructura por el simple incremento en la fórmula molecular. Pueden producirse por cambio químico secuencial que incluye aumentar o disminuir la longitud de una cadena de carbón. Una serie de homólogos se usa para conocer la relación de la actividad biológica y los cambios químicos que solo afectan el número de grupos metileno. Este tipo de determinación brindó información útil sobre la importancia del coeficiente de partición y la acción biológica. A menudo las cadenas alquílicas cortas tienen baja actividad y a medida que crece la longitud de la cadena la actividad biológica aumenta hasta el punto óptimo, a partir del cual el agregado de más grupos metileno hace que la actividad disminuya. Un ejemplo interesante de este fenómeno es la actividad de los n-alquilresorcinoles, en los cuales la actividad biológica óptima, medida por los coeficientes de fenol contra *B. typhosus*, es hexilresorcinol ver **figura 23**, de seis átomos de carbono en la cadena lateral. Si la cadena alquilo se prolonga o acorta, se observa una disminución en la actividad en relación con el hexilresorcinol ⁽⁹⁶⁾.

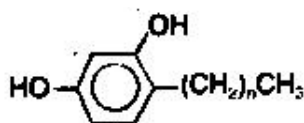


Figura 23: hexilresorcinol

Hay casos en que el cambio del número de los grupos metileno puede modificar el tipo de actividad biológica más que su intensidad. Por ejemplo, se sabe que los análogos del alquiltrimetilamonio (**Figura 24**) poseen diferentes tipos de actividad según la longitud del grupo alquilo. Si el grupo alquilo tiene hasta seis carbonos ($n = 5$), como en **Figura 24**, los compuestos son agonistas muscarínicos. Por lo tanto, estos compuestos tienen actividad similar a la acetilcolina (**Figura 25**) sobre los receptores muscarínicos⁽⁹⁶⁾.

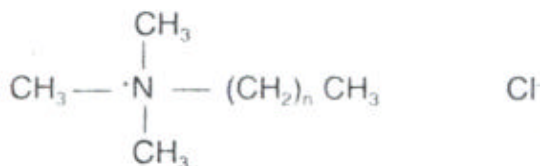


Figura 24: Alquiltrimetilamonio

Con siete carbonos ($n = 6$) hasta ocho ($n = 7$), estos compuestos son agonistas parciales y cuando la longitud es mayor de nueve carbonos ($n = 8$), son antagonistas muscarínicos⁽⁹⁶⁾.

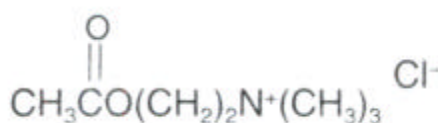


Figura 25: Cloruro de acetilcolina

4.4.3.4 CLASE DE COMPUESTOS QUÍMICOS Y SUS FUNCIONES

Sustancias inorgánicas: algunas poseen acciones farmacológicas características en relación con los iones que le dan origen. Así: a) el catión potasio es por lo general depresor cardiaco; b) el catión magnesio depresor del SNC y periférico; c) el anión bromuro también depresor central; d) la unión nitrito posee acción vasodilatadora

Resultados

arteriolar; e) los cationes que forman los metales pesados (mercurio, plata, cobre) precipitan las proteínas y son germicidas ⁽⁷⁾.

Compuestos orgánicos: constituyen un grupo muy general de fármacos y su acción farmacológica, en general, está en relación con los grupos químicos funcionales. Así: a) los hidrocarburos alifáticos y alicíclicos, así como sus derivados halogenados, los alcoholes y éteres alifáticos, son depresores del SNC, especialmente anestésicos generales; b) los fenoles son germicidas, irritantes locales y tóxicos para el SNC; la función ácido carboxílico disminuye la acción farmacológica y/o la toxicidad de los compuestos a los que se une (la acción germicida del fenol disminuye cuando pasa a ácido salicílico); d) las aminas son estimulantes del SNC y muchas son simpaticomiméticas, mientras que los compuestos de amonio cuaternario pueden ser parasimpaticomiméticos, depresores de ganglios autonómicos y bloqueadores neuromusculares (acción curarizante); e) las amidas son generalmente depresoras del SNC; f) las quinonas son irritantes locales y muchas poseen acción purgante; g) los esteroides corresponden a un grupo de gran trascendencia farmacológica, que constituyen las hormonas sexuales femeninas y masculinas, las de la corteza suprarrenal y los ácidos biliares; h) los glucósidos, muchos son tónicos cardíacos para el cual deben ser al mismo tiempo esteroides; i) los alcaloides son sustancias de acción farmacológica potente y en su mayoría poseen acción sobre el SNC, así, la estrictina (que posee un núcleo indol) es estimulante de aquél, mientras la morfina (núcleo fenantrenico) es depresora del SNC ⁽⁷⁾.

FRAGMENTACIÓN MOLECULAR

La síntesis y evaluación biológica de los fragmentos moleculares de un compuesto “guía” se usa a menudo en los estudios de estructura-actividad. Este proceso puede llamarse también simplificación, disociación o disyunción molecular. Se usa con frecuencia cuando la estructura de un producto natural está dilucidada y la molécula tiene una acción biológica importante y posiblemente nueva. Cuando puede ser demasiado difícil o caro obtener el producto natural para uso del fármaco, se usa el

Resultados

proceso de ensayo y error para determinar que porción de la molécula se necesita para una actividad biológica dada. Daremos varias ilustraciones del proceso de fragmentación molecular, en las cuales el punto inicial es el producto natural ⁽⁹⁶⁾.

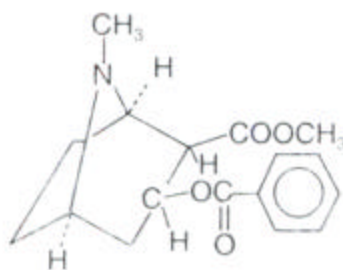


Figura 26: Cocaína

La cocaína (**Figura 26**) alcaloide obtenido de *Erythroxylon coca*, ha servido como molécula prototipo para el desarrollo de algunos anestésicos locales. No se necesita el grupo carbometoxi de al cocaína para su acción anestésica local, como puede observarse en la tropacocaína, que carece de el (**Figura 27**). La síntesis de de β-eucaína (**Figura 28**) y la prueba biológica posterior mostraron que tampoco era un requisito un sistema de anillo tropano para la actividad anestésica local. La síntesis de procaína (**Figura 29**) demostró que la parte crítica de la molécula necesaria para la actividad era el segmento amínico hidrófilo fijado a una cadena intermedia, que alguna vez estaba fijada a la función ester lipofila ⁽⁹⁶⁾.

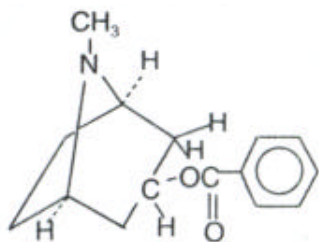


Figura 27: Tropacocaína

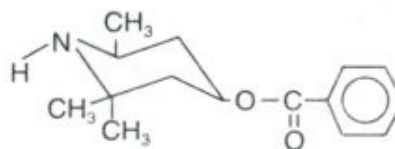


Figura 28: Eucaína



Figura 29: Procaína

Muchos análogos de la procaína tienen actividad anestésica local potente. La sección amina de la procaína puede ser eliminada para dar benzocaína (**figura 30**), sustancia

que posee actividad anestésica local. Sin embargo, el mecanismo de acción de la benzocaína en la producción de la anestesia local es diferente del de la procaína. Por lo tanto, debemos ser prudentes al relacionar los cambios químicos con la actividad, en particular porque el fármaco puede retener la actividad pero el mecanismo por el que esta se produce puede cambiar ⁽⁹⁶⁾.

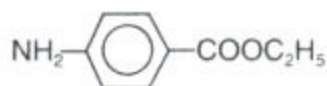


Figura 30: Benzocaína

4.4.3.5 ISOMERÍA

Aunque dos compuestos orgánicos posean los mismos grupos funcionales, pueden diferir en su acción farmacológica si dichos compuestos tienen distintas posiciones en las moléculas (isomería) ⁽⁷⁾.

Isomería Estructural: en el caso de los compuestos aromáticos no es lo mismo la posición orto, meta o para; las sales del ácido salicílico u orto-oxibenzoico tiene una potente acción antirreumática que no poseen los otros ácidos hidroxibenzoicos isómeros ⁽⁷⁾.

Isomería Óptica: también estereoisomería óptica tienen gran importancia en la actividad de los compuestos orgánicos; así la L-adrenalina posee una potencia farmacológica presora (simpaticomimética) 20 veces mayor que la d-adrenalina. Debe señalarse que, en general, cuando existen dos compuestos enantiomeros, el levógiro es más activo que el dextrógiro ⁽⁷⁾.

Isomería Geométrica: existen también diferencias en la potencia farmacológica de los isómeros cis trans o diastómeros debido a su distinta configuración en el espacio; así,

la actividad estrogénica del trans –dietilestilbestrol es mucho mayor que la de su isómero cis-dietilestilbestrol, que casi no la posee⁽⁷⁾.

Isomería Conformacional: Las diferencias estructurales en el espacio por rotación alrededor de los enlaces en los compuestos cíclicos llevan asimismo a diferencias en la acción farmacológica, lo que es especialmente evidente en los esteroides. Es así como la androsterona, con configuración 5α , posee actividad de la hormona sexual masculina (androgénica), mientras que el isómero 5β -androsterona, configuración 5β , es inactivo⁽⁷⁾.

4.4.3.6 REEMPLAZOS ISOSTÉRICOS

El concepto de isosterismo o bioisosterismo se ha usado por muchos años en la búsqueda de nuevos fármacos y ha sido un enfoque extremadamente importante en el diseño de antimetabolitos. Langmuir, en 1919, definió por primera vez los isómeros como moléculas o grupos de átomos que tienen el mismo número y tipo de electrones^(97,98). Por ejemplo, N_2 , y CO o N_3^- y NCO^- son ejemplos de isómeros. Estas sustancias tienen propiedades físicas similares. Mas tarde Friedman introdujo el concepto de bioisómeros, como compuestos que se ajustan a las definiciones a las definiciones más amplias de los isómeros y tienen un tipo similar en actividad biológica. Este concepto incluye fármacos con actividad agonista o antagonista. Cuando se encuentra una sustancia que posee actividad terapéutica promisorias, los químicos medicinales intentan comparar compuestos estrechamente relacionados con propiedades mejoradas, como mayor potencia o menos efectos colaterales. En el pasado el químico medicinal usaba mucha intuición para seleccionar reemplazos ISOSTÉRICOS. Los reemplazos isostéricos estándar se dividen en cinco clases como se muestra en la **tabla 4**⁽⁹⁶⁾.

Algunos de los ejemplos de reemplazo bioisostérico que han dado fármacos útiles son un reemplazo del hidrógeno por el fluor en uracilo (**Figura 31**) para dar 5-fluorouracilo

Resultados

(**figura 32**), un agente antineoplásico muy útil; el reemplazo de OH en la hipoxantina (**figura 33**) para dar 6-mercaptopurina (**figura 34**), un potente antimetabolito antitumoral ⁽⁹⁶⁾.

Tabla 4.- Reemplazos isostéricos

<i>Clase 1 (mono- valente)</i>	<i>2 (diva- lente)</i>	<i>3 (triva- lente)</i>	<i>4 (tetra- valente)</i>	<i>5 (anillos)</i>
F, Cl, Br, I	—O—	—N=	=C=	—CH=CH—
OH, SH	—S—	—P=	=Si=	—S—
NH ₂ , PH ₂	—Se—	—As=	=N ⁺ =	—O—
CH ₃	—Te—	—Sb=	=P=	—NH—
		—CH=	=As=	
			=Sb ⁺ =	

También se conocen distintos reemplazos bioisostéricos no clásicos que incluyen pares de ejemplos como H y F, —CO₂ y —SO₃H y —CO— y —SO— ⁽⁹⁶⁾.

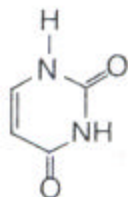


Figura 31.- Uracilo

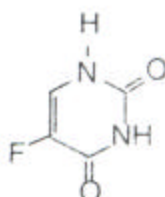


Figura 32.- 5-Fluorouracilo

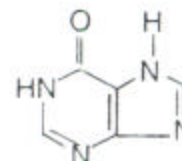


Figura 33.- Hipoxantina

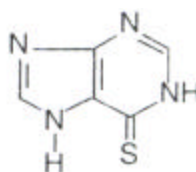


Figura 34.- 6-mercaptopurina

4.4.4 IMPORTANCIA EN PROCESO FARMACOLÓGICO

La afinidad de un medicamento por su receptor y el grado de actividad intrínseca que posee depende de su estructura química, y esta relación a menudo es muy precisa. Las modificaciones relativamente menores en la molécula medicamentosa pueden producir grandes cambios en las propiedades farmacocinéticas ⁽⁶⁾.

Debemos conocer que algunos factores pueden afectar la interacción de un fármaco con un receptor, como distancias intraatómicas, forma tamaño, configuración absoluta, rigidez, flexibilidad y distribución de la carga. Todos estos factores o algunos de ellos desempeñan un papel en la consideración del diseño de un fármaco. Normalmente, al iniciar el proceso de desempeño en el nivel de los receptores o las enzimas, se ubican temporalmente variables como absorción, transporte, metabolismo y excreción para optimizar afinidad y potencia. Cualquiera que sea la forma en que el farmacéutico decida modificar la estructura, el proceso del desarrollo de un fármaco es muy complejo ⁽⁹⁶⁾.

En muchas ocasiones, el aprovechamiento de las relaciones entre estructura y actividad ha permitido sintetizar agentes terapéuticos útiles. Los cambios en la configuración molecular no necesariamente alteran por igual todas las acciones y efectos de un producto medicamentoso, por lo que a veces es posible sintetizar un congenero con una proporción más favorable entre efectos terapéuticos y tóxicos, una mayor selectividad por diferentes células y tejidos, o características secundarias más aceptables que las del fármaco original. Se ha creado antagonistas de hormonas o neurotransmisores que han sido útiles en la terapéutica por la modificación química de la estructura del agonista fisiológico. Las modificaciones pequeñas de la estructura también generan efectos profundos en las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos ⁽⁶⁾.

Resultados

Cuando el organismo de los fármacos puede sufrir una variedad muy amplia de cambios químicos, cuyas características son impredecibles, el farmacéutico por lo menos debe conocer esos procesos metabólicos. En algún punto del desarrollo puede ser necesario alterar la estructura molecular del fármaco para cambiar la forma que es metabolizado ⁽⁹⁶⁾.

La reacción entre la estructura de los fármacos y su efecto, es uno de los aspectos más importantes en farmacología. En el animal aunque la relación entre la estructura y el efecto con frecuencia parece simple, ello tal vez no corresponda a la realidad, ya que el cambio final producido por el fármaco es influido por muy diversos factores ⁽²⁶⁾.

Si el farmacólogo cuenta con la información adecuada de las estructuras moleculares y las actividades farmacológicas de un grupo relativamente grande de congéneres, podrá identificar las propiedades químicas necesarias para una acción óptima al nivel de su receptor: tamaño, forma, posición y orientación de los grupos con carga eléctrica o donadores de enlaces de hidrogeno y otros factores. Los adelantos de la química computacional, el análisis estructural de compuestos orgánicos y la medición bioquímica de las acciones primarias de los fármacos al nivel de sus receptores han ampliado la cuantificación de las relaciones entre estructura y actividad, y su uso en el diseño de medicamentos. Se puede valorar todavía más la importancia de las interacciones específicas entre medicamento y su receptor, al analizar la reactividad de sus receptores que han sido mutados selectivamente en residuos aminoácidos individuales. La información permite, cada vez más, llevar al grado óptimo o diseñar sustancias que ligan con un receptor, con mejoría de la afinidad, la selectividad o de los efectos reguladores. También pueden utilizarse métodos similares basados en estructuras, para mejorar las propiedades farmacocinéticas de los productos medicamentosos. El conocimiento de las estructuras de receptores y de complejos fármacos receptor por medio de la resolución atómica por utilización de cristalografía radiográfica o espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR) son todavía útiles en el diseño del ligando ⁽⁶⁾.

Resultados

De manera irónica, los progresos en la biología molecular que han contribuido al diseño de fármacos basado en la estructura, también han originado la búsqueda intensiva, pero totalmente al azar, de nuevos medicamentos. Con ese criterio se han generado enormes bibliotecas de sustancias químicas sintetizadas sin plan alguno (fortuitas) por medio de la química sintética o por microbios sujetos a métodos de ingeniería genética. De este modo, el farmacólogo o científico busca en la biblioteca de agentes farmacológicamente activos para utilizar en células de mamíferos o microorganismo a los que se les haya aplicado alguna técnica de ingeniería genética, a fin de expresar el receptor de interés terapéutico y la correspondiente maquinaria bioquímica necesaria para detectar la respuesta del receptor. Hecho lo anterior, pueden modificarse y mejorarse los compuestos activos descubiertos mediante rastreo al azar, y para ello aprovechar los conocimientos de sus relaciones entre estructura y función ⁽⁶⁾.

El efecto medible es influido por la distribución del fármaco entre los compartimentos del cuerpo, por su almacenamiento temporal en algunos sitios, por su metabolismo y excreción, y por la actividad de los reflejos homeostáticos. Por lo tanto, es poco probable que cualquier relación determinada experimentalmente en el animal intacto tenga significación fundamental en el humano ⁽²⁶⁾.

El uso simultáneo de varios medicamentos suele ser esencial para alcanzar ciertos objetivos terapéuticos o para tratar enfermedades coexistentes. Abundan los ejemplos, pero en todos los casos la elección de medicamentos para la administración conjunta debe basarse en principios farmacológicos simples. Para el tratamiento de la hipertensión, un solo fármaco en un pequeño porcentaje de pacientes. En caso de insuficiencia cardíaca, a menudo resulta esencial dar un diurético junto con un vasodilatador o un glucósido cardíaco (o con ambos) para lograr el gasto cardíaco adecuado y liberar al paciente de edema. La administración de múltiples fármacos (polifarmacia) es la norma para la quimioterapia antineoplásica en el tratamiento de algunas enfermedades infecciosas. En dichos casos, las metas suelen orientarse a mejorar la eficacia terapéutica y retrasar la aparición de células cancerosas o de

microorganismos resistentes a los efectos de los medicamentos disponibles. Cuando los médicos utilizan varios fármacos, al mismo tiempo afrontan el problema de saber si una combinación específica tendrá alguna interacción específica en un paciente particular y, en tal caso, la forma de aprovecharla si mejora el tratamiento, o las medidas para evitar las consecuencias de las interacciones si son nocivas o adversas (6).

4.4.4.1 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA

Tradicionalmente, la determinación de los niveles séricos de fármacos se realizaba mediante técnicas cromatográficas. Sin embargo, la aparición y posterior desarrollo de inmuno ensayos automatizados ha permitido la introducción de los ensayos de monitorización en todos los laboratorios clínicos (98).

Un objetivo de gran número de los investigadores de las relaciones cuantitativas estructura-actividad QSAR ha sido el desarrollo de métodos cuantitativos para determinar la actividad de una serie de compuestos. Una de las primeras hipótesis que intento relacionar la actividad con un parámetro fisicoquímico fue la teoría de la narcosis de Meyer-Overton. Trabajando en forma independiente, en 1901 ambos hombres observaron que, para los anestésicos generales, la actividad se relacionaba con el coeficiente de partición lípido/agua: el ciclopropano, con un valor de 65, era mucho más eficaz que el óxido nítrico, con un coeficiente de 2.2.

En el campo de la química teórica. Hammett fue el primero en demostrar que los valores de pK de los ácidos benzoicos sustituidos podían predecirse en función de los distintos sustituyentes fijados al anillo y sus capacidades para donar y tomar electrones del grupo carboxilo. Estos resultados se extendieron a otras reacciones y otras series de compuestos usando las constantes de los mismos sustituyentes, derivadas de la serie del ácido benzoico. En la ecuación de Hammett

$$\text{Log } k / k_0 = \rho S \quad \text{Ecuación 2}$$

Resultados

donde k es la constante para la reacción de un compuesto aromático sustituido, k_0 es la constante de velocidad para el compuesto aromático no sustituido, ρ es la constante de la reacción y σ es la constante del sustituyente. La investigación posterior condujo a las constantes de los sustituyentes en las cuales el efecto electrónico se separa en los términos inductivo y de resonancia y, en la ecuación de Taft, un término E_s se define como una medida de los requerimientos estéricos de un sustituyente ⁽⁹⁶⁾.

En épocas más recientes se han realizado numerosos intentos por correlacionar matemáticamente la estructura molecular con la actividad de los fármacos. Muchos de estos intentos estaban destinados a fracasar, porque sobre simplificaban en forma exagerada lo que ahora se conoce como un problema muy complejo, aun más que la reactividad química *simple*. Se ha logrado un éxito moderado dentro de los límites estrechos del tipo de fármaco. Pero todavía no se ha obtenido una ecuación universal ⁽⁹⁶⁾.

Uno de los investigadores con más éxito en este campo es Hansch, que derivó una ecuación general basada en consideraciones de energía libre lineal. Es inherente a esta ecuación la capacidad de incorporar parámetros que abarquen la gama completa de requerimientos biológicos conocidos para la actividad de los fármacos. Entre estos están los términos de transporte biológico, energías de unión fármaco/enzima, efectos sustituyentes (tanto electrónicos como estéricos) y densidades electrónicas de posibles sitios activos en la molécula del fármaco ⁽⁹⁶⁾.

La forma más general de la ecuación de Hansch generalmente se escribe

$$\text{Log I/C} = -a(\text{log P})^2 + b \text{ log P} + \rho\sigma + c \quad \text{Ecuación 3}$$

La actividad se expresa como I/C, donde C es la concentración del fármaco necesaria para obtener una respuesta dada y P es el coeficiente de partición

Resultados

octanol/agua, una medida del poder de los enlaces hidrófobos del fármaco. Su magnitud es indicativa de la constante ρ , característica de un tipo molecular dado, y σ es la constante del sustituyente de Hammett, que es una medida del efecto electrónico sobre la velocidad de la reacción⁽⁹⁶⁾.

La ecuación también se expresa así:

$$\log I/C = -\rho p^2 + \rho p + \rho \sigma + c \quad \text{Ecuación 4}$$

donde $\pi = \log P_x - \log P_H$; P_x es el coeficiente de partición de la molécula sustituida y P_H es el coeficiente de partición de la molécula original no sustituida. El beneficio particular del término π es la observación por Hansch de que los valores ρ son aditivos y pueden calcularse así numerosos coeficientes de partición sin necesidad de sintetizar ni medir P_x del compuesto real. Un ejemplo fue el cálculo de los valores de P_x para una serie de ácidos benzenoborónicos sustituidos. Los valores de π se tomaron de la serie conocida de ácidos benzoicos sustituidos y cuando se agregó al valor del $\log P_H$ para el ácido benzenoborónico, dio valores de $\log P_x$ para los ácidos borónicos sustituidos. (ver **figura 35**).

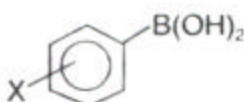


Figura 35: Ácido borónico sustituido

Cuando en una ecuación de Hansch se usaron estos valores para predecir la penetración del fármaco en el tejido encefálico, se obtuvo una excelente correlación con los valores obtenidos en forma experimental⁽⁹⁶⁾.

Otra característica del trabajo de Hansch es el uso de la técnica del análisis de regresión. Al buscar la correlación estructura-actividad a menudo no es necesario incluir todos los parámetros definidos en la ecuación para obtener buenos resultados. En efecto, lo que se ha hecho es adaptar los datos a varias formas de

Resultados

la ecuación usando el método de los cuadrados mínimos. Luego se determina la ecuación estadísticamente mejor. Por consiguiente, si se puede obtener una buena correlación incluyendo solo valores de π , es probable que el efecto electrónico del sustituyente no sea fundamental para la actividad del fármaco en esa serie ⁽⁹⁶⁾.

Así pueden hacerse postulados sobre mecanismos específicos del fármaco cuando se encuentra dependencia de actividad, o falta de ella, para un parámetro dado. Nuevas expansiones de la ecuación también permiten formular consideraciones mecánicas. El término $p\sigma$ (en realidad un término $\log k$) puede ampliarse para incluir un parámetro estérico (E_s) o parámetros de densidad electrónica para distintas partes de una molécula. Así, si la inclusión de una constante de sustituyente conduce a una correlación mejorada, se pueden comprender mejor los requerimientos de la interacción fármaco/enzima. Damos luego varios ejemplos para ecuaciones derivadas en las que se encuentra una excelente correlación con los resultados experimentales cuando se omiten uno o más parámetros.

Para los efectos antibacterianos de una serie de diguanidinas sobre las bacterias gramnegativas, cuyas estructuras se muestran en la **figura 36**, la ecuación:

$$\log 1/C = -0.081p^2 + 1.483p - 1.578 \quad \text{Ecuación 5}$$

predice con mucha exactitud la actividad cuantitativa. Se descuidan acá los efectos de los sustituyentes, ya que las modificaciones moleculares solo comprenden un cambio en el número de grupos metileno ⁽⁹⁶⁾.

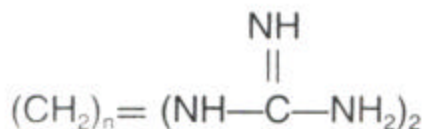


Figura 36: Diguanidinas

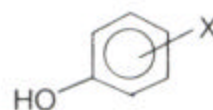


Figura 37: Fenoles sustituidos

Resultados

Para la actividad antibacteriana de los fenoles sustituidos de la estructura indicada por la **figura 37**, la ecuación:

$$\log 1/C = 0.684 \log P - 0.921 \log s + 0.268 \quad \text{Ecuación 6}$$

se ajusta mejor a los datos.

Pareciera que los sustituyentes que donan electrones (valores $-\sigma$) tendrían la mayor actividad, pero en la serie estudiada estos compuestos tienen valores relativamente pequeños de $\log P$ y esto supera gran parte del efecto de los sustituyentes. Así los compuestos más activos fueron los que tenían el mejor equilibrio entre el coeficiente de partición y el efecto electrónico ⁽⁹⁶⁾.

Para una serie de ésteres de fosfonato, inhibidores conocidos de la colinesterasa (**Figura 38**),

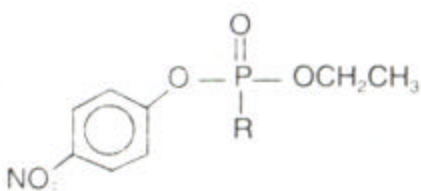


Figura 38: Ésteres de fosfato

la ecuación que dió la mejor correlación fue la siguiente:

$$\log K = - 0.152 p - 1.68 s + 4.053E_s + 7.212 \quad \text{Ecuación 7}$$

donde k es la constante de inhibición, σ es la constante de sustituyente para los sistemas alifáticos y E_s es la constante estérica de Taft. En esta serie el efecto estérico de los sustituyentes desempeña un papel importante: los grupos más voluminosos producen una disminución en la inhibición de la colinesterasa ⁽⁹⁶⁾.

Sólo existen algunas de las muchas correlaciones estructura-actividad que Hansch pudo formular. Un estudio de las ecuaciones mejor ajustadas también puede dar

Resultados

una indicación de cómo modificar una estructura para afectar la actividad biológica. En un estudio de derivados de la tiroxina se predijo (y se fundamentó) que el reemplazo de yodo por un grupo *t*butilo debe conducir a una molécula más activa. Hasta la fecha, la ecuación de Hansch es uno de los intentos más ambiciosos para explicar la actividad de los fármacos en términos de variaciones estructurales ⁽⁹⁶⁾.

Para obtener una buena correlación estadística y ajustar los datos a una ecuación que deba conducir a la predicción del compuesto más activo en una serie, cuantos mas compuestos se preparan, mejores son los resultados. Deben prepararse por lo menos cinco compuestos para cada variable del lado derecho de la ecuación y a mayor numero de compuestos sintetizados, más probable es encontrar uno óptimo.

Topliss ideó un esquema operacional (**Figura 39**, que muestra los pasos iniciales en este enfoque de árbol de decisiones) para la optimización de los compuestos que usan las constantes de sustituyentes π y valores σ usados en el método de Hansch, enfoque que evita los requisitos matemáticos y estadísticos de la ecuación. Para una sustitución aromática óptima se prepara un análogo de *p*-cloro y si es más (H) activo que el compuesto no sustituido (H) original, se piensa que un valor positivo de π y σ es importante y el siguiente tipo de sustitución será un análogo 3,4-dicloro ⁽⁹⁶⁾.

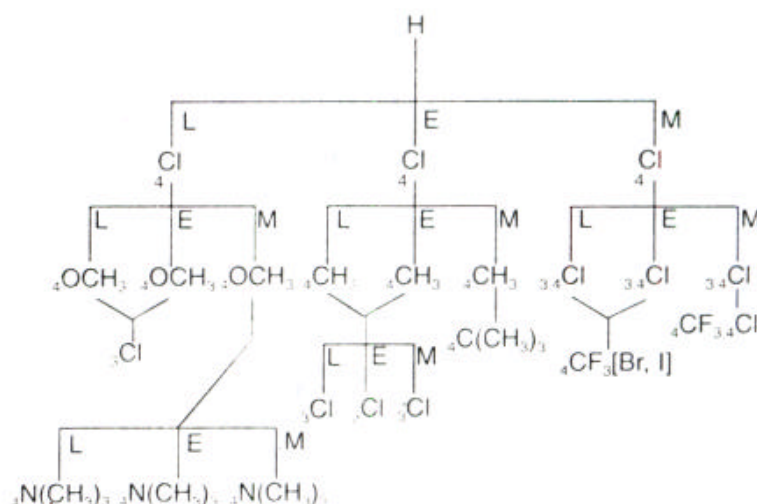


Figura 39: Enfoque del árbol de decisiones de Topliss.

Resultados

Si el análogo p-cloro es menos activo (L) un sustituyente 4-metoxi sería el siguiente compuesto en ser preparado y evaluado o si es igualmente (E_s) activo se intentaría un sustituyente 4-metoxi. Usando este enfoque de selección-grilla normalmente puede hallarse el compuesto óptimo con un número menor de compuestos sintetizados que con el enfoque de Hasch. Un tipo de esquema similar ha sido empleado por Topliss para sustituciones de la cadena lateral ⁽⁹⁶⁾.

Los farmacólogos frecuentemente emplean pequeñas preparaciones de tejidos aislados, in vitro, para identificar y cuantificar los efectos básicos de los fármacos. Tales tejidos, aunque están aislados del cuerpo pueden mantenerse en un estado razonablemente satisfactorio durante algún tiempo en estas circunstancias y después podrán realizar los análisis cuantitativos por el método analítico más adecuado ⁽²⁶⁾.

INMUNOENSAYO DE POLARIZACIÓN DE FLUORESCENCIA (F.P.I.A.)

Basado en los principios de reacción antígeno – anticuerpo y unión de tipo competitivo. Los anticuerpos marcados con fluoresceína o con otros fluoróforos (moléculas que emiten fluorescencia a ser expuestas a la luz). El trazador (fármaco marcado con fluorescencia) y el fármaco presente en la muestra (analito), son incubados con el anticuerpo específico y posteriormente, excitados con luz polarizada. Ambos, trazador y analito, compiten por la unión con el anticuerpo específico, de manera que mientras más cantidad de fármaco exista en la muestra analizar, menos trazador se unirá al anticuerpo. Existe una relación inversa entre la concentración sérica de fármaco y la cantidad de trazador (fluorescente) unido al anticuerpo.

Las moléculas unidas al anticuerpo son, de mayor tamaño y su velocidad de movimiento o de giro es menor que las moléculas libres de menor tamaño, su cinética es diferente y su comportamiento ante la excitación producida en ellas por la luz polarizada (485 nm) también. La luz fluorescente que emite el trazador libre es diferente a la original (525 - 550 nm). Solo se puede medir la que emite el trazador

Resultados

ligado al anticuerpo. Así se interpreta que a mayor fluorescencia menor analito (fármaco) en la muestra. Por el contrario, bajas lecturas de fluorescencia corresponden con altas concentraciones de fármaco. Esta relación inversa permite al FPIA obtener resultados muy precisos en concentraciones de fármaco muy bajas, lo que es especialmente importante en la determinación de niveles valle de antibióticos.

RADIOINMUNOENSAYO (R.I.A.)

En este método se utiliza una sustancia radiactiva para determinar la presencia de fármaco en la muestra. La muestra del paciente es mezclada con un anticuerpo específicamente diseñado, frente a la sustancia a analizar, con una cantidad predeterminada de la misma sustancia marcada radiactivamente. Tanto el fármaco marcado como el presente en la muestra compiten en su unión al anticuerpo. A continuación, se realiza un lavado de la mezcla para eliminar del medio de reacción el exceso de sustancia no ligada al anticuerpo y marcada. Se mide la cantidad de radiactividad presente en la muestra por contador de centelleo (se cuantifica en cuentas por minuto CPM). Esta medida se compara con estándares conocidos (controles) que deben incluirse en la medición de centelleo, cada vez que se realice el ensayo. El resultado final es inversamente proporcional a la concentración de fármaco en la muestra del paciente.

Esta metodología requiere personal especializado y laboratorio con licencia de instalaciones radiactivas.

ENZIMOINMUNOENSAYO (E.I.A.)

Inicialmente desarrollado bajo el nombre comercial de EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique). Actualmente EMIT es un término estándar para esta tecnología.

En principio la tecnología EMIT es similar al RIA aunque la diferencia estriba en el

Resultados

marcador, que es un enzima en lugar de una molécula radiactiva. Es también un proceso competitivo, sin embargo se mide la cantidad de fármaco marcado con el enzima que queda Libre en el medio de reacción. Se produce una reacción calorimétrica que se puede medir utilizando un espectrofotómetro (colorímetro) convencional. La concentración del fármaco es directamente proporcional a la intensidad de color.

Tiene el inconveniente de que concentraciones bajas de fármaco son difíciles de detectar y cuantificar, por lo que fármacos que son tóxicos a bajas concentraciones, no deben ser medidos por este método.

CROMATOGRAFÍA DE GASES (GC)

Junto con la espectrometría de masas (MS) como sistema de detección, constituyen la tecnología de referencia en la determinación de fármacos de abuso. En la cromatografía de gases, la vaporización se emplea para separar las moléculas de la muestra en diferentes fracciones. El gas resultante se analiza para identificar las moléculas. La consecución de la vaporización evidentemente necesite el alcance de elevadas temperaturas.

Cada fracción vaporizada con sus características físico - químicas marcan la diferencia entre unas y otras, el tiempo de retención de cada fracción es la variable a medir.

La espectrometría de masas es uno de los sistemas disponibles para identificar las moléculas de cada fracción obtenida del cromatógrafo, siendo bombardeadas con una corriente de electrones de alta intensidad. El impacto de los electrones produce una fragmentación de la molécula, de manera que se puede identificar comparándola con el patrón de fragmentación específico y reproducible para cada molécula. Dichos patrones están perfectamente estudiados tabulados y hoy día incluidos en los registros informáticos, preparados al efecto.

CROMATOGRAFÍA LIQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC)

Esta técnica es una evolución de la anterior y consiste en hacer pasar una disolución de diferentes componentes (la muestra que contiene al fármaco), a través de una columna, que contiene una sustancia (generalmente sílica). Sometiendo el paso de la disolución a alta presión, lo que provoca que cada sustancia atraviese la columna a diferente velocidad en función de su solubilidad o polaridad. Posteriormente y mediante un detector de UV, fluorescente o electroquímico, dependiendo de la sustancia a analizar, se mide exactamente el tiempo requerido para por cada molécula para atravesar la columna, esto se denomina tiempo de retención.

En las mismas condiciones de presión y temperatura el tiempo de retención de cada sustancia es constante, medida que comparada con los estándares tabulados de tiempos de retención, nos proporcionaría la identificación exacta de la sustancia.

El sistema HPLC mide también la concentración de la molécula según sale de la columna y es directamente proporcional al tamaño de pico de actividad que mide el detector, siendo así posible el cálculo de la cantidad de fármaco en la muestra del paciente.

La elección del método de medida se hace en función de los fármacos a determinar, del tipo de laboratorio, del personal e instalaciones de que se disponga, del volumen de trabajo y de la idoneidad de cada determinación, sin olvidar el presupuesto del que se disponga.

4.5 Farmacocinética

4.5.1 CONCEPTOS DE FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética es una de las muchas disciplinas que contribuyen al descubrimiento, desenvolvimiento y uso de los fármacos ⁽¹²⁾. Esto no siempre ha sido así. La palabra farmacocinética fue empleada por primera vez por Dost ⁽¹³⁾ en 1953 para describir los procesos de la velocidad de cambio de las concentraciones del fármaco en el organismo humano o animal. Sin embargo, algunas de las bases matemáticas de la farmacocinética fueron descritas alrededor de los años 60's ⁽¹⁵⁾.

Por lo que para éste escrito **Farmacocinética** es la ciencia que se encarga del estudio de las velocidades de cambio de la concentración del fármaco y sus metabolitos en los fluidos biológicos, tejidos y excretas, así como también de la respuesta farmacológica y la construcción de modelos adecuados para la interpretación de tales datos ⁽¹⁴⁾. Esquemáticamente la evolución temporal de un fármaco puede resumirse en 4 etapas: Absorción, Distribución, Biotransformación y excreción, que constituyen el sistema designado clásicamente por las siglas A D B E. (ver **figura 40**) ⁽⁹⁾.

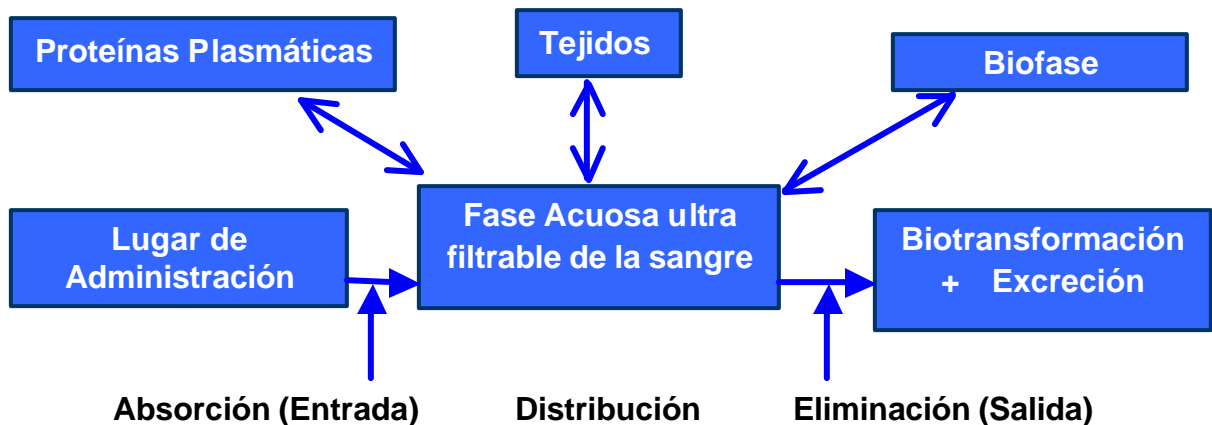


Figura 40. Fase farmacocinética de la evolución in vivo de un fármaco: Sistema A.D.B.E.

La farmacocinética se caracteriza fundamentalmente, entre otros aspectos, por la construcción de modelos que representa un sistema de compartimientos en el

Resultados

organismo y en los cuales se supone que se distribuye el fármaco, una vez ingresados a él ⁽⁴⁾.

Los modelos aparte de su valor descriptivo, y predictivo, es deseable que posea significación fisiológica, reflejada en los parámetros intercompartimentales. La búsqueda de relaciones entre compartimiento matemático y compartimiento fisiológico constituye un sugerente tema de investigación de amplias aplicaciones clínicas frente a otras posibilidades alternativas sin significación fisiológica alguna ⁽¹⁸⁾.

Es evidente que la comprensión y determinación cuantitativa de los diferentes parámetros farmacocinéticos permitirá una mejor selección de la dosis para alcanzar el efecto deseado (evitando la acción tóxica) en un paciente ⁽¹⁸⁾.

Aunque cada proceso (ADME) tiene definiciones específicas, en general, el proceso farmacocinético describe el movimiento del fármaco dentro del cuerpo, como también la relación entre el proceso farmacológico, toxicológico y el efecto terapéutico del fármaco. El estudio de estos procesos y de los factores que los influyen es indispensable para elegir una apropiada dosis y respuesta para un paciente en particular. El principal objetivo de una dosificación estratégica es lograr una concentración de fármaco en plasma, tal que se obtenga un resultado óptimo del efecto terapéutico con un mínimo de toxicidad. La ventana de la diferencia entre la máxima y la mínima concentración del fármaco en el plasma ⁽¹⁹⁾.

El efecto Biológico de un medicamento o fármaco en una determinada forma de dosificación no es simplemente una función de la actividad farmacológica intrínseca del componente activo. El comienzo, la intensidad y la duración de la respuesta terapéutica producida por la mayoría de los medicamentos, están sujetos a una amplia variación, dependiendo de muchos factores inherentes, tanto al sistema biológico como a la forma de dosificación ⁽²⁰⁾.

Resultados

Cada uno de estos factores juega un papel en el transporte del medicamento al lugar del organismo en que se ejerce un proceso biológico, solamente cuando una molécula ha alcanzado su zona de acción puede ser tomado en consideración el concepto de su inherente actividad farmacológica. El camino que un medicamento debe seguir para pasar de la forma de dosificación al punto de acción y los factores que se encuentran en ruta ⁽²⁰⁾ también forman parte de éste trabajo de tesis.

Una comprensión básica de la absorción, distribución, biotransformación, eliminación del fármaco, además de los efectos potenciales de las formas de dosificación sobre dichos procesos, constituyen un aspecto fundamental ⁽²⁰⁾. Es preciso prestar atención al hecho de que las 4 etapas ADBE (absorción, distribución, biotransformación y excreción) constituyen esta secuencia, están separadas a nivel moléculas pero no parecen ser simultáneas desde un punto de vista macroscópico y todo fenómeno analizado a éste nivel será, en realidad, la superposición de las cuatro etapas ⁽¹⁶⁾.

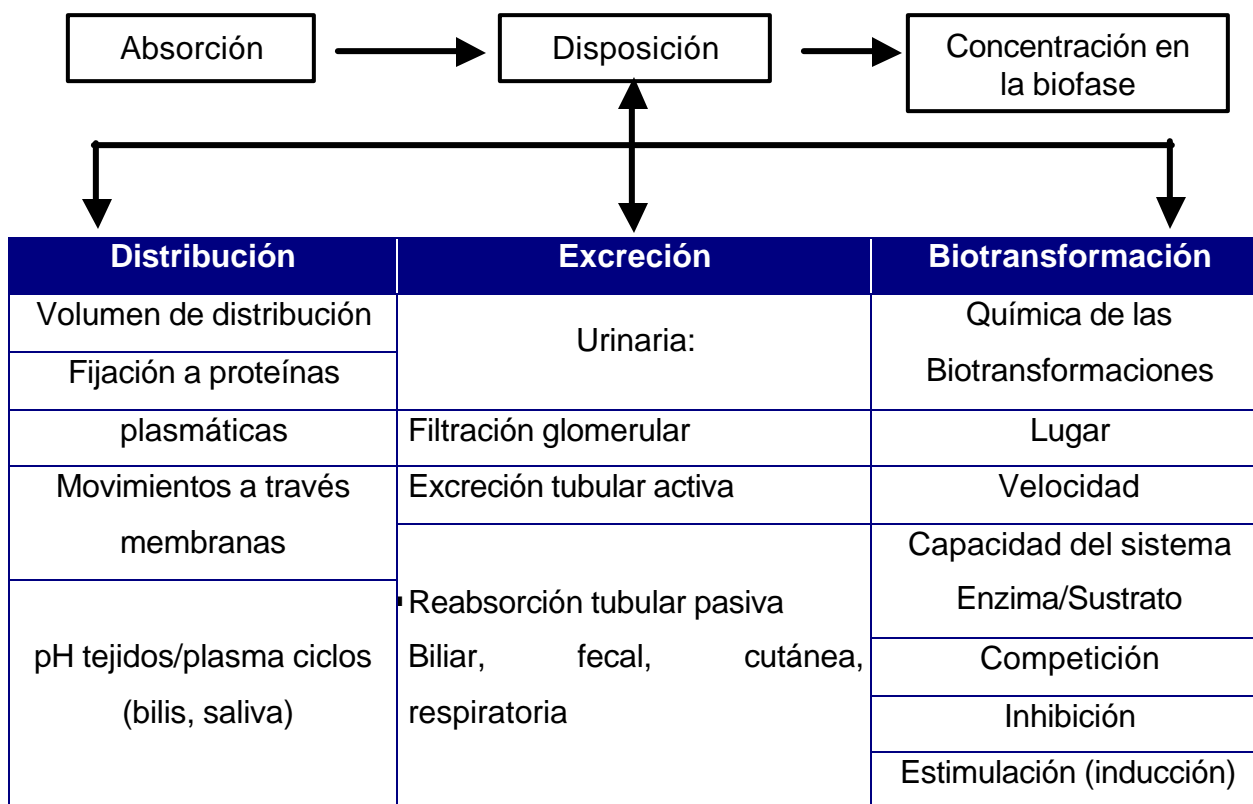
La farmacocinética, cuyos principales parámetros se resumen en la **figura 40**, está estrechamente relacionada al igual que la fase farmacodinámica, con los factores que dependen del individuo y existe una relación permanente entre los factores fisiopatológicos de la **tabla 5** y los de la **tabla 6** ⁽²¹⁾.

Tabla 5.- Factores fisiopatológicos que influyen en las fases farmacocinética y farmacodinámica de la evolución in vivo de un fármaco ⁽²¹⁾.

Raza	Posición del cuerpo	pH urinario
Sexo	Actividad relativa	Flujo urinario
Edad	Estado nutricional	Flujo sanguíneo
Morfología	Gestación	Medio ambiente
Farmacogenética	Menopausia	Patología
Cronofarmacología	Temperatura	Efecto no específico y placebos

Resultados

Tabla 6.- Parámetros directos de la fase farmacocinética de la evolución in vivo de un fármaco ⁽²¹⁾.



Para que un fármaco pueda ejercer su acción debe alcanzar una concentración crítica en la biofase, entendiendo por tal el medio en el cual un fármaco está en posición de interactuar con sus receptores para realizar un efecto biológico, sea terapéutico o tóxico ⁽⁸⁾. La transferencia o disposición de los fármacos asegura su llegada a la biofase, en contacto con los receptores y a una concentración adecuada para producir su acción. Para ello es necesario que el fármaco penetre en el organismo en forma suficientemente rápida para exceder los procesos de transformación química – biotransformación- y de excreción de manera que dicha concentración en la biofase se mantenga un tiempo adecuado para que la acción pueda desarrollarse. La transferencia o disposición comprende así los procesos de absorción –penetración en el organismo- distribución, biotransformación o destino- transformación metabólica- y excreción –salida del organismo- de los fármacos ⁽⁷⁾. (Ver **figura 41**).

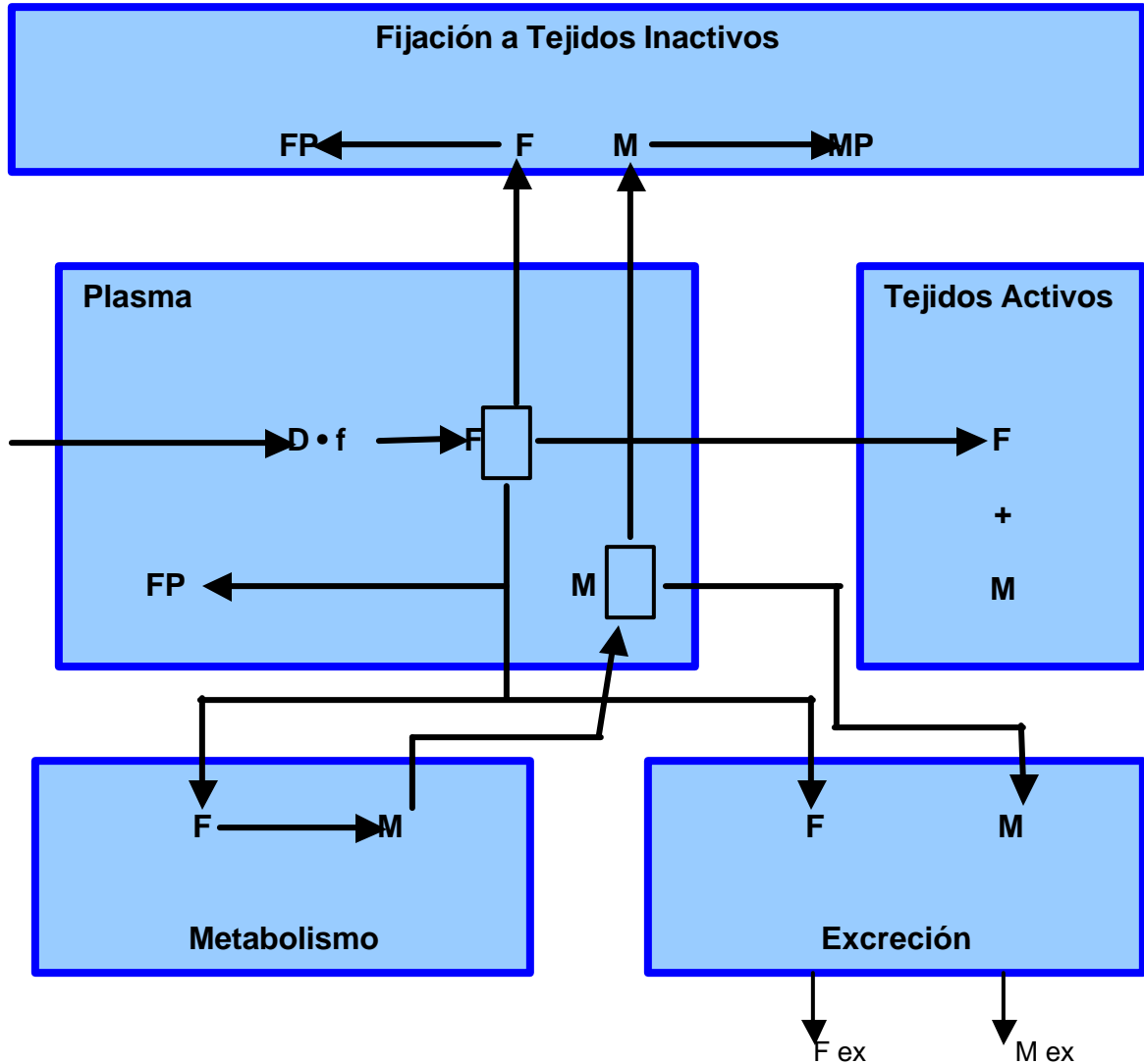


Figura 41.- Procesos farmacocinéticos de un fármaco (**F**) en el organismo humano. (**FP**) fármaco unido a proteínas, (**M**) metabolito activo libre, (**MP**) metabolito unido a proteínas, (**D•f**) cantidad de fármaco absorbida. ⁽⁸⁾

Por consiguiente la concentración en la biofase alcanzada después de una dosis no permanece constante, sino que varía a lo largo del tiempo, siendo el resultado de un equilibrio dinámico entre los cuatro procesos indicados. Todos ellos entran en juego en el preciso instante en que las moléculas del fármaco penetran en el organismo ⁽⁸⁾.

4.5.2 ABSORCIÓN

Un fármaco puede introducirse en un organismo en forma de gas, de solución, de suspensión o en estado sólido. En estos dos últimos estados, la rapidez con la cual el fármaco se disuelve en los líquidos biológicos o es extraído de los mismos, es un factor importante de la velocidad de absorción. Algunos fármacos, por ejemplo, las hormonas se administran en forma de suspensiones o en aceite para disminuir su rapidez de absorción ⁽²⁶⁾.

Absorción es el proceso por el que entra el fármaco a circulación sistémica desde el sitio de absorción ⁽¹⁹⁾. Así el término es solo aplicable a fármacos administrados por vía entérica o tópica ⁽²⁷⁾.

El término absorción denota la rapidez con la que un medicamento sale de su sitio de absorción, y el grado en que lo hace. Sin embargo, más que la absorción, al farmacéutico le interesa un parámetro denominado biodisponibilidad. Se llama así al grado fraccionario en que una dosis de fármaco llega a su sitio de acción ⁽⁸⁾. La biodisponibilidad determina la porción de una dosis que ingresa al organismo ⁽⁴⁴⁾. Este parámetro se designa F; Fracción de un fármaco absorbido. Si el compuesto se administra por vía intravenosa, la biodisponibilidad es 100% ($F = 1.0$). Los fármacos administrados por otras vías pueden tener una biodisponibilidad incompleta ($F < 1.0$). El farmacéutico o estudiantes de carreras afines deben conocer la biodisponibilidad para decidir correctamente la dosis indicada para un paciente ⁽¹⁷⁾.

Es importante saber en que forma se absorben los fármacos. La mayor o menor rapidez en la absorción determina en gran parte, el período latente entre administración del fármaco y el comienzo de su efecto. Además, la selección de la vía por la que se administra un fármaco a menudo es modificada por consideración sobre la absorción del medicamento ⁽⁸⁾.

4.5.2.1 TRANSPORTE A TRAVÉS DE MEMBRANA

Para que un fármaco llague al sitio donde ejercerá su acción debe atravesar varias membranas dentro del organismo ⁽¹⁷⁾. La transferencia o disposición de los fármacos asegura la llegada de estas a la biofase, en contacto con los receptores y a una concentración adecuada para producir su acción. La transferencia o disposición comprende así los procesos de absorción - penetración en el organismo – distribución, biotransformación –transformación metabólica - y excreción – salida del organismo - de los fármacos ⁽⁷⁾.

Para penetrar en una célula es evidente que debe de atravesar su membrana plasmática; otras barreras en el desplazamiento de un fármaco pueden ser una capa de células (como el epitelio intestinal) o de varias de ellas (como la piel). A pesar de estas diferencias estructurales, la difusión y el transporte de medicamentos a través de dichas barreras tienen muchas características en común porque estas sustancias, desde un punto de vista general, pasan a través de las células y no entre una y otra de estas. Así pues la membrana plasmática constituye una barrera en común ⁽¹⁰⁾.

Todos los procesos farmacocinéticos de absorción, distribución y biotransformación requieren el paso de las moléculas del fármaco a través de membranas biológicas formadas por una doble capa de lípidos en las que se intercalan proteínas. Los lípidos son los responsables principales del paso de fármacos, pero las proteínas, que intervienen en la mayoría de las funciones de la membrana, desempeñan también un importante papel en los procesos farmacocinéticos ⁽⁸⁾.

Debido a su naturaleza lipóide la membrana celular es muy permeable a las sustancias liposolubles. Debido a que el agua y otras pequeñas moléculas insolubles en lípidos, como la urea, también penetran fácilmente en las células, se piensa que la membrana lipídica tiene poros o pasajes que permite el pasaje de moléculas pequeñas de sustancias insolubles en lípidos ⁽¹⁰⁾.

A continuación se presenta un resumen simplificado de diversos mecanismos con los cuales se lleva a cabo el transporte a través de una membrana (ver **figura 42**).

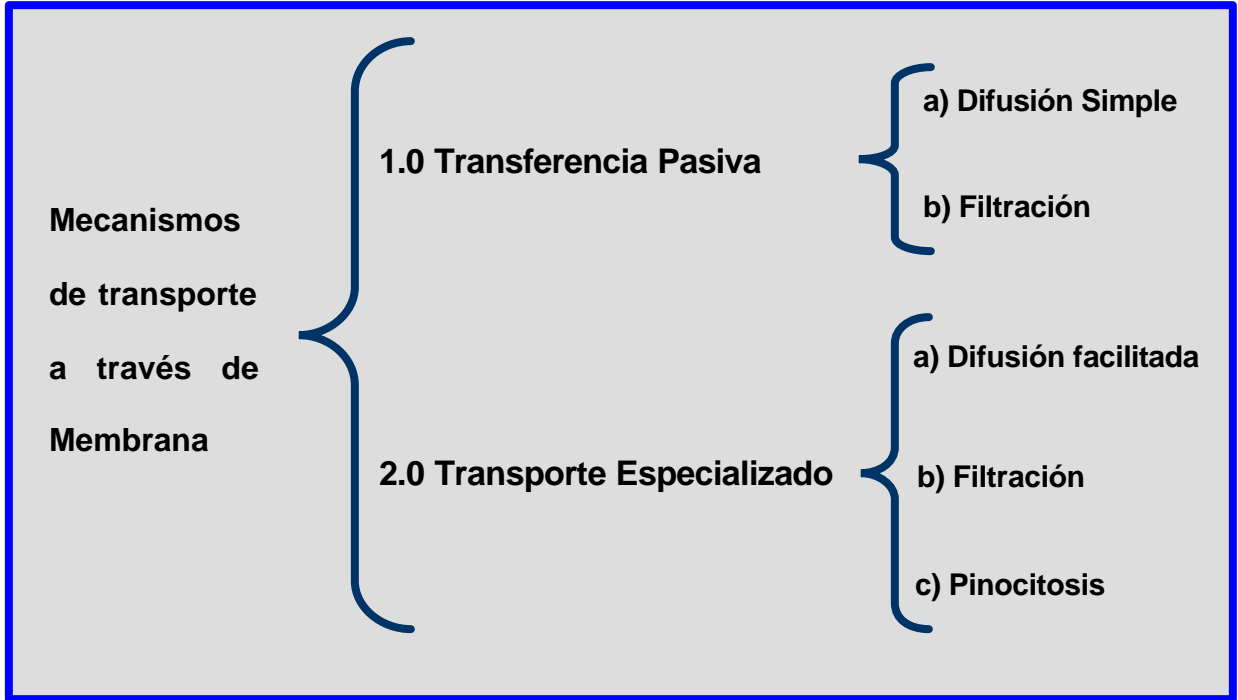


Figura 42: Cuadro sinóptico del transporte a través de membrana

TRANSFERENCIA PASIVA

Los medicamentos cruzan las membranas por medio de procesos pasivos, cuando la membrana no necesita generar energía para llevar a cabo el proceso, es decir, ^(23,6) es el movimiento de sustancias a través de membranas, siguiendo leyes físicas, por diferencias o gradientes de concentración, potencial eléctrico, presión osmótica, gaseosa o hidrostática, en el sentido de mayor a menor “CUESTA ABAJO” y sin gasto de energía. Los procesos implicados son los de difusión simple y filtración ⁽¹⁷⁾.

Difusión simple: El pasaje de sustancias disueltas y gases a través de una membrana, como consecuencia de una diferencia a gradiente de concentración a ambos lados de aquella y sí la velocidad de transporte es proporcional al gradiente de

Resultados

concentración, se infiere que el proceso es de difusión simple ⁽⁶⁾. Tanto las sustancias liposolubles como las moléculas pequeñas insolubles en lípidos pueden atravesar las membranas por éste método ⁽¹⁷⁾. La transferencia por difusión simple es, entonces, un proceso importante para distribución de los medicamentos liposolubles, ⁽⁶⁾ en donde existe, pues, un gradiente de presión osmótica para el caso de las soluciones, uno de presión parcial para el caso de los gases, dependiendo de la velocidad del transporte pasivo de dicha diferencia del gradiente de presiones -ley de Fick- ⁽⁷⁾.

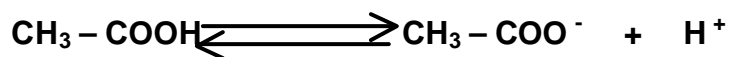
$$m/t = Pk A (C_0 - C_1) \quad \text{Ecuación 8}$$

Donde: **m**, es la cantidad de sustancia que pasa a través de un área A de interfase; **t** = tiempo; **C₀** y **C₁**, son las concentraciones de las sustancias tanto afuera como adentro de la membrana respectivamente y **Pk** es la constante de permeabilidad ⁽²⁴⁾.

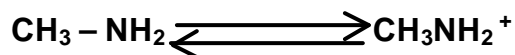
El coeficiente de permeabilidad de un fármaco está determinado por un número de factores, de estos dos son de particular importancia. Estos son la solubilidad del fármaco y su peso molecular ⁽²⁵⁾.

Propiedades de las moléculas orgánicas.

El “desplazamiento” activo de un fármaco por todo el organismo depende de su polaridad y sus características iónicas. La ionización de casi todas las moléculas es el resultado de las reacciones ácido-básicas de los compuestos orgánicos. Un ácido orgánico es un electrolito débil que se puede ionizar para dar origen a un ión de hidrógeno y a la base conjugada ⁽²⁶⁾.



En forma análoga, como base orgánica es un electrolito débil que se ioniza al aceptar un protón ⁽²⁶⁾.



Resultados

Cuando los compuestos orgánicos se ionizan, son más solubles en soluciones acuosas, y por esa razón, muchos fármacos se administran en su forma de sales ionizadas. Por ejemplo (**Figura 43**), el ácido acetilsalicílico, generalmente se administra en forma de su sal sódica (I) y la difenhidramina, que es una base orgánica se administra en forma de su sal clorhidrato (II); en su forma neutra o no ionizada éstos ácidos y bases orgánicas son mas solubles en material oleoso o de tipo lipideo, es decir, son lipófilos ⁽²⁶⁾.

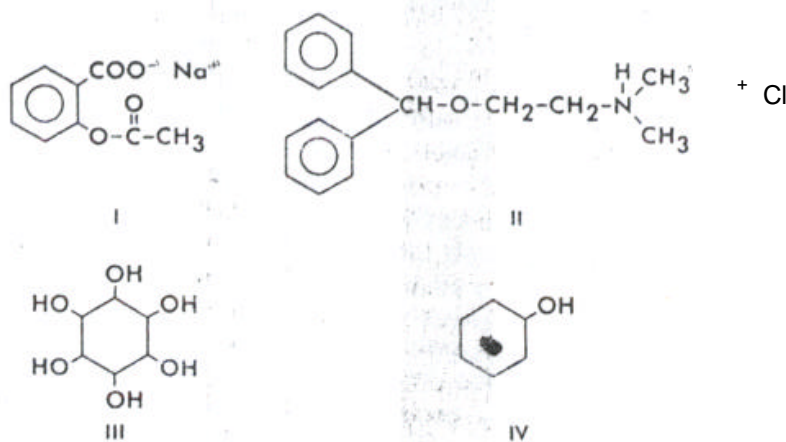


Figura 43.- Estructuras Químicas ⁽²⁶⁾

La polaridad de una molécula orgánica es un índice de medida de su capacidad para disolverse en agua y depende del número de grupos polares que contiene (o sea OH; NH₂; COOH). Un compuesto como el inositol podría ser mucho más polar que el ciclohexano (IV). La polaridad de una molécula es también el factor que gobierna su partición entre dos disolventes no miscibles. De este modo, la relación (o razón) de concentración de equilibrio (C) del compuesto III, en un sistema de dos fases, consistente en un componente orgánico y agua, podría ser mucho menor que la relación correspondiente al compuesto (IV), o sea ⁽²⁶⁾:

$$C = \frac{C_{III \text{ org}}}{C_{III \text{ ac}}} \ll \frac{C_{IV \text{ org}}}{C_{IV \text{ ac}}}$$

a polaridad de un electrolito débil es mucho mayor en el estado ionizado y ésta es la explicación de su mayor solubilidad en sistemas acuosos y su menor solubilidad en la

Resultados

mayor parte de los disolventes orgánicos y los lípidos. Por otra parte, la transferencia de electrolitos débiles de sistemas acuosos a material lípido, alcanza su máximo cuando el electrolito está en su forma neutra.

Efecto del pH dentro de la absorción de ácidos y bases débiles.

Muchos fármacos son ácidos y bases débiles que existen dentro de sus formas ionizadas y no ionizadas dentro del cuerpo. Solo la forma no ionizada de ese fármaco es lo suficientemente soluble en la membrana lipídica como para realizar el paso a través de la membrana ⁽¹⁹⁾.

Por lo consiguiente, la distribución transmembranal de un electrolito débil suele depender del pKa y el gradiente de pH entre uno y otro lado de la membrana. El pKa en el cual la mitad del fármaco (electrolitos débiles) se haya en su forma ionizada. Para ilustrar el efecto del pH en la distribución de los medicamentos, en la **figura 44**, se muestra la partición o “reparto” de un ácido débil (pKa = 4.4) entre el plasma (pH = 7.4) y el jugo gástrico (pH = 1.4) ⁽²³⁾.

Se supone que la mucosa gástrica se comporta como una barrera de lípidos simple, que es permeable solo a la forma liposoluble no ionizada de la sustancia ácido. La razón aritmética entre las formas no ionizadas y ionizadas de cada valor de pH se calcula fácilmente por medio de la ecuación de Henderson, Hasselbalch. De esa manera, en el plasma la razón del fármaco ionizado o medicamento ionizado es de 1:1000; en el jugo gástrico de 1:0.001. Estos valores se señalan entre corchetes en la **figura 44**. Calculada del mismo modo la razón de concentración total entre el plasma y el jugo gástrico sería de 1000: 4, si dicho sistema alcanzara un estado estable ⁽²³⁾.

En el caso de una base débil con pKa de 4.4 la razón se invertiría al igual que las flechas horizontales gruesas de la **figura 44**, que señala una especie predominante con cada valor de pH. Sobre tal base, en el estado estable un fármaco ácido se acumulará en el lado más “alcalino” de la membrana, y un fármaco alcalino en el lado

Resultados

más ácido, suceso llamado retención de iones. El surgimiento de gradientes de concentración de electrolitos débiles a través de membranas con un gradiente de pH es un proceso meramente físico y no necesita un sistema de transporte activo. Todo lo que se requiere es una membrana con permeabilidad preferencial por una forma de un electrolito débil y un gradiente de pH entre uno y otro lado de ella. Sin embargo el establecimiento del gradiente de pH es un proceso activo ⁽²³⁾.

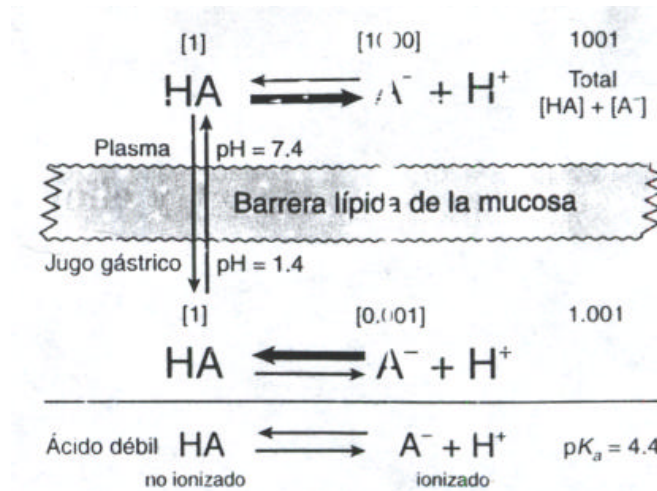


Figura 44.-Influencia del pH en la distribución de un ácido débil entre el plasma y el jugo gástrico separados por una barrera de lípidos.

Filtración: Es el pasaje de una solución, es decir, el disolvente y la sustancia directa a través de una membrana debido a un gradiente de presión hidrostática entre ambos lados de aquella; dicho pasaje se realiza por los poros que posee la membrana. La filtración se produce, especialmente, entre las células endoteliales que las 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 sanguínea ⁽⁷⁾.

TRANSPORTE ESPECIALIZADO

El pasaje de muchas sustancias al interior de las células y a través de las membranas no puede ser explicado simplemente basándose en la difusión o la filtración. Por ejemplo; los compuestos del mismo tamaño, puede producirse una inhibición

Resultados

competitiva entre sustancias transportadas por el mismo mecanismo y en algunos casos los inhibidores metabólicos pueden bloquear los procesos de transporte ⁽²⁷⁾.

Para explicar estos procesos se ha postulado la existencia de portadores específicos en las membranas. El transporte activo se refiere al transporte de las sustancias contra un gradiente de concentración o electroquímico. Por ejemplo, muchos fármacos son secretados activamente por orina. La difusión facilitada es una forma especial del transporte con portadores que posee muchas de las características del transporte activo, excepto que el movimiento del sustrato no se realiza en contra de un gradiente de concentración. La captación de glucosa por las células es un ejemplo de difusión facilitada. La Pinocitosis consiste en la capacidad de las células para englobar pequeñas gotitas, Los antibióticos del grupo de los aminoglucósidos penetran en el túbulo proximal del riñón por éste mecanismo ⁽¹⁷⁾.

Transporte activo: Corresponde estrictamente a la definición expuesta. El catión potasio es tomado por células de los tejidos aunque la concentración intracelular de este ión a la concentración extracelular; se dice que la célula es una bomba de potasio hacia su interior. En la misma forma el ión sodio se mantiene afuera de la célula aún cuando su concentración extracelular es mucho mayor que la intracelular; eso no quiere decir que dicho catión no pueda atravesar la membrana por los poros, sino que el sodio es expulsado continuamente por la célula, que es así una bomba de sodio hacia su exterior ⁽⁷⁾.

Este transporte en contra de un gradiente requiere un gasto de energía, la intervención de sistemas enzimáticos respectivos; es así, en las células aisladas un enfriamiento o la acción de toxinas bacterianas es capaz de lesionarlas modificar la permeabilidad selectiva de la membrana, de manera que los iones penetran y salen libremente por gradientes de concentración y las células pierden potasio y ganan sodio ⁽⁷⁾.

La bomba de sodio se explica suponiendo la existencia de portadores como para la difusión facilitada y debe señalarse que se trata de una bomba de intercambio, de una

Resultados

bomba de sodio potasio, ya que la expulsión de sodio desde el interior de la célula es seguida de la entrada de un potasio. El sodio es transportado hacia fuera combinado con un transportados T_2 de la membrana celular que tiene afinidad por ese catión; dicho complejo formado, NaT_2 , una vez llegando a la superficie exterior de la membrana se disocia e inmediatamente T_2 se transforma en T_1 (sustancia portadora del ión potasio) que se combina con el potasio formando el complejo kT_1 , que penetra a la célula siguiendo su propio gradiente; después dicho complejo se disocia y el portador T_1 se transforma en T_2 . La energía que se requiere para estas transformaciones químicas es proporcionada en la membrana celular por el desdoblamiento del adenosintrifosfato o ATP en un adenosindifosfato, catalizado por la enzima adenosin trifosfatasa o ATP`asa. Esta enzima que requiere magnesio para su actividad recibe el nombre de ATP`asa dependiente o activada de sodio y potasio y está relacionada con la bomba acoplada o de intercambio sodio potasio, llamada solamente bomba de sodio ⁽⁷⁾.

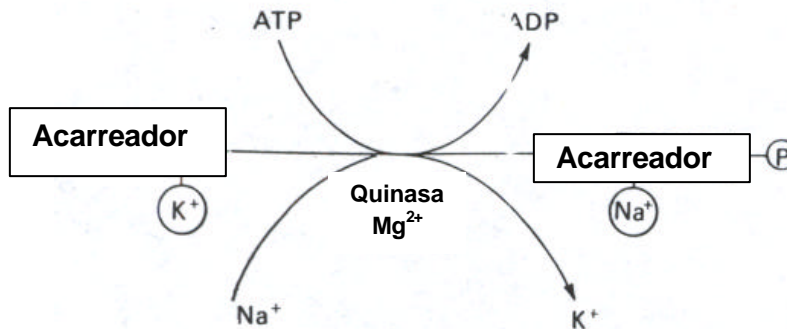


Figura 45.- Ruta de transporte activo por medio de la bomba sodio potasio primera parte ⁽²⁴⁾.

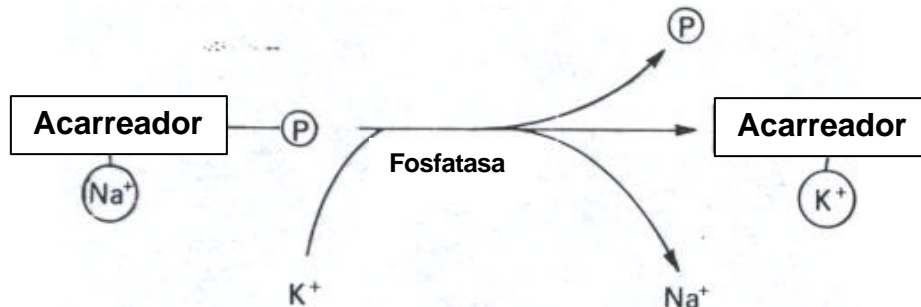


Figura 46.- Ruta de transporte activo por medio de la bomba sodio potasio segunda parte ⁽²⁵⁾.

Resultados

La Na-k-ATPasa, o bomba de sodio, es un paso a través de membrana, establecido por transportadores T_1 y T_2 (proteínas) y que mantiene internamente al k^+ y externamente al k^+ en concentraciones típicas de muchas células animales. Con el uso de energía de la hidrólisis de ATP, son transportados hacia fuera tres sodios al mismo tiempo que entran dos potasio. El gradiente electroquímico que genera la Na-k-ATPasa es crítico para mantener el balance osmótico de la célula, la potencial resistencia membranal de muchos tejidos y las propiedades de excitación de músculos y células nerviosas. Mediante estos sistemas de transporte secundarios se da la entrada de iones (H^+ , Ca^{2+} , Cl^- , PO_4^{3-} , SO_4^{2-}), sustancias (glucosa y aminoácidos) y neurotransmisores a través de la membrana plasmática ^(29, 30, 31, 32, 33). En el riñón la Na-k-ATPasa juega un papel primordial en el control de reabsorción de Na^+ y agua. De tal modo que la enzima es esencial para el mantenimiento de los fluidos corporales y la homeostasis electrolítica.

La ATP'asa de la bomba sodio potasio es caracterizada por un complejo de moléculas heterogéneo que es resultado de la expresión y asociación diferencial de múltiples isoformas con subunidades α y B. En la actualidad solo algunos han sido identificados en células mamarias 4 α -polipéptidos ($\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4$) y tres Bioformas (B_1, B_2, B_3). Las constantes estrictas dentro de la estructura de las isoenzimas durante su actividad y su especificidad-tejido y el desenvolvimiento de patrones de expresión, sugieren que los diferentes Nk-ATPasas están envueltos por distintas propiedades para responder a los requerimientos de la célula. Las características cinéticas de diferentes isoenzimas de k-Na-ATP'asa con actividad sobre cationes (Na^+ , K^+), el sustrato ATP, los inhibidores de Ca^{2+} pueden limitarse gracias a las propiedades de las diferentes isoformas coordinando la actividad de éstas en función a los requerimientos fisiológicos ⁽²⁸⁾.

Difusión facilitada: La membrana plasmática es una barrera esencial entre la célula y el medio extracelular. Proteínas de membranas facilitan la entrada de nutrientes y iones mediante la comunicación entre el exterior y el interior de la célula y además facilita el flujo de sustancias tóxicas. No es sorprendente que las proteínas de

Resultados

membrana estén formando el 20-30% de los genes presentes en el genoma de varios organismos, y los transportadores de membrana son una de las más largas familias de estas proteínas ^(34,35).

Algunas de las permeabilidades mencionadas se deben a las propiedades físicas de las moléculas y algunas sustancias consiguen atravesar las membranas por medio de una difusión facilitada. Sin embargo, ciertas sustancias, incluyendo algunas moléculas de alta polaridad que son insolubles en la membrana, pueden pasar rápidamente de afuera hacia el interior de la célula como para estar dada por una difusión facilitada. Estas sustancias pueden entrar en la célula debido a que pueden hacer uso de mecanismos específicos de transporte de membrana donde por la combinación temporal con macromoléculas acarreadoras que están dentro de la membrana puede ser facilitado su paso. La combinación entre la molécula acarreadora y la penetración de la sustancia es específica en ese sentido, el acarreador solo puede combinarse con una y solo una sustancia o con un límite de rango de sustancias dependiendo de sus estructuras químicas. La combinación es parecida a la que se da entre un sustrato y una enzima o un fármaco y un receptor e involucra la formación de un complejo intermedio. La cantidad de sustancia combinada con el acarreador depende de la concentración de esta membrana, y del número de acarreadores disponibles en los sitios de contacto por lo que están necesariamente limitado. Un ejemplo del mecanismo de paso a través de la membrana es ilustrado con la **figura 47**. El complejo de la sustancia transportada con el acarreador es considerado como soluble en la parte lipofílica de la membrana y es difundida libremente ⁽²⁴⁾.

El control de variedad y actividad de proteínas de la membrana plasmática es una parte crítica de cómo las células responden a la fluctuación de señales extracelulares y cambios de nutrientes disponibles. El tiempo de regulación es una faceta semejante de control., ésta es una apreciación creciente de la importancia de eventos postransportadores (activación o inhibición, baja-regulación, movimiento proteínico o traficación) ésta regulación de las proteínas de membrana plasmática está dada en la superficie de la célula ⁽³⁷⁾. Es verdad, que, enfermedades severas (depresión,

Resultados

hipertensión, mala absorción de nutrientes, intolerancia a la glucosa y cáncer) son consecuencias directas de la deficiente expresión y/o regulación de los receptores de membrana plasmática, transportadores o canales de ésta membrana plasmática ⁽³⁸⁻⁴³⁾.

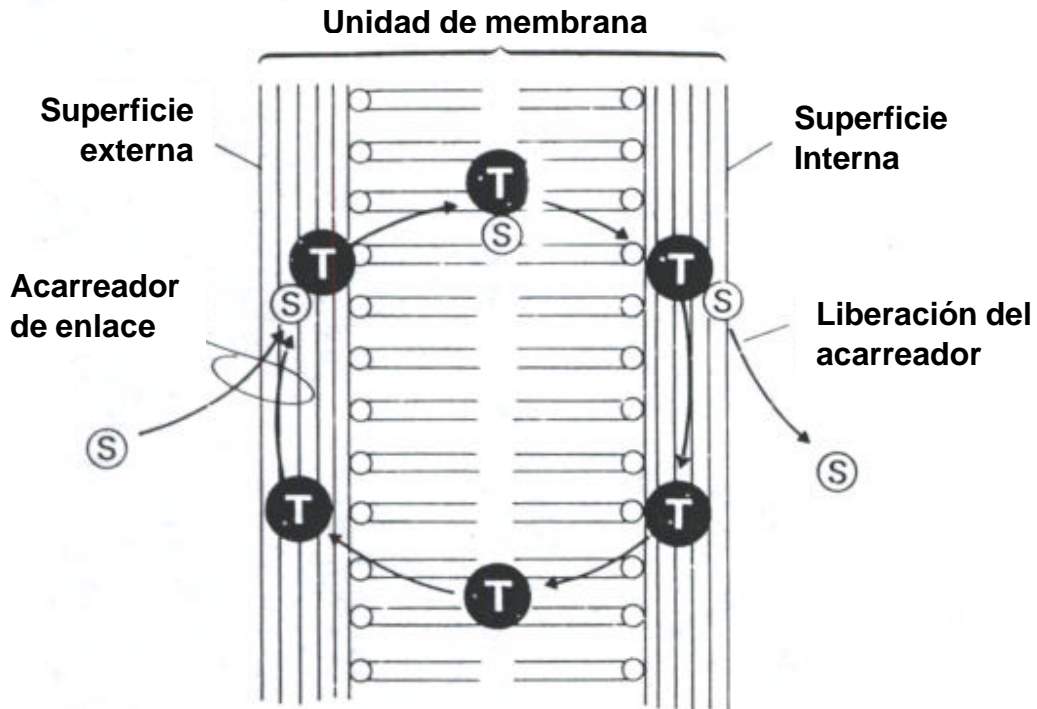


Figura 47.-Difusión facilitada por acarreadores. La sustancia transportada es representada por S y la molécula acarreadora por T.

Pinocitosis: Es el englobamiento de sustancias a través de la membrana celular para formar pequeñas vesículas en el interior de la célula, este proceso puede desempeñar algún papel en el transporte de macromoléculas como las proteínas. Se trata de un proceso de transporte activo, que requiere un gasto de energía para producirse. Cuando se crean pequeñas vacuolas (vacuolas líquidas de unos 150 nm de diámetro). La pinocitosis tiene lugar en zonas especializadas de la membrana plasmática denominadas depresiones revestidas, recubiertas en su cara citoplasmática por una proteína llamada **clatrina**. Esta clatrina se organiza formando como un cesto responsable de la invaginación de la membrana.

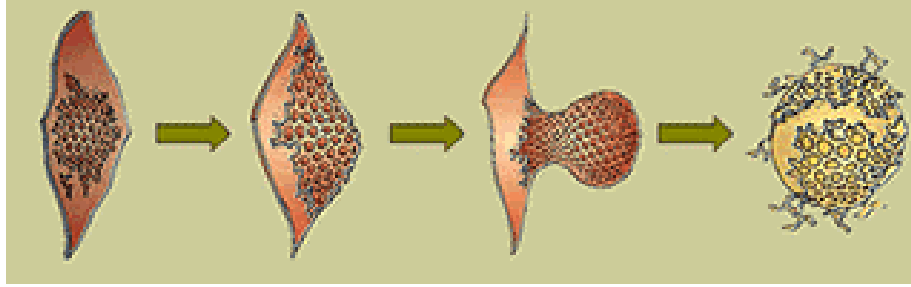


Figura 48.- Ejemplo del englobamiento de una sustancia para transporte por pinocitosis

4.5.2.2 INFLUENCIA DE LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN FARMACOCINÉTICA

Las vías de administración de los fármacos utilizadas para lograr sus efectos sistémicos pueden dividirse en dos grupos principales. Las enterales (que usa el tubo gastrointestinal) y la parenteral (cuando se utiliza el tubo gastrointestinal porque se inyecta el producto o se inhala en los pulmones) ⁽²⁶⁾.

VÍAS ENTERALES.

Las vías de administración enterales son aquellas en las cuales el fármaco es absorbido dentro del tracto gastrointestinal. Entre éstas se encuentran las vías sublingual, bucal, oral y rectal ⁽⁹⁾.

Administración sublingual: La absorción por la mucosa bucal es rápida y puede lograrse concentración más alta del fármaco en la sangre por esta vía que por la absorción en el sitio más distal del aparato digestivo. Ello puede depender de que disminuye el metabolismo de los fármacos resultante de paso por hígado y de que el fármaco no está sometido a posible destrucción por las secreciones gastrointestinales, ni por formación de complejos con alimentos. Sin embargo las sustancias de mal sabor o irritantes no deberán de se administrados por esta vía. La vía sublingual permite la

Resultados

absorción rápida de nitroglicerina y otros fármacos. Es procedimiento adecuado cuando el medicamento es apropiado por esta vía ⁽⁷⁾.

Administración bucal: En esta vía de administración el fármaco es absorbido entre la lengua y el paladar. Al igual que la administración sublingual, esta vía de administración presenta rápida absorción para ciertos fármacos y no es afectado por el efecto del primer paso o la metabolización del fármaco en el organismo. Los fármacos que se encuentran por esta vía están dados en dosis relativamente bajas y demuestran tener buena solubilidad en agua y las membranas lipídicas. Sin embargo, tampoco se deben administrar por esta vía fármacos con mal sabor ni que sean irritantes ⁽⁹⁾.

Administración oral: Esta descripción se refiere a la absorción de los medicamentos después de la administración bucal ⁽⁶⁾ Los fármacos son administrados por vía oral bajo formas muy diversas, soluciones, suspensiones, cápsulas y tabletas con distinta cubierta ⁽⁴⁵⁾. Para ser absorbida una sustancia debe encontrarse en solución, en forma molecular. Cuando un fármaco no se administra en forma de solución, su velocidad de absorción será más lenta debido al tiempo necesario para desintegrarse, liberarse y disolverse en el líquido gastrointestinal ⁽¹⁷⁾.

Las moléculas pequeñas, neutras e hidrosolubles - por ejemplo, el alcohol y el agua misma- son absorbidos en el estómago, aunque la cantidad absorbida está limitada por el rápido tiempo de vaciamiento. La absorción de otros medicamentos varía con la actividad secretaria del estómago. La aspirina el medicamento más común, que es un ácido débil, existe casi enteramente en su forma no ionizada al pH del estomago penetrante y esa forma liposoluble es bien absorbida en el estómago (**figura 49**). Cuando se da aspirina con una base o con alimentos aumenta la fracción representante como sal o forma hidrosoluble y retarda su absorción hasta la velocidad que se observa en el intestino delgado (sin embargo esto puede ser aconsejable porque se reduce la irritación gástrica) ⁽⁶⁾.

Resultados

El pH intracelular y la luz del órgano, influye sobre el movimiento en ambas direcciones. Así las bases débiles administradas por inyección, pueden aparecer en el contenido gástrico ⁽¹⁶⁾.

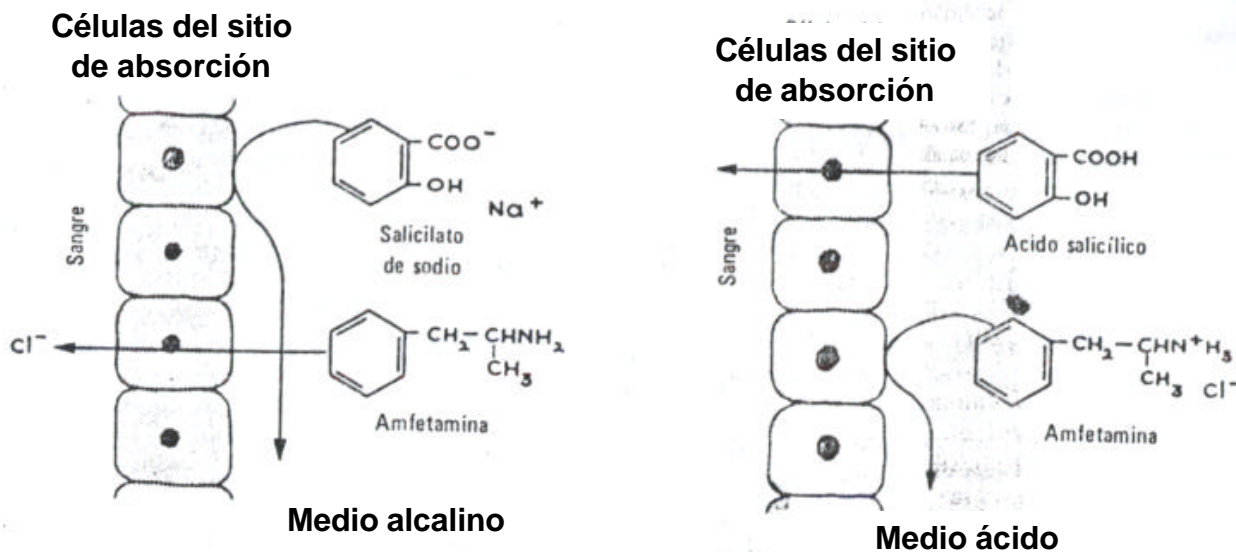


Figura 49.-La influencia del pH del medio sobre la difusión de sustancias a través de una barrera celular, ilustrada por diagrama del tracto gastrointestinal. La absorción de ácido salicílico, un metabolito de la aspirina, es aumentada si el líquido del túbulo intestinal si es alcalino porque entonces existe la forma de sal ionizada, menos liposoluble. La absorción de la anfetamina, una base débil, es aumentada en el estomago porque se encuentra como sal, más que como la base libre liposoluble ⁽⁶⁾.

Para que una sustancia se absorba en el intestino debe ser principalmente liposoluble y además solubilizarse previamente en el líquido intestinal acuoso y no estar precipitado en éste ⁽⁷⁾.

Los fármacos liposolubles atraviesan la mucosa intestinal por difusión simple; se incluyen en esta categoría hormonas, esteroides y los ácidos y bases débiles cuya filtración no ionizada sea liposoluble como el caso de los alcaloides, bases orgánicas que se absorben excelentemente en su fracción no ionizada, que es considerable. En cambio las sales de los alcaloides no se absorben tan bien en el intestino debido a que se encuentran más ionizadas que las bases por ser ácidos fuertes y bases débiles ⁽⁷⁾.

Resultados

Los fármacos hidrosolubles o polares de moléculas pequeñas (agua, alcohol) pasan por los poros de las membranas por difusión simple. Para sustancias con peso molecular mayor de 100, lo realizan por el mecanismo de transporte activo o difusión facilitada que los transforma en liposolubles, merced a los portadores; es el caso de los azúcares ⁽⁷⁾.

La absorción de los electrolitos inorgánicos constituye un caso especial; el catión sodio se absorbe perfectamente en el intestino, lo que se debe principalmente a un mecanismo de transporte activo similar al de la reabsorción del mismo en los tubos renales; el sodio penetra pasivamente (por gradiente) a través de la membrana celular luminal (luz intestinal) por los poros, y es expulsado por la bomba de sodio activamente a través de la membrana celular intersticial, en contra de gradiente, produciéndose así la absorción; en cuanto al anión cloruro, pasa pasivamente por los poros de la membrana, siguiendo especialmente al sodio por atracción electrostática. Otros iones como el magnesio y el sulfato se absorben muy lentamente por el intestino pues no poseen un transporte activo como los anteriores ⁽⁷⁾.

La velocidad de absorción de los fármacos en el intestino delgado, cuando se administran por vía bucal, depende de la evacuación gástrica que puede ser de un minuto (estómago en ayunas) a cuatro horas (estómago lleno). También está influida por el peristaltismo intestinal que acelera de disolución de los fármacos. La velocidad de absorción intestinal misma para una determinada sustancia depende, de acuerdo con la ley de Fick, de la concentración del fármaco en el intestino, que depende a su vez de la cantidad de fármaco que es ingerida y también de la rapidez en que las sustancias se disuelven en el líquido intestinal, medio acuoso pH 4.8 a 8.2, del área de la superficie absorbente que, como se ha dicho, es enorme que hace que la absorción pueda realizarse en caso de los electrolitos orgánicos aunque exista apenas 0.01% de la droga, en forma no ionizada, y de la permeabilidad de la membrana en relación especialmente con el coeficiente de partición del fármaco, o sea, liposolubilidad ⁽⁷⁾. (ver **figura 50**)

Resultados

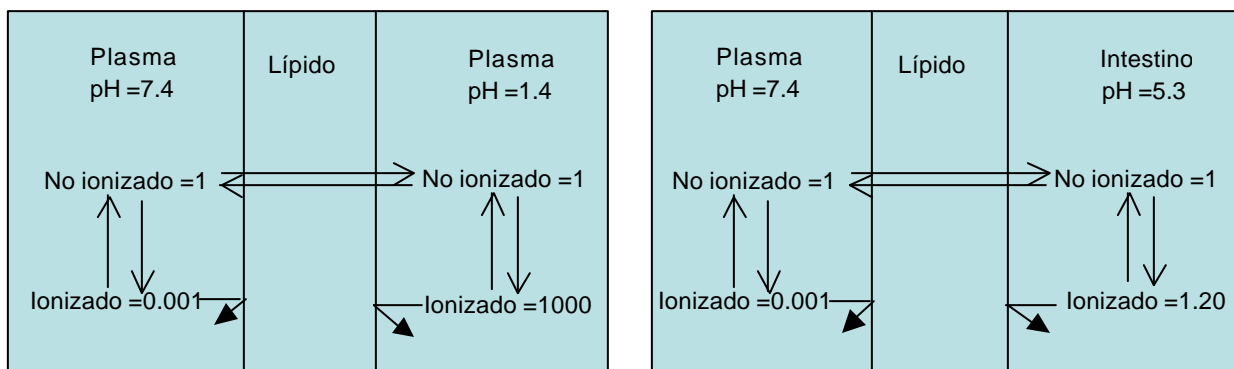


Figura 50.-Distribución de una base débil –aminopirina $pK_a = 5.0$ - entre los líquidos del tracto gastrointestinal y el plasma sanguíneo, separados solo por una membrana lipídica permeable solo a la forma no ionizada del fármaco. A nivel de estómago, jugo gástrico (a la izquierda) y en el intestino, jugo intestinal (a la derecha).

Por otra parte las secreciones digestivas pueden destruir las sustancias ingeridas e impedir su absorción: es así que ni la insulina, ni la vasopresina, ni la oxitocina, que son polipéptidos son activos cuando se administra por la boca, pues son digeridos en el tracto digestivo.

Una vez atravesada la barrera del epitelio intestinal, las sustancias pasan a los capilares sanguíneos principalmente, -las grasas b hacen principalmente al linfático central- y de allí a través de la vena porta van al hígado que puede, modificar la composición de las drogas ⁽⁷⁾. Como ya se ha explicado, se aplica el nombre de fenómeno del primer paso, cuando se produce una extensa inactivación de un fármaco absorbido en el tubo digestivo. Al atravesar el hígado. Se explica la necesidad de administrar dosis mayores por vía bucal que por vía parenteral.

Absorción rectal: Dada la similar constitución de la mucosa del colón con la del intestino delgado la absorción en aquella sigue las mismas leyes; es así que pasan generalmente las sustancias liposolubles algunas hidrosolubles. Por otra parte se sabe que el intestino grueso puede absorber fácilmente 1 ó 2 litros de agua y 75 g. de glucosa por día, pero no se absorben proteínas, ni grasas, que requieren un proceso

digestivo previo para poder realizarlo. La velocidad de absorción colónica es inferior a la del intestino delgado, pues existe menor superficie absorbente, pero comienza de inmediato cuando se introduce el fármaco en el recto. La absorción colónica se realiza por vía sanguínea y en el recto, principalmente por las venas hemorroidales inferior y media a la vena cava, pasando directamente a circulación general y de ésta manera evitan parcialmente el pasaje por hígado ⁽¹⁰⁾.

La administración rectal de fármacos en supositorio, pueden causar por este medio un efecto local o uno sistémico. Los supositorios son usualmente utilizados cuando el paciente tiene que recibir un tratamiento por meses o cuando el tratamiento provoca náusea y vómito ⁽⁹⁾.

VÍAS PARENTERALES.

Vía intravenosa: Ésta vía es la elección en situaciones agudas. Sus ventajas son la rapidez de acción y la precisión de las concentraciones plasmáticas que se alcanzan, al no depender de la velocidad de absorción, ni de los factores que pueden alterarlos. También permite reducir los efectos irritantes y administrar grandes volúmenes. Sus inconvenientes son la dependencia de personal especializado, la posibilidad de reacciones graves (especialmente cuando la administración es rápida y se alcanzan grandes concentraciones) y el peligro de embolias e infecciones. La vía intra-arterial se utiliza para realizar arteriografías y alcanzar altas concentraciones locales (por ejemplo de un fibrinolítico, como la estreptoquinasa) ⁽⁸⁾.

Vía intramuscular: Esta vía es muy usada, su absorción es más rápida y regular que la subcutánea (menos dolorosa). Las sustancias que se absorben son las mismas que la vía subcutánea. Las soluciones acuosas se diseminan rápidamente en el perimisio, mientras que los aceites forman primero un glóbulo que se extiende lentamente a lo largo de hojas conectivas, ofreciendo una superficie pequeña de absorción. Sustancias insolubles como la penicilina combinada con procaína, suspendida en agua o aceite o inyectada por vía intramuscular, forma un depósito que se solubiliza, absorbe y actúa

Resultados

lentamente, siendo su excreción también lenta. En cambio, las sales solubles, como penicilina sódica, inyectadas en solución acuosa se absorben y excretan rápidamente. Las sustancias solubles en aceite cuando se inyectan disueltas en éste, como tienen que pasar a líquido acuoso intersticial para absorberse, cuanto menos hidrosolubles sean, más lentamente se separan del aceite, más lenta será la absorción y la acción prolongada ⁽⁷⁾.

Vía intradérmica: El flujo sanguíneo es menor que en la vía intramuscular, por lo que, la absorción es más lenta. Disminuye cuando hay hipotensión, vaso constricción por frío, administración simultánea de vaso constrictores y aumenta cuando hay vaso dilatación producida por calor o cuando se administra junto con hialuronidosa. Puede estar muy reducida cuando hay hipotensión, como sucede con la morfina subcutánea en el edema agudo del pulmón. Existen preparados de absorción lenta, como las bombas osmóticas comentadas para la vía oral, que pueden implantarse bajo la piel y proporcionar niveles mantenidos durante tiempos muy prolongados (por ejemplo de anticonceptivos). También se pueden utilizar bombas de infusión (por ejemplo insulina o morfina), cuya velocidad se puede adaptar a las necesidades del paciente ⁽⁸⁾.

Absorción pulmonar: Los fármacos volátiles y gaseosos, inhalados se absorben por el endotelio pulmonar o las mucosas de las vías respiratorias. La llegada a la circulación es rápida por estas vías, por la extensión del área de superficie. Además las soluciones de los fármacos pulverizados producen pecunias gotitas suspendidas en el aire, aspiradas en el aire inhalado. Este método tiene la ventaja de que la absorción es instantánea y si hay un padecimiento pulmonar se puede aplicar el fármaco en el sitio de la lesión. Las principales desventajas son: la incapacidad de controlar la dosis, lo incómodo del procedimiento y el hecho de que muchos medicamentos gaseosos y volátiles irritan el endotelio pulmonar ⁽¹⁰⁾.

Absorción tópica: (mucosas). A menudo se emplean fármacos en las mucosas de conjuntiva nasofaríngeo, bucofaríngeo, colon, uretra y vejiga, principalmente para aprovechar su efecto local. De cuando en cuando como ocurre en la aplicación de la

Resultados

hormona antidiurética en la mucosa nasal, la meta es la absorción general. La absorción por las mucosas ocurre fácilmente. En la actualidad, los anestésicos locales aplicados para acción local a general, absorben con mucha rapidez de modo que producen un efecto tóxico general ⁽¹⁰⁾.

Vía dérmica: Ésta se utiliza en forma de cremas y pomadas para el tratamiento local de afecciones en la piel. Los fármacos liposolubles difunden bien, pero si el fármaco es hidrosoluble y la afección está en capas profundas de la piel, llegará mejor por otras vías. También se emplea en forma de parches para la administración sistémica mantenida de fármacos de forma aguda (por ejemplo escopolamina) o crónica (por ejemplo fentanilo, nitratos, estrógenos y nicotina), La administración cutánea evita el primer paso hepático y las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas, permite terminar rápidamente la absorción del fármaco, reduce la variabilidad interindividual en la absorción, prolonga la duración de la acción y mejora el cumplimiento terapéutico. La absorción subcutánea es menor cuando la piel es gruesa o está expuesta a la intemperie. Por la piel se absorben también diversos tóxicos como solventes orgánicos o preparados órgano fosforados ⁽¹⁶⁾.

4.5.3 DISTRIBUCIÓN

Después de que el fármaco experimenta absorción o llega por inyección a la sangre, puede distribuirse en los líquidos intersticial, celular y trancelular ⁽¹⁰⁾. Una vez que el fármaco llega a plasma debe atravesar diversas barreras para alcanzar su sitio de acción ⁽⁴⁶⁾. La primera de estas barreras es la pared capilar, que posee las características usuales de las membranas biológicas y es atravesada rápidamente por difusión o filtración por la mayoría de los fármacos. Las sustancias liposolubles difunden a través del endotelio mientras que las insolubles en lípidos pasan por los poros que representan una fracción relativamente más grande del área total superficial. La transferencia capilar de las sustancias soluble en lípidos es inversamente proporcional al tamaño de la molécula. Las moléculas grandes como el dextrano son transferidas muy lentamente de modo que pueden ser empleada como sustitutos del plasma para retener líquido dentro del compartimiento vascular ⁽¹⁷⁾.

Índice, extensión y cuadro de la distribución inicial son regidos por caracteres fisicoquímicos del medicamento, por el gasto cardiaco y el riego sanguíneo regional. Los medicamentos liposolubles que atraviesan fácilmente las membranas se distribuyen en todos los compartimentos líquidos; llegan muy rápidamente a corazón, cerebro hígado riñones y otros tejidos de perfusión alta, menos rápidamente a los músculos, y más lentamente a la grasa ⁽¹⁰⁾.

Los fármacos que no atraviesan fácilmente las membranas tienen distribución restringida, y en consecuencia, también están restringidos los sitios potenciales de acción. Los fármacos pueden acumularse en tejidos en concentración en que el plasma como consecuencia de gradientes de pH, conjugación, transporte activo o disolución en grasas. Los medicamentos que se acumulen en tejidos pueden actuar como deposito que alarga el efecto farmacológico ⁽¹⁰⁾.

Resultados

La distribución de los fármacos permite su acceso a los órganos en los que debe actuar y a los órganos que lo van a eliminar, y condiciona las concentraciones que alcanza en cada tejido. Tiene especial importancia en la elección del fármaco más adecuado para tratar enfermedades localizadas en áreas especiales, como el SNC, y en la valoración del riesgo del fármaco durante el embarazo y la lactancia. También es importante para entender el retraso en el comienzo del efecto en algunos fármacos como la digoxina o la terminación del efecto de otros como el diazepam y el tiopenal⁽⁸⁾.

Por lo que, para entender el termino de distribución tenemos que tomar en cuenta que después de que un fármaco es absorbido dentro del sistema sanguíneo es distribuido de forma semejante entre algunos compartimentos corporales como el plasma y el tejido adiposo. El lugar en el que el fármaco es distribuido depende de del grado de ionización del fármaco al pH fisiológico dentro y del coeficiente de partición. Los fármacos más hidrosolubles son distribuidos dentro del plasma y puede unirse a proteínas plasmáticas⁽²⁷⁾.

Las proteínas plasmáticas a las que el fármaco puede unirse son específicas para cada fármaco; este puede unirse a la albúmina o a otras proteínas plasmáticas más especializadas (por ejemplo a proteínas específicas tiroideas o proteínas específicas IGE) o a otros tipos de proteínas plasmáticas. Los fármacos más lipofílicos se distribuyen dentro del SNC y dentro del tejido adiposo. Los fármacos que tienen naturaleza más hidrofílica pueden distribuirse a las proteínas en los tejidos⁽²⁷⁾.

La distribución es el proceso más rápido de los procesos farmacocinéticos y típicamente sigue un proceso cinético de primer orden (ver **anexo C**). Por lo que se puede **definir** al proceso de **distribución** como la transferencia del fármaco absorbido y que se encuentra en torrente sanguíneo desde la circulación de fluidos del organismo a varios órganos y tejidos. Durante la distribución el proceso es reversible, pero no, cuando el fármaco es atrapado dentro del cuerpo. Algunas ocasiones, la distribución en los tejidos puede ser lenta, y se consiguen pequeñas acumulaciones después de tomar muchas dosis.

4.5.3.1 DISTRIBUCIÓN EN LOS TEJIDOS

DISTRIBUCIÓN REGIONAL

El fármaco disuelto en la sangre pasa de los capilares a los tejidos a favor del gradiente de concentración. Este paso depende de las características del fármaco (tamaño de la molécula, líposolubilidad y grado de ionización), de su unión a las proteínas plasmáticas, del flujo sanguíneo del órgano, de la luz capilar, del grado de turgencia y de las características del endotelio capilar⁽²³⁾.

Un fármaco muy liposoluble accederá más fácilmente a los órganos muy irrigados, como el cerebro, el corazón, el hígado o los riñones, más despacio al músculo y con mayor lentitud a la grasa y otros tejidos poco irrigados, como las válvulas cardíacas. Incluso puede haber diferencias dentro de un órgano, por ejemplo entre corteza y médula renales, o entre el hueso cortical y el esponjoso. Un fármaco menos soluble legará bien a los tejidos que son ricos en hendiduras intercelulares, como es el caso de las sinusoides hepáticas cuyas abundantes fenestraciones y hendiduras intracelulares permiten el paso de sustancias con elevado peso molecular, pero tendrá dificultad para acceder a los tejidos que carecen de ellas, como el SNC. La inflamación produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar, lo que puede aumentar la concentración alcanzada de algunos tejidos. Cuando la concentración plasmática disminuye, el fármaco pasa de nuevo de los tejidos a los capilares a favor del gradiente de concentración⁽²³⁾.

Dentro de un órgano el fármaco puede estar disuelto en el líquido intersticial y en el agua intracelular (cuando accede al interior de la célula) o fijado a diversos componentes como proteínas o lípidos. La forma del fármaco que accede al líquido intersticial del tejido celular subcutáneo, a las cavidades peritoneal, pleural y articular, a los alvéolos y bronquios es la forma libre, por lo que depende de la unión a proteínas. El acceso al interior de las células y a las estructuras intercelulares se

Resultados

realiza por difusión pasiva, y depende de la liposolubilidad y el grado de ionización que puede variar en circunstancias patológicas (por ejemplo la acidosis) ⁽²³⁾.

La mayoría de los fármacos tienen la capacidad de fijarse a determinados tejidos, en los que alcanza concentraciones más altas que en el resto del organismo, incluso aunque estén poco irrigados, como sucede con la acumulación de los fármacos liposolubles en la grasa, las tetraciclinas en el hueso o la griseofulvina en la piel. La filtración intensa a ciertos tejidos puede reducir la concentración del fármaco en su lugar de acción: por ejemplo, la acción anestésica del tiopental termina cuando el fármaco deja el SNC para pasar al músculo y la grasa ⁽²³⁾

DISTRIBUCIÓN A ÁREAS ESPECIALES

El acceso a áreas especiales como el SNC y el ojo, el paso a circulación fetal y el acceso a secreciones exocrinas como lágrimas, saliva, leche o líquido potásico, presentan características peculiares, ya que la filtración a través de hendiduras intercelulares en estas áreas está muy limitada. Por ello el transporte de fármacos en estas áreas ha de realizarse por difusión pasiva, por transporte activo o por pinocitosis. Además, en algunas de estas áreas hay diferencias de pH que pueden generar un efecto de atropamiento ya comentado. El concepto de barrera Hematoencefálica y placentaria deriva no solo de la dificultad del paso de los fármacos por falta de hendiduras intercelulares, sino también de la presencia de procesos de transporte que impiden el acceso de los fármacos ⁽⁹⁾.

a) *Barrera Hematoencefálica*: La distribución de fármacos en el sistema nervioso central es peculiar principalmente por cuanto el ingreso de medicamentos en el espacio extracelular cerebral y líquido cefalorraquídeo están restringidos. Los fármacos ionizados, insolubles en lípidos, o ambas cosas, prácticamente no llegan al cerebro. El ingreso de formas ionizadas de ácidos y bases débiles están restringidos, pero estas sustancias entran proporcionalmente por su liposolubilidad. Considerando

Resultados

el caudal sanguíneo cerebral alto los fármacos liposolubles llegan a esta víscera con bastante facilidad ⁽¹⁰⁾.

A diferencia de otras células endoteliales capilares, las del cerebro no solo limitan el paso de los fármacos conjugados a proteínas plasmáticas, sino también limitan la difusión de los medicamentos en general, y particularmente de las sustancias lípoinesolubles. Las prolongaciones de las células de neuronas (astrocitos) están en íntima cercanía con el endotelio capilar que forma otra barrera celular entre la sangre y el espacio extracelular ⁽¹⁰⁾.

La entrada de fármacos al cerebro por el líquido cefalorraquídeo esta limitada de manera análoga por las células del plexo coroideo. Además, los iones orgánicos son expulsados del líquido cefalorraquídeo coroideo por fenómenos de transporte semejantes a los que ocurren en los tubos renales. Las sustancias liposolubles salen del encéfalo por difusión a través de los capilares por el límite de la sangre en el plexo coroideo. Los medicamentos y los metabolitos endógenos, sean cuales sean solubilidad en lípidos y dimensiones moleculares, también con la mayor parte del flujo cefalorraquídeo por las vellosidades aracnoideas ⁽¹⁰⁾.

b) Barrera placentaria: Los fármacos atraviesan en general esta barrera lipídica por difusión pasiva, mientras que sustancias nutritivas, como la glucosa requieren de un proceso de difusión facilitada. Es así que la placenta es fácilmente permeable a la fracción libre –no combinada con las proteínas plasmáticas-, correspondiente a la fracción no ionizada de los fármacos electrolitos, y a los no electrolitos liposolubles como el éter, halotano y demás anestésicos generales volátiles, hormonas esteroides, alcohol, salicilatos, sulfonamidas, barbitúricos, antibióticos, atropina, morfina, quinina y demás alcaloides, de manera que la concentración en la sangre fetal y materna es prácticamente la misma, pudiendo producir acciones farmacológicas en el feto ⁽⁷⁾.

También los anticuerpos o inmunoglobulinas, que son proteínas –gammaglobulinas- pueden atravesar la placenta y conferir al recién nacido una inmunidad transitoria, por

ejemplo a la difteria y al tétanos; se cree que dicho pasaje se realiza por el proceso de pinocitosis ⁽⁶⁾.

4.5.3.2 CINÉTICA DE LA DISTRIBUCIÓN

La concentración de un fármaco que se encuentra dentro de la circulación sanguínea en el organismo (en plasma) puede determinarse por métodos químicos – espectrofotométrico-, cromatografía en fase gaseosa, cromatografía en líquido de alta presión, espectrometría de masa- y también por métodos radioinmunológicos, adquiere una importancia capital en el efecto farmacológico, pues dicho efecto depende de que la sustancia alcance las células que responden a ella, a una determinada concentración plasmática ⁽⁷⁾.

La determinación de la concentración plasmática de un fármaco es útil: 1) cuando la diferencia entre las dosis con efectos terapéuticos y efectos tóxicos sea pequeña; 2) cuando la respuesta clínica no es rápida ni fácilmente determinada, no se da el efecto terapéutico con las dosis convencionales, produciéndose fenómenos tóxicos; 3) cuando existan trastornos patológicos en la eliminación del fármaco; 4) para determinar el cumplimiento (compliance), diagnosticar y tratar una sobre dosificación; 5) en caso de drogas nuevas, para determinar el efecto de dosificación⁽⁷⁾.

El concepto de **volumen de distribución** fue introducido por Domínguez para establecer un parámetro farmacocinético que relacione la cantidad de fármaco en el cuerpo con la concentración plasmática. Se define habitualmente como el volumen del líquido del cuerpo en el cual el fármaco aparentemente se disuelve ⁽⁴⁷⁾.

Se puede lograr una estimación cuantitativa de la localización de un fármaco en los tejidos, por empleo de su volumen de distribución (Vd) que es el volumen en el cual se tendría que disolverse para así alcanzar la concentración plasmática que se tendría, de no haber eliminación. Por lo tanto, es una cifra hipotética, y está calculada en base en la dosis total administrada (Q) y la concentración plasmática inicial extrapolada.

Resultados

$$Vd_{(ml/kg)} = \frac{Q \text{ (mg/Kg)}}{Co \text{ (mg/l)}} \quad \text{Ecuación 9}$$

La concentración plasmática inicial extrapolada se calcula experimentalmente al expresar en una gráfica la concentración en el plasma, contra el tiempo. Cuando el nivel plasmático del fármaco disminuye, se puede explorar fácilmente (Co) con empleo de una ecuación cinética de primer grado ($\log(C)$ contra el tiempo, es una línea recta) (**Fig. 51**). Es obvio, con base a la ecuación señalada, que mientras menor sea la concentración en el plasma, mayor será el volumen de distribución⁽²⁶⁾.

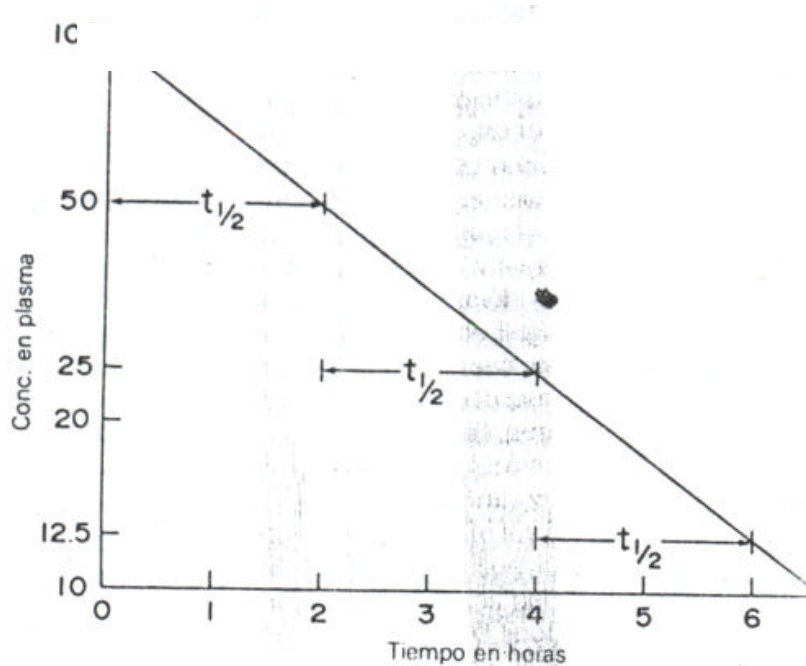


Figura 51.- *Decremento o declinación de primer orden.* Representación grafica del decremento de primer orden. Obsérvese que la ordenada está en unidades logarítmicas. En la gráfica, es constante el tiempo necesario para que la concentración plasmática del producto disminuya a la mitad

Respecto a esos fármacos con los cuales el equilibrio se alcanza en forma muy rápida, solo puede definirse un volumen de distribución, pero si la distribución depende del tiempo, como cuando se realiza con órganos y tejidos de difícil acceso para el fármaco, el volumen de distribución es función del tiempo que tarda de lograrse el

Resultados

equilibrio. Por lo general, en estos casos es posible definir dos volúmenes de distribución: uno cuando el fármaco alcanza el equilibrio con los tejidos altamente irrigados y otro para el equilibrio total⁽⁴⁷⁾.

La relación antes señalada, que da el volumen de distribución no puede ser aplicada en la práctica a la mayoría de los fármacos, ya que en el organismo, considerado como un compartimiento abierto, el fármaco apenas regresa al torrente circulatorio y a los tejidos de distribución comienza a eliminarse. En consecuencia la concentración plasmática va cambiando con el tiempo. Solo aquellas sustancias que son eliminadas del plasma con mucha lentitud pueden ser tratadas de esta manera, como sucede con el Azul de Evans. Este colorante no distribuye a otros tejidos u órganos y queda confinado únicamente en el volumen plasmático, de modo que, si se conoce la cantidad del fármaco inyectado por vía intravenosa y la concentración plasmática, al cabo de un tiempo potencial para permitir su distribución homogénea en el torrente circulatorio, puede determinarse el volumen de distribución de esta sustancia, el cual, en este caso, es igual al volumen plasmático. Y si además se conoce el valor del hematocrito, puede calcularse el volumen sanguíneo⁽⁴⁷⁾.

En la práctica, el **volumen de distribución aparente** de un fármaco que se distribuye suele calcularse administrando una inyección intravenosa de este, luego se determina la concentración plasmática a diferentes tiempos después de la inyección y la serie de concentraciones se representa gráficamente en función del tiempo en papel semilogarítmico o bien se elabora un plano de coordenadas cartesianas que exprese la concentración plasmática en logaritmo (**figura 51**). La extrapolación de la recta obtenida hasta tiempo inicial nos proporciona la concentración (Co). Finalmente, basta dividir la dosis administrada por el valor de la extrapolación:

$$Vd = \frac{\text{Dosis}}{(Co)} \quad \text{Ecuación 10}$$

El volumen de distribución no tiene ningún significado fisiológico directo y no se refiere al volumen real de ningún compartimiento. Depende de muchos factores, entre otros,

del flujo sanguíneo en los diferentes tejidos, del coeficiente de partición lípido/agua del fármaco, de la afinidad de este con las proteínas plasmáticas, etc. Es por esto que el volumen de distribución aparente es una constante típica del fármaco y su accesibilidad a los compartimentos depende de las propiedades fisicoquímicas de estos. Si el fármaco queda confinado a cierto sector del cuerpo, el volumen de distribución es igual al volumen de este espacio, como sucede con el Azul de Evans antes mencionado. En cambio, la antipirina se distribuye en toda el agua del organismo, por lo que, el volumen de distribución indicará la cantidad de líquido corporal, propiedad que se aprovecha para determinar la retención de agua en el cuerpo o el estado de deshidratación de un individuo. Si el fármaco se une a los tejidos o se localiza en los compartimentos profundos (huesos, lípidos), el volumen de distribución adquiere un valor elevado que sobrepasa el volumen real del organismo. Esto sucede especialmente con anestésicos y cardiotónicos. Por ejemplo, el volumen de distribución aparente de la digoxina es de alrededor de 600 litros⁽⁴⁷⁾.

4.5.3.3 CURVA DE NIVELES PLASMÁTICOS

La curva nivel plasmático es generada mediante la medición de la concentración del fármaco en el plasma, que se hacen tomando muestras en diferentes intervalos de tiempo después de realizada la administración. La concentración del fármaco en las muestras de plasma es asentada cada vez que se obtiene, en un gráfico coordinado, correspondiendo el tiempo en que fue obtenido con la concentración plasmática. Como el fármaco alcanza la circulación general (sistémica), la concentración del fármaco en el plasma tiende a alcanzar un punto máximo. Generalmente la absorción del fármaco es más rápida que la eliminación⁽²²⁾.

Esta variación temporal se debe a la intervención de los diversos procesos farmacocinéticos, que actúan con intensidad diferente. Así al principio predomina la velocidad absorción sobre la distribución y la eliminación y por ello la curva de niveles plasmáticos asciende; cuando la intensidad de la eliminación supera la absorción la curva desciende.⁽⁸⁾

Resultados

En ésta curva de niveles plasmáticos se aprecian varios parámetros importantes que conviene definir:

- a) **Concentración Mínima Terapéutica:** Aquella a partir de la cual se inicia el efecto farmacológico.⁽⁸⁾

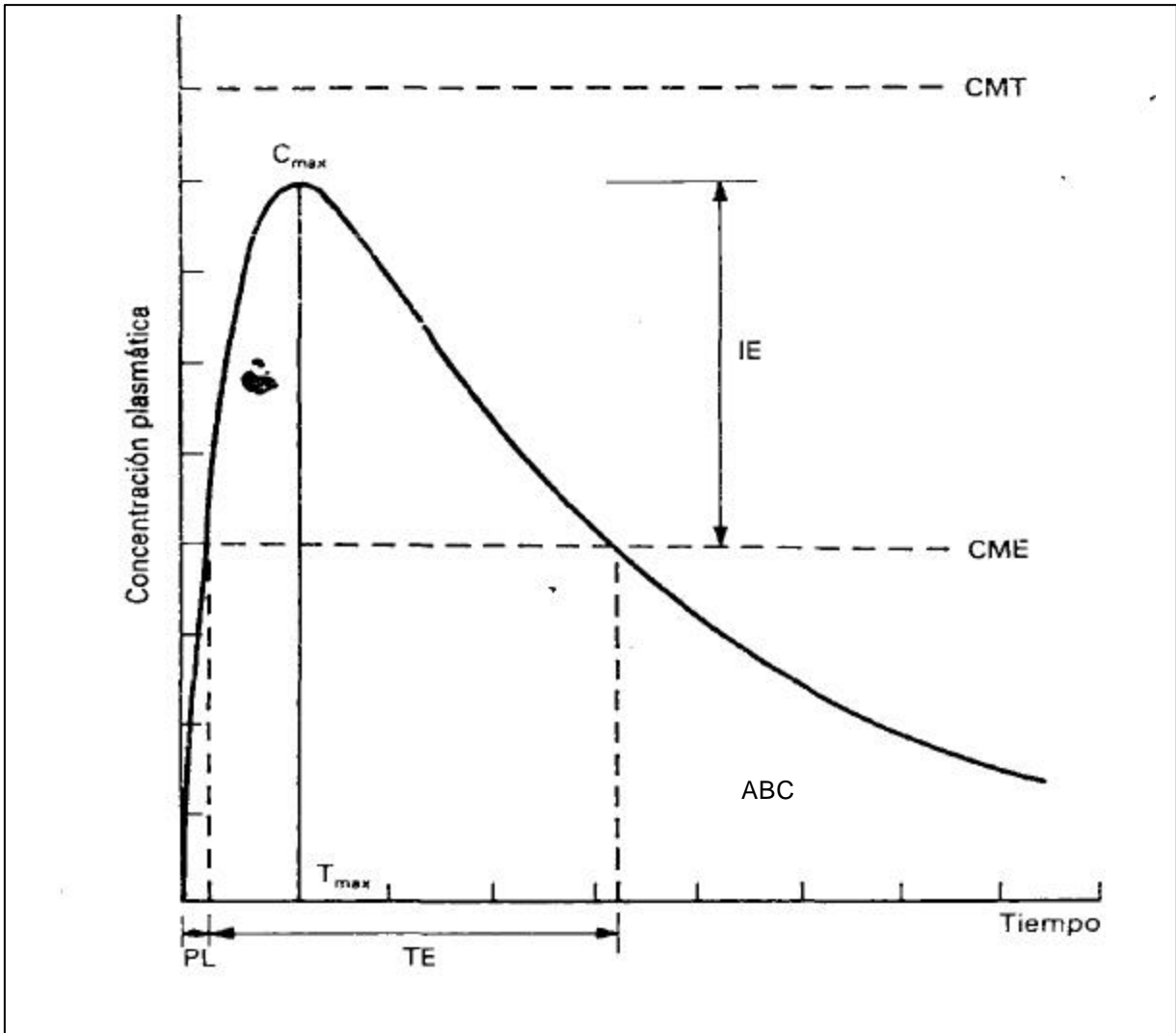


Figura 52.-Curva de Niveles plasmáticos: evolución que sigue la concentración del fármaco después de administrar una dosis por vía extravascular. C_{max} : concentración máxima; T_{max} : tiempo en que se alcanza la C_{max} ; ABC: Área bajo la curva; CME: Concentración mínima eficaz; CMT: Concentración mínima tóxica; PL: período de latencia; TE: duración del efecto; IE: intensidad del efecto.

- b) Concentración Mínima Tóxica:** Aquella a partir de la cual se inicia un efecto tóxico. La diferencia entre b y a, definirá el margen de seguridad del fármaco, de forma que mientras mayor sea ésta relación, mayor será la seguridad que le ofrece la administración del fármaco.⁽⁸⁾

- c) Período de latencia:** Tiempo que transcurre desde el momento de administración hasta que se inicia el proceso farmacológico.⁽⁸⁾

- d) Intensidad del efecto:** Suele guardar relación por la concentración alcanzada por el fármaco en el plasma.⁽⁸⁾

- e) Duración de la acción:** Tiempo transcurrido entre el momento que se alcanza la concentración mínima terapéutica y el momento en que se desciende por debajo de esta. Hay fármacos como los que se acumulan en los tejidos y aquellos que tienen una acción diferida o irreversible en los que el efecto se prolonga más allá de sus niveles plasmáticos.⁽⁸⁾

Acumulación de fármacos

Si un fármaco se elimina lentamente y se administra con suficiente frecuencia de modo que la ingesta sea superior que la eliminación, la cantidad de fármaco en el cuerpo se incrementa hasta que se establece un nuevo equilibrio entre la ingesta y la excreción. En otras palabras, el fármaco se acumula en el cuerpo⁽⁹²⁾.

Los fármacos que se metabolizan lentamente o se fijan firmemente a las proteínas plasmáticas tienen grandes probabilidades de acumularse a consecuencia de la lenta eliminación. Como ejemplo, puede citarse la diferencia entre dos esteroides cardioactivos, la digitoxina y la ouabaína. La digitoxina se fija fuertemente a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, se elimina de forma lenta, mientras que la ouabaína prácticamente se mantiene libre por lo que es eliminada con rapidez del

Resultados

cuerpo. La digitoxina, por lo tanto, se acumula fácilmente y, si no se administra con precaución, puede provocar toxicidad grave. Sin embargo, con la ouabaína, el peligro de toxicidad acumulativa es prácticamente nulo ⁽⁹²⁾.

Los fármacos altamente liposolubles y que se almacenan en los tejidos adiposos del cuerpo sin pasar a la circulación representan un caso interesante de acumulación. En la forma almacenada, son completamente inertes. Sin embargo, si por alguna razón los depósitos adiposos se agotan rápidamente, como sucede en la inanición, se libera el fármaco y esto puede provocar toxicidad. Ejemplos típicos de su efecto son los insecticidas hidrocarbonatos halogenados ⁽⁹²⁾.

4.5.4 BIOTRANSFORMACIÓN

Si el organismo solo dependiera de los mecanismos excretores para deshacerse de los fármacos, los compuestos liposolubles serían retenidos casi indefinidamente ⁽¹⁷⁾. Los fármacos en el organismo no permanecen definitivamente; desaparecen por eliminación química, o sea, por transformación metabólica o biotransformación y por eliminación por emuntorios, esto es, el pasaje de los fármacos al exterior ⁽⁷⁾.

La biotransformación puede dar paso a sustancias farmacológicamente más activas que el fármaco original, en cuyo caso se habla de activación, mientras que en otros casos se producen metabolitos con poca o ninguna acción, lo que se designa como inactivación. Si se predice un metabolito farmacológicamente activo a partir de un precursor inactivo, este último es designado como prodroga ⁽⁷⁾. En general el proceso metabólico de los fármacos produce metabolitos más polares, solubles en agua, que son filtrados o excretados por el riñón y no son reabsorbidos pasivamente por los tubos renales; en consecuencia son excretados en forma más eficiente. El metabolismo de los fármacos varía significativamente entre las diferentes especies y entre individuos de una misma especie.

El proceso de transformación por lo general reduce o anula la actividad del medicamento y acelera su excreción (reduce la absorción en los tubos renales) al convertirlo en una forma más soluble en agua. En mayor frecuencia el proceso consiste en la conjugación o en la hidroxilación seguida de la conjugación. El proceso de biotransformación de medicamentos a menudo se denomina desintoxicación.

Metabolismo (o biotransformación) es la transformación de un fármaco en el cuerpo a otra forma química o metabolito. El metabolito puede ser activo o inactivo, una vez metabolizado ocurre, que el fármaco es considerado fuera del cuerpo ya cuando se encuentra como metabolito residuo. Los metabolitos son considerados como otras sustancias, que puede estar activa o inactiva, pero que sigue una cinética activa

Resultados

independiente del fármaco. Estos metabolitos son más polares lo que hace más rápida la salida por excreción⁽¹⁹⁾.

Muchos medicamentos son ácidos o bases orgánicas débiles y liposolubles que no se eliminan fácilmente de la economía. Por ejemplo: después de ser filtrado en el glóbulo renal experimentan reabsorción fácilmente por difusión a través de la células tubulares renales. Para excretarse más rápidamente, deben transformarse en compuestos más polares; estos metabolitos suelen ser menos liposolubles, más ionizados a pH fisiológico, menos ligados a proteínas plasmáticas y tisulares, menos almacenados en las grasas y menos capaces de atravesar membrana celular. Así pues, la biotransformación no solo fomenta la eliminación farmacológica, sino también resulta a menudo en inactivación del fármaco. Si el metabolito es activo, la terminación de la acción ocurre por biotransformación ulterior o por excreción de los metabolitos activos por orina⁽¹⁰⁾.

La biotransformación de un fármaco y la excreción son los dos procesos responsables de la disminución de la concentración del fármaco en plasma en todo momento durante la etapa final de eliminación. La biotransformación del fármaco, para después dar como resultado el metabolismo del fármaco, es por medio de una conversión catalizada por una enzima que actúa sobre el fármaco y produce sus metabolitos. La mayor parte de la biotransformación de los fármacos es realizada en el hígado, sin embargo estas enzimas pueden estar presentes en otros tejidos, incluyendo intestinos, riñones, cerebro, pulmones y corazón⁽⁹⁾.

El tema del metabolismo de los fármacos se presentara aquí en términos de reacciones individuales. Sin embargo, conviene recomendar que al igual que otras reacciones bioquímicas, el metabolismo de los fármacos puede comprender una serie de reacciones interdependientes, en las que el producto de una reacción se convierte en el sustrato de otra⁽²⁶⁾.

Resultados

La biotransformación puede modificar los efectos del medicamento administrado por lo menos de cuatro maneras:

- 1) *Formando un metabolito inactivo a través de un metabolito activo*: Este es el mecanismo común de inactivación de los medicamentos. El metabolito todavía se puede transformar para ser excretada una mezcla de metabolitos y conjugados o fragmentados se pueden perder en la confluencia metabólica ⁽⁶⁾.
- 2) *Produciendo un metabolito activo a partir de un medicamento inactivo*: por ejemplo el paration, inhibidor de la colinesteraza, se debe remplazar un átomo de azufre por uno de oxígeno antes de que sea activo; y el antipalúdico cloroguanida y el agente bloqueador alfaadrenérgico fenoxibenzamina, se deben volver cíclicos antes de que puedan actuar ⁽⁶⁾.
- 3) *Por formación de un metabolito activo de un medicamento inicialmente activo*: La transformación enzimática de un medicamento no siempre anula su acción –por ejemplo la heroína convertida en morfina y la fenacetina formada en un analgésico igualmente potente el acetaminofén ⁽⁶⁾.
- 4) *Transformado un medicamento inicialmente menos tóxico en un metabolito más tóxico*: Volviendo al mismo medicamento la fenacetina, se puede decir que el metabolito de la fenacetina puede ser terapéuticamente activo, pero el acetaminofén también es responsable de las lesiones renales que en raras ocasiones se presentan con el uso de la fenacetina, el mismo compuesto progenitor, la fenacetina, también es transformada en pequeñas cantidades de un derivado de anilina capaz de usar meta hemoglobina ⁽⁶⁾.

4.5.4.1 GENERALIDADES DE BIOTRANSFORMACIÓN

Se efectúan por medio de procesos enzimáticos intercelulares; por consiguiente los fármacos han de ser lo suficientemente liposolubles para atravesar la membrana

Resultados

celular. Los procesos de biotransformación son reacciones no sintéticas o **fase I**, oxidación, reducción e hidrólisis, que pueden conducir a la activación o inactivación de las drogas, o **Fase II**, reacciones sintéticas, de conjugación que llevan a la inactivación (7,27). Dado que las enzimas microsomaes desempeñan una función preponderante en la biotransformación, sus funciones se describirán en primer término (17).

Sistemas microsómicos hepáticos metabolizadores de medicamentos: El sistema enzimático que se encarga de la biotransformación de muchos fármacos y de las hormonas esteroides se encuentra en el retículo endoplasmico hepático. De los homogenatos del hígado se aíslan fragmentos de esta red mediante diversas técnicas en la fracción que contienen los microsomas. Las enzimas microsómicas catalizan las conjugaciones de los glucoronidos y la mayor parte de las oxidaciones de los fármacos. La reducción y la hidrólisis de los medicamentos son catalizadas por enzimas microsómicas y no microsómicas. La líposolubilidad es un requisito importante, pero no el único, para que un fármaco experimente metabolismo por bs microsomas hepáticos, pues esta propiedad facilita la llegada del fármaco al retículo endoplasmico y su conjugación con el citocromo P-450, componente primario del sistema enzimático oxidativo. La mayor parte de los productos metabólicos intermedios endógenos son compuestos polares y no son sustratos. Sin embargo las enzimas microsómicas contribuyen a la biotransformación de los ácidos grasos y hormonas esteroides y también conjugan la bilirrubina (10).

Los sistemas enzimáticos microsómicos hepáticos son notables; no solo participan en la biotransformación de muchos fármacos, sino la actividad de estas enzimas puede ser inducida o provocada por muchos medicamentos y sustancias químicas que se presentan en el medio ambiente. Las diferencias interindividuales normales en la actividad y la susceptibilidad de la inducción de las enzimas microsómicas, son generalmente regidas. La rapidez de biotransformación de los fármacos entre diferentes individuos puede variar en seis veces o más (10).

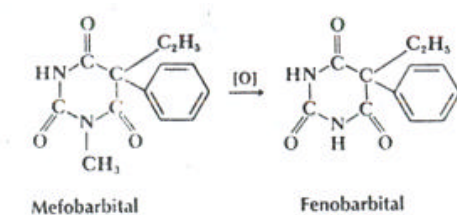
OXIDACIONES

La oxidación es un proceso frecuente en la biotransformación de los fármacos. Esta catalizada por enzimas diferentes, siendo una de las más importantes la oxidasa de función mixta del retículo endoplasmico del hígado ⁽²⁶⁾. Algunos ejemplos de los grupos de oxidaciones que se pueden llevar a cabo tanto microsomaes como no microsomaes, a continuación se presentamos algunas de ellas:

Oxidaciones microsomaes: El retículo endoplasmico enzimático posee un grupo importantes de enzimas oxidativas llamadas oxidasas de función mixta o monooxigenasas que necesita fosfato reducido de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH) y oxígeno molecular. Estas enzimas participan en la biotransformación de muchos fármacos ⁽¹⁰⁾.

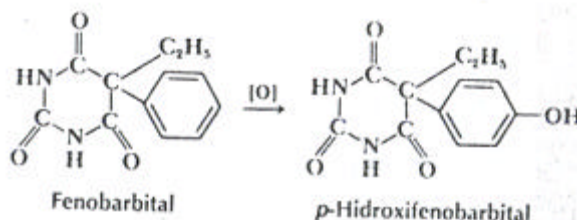
Los productos intermedios epoxidos de estas reacciones tienen capacidad de conjugación covalente con macromoléculas o pueden causar necrosis tisular, carcinogenesis y otros efectos tóxicos farmacológicos. Las reacciones catalizadas por oxidasas microsómicas de función mixta incluyen N-desalquilación, hidroxilación de ciclos aromáticos, oxidación de cadenas laterales, sulfoxidación, desaminación de aminos primarias y secundarias, N-hidroxilación, desulfuración, S-dealquilación, N-oxidación, O-desalquilación ⁽¹⁰⁾.

N-desalquilación: El meforbarbital es demelquilado dando fenobarbital. Una propiedad clínicamente importante de esta vía es que aparentemente esta poco o nada sometida a la inducción e inhibición por otros fármacos en comparación con las reacciones de hidroxilación ⁽¹⁷⁾.

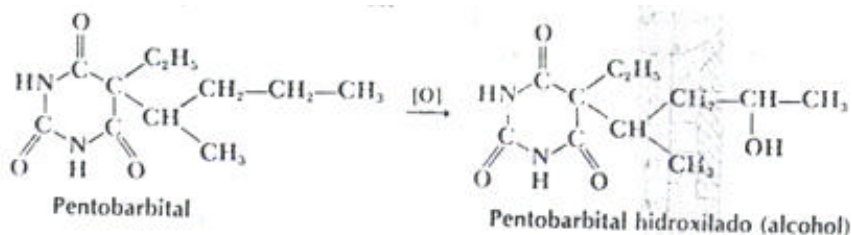


Resultados

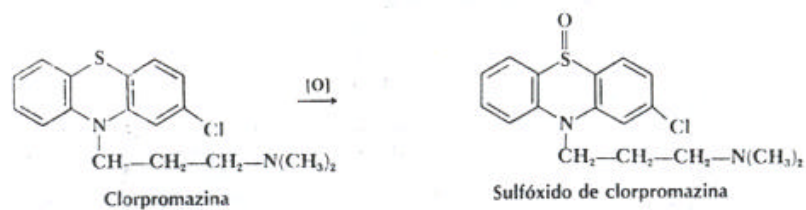
Hidroxilación de ciclos aromáticos: La acetanilida es transformada en p-hidroxiacetanilida activa, denominada comúnmente como acetaminofen. El fenobarbital es convertido en p-hidroxifenobarbital inactivo ⁽¹⁷⁾.



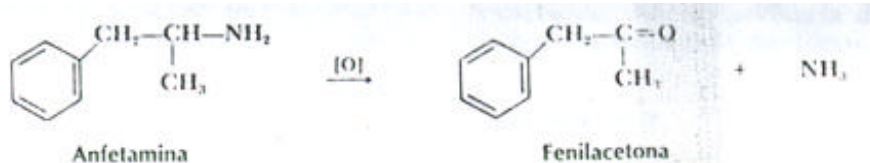
Oxidación de cadenas laterales (hidroxilación alifática): El pentobarbital es metabolizado dando el alcohol de pentobarbital. El meprobamato es oxidado a hidroximeprobamato ⁽¹⁷⁾.



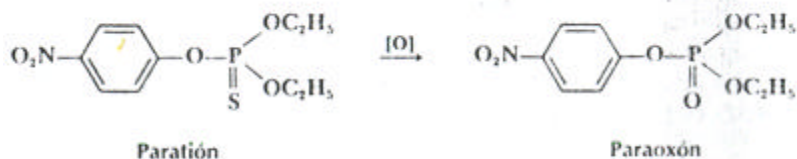
Sulfoxidación: la clorpromazina es convertida en sulfoxido de clorpromizina ⁽¹⁷⁾.



Deaminación: La anfetamina es oxidada a fenilacetona ⁽¹⁷⁾.

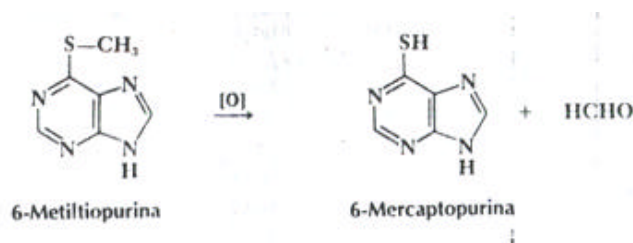


Desulfuración: El paratión es oxidado a paraoxon ⁽¹⁷⁾.

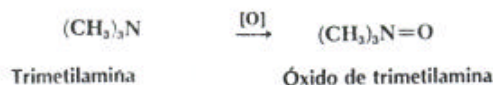


Resultados

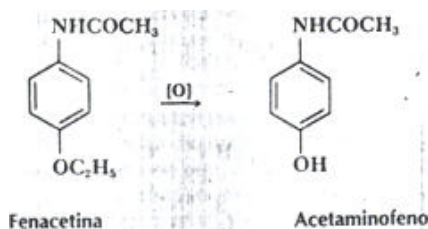
S-dealquilación: La 6-metilpurina es desmetilada dando 6-mercaptapurina ⁽¹⁷⁾.



N-Oxidación: La trimetilamina es oxidada a óxido de trimetilamina ⁽¹⁷⁾.

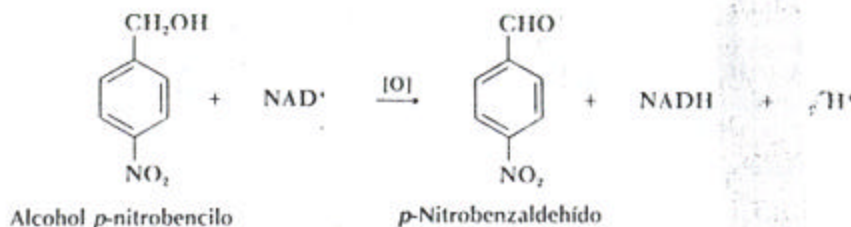


O-dealquilación: La acetofrenetidina (fenacetina) es transformada en acetaminofeno ⁽¹⁷⁾.



Oxidaciones no microsomales: Algunos fármacos son oxidados por diversas enzimas flavoproteínicas en mitocondria y citosol del hígado y otros tejidos. Son ejemplos la oxidación de alcoholes y aldehídos, la del antimetabolito purínico 6-mercaptapurina por xantinoxidasa, y la de fármacos relacionados con las catecolamidas por tirosinahidroxilasa y monoaminoxidasa ⁽⁷⁾.

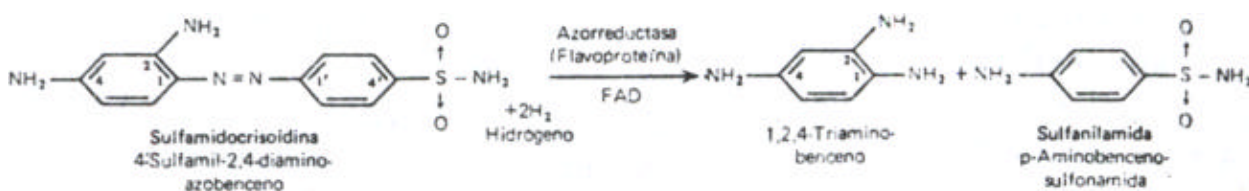
Alcohol: El alcohol *p*-nitrobencilo es transformado en *p*-nitrobenzaldehído ⁽¹⁷⁾.



REDUCCIÓN

La reducción es la pérdida de oxígeno a la adición de hidrogeno; es menos común del proceso de oxidación e interviene en los casos de aldehídos, cetonas, compuestos azóicos y esteres de ácidos nítricos (nitratos orgánicos) y conduce generalmente a la activación de un compuesto, que puede ser una prodroga. La sulfamidocrisoidina, droga activa in vitro –prodroga-, introducida en el organismo se reduce formando sulfanilamida –azoreducción-, potente quimioterapéutico antibacteriano ⁽⁷⁾.

Ejemplo: aldehídos, cetonas, compuestos azoicos y esteres del ácido nítrico ⁽⁷⁾.



HIDRÓLISIS

Muchas enzimas fisiológicamente importantes son hidrolíticas –por ejemplo, las proteasas, las peptidasas o las fosfatasas. Las acetilcolinesterasas que inactivan un importante neurotransmisor también han sido, bien estudiadas. Hay, además esterasas microsómicas y algunas otras han sido menos bien caracterizadas. Las sustancias como la procaína y la meperidina son ejemplos de medicamentos que son esteres cuya actividad es anulada por hidrólisis hasta alcohol y ácido. Las amidas –por ejemplo, la procainamida- son hidrolizadas a una velocidad mucho menor. La inactivación de la penicilina G depende de la apertura hidrolítica del anillo lactónico ⁽⁶⁾.

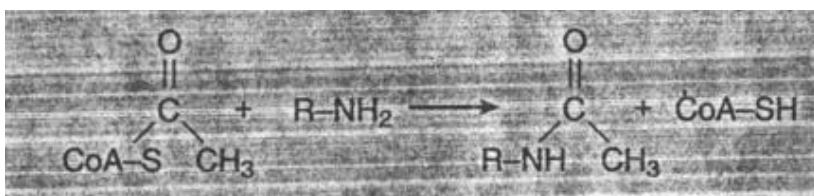
CONJUGACIÓN

En la biotransformación **fase II**, las moléculas de los fármacos experimentan reacciones de conjugación con algunas sustancias endógenas tales como acetato,

Resultados

glucuronato, sulfato o glicina. Las enzimas de conjugación que están presentes en el hígado y otros tejidos sirven para conjugar varios fármacos con sustancias endógenas para formar metabolitos solubles en agua y así estos últimos puedan ser más fácilmente excretados. Excepto para las glucoronosiltransferasas, estas enzimas están localizadas en el citoplasma. Algunos metabolitos de los fármacos conjugados son farmacológicamente inactivos ⁽⁹⁾.

Acetilación: La acetilación es complementada por la enzima Nacetiltransferasa a la cual utiliza acetil coenzima A (acetil CoA) como origen del acetato ⁽⁹⁾. Los derivados de la anilina son acetilados en el organismo. Además la sulfonamida y algunos compuestos y compuestos relacionados, otros fármacos muy usados como el ácido p-amino salicílico, isoniazida y procainamida también son transformados mediante este mecanismo. La reacción general en la que participa una amina, acetil coenzima A y una enzima acetilante específica puede presentarse como sigue ⁽¹⁷⁾:



acetil CoA

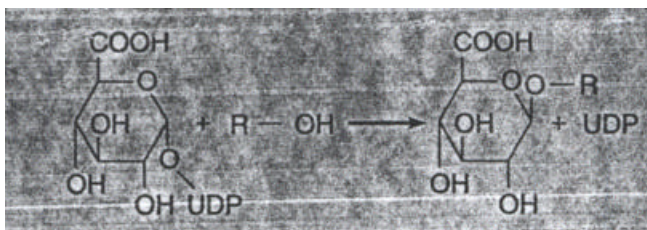
Hidralazina, isoniazida y
sulfonamidas

La capacidad de acetilación varía considerablemente de un individuo a otro y presenta una distribución bimodal; los pacientes pueden ser agrupados como acetiladores lentos y acetiladores rápidos. En el caso de la isoniazida, un grado de acetilación muestra correlación con incidencia de reacciones tóxicas con neuritis periférica ⁽¹⁷⁾.

Formación de Glucoronida: La formación de glucoronida es la más común de las reacciones de conjugación y utiliza glucuronosiltransferasa para conjugar una molécula de glucuronato con el fármaco ⁽⁹⁾. Los fenoles, alcoholes, ácidos carboxílicos y compuestos que contienen grupos amino o sulfhidrilos pueden sufrir una conjugación dando glucoronidos ⁽¹⁷⁾.

Resultados

La formación de estos conjugados es una de las vías más comunes del metabolismo de los fármacos. Este compuesto no solo produce los compuestos iniciales sino que muchos metabolitos formados a través de otras vías a su vez son conjugados en un glucoronido antes de su excreción. El mecanismo de reacción es el siguiente:

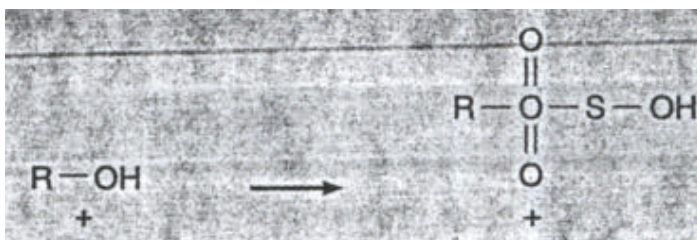


Acetaminofen, morfina y
oxazepam

Ácido glucurónico UPD

La salicilamida es un ejemplo de un fármaco que es excretado casi totalmente como glucoronido ⁽¹⁷⁾.

Sulfación: Las sulfotransferasas catalizan la conjugación de varios fármacos, incluidos el minoxidil y trianterano, algunos de los metabolitos del sulfato son metabolitos farmacológicamente activos ⁽⁹⁾. Los fenoles, alcoholes y amina aromáticas pueden sufrir una conjugación con sulfato. El donador del sulfato es el 3-fotoadenosín-5-fosfosulfato.



**3`-fosfoadenosín-5`-
fosfosulfato(PAPS)**

**3`-fosfoadenisín-
5`-fosfato**

Acetaminofen, minoxidil
y triamterena

4.5.5 ELIMINACIÓN

La eliminación de los fármacos es la de mayor importancia ⁽⁴⁾. La concentración activa del fármaco en el organismo humano disminuye como consecuencia de dos mecanismos: la metabolización y la excreción ⁽²³⁾. Los órganos habituales de eliminación son: los riñones, para las sustancias hidrosolubles; los intestinos, para los cuerpos insolubles en el agua; el intestino grueso, para los metales pesados. Estos procesos pueden dar a lugar a lesiones. Pero además hay que tener en cuenta la eventual eliminación con el aire espirado, a través de la mucosa gástrica, la bilis o la leche. La mayoría de las sustancias que se eliminan con rapidez son también relativamente inocuas por este motivo. Cuanto más tiempo queda retenida la sustancia en el organismo a causa de su lenta eliminación, por tanto más peligrosa llega a hacerse y tanto mayor es su tendencia a la acumulación. A este respecto destacan de una manera especial el arsénico, plomo, mercurio, oro, bromuros, barbitúricos, ciertos glucósidos cardíacos, etc. ⁽⁴⁾. Las características de eliminación de un fármaco son importantes en el momento de elegir el fármacos adecuado en función de la duración del efecto y del número de tomas deseadas, así como para valorar los factores que pueden alterarlas ⁽²³⁾.

La eliminación de un fármaco condiciona el nivel estable que se alcanza cuando se administra dosis múltiples; los factores que alteran la eliminación son la causa principal de la variabilidad individual en la respuesta a un fármaco y condicionan la necesidad de ajustar la dosis de mantenimiento. Además, la velocidad con la que se elimina un fármaco condiciona el tiempo que tarda en que se alcanzarse y en desaparecer el efecto, y la fluctuación de concentraciones plasmáticas cuando se administran dosis múltiples y, por lo tanto, el número de tomas diarias que deben de administrarse para evitar unas fluctuaciones excesivas ⁽²³⁾.

Los riñones son el órgano más importante para eliminar fármacos y sus metabolitos. Las sustancias excretadas por las heces son principalmente fármacos ingeridos no

Resultados

absorbidos o metabolitos excretados por la bilis que no experimentaron reabsorción en el aparato intestinal. La excreción de medicamentos por leche es importante no por la cantidad eliminada, sino porque los fármacos excretados son fuente potencial de efectos farmacológicos inconvenientes en el niño amamantado. La excreción pulmonar es importante principalmente para eliminar gases y vapores anestésicos. De cuando en cuando se excretan por esta vía pequeñas cantidades de fármacos o metabolitos⁽¹⁰⁾.

Según los puntos de vista actuales, no solo hay acumulación de tóxicos, sino también una acumulación de acciones tóxicas, aun sin nueva presencia de fármaco. Un ejemplo extremo de ello lo constituyen, de acuerdo con el análisis de Druckrey, las sustancias carcinogénicas, como amarillo manteca, radiaciones Röntgen y de radium; con estas la acción de dosis mínimas es muchas veces irreversible, esta adición de acciones aisladas ocurre sin pérdidas, de modo que la eventual aparición de carcinoma viene acompañada por la cantidad total de radiación o por la dosis total de la sustancia carcinogénica, independientemente del período de tiempo que se haya distribuido la noxa⁽⁴⁾.

Eliminación es la pérdida irreversible de fármaco del sitio de medición. Como ya se mencionó ocurre por dos procesos metabolismo y excreción. La excreción es la eliminación de fármaco químicamente inalterado. Metabolismo es el cambio de una sustancia química a otra⁽⁴⁸⁾.

Por lo tanto, de acuerdo a todo lo descrito en este texto para responder a la pregunta ¿Cómo son eliminados los fármacos de un sistema?, decimos que, los fármacos son eliminados por metabolismo principalmente en el hígado, por filtración renal y por redistribución. Los órganos con mayor metabolismo o donde puede ocurrir más frecuentemente son el pulmón, el intestino, los miositos cardiacos, y el sistema sanguíneo vascular. Por ejemplo fármacos tal como acetilcolina es metabolizado por las esterasas plasmáticas. Otros fármacos estancados, tal como las prostaglandinas análogas, son metabolizadas y eliminadas por los pulmones y así algunos otros son

pobremente absorbidos (ejem. sulfasalazina) como pasan a través del tracto digestivo son metabolizadas por la flora intestinal ⁽²⁷⁾.

Los fármacos son eliminados del cuerpo en sin modificación o en forma de metabolitos. En términos generales los fármacos más polares se excretan sin modificación. Sin embargo, los fármacos liposolubles menos polares no se eliminan fácilmente antes de presentar biotransformación en fármacos más polares y menos liposolubles.

4.5.5.1 EXCRECIÓN

La excreción de los fármacos y de otros metabolitos ocurre principalmente a través de la ruta renal, el cual ocurre por el efecto atrapado de tres procesos cinéticos. Estos son la filtración glomerular, la reabsorción tubular y la secreción activa. Existen otras rutas de excreción como la biliar (por ejemplo sulindarc, vincristina y oxorbucin), la pulmonar (por ejemplo óxido nitroso y para aldehído), la salival y la mamaria, pero estas no son consideradas rutas mayores de eliminación para la gran mayoría de los fármacos. El uso de las concentraciones en saliva de la teofilina después de administrarse en niños a sido utilizada para compararla con la concentraciones encontradas en una muestra sanguínea de los mismos, pero durante esta aplicación practica se encontró que la variabilidad entre estas es muy alta ⁽¹⁹⁾.

Por lo que se entiende por **excreción**, el pasaje de los fármacos desde la circulación hasta el exterior del organismo o a conductos en comunicación con el exterior –vías urinarias-. Para la mayoría de los fármacos la vía más importante de excreción es el riñón. Muchos de los fármacos que son eliminados por bilis luego pueden ser reabsorbidos por el intestino (circulación entero hepática), lo cual hace que carezca de importancia cuantitativa. La excreción en los pulmones, glándulas salivales y sudoríparas es importante solo en casos especiales que son estudiados para cada fármaco en particular. La excreción de un compuesto también estará afectada por los

Resultados

factores extra renales como la fijación a las proteínas plasmáticas, existencia en depósito tisular y, más importante, la velocidad de metabolismo de un fármaco⁽¹⁷⁾.

Es importante conocer la vía y formas de excreción de los fármacos: a) porque puede actuarse sobre el órgano de excreción con medicamentos que se eliminan por dicha vía, como es el caso de las infecciones urinarias; b) como por lo general las drogas se concentran en el lugar de excreción, son capaces de provocar fenómenos tóxicos en el órgano correspondiente, por ejemplo, los compuestos de mercurio pueden provocar lesiones en el riñón y en el colon, por donde se excretan; c) la enfermedad del órgano de excreción puede llevar a una acción prolongada y potente de un fármaco, debido a su defectuosa eliminación, por ejemplo la administración de sales de potasio por vía bucal, raras veces produce efectos tóxicos debido a su rápida excreción renal. Los que en cambio pueden ser muy serios en los casos de insuficiencia renal, ya que la deficiente excreción da lugar a un nivel tóxico de ión potasio en el plasma sanguíneo.

EXCRECIÓN RENAL: Es vía más importante de la excreción de los fármacos, siendo particularmente relevante cuando se elimina de forma exclusiva o preferente por esta vía, en forma inalterada o como metabolitos activos. Por el contrario, es poco importante en los fármacos que se eliminan principalmente por metabolismo, aun cuando una parte sustancial de sus metabolitos inactivos se elimine por el riñón. La cantidad final de un fármacos que se excreta por orina es la resultante de la filtración glomerular y de la secreción tubular, menos la reabsorción tubular. Con frecuencia no se conoce el mecanismo exacto por el que se elimina un fármaco por el riñón. Cuando el aclaramiento renal del fármaco es similar al de la creatinina (unos 120ml/min), se asume que se elimina por filtración; si es mayor, por filtración y secreción tubular y, si es menor, por filtración, pero con reabsorción tubular. La suma de la filtración renal y de la secreción tubular, expresada mediante al aclaramiento del ácido paraaminohipúrico, es de 25 ml/min en el niño de 1.5 meses y de 650 ml/min en el adulto⁽²³⁾.

Resultados

Filtración glomerular: el glomérulo representa la membrana capilar en donde se produce el proceso pasivo por filtración, por el que pasan todas las sustancias de bajo peso molecular, es decir, prácticamente todos los fármacos excepto los coloides. La condición necesaria para que pasen es estar disuelta en el plasma sanguíneo y no ser gases, ya que estos últimos como ya se comentó se pueden eliminar por pulmones. Por lo que acaba de expresarse, solo filtra por el glomérulo al fracción de los fármacos que no esta combinada con las proteínas, es decir, la fracción libre ⁽⁷⁾.

Reabsorción tubular: la cantidad de fármaco que entra en los tubos por filtración depende de la conjugación fraccional a proteínas plasmáticas y de la filtración glomerular. En el tubo proximal, se añaden algunos aniones y cationes orgánicos al filtrado glomerular por secreción tubular activa medida por portadores. Muchos ácidos orgánicos de la índole de la penicilina, y metabolitos, como los glucorónidos, son excretados por el sistema que secreta sustancias naturales, el ácido úrico; muchas bases orgánicas, por ejemplo el tetraacetilamonio, son secretados por otro sistema que secreta colina, histamina y otras bases endógenas. Los dos sistemas portadores son relativamente selectivos y los iones orgánicos de carga semejante establecen competencia hacia el transporte. Los dos sistemas de transporte pueden ser asimismo bidireccionales, y por lo menos algunos fármacos se secretan y reabsorben pasivamente. Sin embargo el transporte de la mayor parte de iones exógenos es por secreción. El ejemplo de transporte más destacado del transporte tubular bidireccional de un ácido orgánico endógeno es el ácido úrico ⁽¹⁰⁾.

En los túbulos proximal y distal, las formas no ionizadas de ácidos y bases débiles presentan reabsorción pasiva neta. El gradiente de concentración para la para la difusión retrograda es creado por la reabsorción del agua con sodio y otros iones orgánicos. Dado que las células tubulares son poco permeables para las formas ionizadas de electrolitos débiles, la reabsorción pasiva de estas sustancias depende del pH ⁽¹⁰⁾.

Resultados

Secreción activa: Además de la filtración glomerular y la reabsorción tubular pasiva, el tubo renal puede secretar activamente aniones y cationes orgánicos. Los ejemplos clásicos de aniones orgánicos son la penicilina y probenecid; los ejemplos de cationes orgánicos son cimetidina y procainamida. Estas vías de transporte activo también secretan otros agentes y entre los diversos aniones y cationes se produce una competición por la secreción tubular activa. Los compuestos como la penicilina que son secretados en tubos, en general poseen una vida media muy corta. Para retardar la eliminación es posible inhibir la secreción tubular con una sustancia activa como el probenecid, que ha sido desarrollada específicamente con éste propósito. Sin, embargo es más sencillo mantener un fármaco en el organismo durante un período de tiempo más largo, prolongando su absorción en lugar de inhibir su eliminación. Esta es la razón del desarrollo de preparaciones de penicilina que son absorbidas lentamente luego de la inyección intramuscular ⁽¹⁷⁾.

Cuando la orina tubular se torna más alcalina, se excretan más rápidamente los ácidos débiles, principalmente porque están más ionizados y disminuye la reabsorción pasiva. En caso de que la orina tubular se torne más ácida, disminuye la excreción de ácidos débiles. La alcalinización o la acidificación de la orina tienen efectos opuestos sobre la excreción de bases débiles. En el envenenamiento, la excreción de algunos fármacos puede apresurarse por alcalinización o acidificación adecuada de la orina. Que la modificación del pH de la orina produzca cambio importante en la eliminación de medicamentos depende de la magnitud y la persistencia del cambio de pH y de la aportación de la reabsorción pasiva que depende del pH a la eliminación farmacológica total ⁽¹⁰⁾.

EXCRECIÓN BILIAR: Sigue en importancia a la excreción urinaria y esta muy relacionada con los procesos de biotransformación. Se produce principalmente por secreción activa, con sistemas de transporte diferentes para sustancias ácidas, básicas y neutras. En la membrana apical o canalicular del hepatocito hay glucoproteínas P que eliminan cationes orgánicos y proteínas MRP2 que eliminan aniones orgánicos, del hepatocito a la bilis, mientras que en la membrana basal hay

Resultados

proteínas MRP1 que eliminan aniones orgánicos del hepatocito a la sangre ⁽¹⁰⁾. Se eliminan principalmente por bilis:

- a) Sustancias con elevado peso molecular (al menos 325 ± 50). La conjugación hepática, al añadir radicales, eleva el peso molecular, facilitando la excreción biliar ⁽¹⁰⁾.
- b) Sustancias con grupos polares, por tanto aniones como cationes, que pueden ser del fármaco (principalmente de amonio cuaternario) o de los radicales suministrados por el metabolismo (glucoronatos o sulfatos) ⁽¹⁰⁾.
- c) Compuestos no ionizables con una simetría de grupos lipófilos e hidrófilos que favorece su excreción biliar (por ejemplo, digitoxina y algunas hormonas) ⁽¹⁰⁾.
- d) Algunos compuestos órgano metálicos ⁽¹⁰⁾.

ELIMINACIÓN POR VÍA PULMONAR: Los gases y las sustancias volátiles, como los anestésicos generales –halotano, éter, óxido nitroso-, el alcohol, se eliminan desde el plasma sanguíneo al plasma alveolar a través de la pared del alveolo pulmonar. Esta eliminación se realiza de acuerdo a las leyes de los gases y, por ejemplo en el caso de los anestésicos generales, una vez interrumpida la administración al caer la presión de aquellos en el aire alveolar, pasa entonces el gas por difusión desde la sangre hasta el aire hasta su eliminación total. La eliminación pulmonar es sumamente rápida gracias a la extensa superficie de excreción; así para anestésicos como el éter, la mitad de la cantidad suministrada se elimina en 10 a 25 minutos y el resto en tres a cuatro horas. En ese sentido es importante el coeficiente de partición sangre/aire o coeficiente de Ostwald; si dicho coeficiente es alto -,mayor solubilidad en la sangre- la droga será retenida mas tiempo –por ejemplo, el éter- y su eliminación será más lenta; en cambio, si el coeficiente es bajo –por ejemplo, óxido nitroso- la eliminación será más rápida. Este coeficiente rige tanto la velocidad de producción de la anestesia general como la recuperación del paciente ⁽⁷⁾.

EXCRECIÓN INTESTINAL: Los fármacos pueden pasar directamente de la sangre a la luz intestinal, por difusión pasiva, en partes dístales en las que el gradiente de concentración y la diferencia de pH lo favorezcan. Además, existen abundantes sistemas de transporte (glucoproteína P, MRP) capaces de facilitar o favorecer la excreción ⁽²³⁾.

EXCRECIÓN MAMARIA: Las glándulas mamarias durante la lactancia excretan una serie de fármacos que han sido administradas a la madre. Las células epiteliales de las glándulas constituyen una membrana lipídica y los fármacos con coeficiente de partición adecuado pueden atravesarla si aquel es adecuado. La leche es ligeramente ácida con respecto al plasma sanguíneo –pH 6.6 y 7.4 respectivamente-, por lo que, pasan más fácilmente a la leche los fármacos básicos –mayor concentración- que los ácidos –menor concentración-, siempre en su porción no ionizada liposoluble; por ejemplo, la eritromicina, base con pKa 8.8, se concentrara en la leche, mientras que la penicilina, ácido con pKa 2.7, aparecerá en la leche en concentración menor que en el plasma; por otra parte, moléculas hidrosolubles pequeñas, como el yoduro, la urea y el alcohol se excretan en la leche– a la misma concentración que en el plasma sanguíneo. Los fármacos que pasan a la leche cuando se administran a la madre son numerosos y los principales son el alcohol, salicilatos, sulfonamidas, barbitúricos, alcaloides, morfina y nicotina (madres que fuman), hormonas esteroides (liposolubles), antibióticos como la penicilina y el cloranfenicol. Las cantidades en la leche no son suficientes para producir efectos farmacológicos utilizables en terapéutica, pueden, sin embargo, producirse efectos tóxicos en el niño si la madre ingiere dosis elevadas ⁽⁷⁾.

4.5.6 FARMACOCINÉTICA APLICADA

4.5.6.1 PROCESOS FARMACOCINÉTICOS BÁSICOS

Toda sustancia con actividad farmacológica se define por su configuración estructural y por sus propiedades fisicoquímicas y biológicas, entre las que se incluye el perfil farmacocinético, que cuantifica, mediante diversos parámetros, los procesos de absorción, distribución y eliminación⁽⁴⁸⁾.

Así, el objetivo general de la Farmacocinética puede resumirse en traducir los datos o cifras a parámetros significativos y usar los datos simplificados para realizar predicciones. Por tanto, para que pueda hablarse de Farmacocinética es preciso la aplicación de modelos y ecuaciones matemáticas a los resultados obtenidos en los estudios de absorción, distribución, metabolismo y eliminación^(48,64).

Es generalmente aceptado que, para fármacos que actúan de forma reversible la intensidad y la duración del efecto farmacológico están condicionadas por la concentración de fármaco en el lugar de acción, también denominado biofase. Puesto que, de forma habitual, la biofase no es un lugar fácilmente accesible, suele recurrirse a la determinación de las concentraciones de fármaco en sangre, suero o plasma, como alternativa razonable, ya que éstos fluidos están en contacto directo con los receptores y, por tanto, cualquier cambio que se produzca en las concentraciones será un reflejo de las modificaciones en el efecto farmacológico. La evolución temporal de las concentraciones está determinada por el conjunto de procesos que sufre el fármaco en el organismo, designados mediante el acrónimo LADME: Liberación a partir de la forma farmacéutica; acceso del fármaco inalterado a la circulación sistémica (absorción), distribución a distintos lugares del organismo, incluyendo la biofase; y eliminación del fármaco del organismo por biotransformación de la molécula original a uno o varios metabolitos, que suelen ser menos tóxicos y menos efectivos

Resultados

que aquella (metabolismo) o excreción del fármaco o los metabolitos del organismo por cualquier vía (renal, biliar, salivar, etc.)⁽⁴⁹⁾.

La medida de la concentración del fármaco en el organismo, generalmente en plasma, a diferentes tiempos tras su administración, origina una curva de concentraciones plasmáticas-tiempo que, cuando la administración es extravasal, presenta la forma recogida en la **figura 4**. Aunque los procesos cinéticos experimentados por un fármaco en el organismo concurren en el tiempo, al principio (parte ascendente de la curva) predomina la absorción y posteriormente el predominio corresponde a los procesos de distribución y eliminación (metabolismo y excreción) que en conjunto reciben el nombre de disposición.

La relación de la curva de concentraciones plasmáticas con algunos parámetros farmacodinámicos se recoge en dicha figura, dónde CME y CMT representan la concentración mínima eficaz y la concentración máxima tolerada, respectivamente⁽⁴⁹⁾.

Puesto que, realmente, el efecto farmacológico está en relación con las concentraciones en el lugar de acción y la concentración plasmática está en equilibrio con la concentración en tejidos, la CME representa a la concentración mínima necesaria en los receptores para que se produzca el efecto farmacológico deseado; de forma similar, la CMT representa la concentración a la cual se comienzan a manifestar los efectos indeseables. El tiempo de inicio corresponde al tiempo necesario para que se alcance la CME. La intensidad del efecto farmacológico es proporcional al número de receptores ocupados, lo cual queda reflejado en el hecho de que cuanto mayor es la concentración plasmática mayor es la respuesta farmacológica observada (hasta alcanzar un máximo). La duración de la acción farmacológica es la diferencia entre el tiempo de inicio de la actividad y el tiempo necesario para que la concentración plasmática descienda por debajo de la CME⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.

Asimismo, las curvas de concentraciones plasmáticas muestran directamente los valores de dos parámetros cinéticos. La concentración máxima (C_{max}), que depende

Resultados

de la dosis administrada y de la relación entre las constantes de velocidad de absorción (K_a) y eliminación (K_e) y el tiempo necesario para que se alcance C_{max} (t_{max}) que es proporcional a la velocidad media de absorción. Al visualizar las curvas de concentraciones plasmáticas frente al tiempo también se adquiere información sobre el área bajo la curva (ABC), relacionada con la cantidad de fármaco que accede inalterada a la circulación sistémica, y el tiempo de vida media ($t_{1/2}$), que es el tiempo que tarda la concentración plasmática en reducirse a la mitad ⁽⁵⁰⁾.

Para que un fármaco ejerza una acción sistémica debe absorberse una vez que ha sido liberado de su forma de dosificación cuando se administra por vía extravascular. Cuando un fármaco se administra por vía intravenosa, ya sea en bolus o perfusión, no existe proceso de absorción, pues el fármaco se deposita directamente en el torrente circulatorio ⁽²⁾.

La absorción gastrointestinal de los fármacos es variable y está condicionada por sus propiedades fisicoquímicas por las características de la formulación y por la situación clínica del paciente. La elevada polaridad que presentan algunos fármacos limita su paso a través de las membranas biológicas de carácter lipídico restringiendo su uso a la vía parenteral. En algunos casos, la absorción gastrointestinal puede incrementarse mediante la introducción de grupos hidrófobos que enmascaren uno o más grupos funcionales polares de la molécula del fármaco de biodisponibilidad por vía oral de algunos medicamentos ⁽⁵²⁾.

La disolución es, con frecuencia, un factor limitante de la absorción de los medicamentos. **La tabla 7** recoge los factores que afectan a la velocidad de disolución y que deben ser tomados en consideración en el desarrollo galénico de una formulación farmacéutica ⁽⁵¹⁾.

En la práctica clínica la absorción de un fármaco se expresa en función de dos parámetros, la concentración sérica máxima ($C_{máx}$) y el tiempo en el que se alcanza dicha concentración ($t_{máx}$). Estos valores no expresan realmente las características

de absorción de un fármaco, aunque sí su capacidad para alcanzar la circulación sistémica. En realidad, las concentraciones séricas y los tiempos a que éstas se alcanzan son el resultado del equilibrio dinámico establecido entre los diferentes procesos cinéticos que regulan la disposición del fármaco en el organismo ⁽⁵³⁾.

Tabla 7: Factores que afectan a la velocidad de disolución ⁽⁵¹⁾

I) Factores relacionados con el principio activo

A. Factores que afectan a la solubilidad

- Polimorfismo
- Estado amorfo y solvatación
- Ácido libre, base o sal
- Complejos, disoluciones sólidas, eutécticos
- Tamaño de partícula

B. Factores que afectan a la superficie disponible para disolución

- Tamaño de partícula
- Variables de preparación

II) Factores relacionados con la formulación

- Cantidad y tipo de excipientes
- Características de los granulados
- Fuerza de compactación o compresión
- Características de las cápsulas

III) Otros factores

- Humedad durante la preparación
- Condiciones de almacenamiento
- Envejecimiento

Resultados

El concepto de biodisponibilidad, ampliamente utilizado en la actualidad, expresa la fracción de la dosis administrada que accede en forma inalterada a la circulación sistémica y la velocidad a que dicho acceso se produce. La biodisponibilidad de un fármaco no depende sólo de la absorción sino también de aquellos procesos que disminuyen su exposición sistémica, como el metabolismo presistémico, al que se denomina, genéricamente, efecto del “primer paso”. **La tabla 8** recoge los valores de biodisponibilidad por vía oral establecidos para algunos medicamentos en la población adulta ⁽²²⁾.

Tabla 8: Biodisponibilidad oral de medicamentos ⁽²²⁾

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
Clonidina	93±8	Nifedipino	50±13
Digoxina	70±13	Ranitidina	52±11
Diltiazem	44±10	Ribavirina	45±5
Furosemida	61±17	Sotalol	95±4
Gentamicina	—	Vancomicina	—

La distribución es el proceso mediante el cual el fármaco se incorpora desde la circulación sanguínea a los diferentes órganos y tejidos corporales. Los procesos de distribución son, en consecuencia, procesos cinéticos en los que se realiza una transferencia, en general reversible del fármaco entre distintos compartimentos corporales. Este proceso tiene especial importancia en fármacos que ejercen su acción en localizaciones específicas como citotóxicos, antimicrobianos y psicofármacos ⁽⁵⁴⁾.

Resultados

La distribución tisular depende de características del fármaco, del régimen de dosificación y de la situación fisiopatológica del paciente. Las propiedades fisicoquímicas (peso molecular, coeficiente de distribución, pKa) y las propiedades farmacocinéticas (volumen de distribución, grado de fijación a proteínas plasmáticas, velocidad de eliminación) condicionan el acceso a diferentes órganos y tejidos corporales y pueden llegar a comprometer el éxito de un tratamiento en procesos de localización extravascular. Así, las características de solubilidad de los antibióticos β -lactámicos y su peso molecular facilitan su penetración en las diferentes estructuras tisulares como, por ejemplo, el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, la vancomicina, con un peso molecular de 3.500 daltons, difunde con dificultad al SNC, alcanzando concentraciones insignificantes en el LCR en ausencia de inflamación meníngea ⁽⁵⁵⁾.

El volumen aparente de distribución (Vd) constituye un parámetro utilizado para poder expresar las características de distribución de un fármaco. Es un parámetro que debe ser tenido en cuenta a la hora de interpretar las concentraciones de fármaco en el organismo en relación con la dosis administrada, puesto que se trata del factor que relaciona la cantidad de fármaco en el organismo (Q_t) con la concentración (C_t) determinada a un tiempo dado (t) (Ver **Ecuación 3**) ⁽⁵⁶⁾.

Se trata pues de un parámetro sin un verdadero significado fisiológico en términos de espacio real, es decir, no se refiere necesariamente a ningún compartimento identificable del cuerpo. Es simplemente el tamaño de un compartimento hipotético necesario para contener la cantidad de fármaco existente en el organismo si todo él presentase la misma concentración que se encuentra en plasma ⁽⁵⁶⁾.

Los valores de volumen aparente de distribución de los fármacos oscilan entre 0.14-0.20 l/kg (cefazolina, ketoprofeno, furosemida, ácido valproico) y 1.5 l/kg (diazepam, oxitetraciclina). La anfotericina B y digoxina, con un volumen de distribución superior de 3 l/kg, constituye un buen ejemplo de acumulación extravascular ⁽⁵⁷⁾.

El principal factor que puede afectar al Vd es el grado de fijación a las proteínas plasmáticas y tisulares. Por ejemplo una disminución en la unión a las proteínas

Resultados

tisulares originará una disminución del Vd por aumento de la concentración plasmática; por el contrario una disminución en la unión a las proteínas plasmáticas tenderá a incrementar el Vd, como consecuencia de un aumento de la fracción libre de fármaco que es la fracción capaz de distribuirse y eliminarse ^(57,58).

Los fármacos se unen en diferentes grados a las proteínas plasmáticas en un proceso inmediato y de naturaleza reversible. Sólo la fracción no unida a proteínas presenta actividad farmacológica ⁽⁵⁹⁾.

La fracción de fármaco que permanece libre en el plasma tiene capacidad para difundir a los espacios extravasculares. Así, se ha demostrado una buena correlación entre el grado de unión a proteínas plasmáticas y la capacidad de penetración tisular de diferentes antibióticos. El grado de fijación de los fármacos a las proteínas plasmáticas es variable, pudiendo establecerse tres grupos ⁽⁵⁹⁾:

1. Porcentaje bajo (0-50%): amoxicilina, gentamicina, litio, vancomicina ⁽⁵⁹⁾.
2. Porcentaje medio (50-80%): cefoxitina, vincristina ⁽⁵⁹⁾.
3. Porcentaje alto (80-100%): cloxacilina, imipramina, nortriptilina cefazolina ⁽⁵⁹⁾.

Las posibles modificaciones en el grado de fijación a las proteínas plasmáticas (insuficiencia renal, interacciones, etc.) pueden tener significación clínica cuando el porcentaje supera el 80% ^(60,64).

El paso de los fármacos desde la circulación a órganos y tejidos se produce por procesos a favor de gradiente. Los fármacos con un tiempo de vida media corta ven limitada su capacidad de acceso a los compartimientos extravasculares, por lo que no alcanzan concentraciones históricas elevadas con los regímenes posológicos convencionales. Por el contrario, los fármacos con valores de semivida de eliminación

Resultados

elevados pueden alcanzar concentraciones altas y persistentes en órganos y tejidos accesibles⁽⁶⁰⁾.

La eliminación engloba los procesos que contribuyen a la desaparición del fármaco del organismo, es decir, la biotransformación y la excreción. Algunos fármacos experimentan una importante inactivación, como ocurre con el fenobarbital, mientras que otros se transforman en metabolitos activos, como sucede con la cefotaxima y midazolam.

La **tabla 9** recoge los tipos de metabolitos activos de los psicofármacos. Por el contrario, el litio, los aminoglucósidos y la vancomicina se eliminan prácticamente inalterados a través del riñón, siendo ésta su única vía de eliminación^(51,60).

Tabla 9: Tipos de metabolitos de psicofármacos

- I. Metabolitos activos procedentes de fármacos precursores inactivos (Dopa, Clorazepato)**
- II. Metabolitos activos que contribuyen a la duración del efecto del fármaco precursor (Norfluoxetina)**
- III. Metabolitos activos con diferente mecanismo de acción que el fármaco precursor (Desmetilclomipramina / Clomipramina)**
- IV. Metabolitos activos con mecanismos de acción antagónico al fármaco precursor (Clorofenilpiperazina / Trazodona)**

Los procesos de eliminación de un fármaco pueden expresarse mediante el aclaramiento (Cl), relación existente entre la velocidad de eliminación (Ke) y el volumen de distribución (C), ($Cl = Ke \cdot Vd$). Esta relación permanece prácticamente constante para cada fármaco y expresa el volumen de plasma que es depurado del fármaco por unidad de tiempo. Cuando se considera el proceso de eliminación global

Resultados

de un fármaco se hace referencia al aclaramiento plasmático (Cl), que es la suma de diferentes aclaramientos (renal, metabólico, biliar, etc.)⁽⁵⁵⁾.

El aclaramiento es un parámetro cinético que evalúa los procesos de eliminación, si bien no expresa el tiempo que tarda un fármaco en eliminarse del organismo. Para ello se recurre a otro parámetro, derivado del anterior, denominado tiempo de vida media ($t^{1/2}$), que expresa el tiempo necesario para que la concentración plasmática de un fármaco se reduzca a la mitad⁽⁶¹⁾.

La ecuación que relaciona ambos parámetros es la siguiente: $t^{1/2} = 0,693 \text{ Vd/Cl}$, donde Vd es el volumen aparente de distribución y Cl el aclaramiento plasmático. La **tabla 10** muestra los valores de tiempo de vida media de diversos medicamentos usuales en la práctica clínica⁽⁶¹⁾.

Tabla 10: Semivida de eliminación de algunos fármacos⁽⁶¹⁾

Fármaco	($t^{1/2}$) horas	Fármaco	($t^{1/2}$) horas
Aciclovir	2,4±0,7	Imipramina	1,5±0,1
Alprazolam	12,0±2	Labetol	18,0±2,0
Amikacina	2,3±0,4	Litio	22,5±8,3
Ampicilina	1,3±0,2	Metoprolol	3,2±0,2
Cimetidina	1,9±0,3	Nifedipino	1,8±0,4
Clonidina	12,0±7,2	Paracetamol	2,0±0,4
Diazepam	43,0±13,1	Prazosin	2,9±0,2
Digoxina	39,0±13,0	Ribavirina	28,0±7,4
Etambutol	3,1±0,4	Sotalol	12,0±3,1
Furosemida	1,5±0,1	Sumatriptan	1,9±0,3

4.5.6.2 MODELOS FARMACOCINÉTICOS

Para que la interpretación de las relaciones entre concentraciones y efecto sea correcta es necesario proponer un modelo farmacocinético que simplifique el complejo

Resultados

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 ⁽²²⁾.

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 ⁽⁶¹⁾. En cualquier caso los modelos farmacocinéticos son útiles para:

1. Predecir concentraciones plasmáticas, tisulares y urinarias con cualquier régimen de dosificación ⁽⁶¹⁾.
2. Calcular el régimen de dosificación óptimo para cada paciente ⁽⁶¹⁾.
3. Estimar la posible acumulación del fármaco o sus metabolitos ⁽⁶¹⁾.
4. Correlacionar concentraciones de fármaco con efecto farmacológico o toxicológico ⁽⁶¹⁾.
5. Evaluar diferencias en la biodisponibilidad y bioequivalencia de las formulaciones ⁽⁶¹⁾.
6. Describir el efecto de los cambios fisiológicos o patológicos en la absorción, distribución y eliminación de los fármacos ⁽⁶¹⁾.
7. Explicar interacciones entre fármacos ⁽⁶¹⁾.

Sin embargo, como los modelos no dejan de ser simplificaciones y hacen numerosas asunciones, a la hora de describir los sistemas biológicos en términos matemáticos es

preciso actuar con cierta precaución hasta que estén perfectamente validados para un determinado fármaco. En Farmacocinética se utilizan dos tipos de modelos fundamentalmente ⁽⁶³⁾:

MODELOS COMPARTIMENTALES; Los modelos compartimentales son modelos determinísticos, porque las concentraciones observadas determinan el tipo de modelo requerido para describir el perfil cinético del fármaco ⁽⁶²⁾.

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 ⁽⁶²⁾.

Un compartimento no tiene por qué 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 ⁽⁵⁸⁾.

Desde el punto de vista matemático se construyen utilizando ecuaciones diferenciales lineales. Conceptualmente, el fármaco tiene un comportamiento dinámico y la velocidad de los procesos se cuantifica mediante constantes de velocidad de entrada y salida del compartimento como se muestra en la **figura 53** ⁽²³⁾.

MODELOS FISIOLÓGICOS: Los modelos fisiológicos son también conocidos como modelos de flujos o modelos de perfusión y están basados en el conocimiento de datos anatómicos y fisiológicos. La principal diferencia entre éstos y los modelos compartimentales es que los modelos fisiológicos pueden ser aplicados a diferentes especies animales y, con algunos fármacos, la extrapolación de resultados al hombre

Resultados

es relativamente sencilla y fiable mientras que la extrapolación no es posible con los modelos compartimentales ^(63,64).

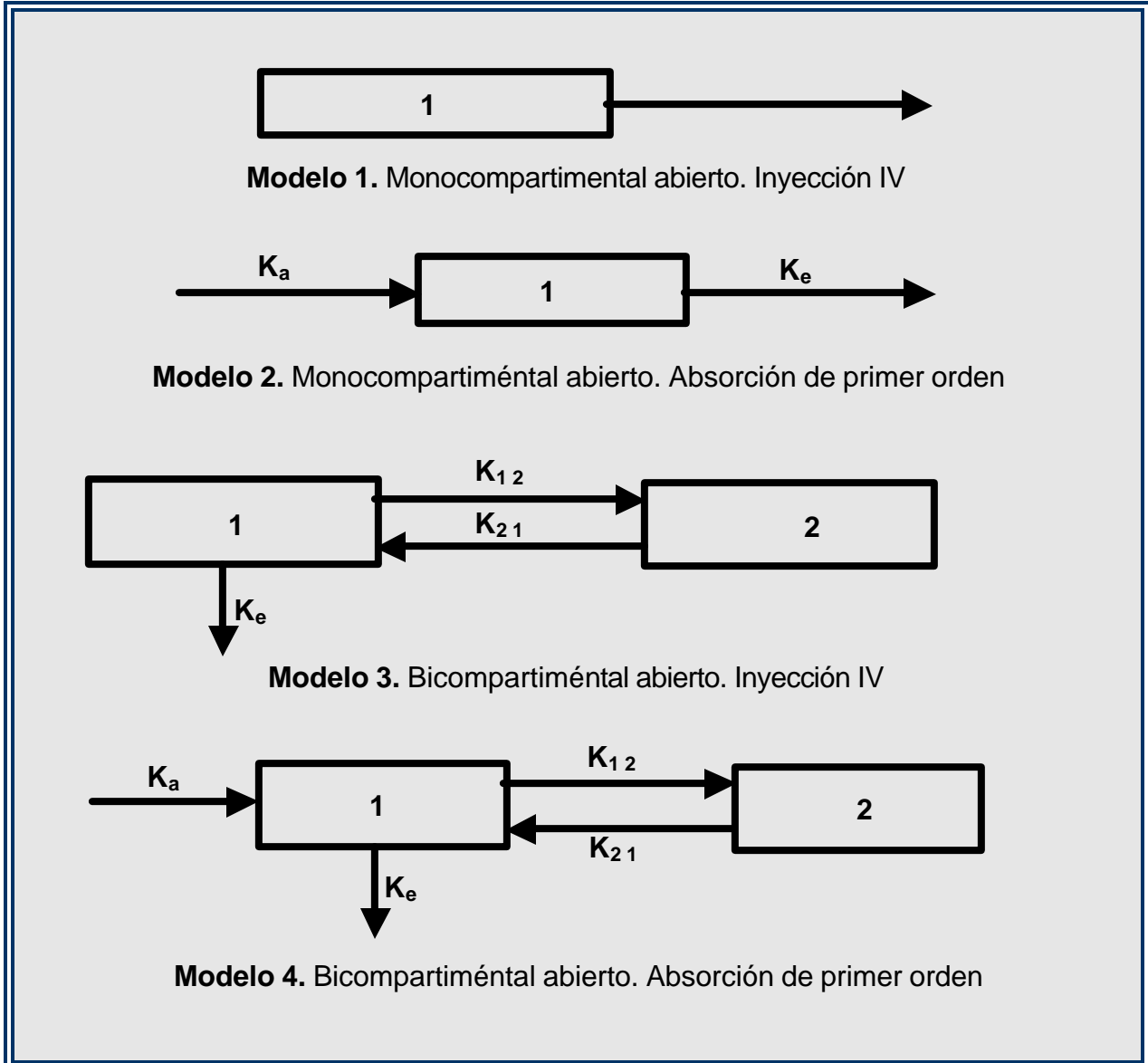


Figura 53: Modelos farmacocinéticos compartimentales ⁽²³⁾

Estos modelos se construyen considerando el flujo sanguíneo en cada órgano o tejido y su volumen, excluyendo aquellos en los que los fármacos no penetran. Así, órganos tales como el cerebro, los huesos y otras partes del sistema nervioso central son, generalmente, excluidos, ya que la mayoría de los fármacos apenas penetran en ellos.

Para describir cada órgano separadamente con ecuaciones diferenciales se requerirían modelos muy complejos y con gran dificultad matemática ^(21,24).

La importancia real de los modelos fisiológicos reside en su potencial aplicación para predecir el comportamiento cinético de los fármacos en humanos a partir de datos obtenidos en la experimentación animal, sin embargo, su aplicabilidad en la práctica clínica está muy limitada, debido al tipo de información que requiere su utilización.

Existen otros tipos de modelos o sistemas con aplicación en farmacocinética como pueden ser los modelos estocásticos o sistemas modelo-independientes, pero su uso es más restringido ⁽²¹⁾.

REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN: Un tratamiento con antimicrobianos se define por la dosis y el intervalo, establecidos a partir de la relación farmacocinética-farmacodinamia. Las concentraciones séricas oscilarán entre un valor máximo ($C_{m\acute{a}x}$) y un valor mínimo ($C_{m\acute{i}n}$) que corresponde al tiempo inmediatamente anterior a la administración de una nueva dosis. El valor de $C_{m\acute{a}x}$ se producirá a un tiempo variable después de la administración, dependiendo de la vía de administración utilizada y de las características farmacocinéticas del antibiótico. En la **figura 52** se muestra la evolución de las concentraciones séricas de dos antibióticos durante un régimen de dosis múltiples. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$ se incrementan progresivamente en el transcurso del tratamiento hasta alcanzar un estado estacionario ($C_{ss\ m\acute{i}n}$ y $C_{ss\ m\acute{a}x}$) y se mantienen si no se modifican las pautas de dosificación y no se producen cambios en los parámetros que definen el perfil farmacocinético. El tiempo para alcanzar el estado estacionario equivale a 5 veces el valor de la semivida de eliminación para fármacos que se ajustan a una cinética lineal no dependiente de la dosis, situación que se produce en la mayoría de los fármacos administrados a dosis terapéuticas. La evolución de las concentraciones séricas está directamente relacionada con la relación entre la semivida de eliminación del fármaco ($t^{1/2}$) y el intervalo de dosificación (t). Si, por ejemplo, los aminoglucósidos ($t^{1/2} = 2$ h) se administran con las pautas convencionales ($t = 8$ h) la relación $t^{1/2} / t$ es

aproximadamente 0,25. Por el contrario si la teicoplanina ($t_{1/2} = 60$ h) se administra a intervalos de 24 horas, la relación es próxima a 2,5, lo que provocará una acumulación progresiva hasta alcanzar la situación de equilibrio⁽⁴⁸⁻⁵²⁾.

4.5.6.3 OPTIMIZACIÓN DE LA POSOLOGÍA

La individualización de las dosis es una práctica habitual destinada a mejorarla relación beneficio-riesgo en fármacos con estrecho margen terapéutico. La variabilidad en el perfil farmacocinético es, con frecuencia, la causa principal de modificaciones en la respuesta a un tratamiento farmacológico que va desde la ineficacia a la toxicidad severa. Algunos parámetros farmacocinéticos se relacionan mejor con la respuesta que con la dosis administrada, lo que proporciona un índice indirecto, pero fiable, para mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos⁽⁵⁸⁾. La **tabla 11** recoge los métodos utilizados para la optimización farmacocinética, incluyendo la información disponible y los procedimientos utilizados⁽⁶³⁾.

Actualmente se recurre a diferentes estrategias para optimizar la dosificación que están basadas en la aplicación de principios farmacocinéticos. Los métodos de dosificación “a priori” utilizan características conocidas del fármaco, del paciente y de la enfermedad que influyen en los parámetros farmacocinéticos. Estos métodos se utilizan habitualmente para el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal y, con mayores dificultades, en la insuficiencia hepática. La farmacocinética de poblaciones es de gran utilidad ante la posibilidad que ofrece de incluir diversas covariables que mejoran significativamente la capacidad de predicción⁽⁶³⁾.

Finalmente deben destacarse los métodos con sistema de ajuste “feed-back”, basados en la aplicación de la farmacocinética poblacional que trata de sistematizar la información sobre la farmacocinética de un fármaco en grupos de pacientes y cuyos objetivos fundamentales podrían resumirse en los siguientes:⁽⁶⁴⁾

Tabla 11: Métodos de optimización farmacocinética de antimicrobianos ⁽⁶³⁾

I. MÉTODOS “A PRIORI”
<i>Información:</i> Valores medios de parámetros farmacocinéticos y características somatométricas de los pacientes: peso, función renal, etc. <i>Procedimiento:</i> • Cálculo de dosis en ecuaciones farmacocinéticas.
Métodos poblacionales: <i>Información:</i> Relaciones establecidas en la población entre parámetros farmacocinéticos y características fisiopatológicas: edad, patología, comedicación, etc. <i>Procedimiento:</i> • Nomogramas Estimación de parámetros individuales en modelos poblacionales y cálculo de dosis.
II. MÉTODOS ESTOCÁSTICOS
<i>Información:</i> Datos de concentración sérica del fármaco en el paciente Estimación de parámetros individuales por regresión y cálculo de dosis.
Métodos bayesianos: <i>Información:</i> Datos de concentración sérica en el paciente y parámetros farmacocinéticos poblacionales (valores medios y varianzas) <i>Procedimiento:</i> • Estimación bayesiana de parámetros individuales y cálculo de dosis.

Resultados

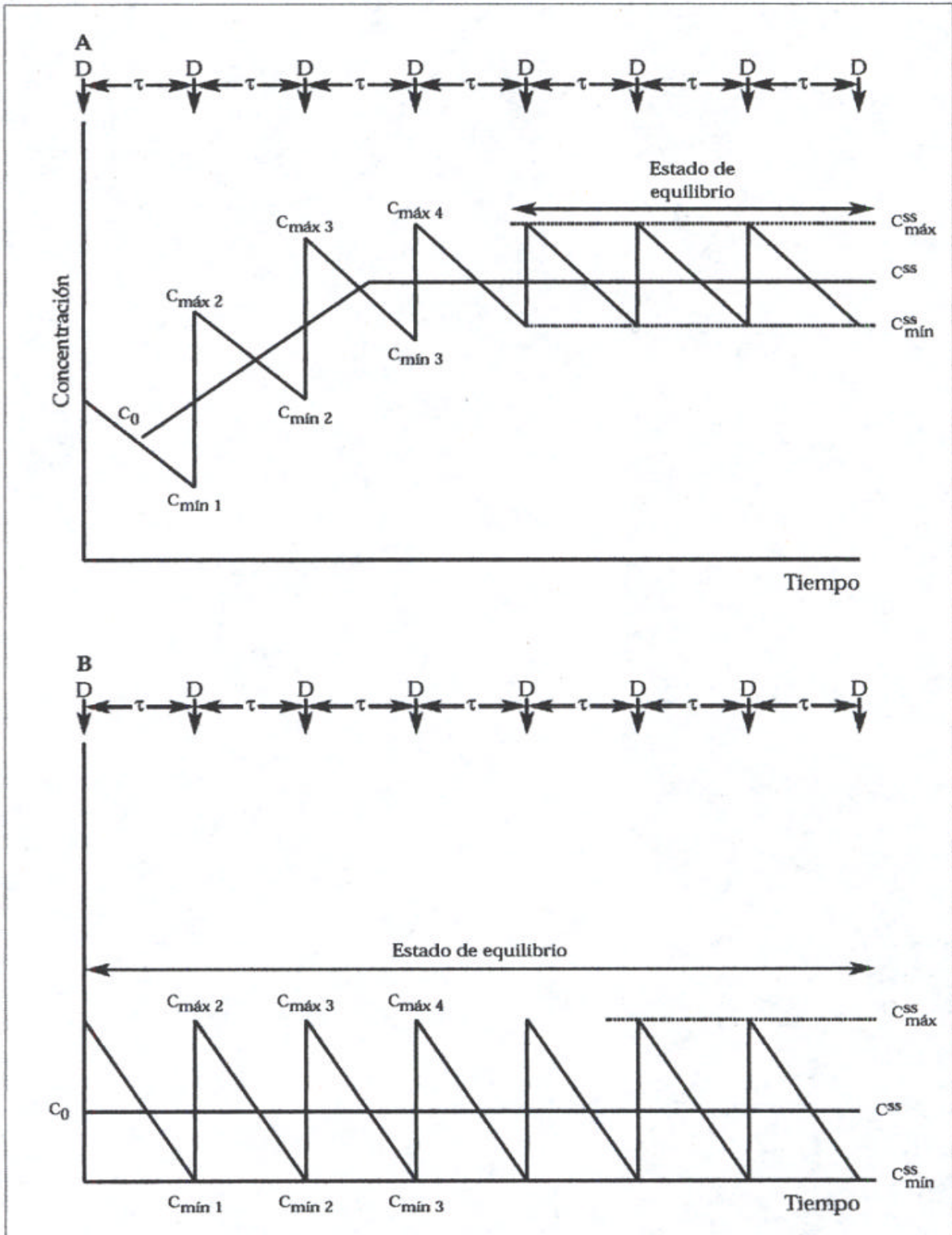


Figura 54: Evolución de las concentraciones séricas ($C_{máx}$, $C_{mín}$ y C^{ss}) de dos fármacos (A: $t^{1/2} > \tau$; B: $t^{1/2} < \tau$)

Resultados

- Determinar el valor medio de los parámetros farmacocinéticos en distintos grupos de población ⁽⁶⁴⁾.
- Identificar y valorar las relaciones cuantitativas que existen entre los diferentes factores demográficos, fisiológicos y de tratamiento ⁽⁶⁴⁾.
- Evaluar la variabilidad inter e intraindividual del comportamiento farmacocinético que existe entre los individuos que componen la población ⁽⁶⁴⁾.

Para caracterizar el perfil cinético de un fármaco en una determinada población es preciso definir y cuantificar tres tipos de parámetros poblacionales: los parámetros de efectos fijos, los parámetros de efectos aleatorios interindividuales y los parámetros de efectos aleatorios intraindividuales. Para conseguirla correcta caracterización de estos parámetros cinéticos es precisa información referente a las concentraciones que alcanza el fármaco en los fluidos biológicos así como definir a los pacientes según sus características demográficas y su situación clínica ⁽⁶⁴⁾.

Los estudios farmacocinéticos convencionales en pacientes, especialmente en algunos subgrupos de población (pacientes críticos, niños, ancianos, etc.), presentan muchas dificultades. Ello ha dado lugar a una nueva metodología propuesta inicialmente por Sheiner que utiliza modelos fármaco estadísticos que facilitan la obtención de parámetros farmacocinéticos poblacionales a partir de la información generada durante el cuidado rutinario de los pacientes o en el transcurso de los ensayos clínicos en fase III y IV. Un modelo fármaco estadístico está constituido por un modelo estructural y un modelo estadístico. El primero incluye un modelo farmacocinético que describe la evolución de las concentraciones séricas predichas en función de los parámetros farmacocinéticos individuales. El modelo estadístico se diseña con el objeto de evaluar la magnitud de la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos y de la variabilidad residual ⁽⁵³⁾.

La caracterización de los parámetros farmacocinéticos de población tiene su aplicación más importante en el campo de la dosificación de medicamentos, tanto en el diseño del régimen inicial, “dosificación a priori”, como en la individualización de la posología

Resultados

mediante técnicas de estimación bayesiana. Cuando se establece un régimen inicial de dosificación interesa predecir las concentraciones séricas que se pueden alcanzar, así como la posibilidad de que éstas se sitúen fuera del intervalo terapéutico a fin de prever la necesidad y frecuencia de seguimiento del paciente ⁽⁶³⁾.

Habitualmente se utilizan los parámetros de efectos fijos para establecer las pautas de dosificación iniciales; no obstante, de esta forma se predice únicamente la curva media de concentraciones, de la cual puede diferir significativamente la evolución de las concentraciones del fármaco en un determinado paciente. Sólo el conocimiento de los parámetros de efectos aleatorios permite estimar en qué medida puede desviarse del valor medio la concentración sérica que realmente se va a alcanzar en cada paciente. Se puede afirmar, por tanto, que los parámetros de efectos aleatorios interindividuales constituyen un indicador muy útil para la seguridad del fármaco, mientras que los parámetros de efectos aleatorios residuales permiten establecer límites de modificaciones mínimas en la dosificación y ayudan a identificar errores en la determinación de las concentraciones séricas ⁽⁶³⁾.

En los últimos años se han desarrollado diferentes estrategias que facilitan la optimización de la posología a partir de la determinación de las concentraciones séricas de fármacos o de sus metabolitos. Las técnicas bayesianas han demostrado presentar la mejor capacidad predictiva y constituyen una aplicación del teorema de Bayes a la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales. Las bases de la aproximación farmacocinética de Bayes fue propuesta por Sheiner y el método fue implementado en un ordenador por Peck y Cols. Actualmente los métodos bayesianos están incorporados en diversos programas informáticos de farmacocinética clínica ⁽⁶⁴⁾.

En esencia, este método combina la información de los parámetros farmacocinéticos de población con los datos de las concentraciones séricas determinadas en el paciente para obtener las estimadas de los parámetros farmacocinéticos individuales. Este proceso puede repetirse a medida que se dispone de más información hasta que las concentraciones séricas observadas y la respuesta clínica se consideren aceptables.

La correcta implementación de estas técnicas bayesianas requiere disponer de estimadas exactas y precisas de los tres tipos de parámetros de población que caracterizan el comportamiento cinético del fármaco. Es importante considerar que las estimadas de estos parámetros deberán ser obtenidas a partir de datos procedentes de poblaciones específicas de pacientes de características similares a las de la población sobre la que se aplican las técnicas bayesianas. La farmacocinética de poblaciones proporciona un instrumento esencial y con enormes perspectivas de futuro ya que permitirá considerar todas aquellas covariables que hayan demostrado influir significativamente en la cinética de disposición del fármaco. Con ello se debería conseguir un descenso de la variabilidad de las concentraciones predichas y por tanto asegurarse una optimización de la posología ⁽⁶⁴⁾.

Estos métodos han sido aplicados en diferentes campos de la terapéutica y especialmente en el tratamiento de las enfermedades infecciosas en pacientes de UCI, grandes quemados, pacientes hematológicos, neonatos, etc. La aplicación de criterios farmacocinéticos en la planificación de los esquemas posológicos y en el seguimiento del tratamiento mejora la calidad de la prescripción y reduce los costos sanitarios ⁽⁶⁴⁾.

4.5.6.4 CÁLCULO DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

De acuerdo a todas las definiciones y temas tratados en este texto se explica el cálculo matemático por medio de un ejercicio, por lo que para cualquier duda sobre cualquiera de los parámetros revisar la información teórica que le corresponda.

MODELO ABIERTO DE UN COMPARTIMENTO INYECCIÓN INTRAVENOSA

A un individuo de 70 Kg. de peso y de 35 años de edad se le administraron 100 mg de un fármaco por vía intravenosa. Se determinaron las siguientes concentraciones a los tiempos respectivos:

Resultados

Tiempo (h)	Cp (mcg/ml)
0.25	43
0.50	32
1.0	20
1.50	14
2.0	11
4.0	6.5
8.0	2.8
12.0	1.20
16.0	0.52

- 1.0 ¿Cuáles son las estimaciones para el tiempo de vida media, volumen de distribución y depuración?
- 2.0 Si la concentración mínima es efectiva es de 5 mcg/ml ¿Cuánto tiempo dura el efecto?
- 3.0 Si la concentración mínima tóxica es de 75 mcg/ml ¿Cuál es la dosis máxima sin que se presenten efectos tóxicos?
- 4.0 Si se administra la dosis estimada en la pregunta anterior ¿Cuánto tiempo dura el efecto?
- 5.0 Estime el área bajo la curva mediante integración.

Resolución:

Para poder llevar a cabo la resolución solo es necesario poner en práctica todos los temas antes mencionados, para empezar y viendo un panorama desde el punto de vista del transporte pasivo de materia entre compartimentos obedece a la ley general de que “los flujos son proporcionales a los gradientes que los originan” ⁽¹⁸⁾. Concretamente y como caso particular para resolver el problema tenemos:

$$m/t = Pk A (C_0 - C_1) \quad \text{Ecuación. 11}$$

Resultados

Donde: **m**, es la cantidad de sustancia que pasa a través de un área **A** de interfase; **t** = tiempo; **C₀** y **C₁**, son las concentraciones de las sustancias tanto afuera como adentro de la membrana respectivamente y **Pk** es la constante de permeabilidad ⁽²⁴⁾.

De la que fácilmente se deduce la expresión que constituye el punto de partida de casi todos los procesos farmacocinéticos:

$$-\frac{dC}{dt} = k \cdot C$$

Ecuación 12

Integrando la ecuación diferencial, ya mencionada $-(dC/dt) = (k) (C)$ se obtiene:

$$C = C_0 \cdot e^{-k \cdot t}$$

Ecuación 13

Ecuación de la cual partiremos para obtener algunos de los parámetros solicitados en el problema. Si consideramos que las concentraciones son las que se encontrarán en el plasma en todo momento y al cambiarla a su forma de logaritmo natural (Ver **anexo A**) nos queda como:

$$\ln (C_p) = \ln (C_p^0) - (K_{el}) t$$

Ecuación 14

donde C_p es la concentración del fármaco al tiempo t , C_p^0 es la concentración plasmática inicial, K_{el} es la constante de eliminación y t es el tiempo de muestreo después de administrado el fármaco. Al hacer la comparación de la ecuación anterior con la de la regresión lineal tenemos:

$$\underbrace{\ln (C_p)}_Y = \underbrace{\ln (C_p^0)}_b - \underbrace{(K_{el})}_m \underbrace{t}_x$$

Ecuación 15

Solución del punto 1.0

Por lo que, si analizamos los datos por medio de una regresión lineal (ver **anexo D**) colocando el logaritmo natural de las concentraciones contra el tiempo en que se tomó cada una de las muestras obtendremos el valor de la ordenada al origen **b** y la

Resultados

pendiente **m** de la línea recta, de tal modo que cambiamos los parámetros de concentración plasmática a su logaritmo natural y los sometemos al análisis de regresión lineal simple como lo muestra en la **tabla 12**.

La ordenada al origen (**b**) es igual al logaritmo natural de la concentración inicial ($\ln C_p^0$). La pendiente (**m**) es igual al valor negativo de la constante de eliminación (**Kel**). El valor de concentración inicial así como el de tiempo de la constante de eliminación son importantes para determinar los parámetros de volumen de distribución (**Vd**), tiempo de vida media ($t^{1/2}$) y depuración (**Cl**).

Tabla 12.- logaritmo natural de las concentraciones plasmáticas, tiempos respectivos y resultados de la regresión lineal.

In Cp	Tiempo (h)	Resultados
-1.3863	0.25	r= 0.977
-0.6931	0.50	
0.0000	1.0	
0.4055	1.50	m = -0.2578
0.6931	2.0	
1.3863	4.0	
2.0794	8.0	b = 3.262
2.4849	12.0	
2.7726	16.0	

Por lo tanto:

$$\underline{Kel = 0.2578 \text{ h}^{-1}}, \quad \text{y} \quad \underline{Cp^0 = e^{-3.262} = 26.1040 \text{ mcg/ml}}$$

De la ecuación del tiempo de vida media tenemos:

$$t^{1/2} = (\ln 2 / Kel) \longrightarrow t^{1/2} = (\ln 2 / 0.2578) \longrightarrow \underline{t^{1/2} = 2.69 \text{ h}}$$

Resultados

Para el volumen de distribución sustituimos en la **ecuación 10** y tenemos:

$$Vd = \text{Dosis} / Cp^0 \longrightarrow \underline{Vd = 100,000 \text{ mcg} / 26.1040 \text{ mcg/ml} = \underline{3830.73 \text{ ml}}}$$

*En el caso particular del individuo de 70 Kg tenemos que:

$$Vd^* = 3.83 \text{ lts} / 70 \text{ Kg} \longrightarrow \underline{Vd^* = 0.05471 \text{ Lts} / \text{Kg}}$$

La depuración es obtenida con la ecuación de clareamiento de la siguiente manera:

$$Cl = (Kel) (Vd) \longrightarrow Cl = (0.2578 \text{ h}^{-1}) (3.830 \text{ lts}) \longrightarrow \underline{Cl = 0.9877 \text{ lts/h}}$$

Solución del punto 2.0

Para conocer el tiempo necesitamos despejar de la **ecuación 14** el tiempo, de tal modo que, nos quede la expresión:

$$t = (\ln (Cp^0 / Cp) / Kel) \qquad \text{Ecuación 16}$$

Si sustituimos los valores obtenidos en el punto de arriba y en el lugar de la concentración plasmática colocamos la concentración mínima efectiva entonces podremos obtener el tiempo que dura el efecto, de la siguiente manera:

$$t = (\ln (26.1046 \text{ mcg/ml} / 5 \text{ mcg/ml}) / 0.2578 \text{ h}^{-1}) \qquad \underline{t = 6.41 \text{ h}}$$

Solución del punto 3

Como es una administración intravenosa debemos recordar que se supone que todo entra instantáneamente y se distribuye instantáneamente. Tomando en cuenta esto y despejando de la fórmula del Vd la dosis tenemos la expresión:

Resultados

$D = (Cp^0) (Vd)$, si se considera que la concentración mínima tóxica es de 75 mcg/ml y la sustituimos en Cp^0 podemos obtener la dosis utilizando el Vd previamente obtenido.

$$D = (75 \text{ mg/lts}) (3.83 \text{ lts}) \longrightarrow \underline{\underline{D = 287.25 \text{ mg}}}$$

Solución al punto 4

Si se toma como base la **ecuación 10** y se sustituye el valor de la concentración plasmática como 75 mcg/ml que es la concentración plasmática de la dosis 287.25 mcg calculada en el inciso anterior y se toma como dosis inicial la dosis mínima efectiva 5 mcg/ml entonces obtenemos el tiempo que dura el efecto al administrar la dosis de 287.25 mg:

$$t = (\ln (Cp^0 / Cp) / Kel) \longrightarrow t = (\ln (75_{\text{mcg/ml}} / 5_{\text{mcg/ml}}) / 0.2578 \text{ h}^{-1}) \quad \underline{\underline{t = 10.50 \text{ h}}}$$

Solución al punto 5

Para realizar el cálculo del área bajo la curva es necesario que se utilice la siguiente fórmula:

$$ABC = D^{(\text{ultimo punto})} / Cl \quad \text{Ecuación 17}$$

Por lo que, $ABC = 0.52 / 0.2578$ $\underline{\underline{ABC = 95.3193}}$

4.5.6.5 APLICACIÓN DE LA FARMACOCINÉTICA TANTO EN FARMACIA COMO EN CLÍNICA.

Las normas que gobiernan la creación de los fármacos nuevos han evolucionado desde el siglo pasado para asegurar la inocuidad (seguridad) y eficacia de los nuevos productos medicamentosos que se piensa utilizar en la población general; nunca ha

Resultados

existido certeza absoluta al respecto en un sujeto determinado. Dado que todos los enfermos difieren en sus reacciones a los fármacos, cada “encuentro” terapéutico debe considerarse como un experimento en el que se sujeta a prueba una hipótesis. El fundamento científico de dicha hipótesis proviene de la base de datos generada en estudios con testigos en seres humanos durante las diversas fases de obtención y estudio del agente, y la experiencia obtenida después de su distribución comercial. Antes de iniciar cualquier tratamiento es importante establecer “metas finales” perfectamente definidas; quizá sean puntos finales clínicos la disminución de la fiebre o el dolor, o marcadores sustantivos como reducción del colesterol sanguíneo o de la presión arterial, que guardan relación constante con los resultados clínicos. La individualización del tratamiento en un paciente en particular requiere conocimientos básicos de farmacocinética⁽²³⁾.

Dado que la farmacocinética es el estudio de la evaluación temporal de los niveles de los medicamentos y sus metabolitos en diferentes fluidos, tejidos y emunitorios del organismo y de las relaciones matemáticas necesarias para desarrollar los modelos adecuados para interpretar tales datos, hace que los objetivos de esta sean tan diversos como la disciplina en las que ha confluído, con la aplicación de sus principios, a su progresión. Estas disciplinas incluyen, entre otras, las ciencias clínicas, especialmente la farmacología clínica, metabolismo de medicamentos, tecnología farmacéutica, estadística y toxicología. Para algunos autores, el objetivo principal de la farmacocinética es el esclarecimiento de las relaciones entre la respuesta farmacológica o toxicología y los niveles de medicamentos o sus metabolitos en los fluidos del organismo. Para otros autores el estudio de la cinética de absorción, distribución, biotransformación y excreción de los medicamentos puede aumentar el conocimiento de los medicamentos básicos que sustentan estos procesos. Para otros autores por fin, la farmacocinética ofrece incluso un camino para mejorar y quizás optimizar el tratamiento terapéutico individual de los pacientes⁽²⁾.

Son innumerables los factores que influyen en la reacción de un sujeto a un fármaco; por ejemplo la edad, enfermedad de órganos por los que se elimina el medicamento

Resultados

(riñones o hígado), el uso contaminante de productos farmacéuticos, alimentos y sustancias químicas (interacciones medicamentosas); la administración previa del mismo fármaco u otros semejantes (tolerancia), y diversos factores genéticos que influyen en la cinética y toxicidad de los medicamentos (Farmacogenética). En lo que atañe a un número de medicamentos, tal vez sea útil la medición seriada de su concentración en plasma para controlar la variabilidad farmacocinética. La vigilancia seriada de dicha variabilidad obliga a prestar atención minuciosa a la reacción del individuo, para lo cual se fijan “metas” predefinidas respecto de lo que se considera eficacia y toxicidad aceptables ⁽²³⁾.

Vigilar la concentración farmacológica en el suero es particularmente útil al usar fármacos de la índole de agentes antiepilépticos, que no se vigilan fácilmente por observación clínica directa ni otros análisis de laboratorio, y en especial cuando estos fármacos se caracterizan por variaciones notables de la farmacocinética en distintos sujetos. El procedimiento también es suplemento útil para otra clase de vigilancia en pacientes de trastornos de la función renal o hepática y siempre que un medicamento resulta ineficaz o tóxico. Además, el aclaramiento o cumplimiento por parte del paciente puede mejorarse sencillamente al saber que va a estimarse la concentración del fármaco ⁽¹⁰⁾.

Sin embargo, las concentraciones séricas de los medicamentos son orientaciones fidedignas para el tratamiento únicamente si las observaciones se interpretan considerando otros datos clínicos y con las precauciones debidas. Las estimaciones seriadas con intervalos seleccionados siempre son más útiles que los análisis aislados. La interpretación debe incluir la consideración del cuadro cinético para el fármaco particular, intervalo entre tiempo de la toma de muestra y la última administración del fármaco y el principio de meseta. Entre los factores adicionales que deben considerarse se encuentran la fidedignidad del procedimiento analítico, la variación individual de las concentraciones séricas contaminantes con efectos planeados e inconvenientes, posibles metabolitos activos del fármaco, factores que modifican la relación

Resultados

concentración efecto, medicación contaminante y posibles tolerancia farmacológica, por último, es menester percatarse de las concentraciones de fármacos medidas en suero, a menos que se enuncie lo contrario, representan tanto el fármaco ligado a proteínas como el libre. Los análisis corrientes no descubren diferencias potencialmente importantes en la conjugación fraccional del medicamento ⁽¹⁰⁾.

Estudios con muchos fármacos han comprobado que determinadas variaciones aparentes en la potencia farmacológica entre distintas especies y diferentes individuos dependen, principalmente, de variaciones en la velocidad de eliminación del fármaco. Cuando la dosis se ajusta de modo que se conserven concentraciones séricas equivalentes, tienden a desaparecer las diferencias cuantitativas en la respuesta. Ello es patentemente importante para establecer la dosificación óptima para un paciente individual ⁽¹⁰⁾.

Algunos efectos adversos son ampliaciones del efecto farmacológico de una sustancia, y a menudo se pueden evitar si se individualiza la farmacoterapia. Sin embargo, otras reacciones adversas graves dependen de una interacción del fármaco con variables propias de cada paciente. Cuando se lanza algún fármaco, se le ha probado solo en un número limitado de pacientes perfectamente definidos. Fenómenos adversos que surgen con una frecuencia de 1 por 1000 pacientes quizá no se identificaron antes de la distribución comercial, y tal vez se detecten hechos raros solo después de que han transcurrido años de la distribución y el consumo del medicamento. Es responsabilidad de todos los profesionales en medicina y ciencias de la salud vigilar los efectos e los medicamentos después de la distribución comercial, y notificar a las autoridades correspondientes trastornos adversos graves que pueden achacar a dichos fármacos o al fabricante del producto. En lo futuro es probable que las bases genéticas o ambientales de la variación interindividual y las reacciones adversas a fármacos sean descubiertas y se apliquen las técnicas del cribado para individualizar el tratamiento y valorar riesgos individuales. Todo ello mejorara la inocuidad global (seguridad) de la farmacoterapia ⁽²³⁾.

4.6 ANEXOS

4.6.1 ANEXO 1 FUNCIONES EXPONENCIALES Y LOGARÍTMICAS ⁽⁶⁵⁾

4.6.1.1 LEYES DE LOS EXPONENTES

En lo que sigue p, q son números reales, a, b son números positivos y m, n son enteros positivos.

$$a^p \times a^q = a^{p+q}$$

$$a^0 = 1, \quad a \neq 0$$

$$\sqrt[n]{a} = a^{1/n}$$

$$a^p / a^q = a^{p-q}$$

$$a^{-p} = 1/a^p$$

$$\sqrt[n]{a^m} = a^{m/n}$$

$$(a^p)^q = a^{pq}$$

$$(ab)^p = a^p b^p$$

$$\sqrt[n]{a/b} = \sqrt[n]{a} / \sqrt[n]{b}$$

En a^p , p se conoce como el exponente, a es la base y a^p se conoce como la p -ésima potencia de a . La función $y = a^x$ se conoce como *función exponencial*.

4.6.1.2 LOGARITMOS Y ANTILOGARITMOS

Si $a^p = N$ donde $a \neq 0$ ó 1 , entonces $p = \log_a N$ se conoce como *logaritmo de N* con base a . El número $N = a^p$ se conoce como el *antilogaritmo de p* con base a , o sea $\text{antilog}_a p$. Ejemplo: Dado que $3^2 = 9$ tenemos $\log_3 9 = 2$, $\text{antilog}_3 2 = 9$

La función $y = \log_a x$ se conoce como función logarítmica

LEYES DE LOGARITMOS

$$\log_a MN = \log_a M + \log_a N$$

$$\log_a \frac{M}{N} = \log_a M - \log_a N$$

$$\log_a M^p = p \log_a M$$

LOGARITMOS Y ANTILOGARITMOS COMUNES

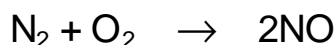
Los logaritmos y antilogaritmos comunes son aquellos en donde la base $a = 10$. El logaritmo común de N se denota por $\log_{10}N$ o $\log N$.

Tabla 13.- Logaritmos $\log_{10}N$ o $\log N$

N		N		N		N	
10	0000	34	5315	58	7634	82	9138
11	0414	35	5441	59	7709	83	9191
12	0792	36	5563	60	7782	84	9243
13	1139	37	5682	61	7853	85	9294
14	1461	38	5798	62	7924	86	9345
15	1761	39	5911	63	7993	87	9395
16	2041	40	6021	64	8062	88	9445
17	2304	41	6128	65	8129	89	9494
18	2553	42	6232	66	8195	90	9542
19	2788	43	6335	67	8261	91	9590
20	3010	44	6435	68	8325	92	9638
21	3222	45	6532	69	8388	93	9685
22	3424	46	6628	70	8451	94	9731
23	3617	47	6721	71	8513	95	9777
24	3802	48	6812	72	8573	96	9823
25	3979	49	6902	73	8633	97	9868
26	4150	50	6990	74	8692	98	9912
27	4314	51	7076	75	8751	99	9956
28	4472	52	7160	76	8808		
29	4624	53	7243	77	8865		
30	4771	54	7324	78	8921		
31	4914	55	7404	79	8976		
32	5051	56	7482	80	9031		
33	5185	57	7559	81	9085		

4.6.2 ANEXO 2 VELOCIDAD Y EQUILIBRO ^(66 y 67)

Junto con los aspectos materiales y energéticos de las reacciones, la química se interesa por los detalles del proceso en sí. La rapidez de la reacción, los factores que influyen en ella, el mecanismo de la reacción o conjunto de pasos intermedios y la situación de equilibrio en las reacciones reversibles, constituyen algunos de estos detalles que completan la descripción fundamental de los procesos químicos. Para que un proceso químico sea observable es preciso que se lleve a efecto con cierta rapidez. Así, por ejemplo, a pesar de los elevados porcentajes de oxígeno y nitrógeno existentes en la composición del aire, la reacción:

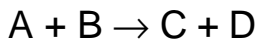


tiene lugar con tal lentitud, que es prácticamente inobservable. En ocasiones, por el contrario, una reacción puede verificarse con tal rapidez que se convierta en explosiva. La combustión del hidrógeno constituye un ejemplo típico de este tipo de reacciones. Una reacción química cuyo ritmo de transformación sea lento, no suele tener ningún interés en la industria química, ya que, por lo general, lo que se busca con la reacción es la obtención de un determinado producto en cantidades apreciables. Lo anterior pone de manifiesto la necesidad de conocer la rapidez con la que los reactivos se transforman en productos en una reacción química, es decir, su velocidad. La parte de la química que se preocupa del estudio de la evolución de las reacciones químicas, de su velocidad y de la influencia de los diferentes factores que pueden afectarla recibe el nombre de *cinética química*.

4.6.2.1 EL CONCEPTO DE VELOCIDAD DE REACCIÓN

Se define la velocidad v de una reacción, como la cantidad de reactivo que se consume, o la de producto que se forma, por unidad de volumen en la unidad de tiempo. Dado que la cantidad de sustancia por unidad de volumen en una disolución, se denomina concentración, y teniendo en cuenta que, por lo general, tanto los reactivos como los productos se hallan en disolución, ya sea líquida, sólida o gaseosa,

la velocidad de reacción representa la variación de concentración de una cualquiera de las sustancias que intervienen en la reacción por unidad de tiempo. Para una reacción del tipo:



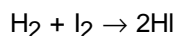
donde A y B representan los reactivos y C y D los productos, la velocidad se puede expresar, recurriendo a la notación de incrementos, en la forma:

$$v = \frac{\Delta[C]}{\Delta t}$$

y se mide en mol/lts. Recordando el significado de Δ como la rapidez con la que varía algo, la anterior expresión indica que v es, en efecto, la rapidez con la que varía (aumenta) la concentración ($[]$) del producto C con el tiempo. Junto con la anterior, son expresiones equivalentes de la velocidad:

$$v = \frac{-\Delta[A]}{\Delta t} = \frac{-\Delta[B]}{\Delta t} = \frac{\Delta[D]}{\Delta t}$$

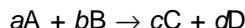
dado que, si la masa se mantiene constante, la velocidad con la que aparecen los productos tiene que ser igual a la velocidad con la que desaparecen los reactivos. El signo negativo se introduce para compensar el que corresponde a la disminución de la concentración de los reactivos; de este modo, el valor de la velocidad resulta igual y positivo cualquiera que sea la sustancia A, B, C o D elegida. Para una reacción como la de síntesis del yoduro de hidrógeno:



por cada mol de hidrógeno molecular H_2 que se consume, se producen dos moles de yoduro de hidrógeno HI; como ambos procesos se dan al mismo tiempo, la velocidad de aparición del producto es, en este caso, el doble de la de desaparición de uno cualquiera de los reactivos. La velocidad de reacción ha de ser única y viene dada por cualquiera de las ecuaciones siguientes:

$$v = \frac{-\Delta[I_2]}{\Delta t} = \frac{-\Delta[H_2]}{\Delta t} = \frac{1}{2} \frac{\Delta[HI]}{\Delta t}$$

Para una reacción más general, del tipo:



el resultado anterior puede expresarse en la forma:

$$v = -\frac{1}{a} \frac{\Delta[A]}{\Delta t} = -\frac{1}{b} \frac{\Delta[B]}{\Delta t} = \frac{1}{c} \frac{\Delta[C]}{\Delta t} = \frac{1}{d} \frac{\Delta[D]}{\Delta t}$$

4.6.2.2 LA DETERMINACIÓN DE LA VELOCIDAD DE REACCIÓN

En general, la velocidad de una reacción varía con el tiempo, pues al principio la concentración de los reactivos es elevada, pero a medida que la reacción progresa, dicha concentración disminuye y con ella la velocidad del proceso.

La determinación experimental de la velocidad de reacción en un momento dado, puede hacerse a partir de la gráfica que representa la variación con el tiempo de la concentración de una cualquiera de las sustancias que intervienen. El cálculo de la pendiente permite estimar la velocidad. La tabla adjunta muestra los resultados obtenidos para la reacción de descomposición: $2\text{HI} \rightarrow \text{I}_2 + \text{H}_2$ al medir la concentración de HI a intervalos sucesivos de tiempo de 10 minutos cada uno, mediante la toma de muestras de la mezcla gaseosa y su posterior análisis químico.

La representación gráfica de los pares de valores tiempo-concentración indica que la curva es decreciente, lo que significa que la concentración de reactivo disminuye con el tiempo. La velocidad de reacción en el último intervalo de tiempo, por ejemplo, vendrá dada por:

$$v = -\frac{1}{2} \frac{\Delta[\text{HI}]}{\Delta t} = -\frac{1}{2} \frac{(0,78 - 0,79)}{(80 - 70)} = 0,5 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l} \cdot \text{min}$$

es decir,

$$v = 0,83 \cdot 10^{-5} \text{ mol/l} \cdot \text{min}$$

El tomar con signo negativo la variación de la concentración de los reactivos equivale a considerar siempre la velocidad de reacción positiva.

FACTORES QUE MODIFICAN LA VELOCIDAD DE LA REACCIÓN

Un modo de explicar el mecanismo mediante el cual las reacciones químicas se llevan a efecto es admitiendo que tales procesos son el resultado del choque entre las moléculas de las sustancias reaccionantes. Sólo cuando dicho choque es suficientemente violento se romperán las moléculas y se producirá la reordenación entre los átomos resultantes. El desarrollo riguroso de estas ideas básicas constituye la llamada *teoría de colisiones*. Nos apoyaremos, en lo que sigue, en esta interpretación de las reacciones químicas para describir cómo intervienen diferentes factores en la modificación de la velocidad de reacción.

Efecto de la concentración

Por la misma razón que son más frecuentes los accidentes de tráfico en las, «horas punta», cuanto mayor sea el número de moléculas de los reactivos presentes en un mismo volumen más fácilmente podrán colisionar. Asimismo, cuanto mayor sea el número de colisiones que se producen en la unidad de tiempo, tanto más probable será la realización de un choque eficaz, esto es, de un choque que dé lugar a la transformación de las moléculas. De ésta forma se explica el hecho experimentalmente observado, que al aumentar la concentración de los reactivos aumente la velocidad de la reacción química.

Efecto de la temperatura

De acuerdo con la teoría cinético-molecular de la materia, las moléculas constituyentes de cualquier tipo de sustancia se hallan en continua agitación vibrando o desplazándose con una energía cinética que es directamente proporcional a la temperatura absoluta T a la que se encuentre dicha sustancia. Experimentalmente se

observa que la velocidad de una reacción aumenta bastante rápidamente con la temperatura.

Considerando conjuntamente la teoría cinética y la teoría de colisiones es posible explicar tal comportamiento. Al aumentar la temperatura, la energía cinética de las moléculas de los reactivos aumenta, con lo que los choques son más violentos poniéndose en juego en un mayor número de ellos la energía suficiente como para superar esa barrera que constituye la energía de activación. El efecto conjunto de estos procesos individuales se traduce en que una mayor cantidad de reactivos se transforma en la unidad de tiempo, es decir, la velocidad de reacción aumenta notablemente.

Efecto del catalizador

Se entiende en química por *catalizador* toda sustancia que incrementa la velocidad de una reacción sin verse ella misma alterada al final del proceso. El efecto del catalizador es, en cierto sentido, inverso al efecto de temperatura; en vez de aumentar la energía cinética de las partículas para poder salvar la cresta de la energía de activación, rebaja la altura de ésta, con lo cual hace más sencillo el proceso de transformación, pudiéndose en ocasiones llevar a cabo incluso a temperatura ambiente. El catalizador se combina con alguno de los reactivos, dando lugar a un producto intermedio de vida transitoria que reacciona con el resto con mayor facilidad. Una vez concluida la reacción se recupera, pudiendo ser nuevamente empleado.

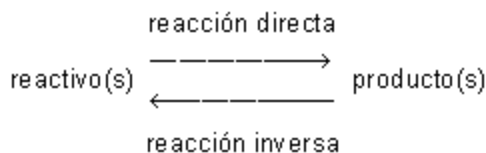
Efecto del grado de división

Cuando el sistema está constituido por reactivos en distinto estado físico, como sólido y líquido por ejemplo, el grado de división del reactivo sólido influye notablemente en la velocidad de la reacción. Ello es debido a que, por verificarse la reacción a nivel de la superficie del sólido, cuanto más finamente dividido se encuentre éste, tanto mayor será el número de moléculas expuestas al choque y, por consiguiente, el número de choques eficaces aumentará.

4.6.2.3 EQUILIBRIO QUÍMICO

EL CONCEPTO DE EQUILIBRIO QUÍMICO

La idea de reacción química lleva a veces a suponer que el proceso progresa de los reactivos hacia los productos, y que se detiene cuando se agota el reactivo que se encuentra en menor proporción. Este tipo de reacciones se denominan *irreversibles*. Sin embargo, con mayor frecuencia sucede que, a medida que los productos van haciendo su aparición en la reacción, tanto mayor es su capacidad para reaccionar entre sí regenerando de nuevo los reactivos. Cuando esto es posible en una reacción química, se dice que es *reversible* y se representa mediante una doble flecha, indicando así que la reacción puede llevarse a efecto tanto en un sentido como en el inverso:

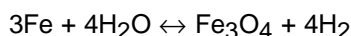


Cada proceso posee una velocidad propia que va variando con el tiempo. Así, en los comienzos, la velocidad de la reacción directa es mucho mayor que la de la reacción inversa, debido a la diferencia de concentraciones entre reactivos y productos; pero a medida que estos últimos se van formando los reactivos van desapareciendo, con lo cual ambas velocidades se aproximan hasta hacerse iguales. A partir de tal instante sucede como si la reacción estuviera detenida, pues las proporciones de reactivos y productos se mantienen constantes. Se dice entonces que se ha alcanzado el *equilibrio químico*.

El equilibrio químico tiene un carácter dinámico, pues no implica que la reacción se paralice en ambos sentidos como podría pensarse, sino que, en cada unidad de tiempo, se forman y desaparecen el mismo número de moléculas de cualquiera de las sustancias que intervienen en el proceso. Si algunos de los productos pueden

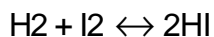
desprenderse y abandonar el sistema, se rompe el equilibrio y la reacción se verifica sólo en un sentido, hasta que los reactivos se hayan transformado totalmente.

Por ejemplo, la reacción de oxidación del hierro por vapor de agua a alta temperatura, es reversible cuando se lleva a cabo en un recipiente cerrado:



Pero debido a que el hidrógeno es un gas más ligero que el aire, si se abre el recipiente, lo abandonará, con lo cual ya no será posible el proceso inverso y el equilibrio quedará definitivamente roto.

La reacción de formación o síntesis de yoduro de hidrógeno (HI) a partir de sus elementos:



constituye otro ejemplo de reacción reversible. Para estudiarla en el laboratorio se emplean recipientes cerrados de modo que la cantidad total de materia no varíe. Cuidadosas medidas experimentales han permitido calcular las velocidades de las reacciones directa e inversa y su variación con el tiempo. La figura adjunta representa los resultados obtenidos. La velocidad del proceso directo: $\text{H}_2 + \text{I}_2 \rightarrow 2\text{HI}$ es importante al principio (pendiente pronunciada), mientras que la del proceso inverso: $2\text{HI} \rightarrow \text{H}_2 + \text{I}_2$ es casi nula. Conforme el tiempo avanza, la primera va disminuyendo y la segunda aumentando. A partir de un cierto instante ambas coinciden, lo que indica que entonces se ha alcanzado el equilibrio químico.

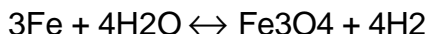
EL PRINCIPIO DE LE CHATELIER

Existe un principio muy general que determina las posibilidades de variación de los equilibrios químicos. Fue propuesto a finales del siglo pasado por el químico francés Henri-Louis Le Chatelier (1850-1936), por lo que se conoce como *principio de Le Chatelier*. Se puede enunciar en los siguientes términos:

«Cuando sobre un sistema químico en equilibrio se ejerce una acción exterior que modifica las condiciones del sistema, el equilibrio se desplaza en el sentido que tienda a contrarrestar la perturbación introducida.»

He aquí algunos casos concretos de aplicación. Si en un sistema en equilibrio químico se aumenta la concentración de los reactivos, el equilibrio se desplazará hacia la derecha a fin de provocar la transformación de aquéllos en productos y recuperar así la situación inicial.

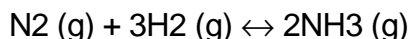
La ruptura del equilibrio de la reacción:



provocada por la pérdida de H_2 , puede explicarse en términos análogos, ya que al disminuir la concentración de H_2 la reacción se desplaza hacia la derecha para producir más hidrógeno, oponiéndose, de este modo, a dicha perturbación. Una modificación de la temperatura del sistema en equilibrio puede producir igualmente un desplazamiento del mismo en un sentido u otro. Así, por ejemplo, la reacción:



es endotérmica, por lo que un aumento de la temperatura desplazará el equilibrio en el sentido de la reacción directa, pues es en el que absorbe calor. La reacción inversa se verá favorecida por un enfriamiento, pues en este sentido se produce calor. También los efectos de variaciones de presión, cuando el sistema posee componentes gaseosos, repercuten por análogas razones sobre el equilibrio. Así, por ejemplo, en la síntesis del amoníaco:



un aumento de presión desplazará el equilibrio hacia la derecha, ya que el número de moléculas en el segundo miembro es inferior y, por tanto, ejercerán una presión menor sobre el recipiente.

LA LEY DEL EQUILIBRIO QUÍMICO

El principio de Le Chatelier permite predecir en qué manera se desplazará el equilibrio químico de una reacción reversible, pero no en qué medida. Una descripción cuantitativa del equilibrio fue efectuada por primera vez en 1870 por los químicos noruegos Guldberg (1836-1902) y Waage (1833-1918), que la expresaron en forma de ley. Así, para una reacción genérica del tipo:



la *ley de Guldberg y Waage* se expresa matemáticamente en la forma:

$$\frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} = K \text{ (a temperatura constante)}$$

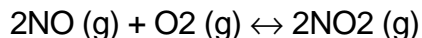
en la cual los coeficientes estequiométricos a , b , c y d que se obtienen tras ajustar la reacción, aparecen como exponentes de las concentraciones de reactivos y productos; K toma, para cada reacción, un valor constante y característico que sólo depende de la temperatura y que se denomina *constante de equilibrio*.

La ley de Guldberg y Waage se conoce también como *Ley de acción de masas* (L.A.M.) debido a que, en el enunciado original, sus autores aludieron a conceptos tales como «fuerzas de acción» y «masas activas». Aunque el descubrimiento de esta ley fue el resultado de análisis de datos experimentales, algunos años más tarde pudo ser explicada teóricamente a partir de las leyes de la termodinámica.

La Ley de acción de masas permite hacer cálculos y predicciones sobre el equilibrio. Así, el efecto de la concentración puede explicarse como sigue: si en un sistema en equilibrio se aumenta la concentración de un reactivo, $[A]$ por ejemplo, la reacción ha de desplazarse hacia la derecha en el sentido de formación de los productos para que el cociente representado por K se mantenga constante.

4.6.2.4 APLICACIÓN DE LA LEY DE ACCIÓN DE MASAS

A) La reacción:



presenta una constante de equilibrio $K = 6,45 \cdot 10^5$ (a 500 K de temperatura). Determinar cual ha de ser la concentración de oxígeno para que se mantenga el equilibrio en un sistema en el que las concentraciones de NO y NO₂ son iguales. De acuerdo con la ley de acción de masas:

$$K = \frac{[\text{NO}_2]^2}{[\text{NO}]^2 [\text{O}_2]}$$

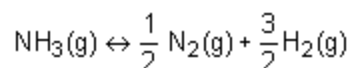
y dado que en el sistema considerado $[\text{NO}_2] = [\text{NO}]$, resulta:

$$K = \frac{1}{[\text{O}_2]}$$

es decir:

$$[\text{O}_2] = \frac{1}{K} = \frac{1}{6,45 \cdot 10^5} = 1,55 \cdot 10^{-6} \text{ mol/l}$$

B) La constante de equilibrio, a 600 K, de la reacción de descomposición del amoníaco:



vale $K = 0,395$. Si en un recipiente de 1,00 lts de capacidad y a 600 K se introducen 2,65 g de NH₃ a igual temperatura, calcular cuales serán las concentraciones en el equilibrio. La cantidad de NH₃ inicial expresada en moles será:

$$N.^\circ \text{ moles NH}_3 = \frac{2,65 \text{ g}}{17,0 \text{ g/mol}} = 0,156 \text{ mol}$$

pues la masa molecular del amoníaco es:

$$M(\text{NH}_3) = 14,0 + 3 \cdot 1,0 = 17,0$$

y, puesto que el volumen del sistema es de un litro, la concentración inicial de NH₃ será:

$$[\text{NH}_3] = 0,156 \text{ mol/l}$$

Pero conforme la reacción avance, la concentración irá disminuyendo hasta reducirse al valor de equilibrio. Si suponemos que se han descompuesto x moles/l de NH₃, de acuerdo con la ecuación química de partida, se habrán formado

$\frac{1}{2}$ x moles/l de N₂ y $\frac{3}{2}$ x moles/l H₂. Es decir, en el equilibrio:

$$[\text{NH}_3] = (0,156 - x)$$

$$[\text{N}_2] = \frac{1}{2} x$$

$$[\text{H}_2] = \frac{3}{2} x$$

Según la ley de acción de masas, se cumplirá la relación:

$$K = \frac{[\text{N}_2]^{1/2} [\text{H}_2]^{3/2}}{[\text{NH}_3]}$$

y sustituyendo los valores de las concentraciones resulta:

$$K = \frac{\left(\frac{1}{2} x\right)^{1/2} \left(\frac{3}{2} x\right)^{3/2}}{0,156 - x} = \frac{\left(\frac{1}{2}\right)^{1/2} \left(\frac{3}{2}\right)^{3/2} x^{4/2}}{0,156 - x}$$

Operando y sustituyendo el valor de K , se tiene:

$$0,395 = 1,30 \frac{x^2}{0,156 - x}$$

que, reordenada, equivale a la ecuación de segundo grado:

$$1,30 x^2 + 0,395 x - 0,0616 = 0$$

cuya solución aceptable es:

$$x = 0,114$$

Por tanto, las concentraciones de reactivos y productos en el equilibrio serán las siguientes:

$$[\text{NH}_3] = 0,156 - x = 0,156 - 0,114 = 0,042 \text{ mol/l}$$

$$[\text{H}_2] = \frac{1}{2} x = \frac{1}{2}(0,114) = 0,057 \text{ mol/l}$$

$$[\text{H}_2] = \frac{3}{2} x = \frac{3}{2}(0,114) = 0,171 \text{ mol/l}$$

4.6.3 ANEXO 3 CINÉTICA QUÍMICA (ref 66 y 67)

La cinética estudia la velocidad con que transcurren las reacciones químicas: analiza los factores que la afectan y trata de comprender la forma en que las reacciones se producen. Hay dos razones principales para estudiar la velocidad de las reacciones: una es poder predecir la rapidez con la que la mezcla de reacción se aproxima al equilibrio, la otra es el estudio de los mecanismos de las reacciones, es decir el análisis de la reacción como una secuencia de etapas elementales.

4.6.3.1 CINÉTICA

Bajo las condiciones apropiadas unas sustancias pueden transformarse en otras que constituyen diferentes especies químicas. Si esto ocurre solamente por reordenamiento o redistribución de átomos, decimos que se ha efectuado una reacción química. La cinética química estudia la velocidad de las reacciones químicas analizando la influencia que los distintos factores tienen sobre ella. Trata además de explicar la causa, la forma y la magnitud de esa velocidad de reacción. Los estudios cinéticos permiten profundizar en la naturaleza de las reacciones, comprender cómo se forman y rompen enlaces químicos y estimar sus energías y estabildades. Permite además del estudio de las reacciones, la predicción o el modelado de la velocidad con que una muestra reactante se convierte en productos, siendo la base para el diseño de innumerables procesos de importancia tanto técnica como industrial.

CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES

Hay numerosas formas de clasificar las reacciones químicas pero probablemente el esquema que resulta más útil para nosotros sea dividir las de acuerdo con el número de fases implicadas. Así se puede distinguir dos grandes grupos: reacciones homogéneas, si se efectúa solamente en una fase y heterogéneas, si se requiere la presencia de al menos dos fases para que la reacción transcurra del modo que lo

hace. Esta clasificación no siempre es perfectamente nítida, como ocurre en un gran grupo de reacciones de importancia biológicas. Ello es debido a que el tamaño de las especies involucradas pertenece a una región confusa entre los sistemas homogéneos y heterogéneos. Otros ejemplos en los que la división no es tajante es en las reacciones químicas muy rápidas como la llama de combustión de un gas, en las que puede no existir homogeneidad de composición o en la temperatura. Por lo que estrictamente hablando no se dan en una sola fase. Una fase implica uniformidad en la temperatura, la presión y la composición. Dicho de otra forma implica la uniformidad en las propiedades fisicoquímicas intensivas en cualquiera de sus puntos.

Otra clasificación agrupa a las reacciones en catalíticas y no catalíticas. Una reacción catalítica implica que su velocidad está alterada por la presencia, en la mezcla reactiva de materiales que no son productos ni reactivos pero participan de la reacción. Estos materiales, denominados catalizadores, que no necesitan estar presentes en grandes cantidades, actúan como mediadores, retardando o acelerando la reacción a la vez que ellos pueden sufrir o no pequeñas variaciones.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA VELOCIDAD DE REACCIÓN

La velocidad de una reacción química estará afectada por diversas variables. En los sistemas homogéneos, que son los que nosotros estudiaremos, las variables fundamentales son la temperatura, la presión y la composición del sistema. La composición del sistema incluye en particular las concentraciones de las especies reactantes, la fuerza iónica del medio y el solvente. Para los sistemas heterogéneos, como está presente más de una fase, el problema será más complejo. Puede ocurrir que los materiales pasen de una fase a otra durante la reacción, en cuyo caso será importante la velocidad de transferencia de materia y de calor. Por ejemplo consideremos la combustión de un pedazo de madera. En ella la velocidad de reacción estará limitada por una serie de procesos, como la difusión del oxígeno a través de la capa de cenizas en la superficie de la partícula. Por otra parte también el calor producido por la reacción, altamente exotérmica, podrá generar dentro del sólido

una distribución de temperaturas, y una distribución de temperaturas originará velocidades de reacción diferentes en los distintos puntos. Los efectos de transmisión de calor y materia tendrán mayor importancia en las reacciones de velocidad elevada, como en el ejemplo analizado y estos serán los factores controlantes del proceso cinético. Este tipo de reacciones excede los alcances del presente curso y sólo han sido nombradas a modo ilustrativo.

MEDIDA DE LA VELOCIDAD DE REACCIÓN

La medida de la velocidad de reacción implica la dosificación de una especie a distintos tiempos de reacción o la medida de alguna propiedad del sistema que varíe con el tiempo. Los métodos empleados se pueden dividir en dos grandes grupos: Métodos químicos: implican la determinación cuantitativa de la cantidad de la especie de interés a diferentes tiempos de reacción. En general estos métodos requieren de un tiempo de análisis que muchas veces es superior a aquel en que transcurre la reacción, por lo que se hace necesario detener la reacción química antes de proceder al análisis.

La forma en que se detiene la reacción debe ser resuelta para cada caso en particular, frecuentemente puede lograrse enfriando la muestra rápidamente, ya que para la mayoría de las reacciones la velocidad aumenta en forma marcada con la temperatura. Como un ejemplo de método químico puede citarse una reacción que produce o consume protones seguida por valoración. Métodos físicos: implican medir una propiedad física que se relacione en forma sencilla con la cantidad de la especie de interés. La propiedad elegida debe variar significativamente con el tiempo.

Estos métodos tienen la ventaja de ser rápidos y no destructivos, de modo que normalmente se pueden medir directamente sobre la mezcla reactante. La instrumentación disponible hoy día permite en muchos casos el registro continuo de la propiedad en estudio. Por ejemplo: cuando hay especies coloreadas la reacción puede seguirse fácilmente por fotometría.

VELOCIDAD DE REACCIÓN

Considérese la siguiente reacción general:



La rapidez de reacción se puede definir como:

$$\text{Rapidez de reacción} \quad r = \frac{1}{\nu_j} \cdot \frac{dn_j}{dt} \quad \text{Eq. C-1}$$

donde j es el coeficiente estequiométrico para el componente j , dn_j es la variación infinitesimal en el número de moles del componente j para un intervalo de tiempo dt . En esta ecuación se considera que el coeficiente estequiométrico (ν_j) es positivo para los productos y negativo para los reactivos, ya que por convención las velocidades de reacción son positivas. En sistemas en que el volumen permanece prácticamente constante, esta ecuación se reduce a:

$$\nu = \frac{1}{\nu_j} \frac{d[J]}{dt} \quad \text{Eq. C-2}$$

donde j es el coeficiente estequiométrico de la especie j en la reacción. Este coeficiente es positivo para los productos y negativos para los reactivos. Es así que la velocidad de reacción, expresada como variación de la concentración con el tiempo, tiene unidades de concentración por unidad de tiempo. Por ejemplo $\text{moles} \cdot \text{min}^{-1} \text{L}^{-1}$.

Cuando reactivos y productos participan de la reacción en proporciones estequiométricas distintas de 1:1, si la velocidad de reacción se definiera únicamente como la variación de concentración respecto al tiempo ($d[J]/dt$) ésta dependería de la especie que se estuviera considerando. A fin de evitar este problema se hace necesario normalizar las velocidades respecto a cada especie por los coeficientes estequiométricos respectivos. Por ejemplo, dada la reacción:



la velocidad de reacción en función de las diferentes especies se expresará como:

$$v = -\frac{d[A]}{dt} = -\frac{1}{2} \cdot \frac{d[B]}{dt} = \frac{1}{3} \cdot \frac{d[C]}{dt} = \frac{d[D]}{dt} \quad \text{Eq. C-3}$$

LEY DE ACCIÓN DE LA VELOCIDAD

Experimentalmente se ha encontrado que para muchas reacciones, aunque no para todas, la velocidad de reacción es proporcional al producto de las concentraciones de reactivos elevadas cada una a alguna potencia, por ejemplo:

$$v = k[A]^{\alpha} [B]^{\beta} \quad \text{Eq. C-4}$$

Esta expresión recibe el nombre de **ley de velocidad**. La constante de proporcionalidad k , se denomina **constante de velocidad**, y es característica de una reacción dada. Es a su vez función de la temperatura, del solvente en el cual se lleva a cabo la reacción y en algunos casos de la fuerza iónica del medio. Cuando la ley de velocidad tiene la forma de una expresión monómica (como en la **eq.C-4**) el exponente al que se encuentra elevada la concentración de una especie j se denomina **orden de reacción** respecto a j . En este caso, el orden de reacción respecto a A es α y respecto a B es β . Se define además en este caso el orden global de la reacción como la suma de los órdenes de reacción de todas las especies involucradas en la ley de velocidad. Es así, que en este caso el orden global de reacción es $(\alpha + \beta)$.

Los órdenes de reacción pueden ser números enteros o fraccionarios, positivos o negativos. En los casos en que la ley de velocidad no tenga forma de monomio, (por que por ejemplo aparecen sumas de términos) no se podrá definir orden de reacción. La ley de velocidad debe inferirse a partir de datos experimentales, ya que a priori, no hay relación directa entre la ecuación estequiométrica y la ecuación cinética.

CONVERSIÓN (X)

Se denomina conversión de una reacción a un tiempo dado a la fracción del reactivo limitante que ha reaccionado a dicho tiempo t:

$$x = \frac{[A]_0 - [A]_t}{[A]_0} \quad \text{Eq. C-5}$$

donde $[A]_0$ y $[A]_t$ son respectivamente la concentración inicial y a tiempo t del reactivo limitante. La conversión suele expresarse como porcentaje.

4.6.3.2 REACCIÓN ELEMENTAL

Dada la reacción: $A + B \longrightarrow 2C$, se dice que es una **reacción elemental** si transcurre en una sola etapa, lo que implica que no se forman productos intermediarios que puedan ser considerados como estables. Es decir que en este caso involucra únicamente la interacción (choque) entre una molécula de A y una molécula de B para dar dos moléculas del producto C.

Sólo cuando una reacción es elemental los órdenes de reacción coinciden con los coeficientes estequiométricos, en este caso la reacción sería de orden uno respecto a cada uno de los reactivos y de orden dos global y la ley cinética será:

$$v = k [A] [B] \quad \text{Eq. C-6}$$

La afirmación inversa no siempre es correcta: es decir si para una reacción química, se ha determinado experimentalmente la ley de velocidad y se encuentra que los órdenes de reacción coinciden con los coeficientes estequiométricos ello **no habilita** a concluir que dicha reacción sea elemental.

Cuando una reacción no es elemental, sucede según una serie de reacciones elementales, proceso llamado mecanismo de reacción. En este caso, la sumatoria de

las etapas individuales debe dar como resultado la reacción global. El mecanismo además, debe estar de acuerdo con todos los hechos experimentales conocidos.

4.6.3.3 MECANISMOS DE REACCIÓN

Como se vio los exponentes de las concentraciones en la ley de velocidad no tienen ninguna relación con los coeficientes estequiométricos de la ecuación química balanceada. Esto significa que la ecuación química global no da información sobre el mecanismo de reacción. Se entiende por mecanismo de reacción el proceso detallado por medio del cual los reactivos se transforman en productos. Para obtener información sobre el mecanismo, en general se realiza mediante el estudio de las velocidades de reacción en diversas condiciones. Dilucidar un mecanismo es una tarea muy difícil y exige ingenio en el diseño de los experimentos y en la interpretación de los mismos, aunque con mucha frecuencia es imposible distinguir con seguridad cual, por ejemplo, de dos mecanismos posibles es el real.

El planteamiento del problema del mecanismo de reacción comienza con la asunción del postulado básico: el mecanismo de reacción es resultado de una serie de reacciones elementales y por lo tanto, debe cumplirse que la suma de las etapas elementales de cómo resultado la ecuación estequiométrica. Recordando que para las reacciones elementales pueden expresarse de inmediato su ley de velocidad, la velocidad global será la combinación adecuada de las velocidades de las etapas elementales y deberá además explicar la velocidad observada experimentalmente.

REACCIONES OPUESTAS

Un ejemplo clásico de este tipo de reacciones es la reacción en fase gaseosa entre el Hidrógeno y el Yodo. Para esta reacción se ha encontrado que puede ser explicada correctamente con un mecanismo simple formado por dos reacciones elementales:



La velocidad neta de reacción será entonces la velocidad de la reacción directa menos la inversa:

$$\frac{d(c_{HI})}{dt} = k_1 \cdot c_{H_2} \cdot c_{I_2} - k_{-1} \cdot c_{HI}^2 \quad \text{Eq. C-7}$$

donde: c_j es la concentración de la especie considerada.

Hay que notar cuando la $d(c_{HI})/dt = 0$, esta ecuación está en equilibrio. Entonces rearrreglando la **eq. C-7** se obtiene que:

$$K = \frac{k_1}{k_{-1}} \quad \text{Eq. C-8}$$

La constante de equilibrio de una ecuación elemental es la relación entre las constantes de velocidad directa e inversa.

REACCIONES PARALELAS

Una situación relativamente común es que exista más de un mecanismo para una reacción dada. Por ejemplo para una reacción genérica: En este caso, la velocidad global de descomposición de A, será la suma de las velocidades de ambas reacciones:

$$\frac{d(c_A)}{dt} = \frac{d(c_{A\text{reacción1}})}{dt} + \frac{d(c_{A\text{reacción2}})}{dt} \quad \text{Eq. C-9}$$

REACCIONES CONSECUTIVAS

Para la mayoría de las reacciones se encuentra que proceden a través de varias etapas elementales antes de que se formen los productos. En estos casos la velocidad de la reacción está influida por las velocidades de todas las etapas. Sí una de las

reacciones es mucho más lenta que cualquiera de las otras, entonces la velocidad dependerá fundamentalmente de la velocidad de esta etapa más lenta, el paso determinante de la velocidad.

Algunas descomposiciones unimoleculares son el caso más sencillo de este tipo de reacciones. Un caso genérico de estas reacciones sería:



Estas reacciones ocurren mediante un mecanismo propuesto por Lindeman, por medio del cual estas reacciones podrían ser activadas por un proceso de colisiones:



A* Fragmentos

Una vez activada una molécula, puede tener uno o dos destinos, convertirse nuevamente en A o descomponerse en productos. La velocidad de aparición de productos será según este mecanismo:

$$\frac{d(\text{Fragmentos})}{dt} = k_2 \cdot c_{A^*} \quad \text{Eq. C-10}$$

Esta ecuación nos presenta el problema que la velocidad de reacción esta en función de una especie que es intermediaria de la reacción, y por lo tanto no se puede conocer su concentración. El problema se reduce a encontrar como será la concentración de A* en función del tiempo. Sin embargo, sí podemos conocer la velocidad de variación de concentración de esta especie:

De igual manera podemos conocer las velocidades de las otras especies involucradas, obteniendo un sistema de ecuaciones diferenciales que puede ser resuelto por métodos analíticos y/o numéricos. En este caso el sistema a resolver sería:

$$\begin{cases} \frac{d(c_A)}{dt} = -k_1 \cdot c_A^2 + k_{-1} \cdot c_A \cdot c_{A^*} \\ \frac{d(c_{A^*})}{dt} = k_1 \cdot c_A^2 - k_{-1} \cdot c_A \cdot c_{A^*} - k_2 \cdot c_{A^*} \\ \frac{d(c_{\text{Productos}})}{dt} = k_2 \cdot c_{A^*} \end{cases} \quad \text{Eq. C-11}$$

4.6.3.4 HIPÓTESIS DE ESTADO ESTACIONARIO

Para este tipo de reacciones y otros tipos más complejos, se puede lograr simplificaciones muy importantes en la descripción matemática del problema haciendo la suposición que la concentración de la o las especies intermedias poco después de comenzada la reacción y durante buena parte de la misma se mantiene: en muy bajas cantidades y que su concentración no varía en forma significativa. Esto expresado matemáticamente significa:

$$\frac{d(c_{A^*})}{dt} = 0 \quad \text{Eq. C-12}$$

por lo tanto:

$$k_1 \cdot c_A^2 - k_{-1} \cdot c_A \cdot c_{A^*} - k_2 \cdot c_{A^*} = 0 \quad \text{Eq. C-13}$$

ahora usando esta ecuación (eq. C-13) podemos expresar la concentración de c_{A^*} en función de moléculas normales:

$$c_{A^*} = \frac{k_1 \cdot c_A^2}{k_{-1} \cdot c_A + k_2} \quad \text{Eq. C-14}$$

Por lo tanto la ley de velocidad para el mecanismo de Lindeman es de la forma:

$$\frac{d(c_A)}{dt} = \frac{k_2 \cdot k_1 \cdot c_A^2}{k_{-1} \cdot c_A + k_2} \quad \text{Eq. C-15}$$

Es interesante el estudiar como será el comportamiento de estas reacciones en determinadas condiciones límites. El primer caso sería si $k_1 \cdot c_A \gg k_2$, que sería el caso en que la reacción de descomposición del complejo activado en productos fuera extremadamente lenta. En este caso la velocidad de reacción tendrá la forma:

$$-\frac{d(c_A)}{dt} = k_2 \cdot \frac{k_1}{k_{-1}} \cdot c_A \quad \text{Eq. C-16}$$

Por otro lado si la eq. C-15 se convierte en: $k_2 \gg k_1 \cdot c_A$

$$-\frac{d(c_A)}{dt} = k_1 \cdot c_A^2 \quad \text{Eq. C-17}$$

4.6.3.5 CINÉTICA FORMAL

La cinética formal aborda el estudio de las ecuaciones cinéticas desde un punto de vista meramente matemático. Desarrollaremos aquí las ecuaciones que rigen para los ordenes más sencillos, cero, uno y dos.

REACCIONES DE ORDEN 0



Eq. C-18

Para una reacción de orden cero la velocidad es independiente de las concentraciones de los reactivos:

Ecuación Diferencial:

$$v_A = -\frac{d[A]}{dt} = k[A]^0 \quad k = \text{moles (Volumen)}^{-1} (\text{tiempo})^{-1} \quad \text{Eq. C-19}$$

Separando variables:

$$-d[A] = k dt$$

Integrando:

$$-\int_{[A]_0}^{[A]} d[A] = k \int_0^t dt$$

Ecuación integrada:

$$[A] - [A]_0 = -k \cdot t$$

REACCIONES DE ORDEN 1



Ecuación Diferencial:

$$v_A = -\frac{d[A]}{dt} = k [A] \quad k = \text{tiempo}^{-1}$$

Separando variables e integrando:

$$-\int_{[A]_0}^{[A]} \frac{d[A]}{[A]} = k \int_0^t dt$$

Ecuación integrada:

$$\ln \frac{[A]}{[A]_0} = -kt$$

REACCIONES DE ORDEN 2



Ecuación diferencial:

$$v_A = -\frac{d[A]}{dt} = k[A]^2 \quad k = \text{moles}^{-1} (\text{Volumen}) \text{ tiempo}^{-1}$$

Separando variables e integrando:

$$-\int_{[A]_0}^{[A]} \frac{d[A]}{[A]^2} = k \int_0^t dt$$

Ecuación integrada:

$$\frac{1}{[A]} - \frac{1}{[A]_0} = kt$$

4.6.3.6 ESTUDIO CINÉTICO DE UNA REACCIÓN

En un estudio cinético de una reacción interesa determinar:

- una expresión válida para la ley de velocidad
- el orden de reacción para cada uno de los reactivos
- la constante de velocidad.

En general, los órdenes se hallan de a uno por vez. Por lo tanto, para determinar el orden de reacción respecto a un reactivo se trabaja en condiciones tales que la concentración(es) del otro(s) reactivo(s) pueda considerarse constante durante la experiencia. Esta es una práctica muy común en estudios cinéticos, y se ha denominado **método de aislamiento**. Una forma sencilla de realizarlo es trabajar con un gran exceso de los otros reactivos con respecto al reactivo en estudio, y por lo tanto puede despreciarse la disminución de sus concentraciones. Por ejemplo dada la siguiente reacción irreversible:



la ley de velocidad tendrá la siguiente forma:

$$v = \frac{1}{\nu_A} \cdot \frac{d[A]}{dt} = k' [A]^p$$

Para hallar el orden (p) con respecto a A, si se utiliza un exceso del reactivo B, su concentración puede considerarse como constante y entonces la ecuación cinética se reduce a:

$$v = \frac{1}{\nu_A} \cdot \frac{d[A]}{dt} = k' [A]^\alpha$$

donde

$$k' = k \cdot [B]^\beta$$

k' se denomina pseudoconstante de velocidad ya que incluye la dependencia de la velocidad con una concentración. Procediendo en forma análoga se puede determinar el orden respecto a cada uno de los otros reactivos. Una vez hallado el orden de reacción para cada reactivo se podrá calcular la constante de velocidad (k).

NOTA: Durante las experiencias cinéticas es necesario mantener constante otros parámetros que influyen en la k de velocidad como por ejemplo la temperatura. Como en nuestro curso sólo estudiaremos reacciones sencillas en fase homogénea, supondremos que la forma de la ley de velocidad es conocida y de la forma: $v = k[A]^\alpha[B]^\beta$. Por lo tanto la determinación de los parámetros cinéticos se limitará a la determinación del orden de reacción para cada reactivo y del valor de la constante de velocidad.

MÉTODO DIFERENCIAL

En este método se trabaja directamente sobre las ecuaciones diferenciales de la velocidad de reacción. Como veremos a continuación, este método permite determinar tanto el orden como el valor de la constante. Como en general se debe determinar un orden a la vez, cualquier ley de velocidad podrá ser reducida a:

$$v = k' [A]^\alpha \quad \text{Eq. C-20}$$

si se aplica logaritmos a ambos términos de la igualdad, se obtiene:

$$\ln(v_A) = \ln(k') + \alpha \cdot \ln([A]) \quad \text{Eq. C-21}$$

Por lo tanto al graficar el logaritmo de la velocidad en función del logaritmo de la concentración de A, se obtendrá una recta de cuya pendiente se calcula el orden de

reacción respecto a A, y la ordenada en el origen permite calcular la pseudoconstante de velocidad.

Para una experiencia dada, a partir de los datos de concentración de A en función del tiempo se obtiene los valores de velocidad evaluando la derivada de la concentración de A con respecto al tiempo, ya sea por métodos numéricos o gráficos. En el caso de un método gráfico, la velocidad se obtiene trazando la tangente a la curva [A] vs. tiempo.

MÉTODO DE VELOCIDADES INICIALES

Este método es una variación del método diferencial. Trata de evitar el error de evaluar la derivada de [A] vs. t. Para ello se realizan distintas experiencias partiendo en cada caso de diferentes concentraciones del reactivo A. Si se consideran conversiones pequeñas (10 –15%) un gráfico [A] vs. tiempo, dará una recta independientemente del orden de reacción, cuya pendiente es la velocidad inicial de reacción cuando la concentración del reactivo A es A_0 . La **eq. C-21** se escribe como:

$$\ln(v_0) = \alpha \cdot \ln([A]_0) + \ln(k') \quad \text{Eq. C-22}$$

En particular cuando se tienen dos corridas a diferentes concentraciones iniciales la **eq.C-22** se reduce a:

$$\ln\left(\frac{v_{0_1}}{v_{0_2}}\right) = \alpha \cdot \ln\left(\frac{[A_0]_1}{[A_0]_2}\right) \quad \text{Eq. C-23}$$

Una vez determinado el orden (α) se puede sustituir en la **eq. C-20** y obtener el valor de k' . A efectos de determinar la constante de velocidad k , se hace necesario realizar experiencias complementarias para determinar el orden de reacción respecto a los otros reactivos.

MÉTODO INTEGRAL:

Este método se basa en la utilización de la ley integrada de la velocidad (vistas en la sección **conversión x**). Como ésta varía según el orden se hace necesario presuponer un orden de reacción. Se elige entonces la ecuación linealizada correspondiente y se grafica según ella los datos experimentales. De obtenerse una recta, se confirma el orden supuesto y será posible además calcular la constante (k) o pseudoconstante (k') de velocidad según el caso. En caso contrario será necesario ensayar otro orden. Es importante mencionar que la conversión debe ser mayor al 50% para poder confiar en los resultados obtenidos por este método ya que a conversiones menores en general cualquiera de las ecuaciones ajusta bien.

MÉTODO DE VIDA FRACCIONARIA

El método de vida fraccionaria puede considerarse como una variación del método integral. El tiempo de vida fraccionaria $t_{1/x}$ se define como el tiempo necesario para reducir la concentración de un reactivo en $1/x$ de su valor inicial. Se puede trabajar con cualquier valor de $1/x$. Por comodidad se utiliza alguna fracción sencilla como $\frac{1}{2}$ o $\frac{1}{4}$. Es decir que el $t_{\frac{1}{2}}$ es el tiempo necesario para disminuir la concentración de un reactivo en la mitad y el $t_{\frac{1}{4}}$ es el tiempo necesario para disminuir la concentración de un reactivo en $\frac{1}{4}$ de su valor inicial.

A partir de las ecuaciones integradas para los distintos órdenes de reacción puede deducirse la expresión para $t_{\frac{1}{2}}$ que se resume en la siguiente tabla:

Orden	Ecuación Diferencial	Ecuación integrada	t _{1/2}
0	$-\frac{d[A]}{dt} = k$	$[A] - [A]_0 = -k \cdot t$	$\frac{[A]_0}{2 \cdot k}$
1	$-\frac{d[A]}{dt} = k [A]$	$\ln \frac{[A]}{[A]_0} = -kt$	$\frac{\ln(2)}{k}$
2	$-\frac{d[A]}{dt} = k[A]^2$	$\frac{1}{[A]} - \frac{1}{[A]_0} = kt$	$\frac{1}{([A]_0 \cdot k)}$
$\alpha (\geq 2)$	$-\frac{d[A]}{dt} = k[A]^\alpha$	$\frac{1}{[A]_0^{\alpha-1}} - \frac{1}{[A]^{\alpha-1}} = k \cdot (1-\alpha) t$	$[A]_0^{1-\alpha} \cdot (1 - 2^{\alpha-1}) \frac{1}{(k \cdot (1-\alpha))}$

Obsérvese que únicamente para reacciones de primer orden la expresión de t_{1/2} resulta independiente de la concentración inicial del reactivo. Por este motivo este método es especialmente útil para verificar el primer orden.

4.6.3.7 DEPENDENCIA DE LA VELOCIDAD CON LA TEMPERATURA

La ecuación de velocidad vista (eq. 1-2) explicita la dependencia de la velocidad con la concentración de las especies químicas intervinientes. Sin embargo, la velocidad de reacción no solo depende de las concentraciones sino de otros factores como la temperatura. Experimentalmente se ha observado que en un proceso típico la velocidad de reacción se duplica con un aumento de 10 °C en la temperatura.

Arrhenius encontró que los órdenes de reacción y las concentraciones no son sensibles a los cambios de temperatura mientras que la constante de reacción varía de la forma:

$$\ln(k) = b - \frac{a}{T} \quad \text{Eq. C-24}$$

donde *a* y *b* son constantes y *T* es la temperatura absoluta.

Desarrollos posteriores le dieron significado físico a los términos *a* y *b*. El término *a*, esta asociado a la barrera de energía necesaria que tiene que superar los reactivos

para convertirse en productos y por otro lado el término b esta relacionado a la probabilidad de que ocurran los choques entre las moléculas en forma adecuada.

Normalmente a la ecuación anterior reescrita para tomar con las constante a y b sustituidas, se la conoce como ecuación de Arrhenius:

$$k = A_0 \cdot e^{-\frac{E_a}{R \cdot T}} \quad \text{Eq. C-25}$$

donde (A_0) se lo denomina factor de probabilidad y (E_a) es la energía de activación.

4.6.4 ANEXO 4 REGRESIÓN LINEAL SIMPLE

4.6.4.1 TÉCNICAS DE REGRESIÓN: REGRESIÓN LINEAL SIMPLE

En múltiples ocasiones en la práctica clínica nos encontramos con situaciones en las que se requiere analizar la relación entre dos variables cuantitativas. Los dos objetivos fundamentales de este análisis serán, por un lado, determinar si dichas variables están asociadas y en qué sentido se da dicha asociación (es decir, si los valores de una de las variables tienden a aumentar –o disminuir- al aumentar los valores de la otra); y por otro, estudiar si los valores de una variable pueden ser utilizados para predecir el valor de la otra ⁽⁶⁸⁾.

La forma correcta de abordar el primer problema es recurriendo a coeficientes de correlación ⁽⁶⁹⁾. Sin embargo, el estudio de la correlación es insuficiente para obtener una respuesta a la segunda cuestión: se limita a indicar la fuerza de la asociación mediante un único número, tratando las variables de modo simétrico, mientras que nosotros estaríamos interesados en modelizar dicha relación y usar una de las variables para explicar la otra. Para tal propósito se recurrirá a la técnica de regresión. Aquí analizaremos el caso más sencillo en el que se considera únicamente la relación entre dos variables. Así mismo, nos limitaremos al caso en el que la relación que se pretende modelizar es de tipo lineal ⁽⁷⁰⁾.

4.6.4.2 LA RECTA DE REGRESIÓN.

Consideremos una variable aleatoria respuesta (o dependiente) Y , que supondremos relacionada con otra variable (no necesariamente aleatoria) que llamaremos explicativa, predictora o independiente y que se denotará por X . A partir de una muestra de n individuos para los que se dispone de los valores de ambas variables, $\{(X_i, Y_i), i = 1, \dots, n\}$, se puede visualizar gráficamente la relación existente entre ambas mediante un gráfico de dispersión, en el que los valores de la variable X se disponen en el eje horizontal y los de Y en el vertical. El problema que subyace a la metodología de la regresión lineal simple es el de encontrar una recta que ajuste a la nube de

puntos del diagrama así dibujado, y que pueda ser utilizada para predecir los valores de Y a partir de los de X. La ecuación general de la recta de regresión será entonces de la forma: $Y = a + Bx$ ⁽⁶⁸⁾.

El problema radica en encontrar aquella recta que mejor ajuste a los datos. Tradicionalmente se ha recurrido para ello al método de mínimos cuadrados, que elige como recta de regresión a aquella que minimiza las distancias verticales de las observaciones a la recta. Más concretamente, se pretende encontrar a y b tales que:

$$\underset{\substack{a \in \mathbb{R} \\ b \in \mathbb{R}}}{\text{Min}} \sum_{i=1}^n (Y_i - a - bX_i)^2$$

Resolviendo este problema mediante un sencillo cálculo de diferenciación, se obtienen los estimadores mínimos cuadráticos de los coeficientes de la recta de regresión:

$$\hat{b} = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2} = \frac{S_{xy}}{S_{xx}} \quad ; \quad \hat{a} = \bar{Y} - \hat{b}\bar{X}$$

La **Tabla 14** muestra los datos de 69 pacientes de los que se conoce su edad y una medición de su tensión sistólica. Si estamos interesados en estudiar la variación en la tensión sistólica en función de la edad del individuo, deberemos considerar como variable respuesta la tensión y como variable predictora la edad.

En la **Figura 55** se muestra, superpuesta al diagrama de dispersión, la recta de regresión de mínimos cuadrados correspondientes, así como las distancias verticales de las observaciones muestrales a la recta. Aplicando los cálculos anteriores a este caso, resultaría:

Anexos

$$\bar{X} = 46,13 \quad S_{xx} = \sum_{i=1}^n X_i^2 - \left(\sum_{i=1}^n X_i \right)^2 / n = 15470$$

$$\bar{Y} = 148,72 \quad S_{xy} = \sum_{i=1}^n X_i Y_i - \left(\sum_{i=1}^n X_i \sum_{i=1}^n Y_i \right) / n = 15215 \Rightarrow \hat{b} = 0,98 \Rightarrow \hat{a} = 103,35$$

Tabla 14. Tensión Arterial Sistólica y Edad de 69 pacientes

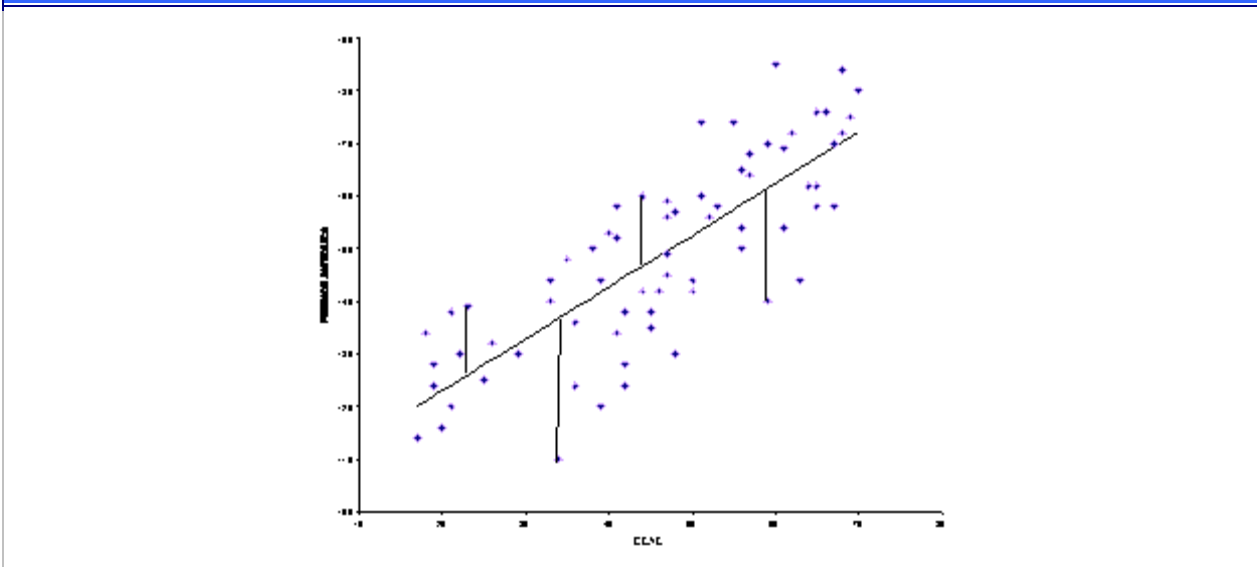
Nº	Tensión Sistólica	Edad	Nº	Tensión Sistólica	Edad
1	114	17	36	156	47
2	134	18	37	159	47
3	124	19	38	130	48
4	128	19	39	157	48
5	116	20	40	142	50
6	120	21	41	144	50
7	138	21	42	160	51
8	130	22	43	174	51
9	139	23	44	156	52
10	125	25	45	158	53
11	132	26	46	174	55
12	130	29	47	150	56
13	140	33	48	154	56
14	144	33	49	165	56
15	110	34	50	164	57
16	148	35	51	168	57
17	124	36	52	140	59
18	136	36	53	170	59
19	150	38	54	185	60
20	120	39	55	154	61
21	144	39	56	169	61
22	153	40	57	172	62
23	134	41	58	144	63
24	152	41	59	162	64
25	158	41	60	158	65
26	124	42	61	162	65
27	128	42	62	176	65
28	138	42	63	176	66
29	142	44	64	158	67
30	160	44	65	170	67
31	135	45	66	172	68
32	138	45	67	184	68
33	142	46	68	175	69
34	145	47	69	180	70
35	149	47			

Como se puede suponer, la relación $Y = a + bX$ no va a cumplirse exactamente, sino que existirá un error ε que representa la variación de Y en todos los datos con un mismo valor de la variable independiente. Las distancias verticales entre el valor observado y el valor dado por la recta para cada individuo (o valor ajustado) reciben el nombre de residuos, y se suelen denotar por ε_i . La expresión teórica del modelo matemático será, por tanto:

$$Y_i = a + bX_i + \varepsilon_i \quad i = 1, \dots, n$$

donde, además, se supondrá $\varepsilon \approx N(0, \sigma^2)$

Figura 55. Relación entre la Edad y Presión Sistólica. Recta de Regresión y diferencias entre los valores observados y ajustados



4.6.4.3 INTERPRETACIÓN DE LOS COEFICIENTES DE REGRESIÓN Y LA TABLA ANOVA.

En la ecuación general de la recta de regresión, claramente b es la pendiente de la recta y a el valor de la variable dependiente Y para el que $X = 0$. En consecuencia, una vez estimados estos coeficientes, en la mayoría de las aplicaciones clínicas el valor de \hat{a} no tendrá una interpretación directa, mientras que el valor \hat{b} servirá como un indicador del sentido de asociación entre ambas variables: así, $\hat{b} > 0$ nos indicará una

relación directa entre ellas (a mayor valor de la variable explicativa, el valor de la variable dependiente Y aumentará), $\hat{b} < 0$ delatará una relación de tipo inverso, mientras que $\hat{b} = 0$ nos indica que no existe una relación lineal clara entre ambas variables. Así mismo, y tal y como se deduce de la ecuación de la recta de regresión, el coeficiente b nos da una estimación del cambio por término medio en la variable Y por cada unidad en que se incrementa X. Al igual que ocurre con otros estimadores, existirá cierta incertidumbre en el cálculo de las estimaciones, que se podrá reflejar mediante intervalos de confianza para ambos valores, construidos bajo la hipótesis de normalidad de los residuos, mediante las expresiones:

$$IC(1 - \alpha)\%(b) = \left(\hat{b} \pm t_{\alpha/2}^{n-2} \frac{s_{res}}{\sqrt{s_{xx}}} \right)$$

$$IC(1 - \alpha)\%(a) = \left(\hat{a} \pm t_{\alpha/2}^{n-2} s_{res} \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{\bar{X}^2}{s_{xx}}} \right)$$

donde t_{β}^{n-2} denota al cuantil de orden β de una distribución t de Student con n-2 grados de libertad. De igual forma, podemos limitar esta incertidumbre realizando un test para contrastar la hipótesis de que $b=0$ mediante el cociente

$$\frac{\hat{b}}{s_{res}} \sqrt{s_{xx}}$$

y comparando éste con la distribución t de Student con n-2 grados de libertad. De modo análogo se llevaría a cabo un contraste para la hipótesis $a=0$. El hecho de que el test no resulte significativo indicará la ausencia de una relación clara de tipo lineal entre las variables, aunque pueda existir una asociación que no sea captada a través de una recta. Para los datos del ejemplo, el resultado de ajustar un modelo de regresión lineal se muestra en la **Tabla 15**.

Tabla 15. Modelo de Regresión Lineal Simple de la Presión sistólica ajustando por edad					
Variable	Coeficiente (B)	E.T.(B)	IC 95% (B)	t	p
Constante	103.35	4.33	(94.72; 111.99)	23.89	<0.001
Edad	0.98	0.09	(0.81; 1.16)	11.03	<0.001
Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	g.l.	Media cuadrática	F	p
Regresión en edad	14,965.31	1	14,965.31	121.59	<0.001
Residual	8,246.46	67	123.08		
Total	23,211.77	68			

La recta así ajustada explica tan sólo una parte de la variabilidad de la variable dependiente, expresada ésta comúnmente por medio de la varianza de Y, mientras que la cantidad de variabilidad que resta por explicar puede ser expresada a través de los residuos. Generalmente un análisis de regresión suele ser expresado por una tabla de análisis de la varianza en la que se refleja toda esta información. En la **Tabla 14** se muestra además la tabla correspondiente en el ejemplo de la tensión sistólica. La columna etiquetada por "Suma de cuadrados" muestra una descomposición de la variación total de Y en las partes explicada y no explicada (residual) por la regresión. La proporción de variabilidad explicada por el modelo coincide aquí con el cuadrado del coeficiente de correlación lineal de Pearson, que recibe el nombre de coeficiente de determinación, y que se persigue sea próximo a 1. En nuestro ejemplo sería $R^2=0.645$.

A partir de esta información puede elaborarse un contraste para verificar la utilidad del modelo. En el caso de regresión lineal simple, el estadístico de contraste se reduce a:

$$F = \frac{\sum_{i=1}^n (\hat{Y}_i - \bar{Y})^2}{\sum_{i=1}^n (\hat{Y}_i - \bar{Y})^2 / (n - 1)}$$

que se comparará con el cuantil correspondiente a una distribución F de Snedecor con parámetros 1 y n-1. El test resultante será equivalente al test t para contrastar $H_0: b=0$.

4.6.4.4 HIPÓTESIS DEL MODELO.

Una vez ajustado el modelo, y antes de usarlo para realizar nuevas predicciones, conviene asegurarse de que no se violan las hipótesis sobre las que se soporta: independencia de las observaciones muestrales, normalidad de los valores de la variable dependiente Y para cada valor de la variable explicativa, homocedasticidad (i.e., la variabilidad de Y es la misma para todos los valores de X) y relación lineal entre las dos variables. La información más relevante la aportan los residuos. Así, bajo las suposiciones anteriores, los residuos habrán de tener una distribución normal de media cero y varianza constante. El modo más sencillo de comprobar si esto se verifica es obteniendo una impresión visual a partir de un gráfico de los residuos frente a la variable dependiente Y. La **Figura 56** muestra las diferentes posibilidades en un gráfico de residuos, mientras que el gráfico que se obtiene en el ejemplo manejado se refleja en la **Figura 57**.

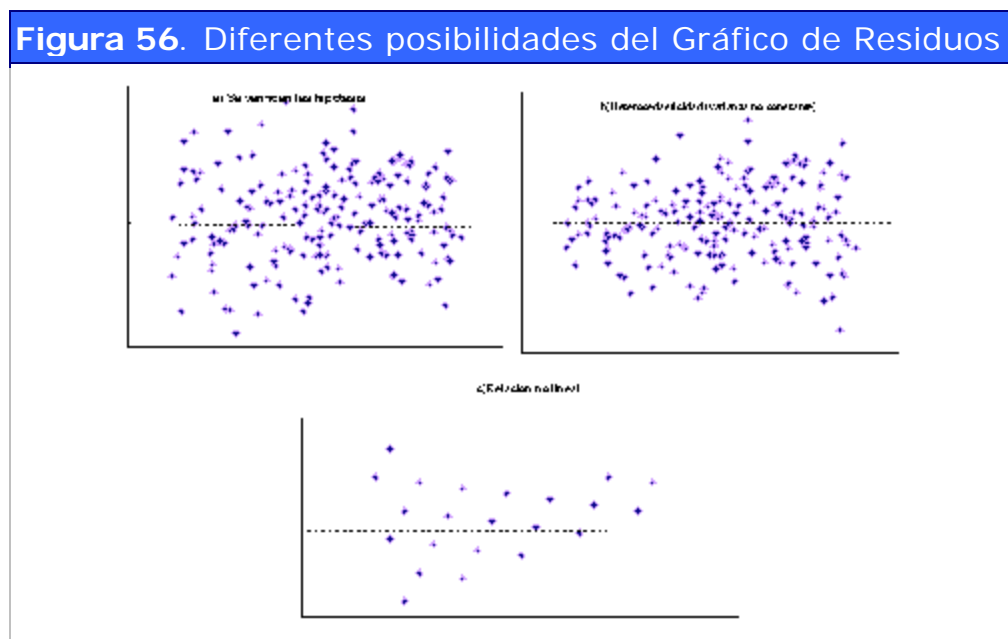
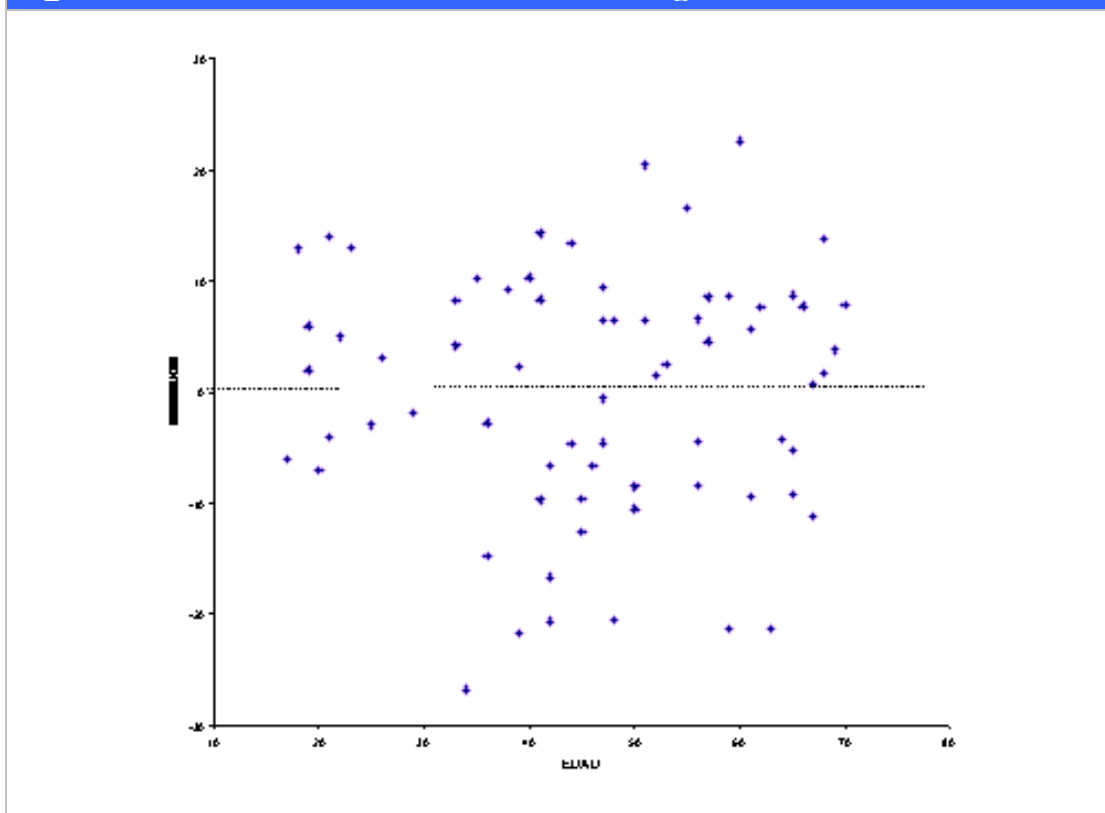


Figura 57. Gráfico de Residuos de la regresión frente a la edad

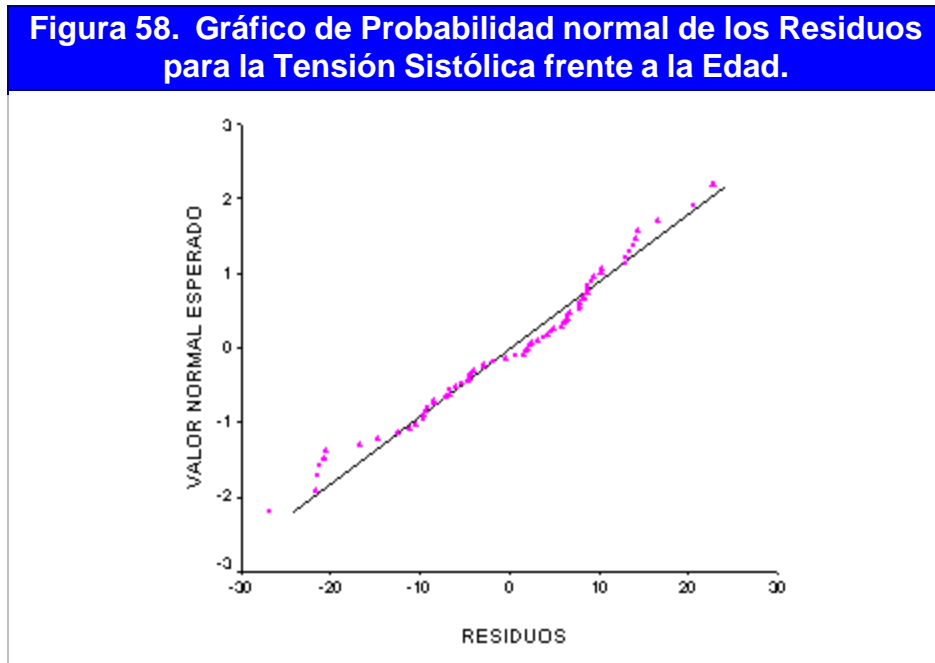
Se puede complementar este análisis mediante gráficos de probabilidad normal y tests de normalidad para los residuos, como el de Kolmogorov-Smirnov (**Figura 62**). Así mismo, la independencia de las observaciones puede estudiarse mediante gráficos de autocorrelación y contrastes de independencia como el de Durbin-Watson.

Aunque obviaremos un análisis detallado de la verificación de las hipótesis del modelo, conviene hacer referencia a las medidas a tomar en caso de no cumplirse. Para el caso de no normalidad, resulta obvio que la medida más inmediata es la transformación de la variable dependiente ⁽⁷¹⁾, aunque otra alternativa son los cada vez más utilizados modelos de regresión no paramétrica ⁽⁷²⁾, que evitan la suposición de una distribución gaussiana. También se debe modificar el modelo en el caso de datos dependientes o valores repetidos ⁽⁷³⁾.

4.6.4.5 PREDICCIÓN.

Cuando se verifican las hipótesis sobre las que se asienta el modelo, la recta de regresión puede ser utilizada para predecir el valor medio de la variable Y para cada valor concreto de X. Calculando la esperanza matemática en ambos lados de la ecuación (1) se obtendrá:

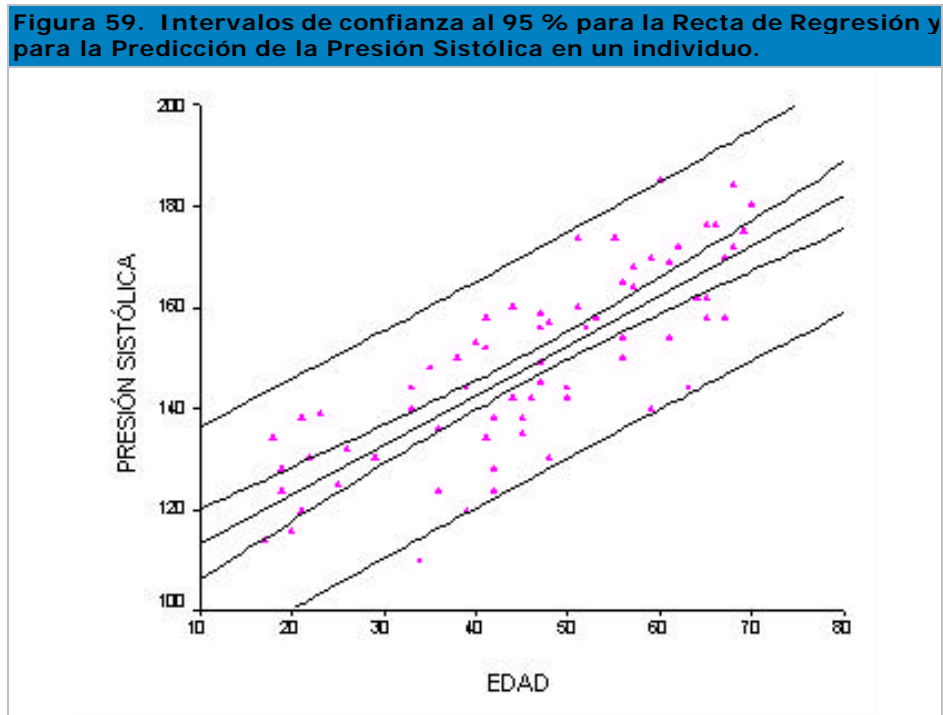
$$E(Y | X) = a + bX + E(\varepsilon) = a + bX$$



de modo que la línea de regresión proporciona un estimador del valor medio de Y para cada valor de X. Como tal estimador, debemos considerar la incertidumbre asociada a esta recta, que puede ser reflejada mediante regiones de confianza que contienen a la recta. En la **Figura 58** se muestra, superpuesta al diagrama de dispersión, la recta de regresión en el ejemplo de la tensión sistólica que estamos manejando, así como una región de confianza para la misma, que contendrá a la verdadera relación entre tensión sistólica y edad con una seguridad del 95%.

También se puede utilizar la recta de regresión como estimador del valor de Y en un individuo concreto. En este caso se esperará una mayor incertidumbre en la

estimación que en el caso de predecir una tendencia media. En la **Figura 59** se muestra además la banda de predicción para el ejemplo que estamos manejando, siendo ésta mucho más amplia que en el caso de intentar predecir el valor medio.



La regresión lineal simple es entonces una técnica sencilla y accesible para valorar la relación entre dos variables cuantitativas en la práctica clínica ⁽⁷⁴⁾, proponiendo además un modelo al que se ajusta dicha relación. No debemos olvidar que a lo largo de este artículo hemos abordado el caso más sencillo en el que se obvia el problema de un número más elevado de variables entre las que valorar la relación. En este caso entraríamos de lleno en la temática de la regresión lineal múltiple ⁽⁷⁵⁾, lo cual nos obligaría a abordar problemas de índole más complicado como el de la colinealidad, interacción entre variables, variables confusoras o un análisis más detallado de los residuos del modelo. Así mismo, no se debe pasar por alto el hecho de que en la mayoría de las aplicaciones prácticas la relación que se observa entre pares de

variables no es tanto lineal como de tipo curvilíneo (ya sea una relación logarítmica, exponencial, polinómica, etc.). En estos casos, aunque se puede hablar de regresión curvilínea según el tipo de relación, una conveniente transformación de las variables reduce el problema al caso que acabamos de abordar.

5.0 ANÁLISIS DE RESULTADOS

El desarrollo de este trabajo de tesis, que sirve como apoyo didáctico para uso y consulta de estudiantes que cursan materias relacionadas con los temas descritos en el, o a los que les sirve como base para temas más especializados, es un ejemplo del compromiso que tiene el área de farmacología y el departamento de Farmacia Hospitalaria con la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, la Universidad Nacional Autónoma de México y con la sociedad en general para la preparación de profesionistas, en particular de Químicos Farmacéuticos Biólogos y de carreras afines de la salud, ayudando a la preparación de estos, de tal modo, que pueda desarrollar actividades de atención farmacéutica. De manera que gracias a este proyecto se pueda cubrir la necesidad de que el estudiante de las carreras de la salud adquiera ciertas características profesionales, como la existencia de un conjunto especializado de conocimientos cuya posesión y utilización permitan al Q.F.B. desempeñar una función social sumamente útil, esta posesión de actitudes que influyan en su conducta profesional, así como en los pacientes y como apoyo a otros profesionista de la salud.

Esta conducta lo lleva a la búsqueda de excelencia en el desempeño al momento de realizar sus actividades y así desempeñarse adecuada y acertadamente en los espacios del área de la salud en los que participa. Los espacios que actualmente puede ocupar un Q.F.B. son muchos y muy variados, actualmente existen Q.F.B. que integrados a equipos multidisciplinarios investigan y desarrollan nuevas moléculas con actividad farmacológica, otros se encargan de la elaboración de medicamentos generalmente desde la industria farmacéutica y otros de su dispensación.

El trabajo está dividido en cuatro partes, la primera **Generalidades** se encuentra la información considerada como básica para la comprensión de los temas centrales de la tesis. Es en esta primera parte en la que se aborda la información general del trabajo, en la cual, se va involucrando al lector con la relación estructural actividad de los fármacos y la farmacocinética, al hablarle de la historia de la farmacología, rama de la ciencia en la que se encuentran los temas principales del trabajo. Con la historia el lector se ubica en el lugar exacto del área a tratar, y comprende como cada tema adquiere importancia a través de la historia humana. Después se da una

introducción a la farmacología con la cual se le entrega al lector un panorama sobre la actualidad de la información de la farmacocinética y a su vez lo prepara para la comprensión de los conceptos generales que se tratan como temas siguientes. Los conceptos de farmacodinamia y el diseño de nuevos fármacos es información que si bien no forman parte de los temas a tratar si son conocimientos paralelos que amplían el criterio del lector ayudándolo a ubicarse en el sitio exacto de los temas centrales.

La segunda parte corresponde a uno de los temas centrales de la tesis denominado relación estructura actividad de los fármacos, con el cual el lector va siguiendo los factores que influyen en la actividad de un fármaco pasando así por los procesos farmacéuticos, los proceso farmacocinéticos, farmacodinámicos y los factores biológicos los cuales intervienen en el funcionamiento de los fármacos dentro del organismo. Ya dentro del tema de relación estructura actividad de los fármacos se va de la mano con cada una de las características de los fármacos, que están relacionadas con la actividad, es así como, se analizan las estructuras de las moléculas y parte del entorno químico que las rige dando como resultado el análisis de la actividad entre diferentes compuestos y algunos ejemplos vigentes de la evaluación de los mismas.

La tercera parte corresponde al otro tema central del trabajo, en él, se sigue el estudio del comportamiento de la concentración del fármaco durante su paso por el organismo vivo, así la absorción, la distribución, la biotransformación y la excreción, forman el grueso de la información tratada en esta parte. Primero es desarrollado de de forma teórica para lograr la comprensión de los temas, y poco a poco se lleva al lector a la aplicación de dichos conocimientos hasta llegar a la resolución de problemas matemáticos.

La cuarta y última parte es la concerniente a los anexos, los cuales son temas ajenos a la tesis, pero, los cuales son bases indispensables para la resolución de los problemas farmacocinéticos, así la comprensión de los modelos matemáticos que sigue el comportamiento de la concentración del fármaco durante el paso por el

organismo vivo es más clara al entender de leyes de logaritmos y exponentes, velocidad y equilibrio, cinética química, y regresión lineal simple.

Es importante mencionar que en este trabajo de tesis fue plasmado el apoyo adecuado para su desarrollo, debido a que es de gran importancia la orientación, organización y visión que proporcionaron los especialistas en la farmacocinética y en la docencia. Estos fueron indispensables para que este proyecto pueda cumplir con el objetivo de que la tesis pueda poner más al alcance la información de Farmacocinética y la relación estructura actividad de los medicamentos, cuyos contenidos por lo menos de los principios más básicos, son necesarios en el desarrollo del Q.F.B o de otros especialistas de la salud, de tal modo que, pueda cumplir las expectativas con el que originalmente fue creado.

La información sobre el tema de Farmacocinética y relación estructura actividad de los medicamentos que se encuentran en las publicaciones especializadas, a pesar de ser basta, está bastante dispersa y con una ligera confusión creada gracias a que las traducciones de los términos especializados muchas veces no son enfocadas por farmacéuticos o profesionistas de carreras afines, por lo que al tener un texto con el enfoque utilizado durante la preparación de Q.F.B. o de otros profesionistas de la salud, se facilita la comprensión y por consiguiente la aplicación de estos en el beneficio de la sociedad.

6.0 CONCLUSIONES

Conclusiones

Con éste trabajo se logra realizar un material de apoyo didáctico para los alumnos de la carrera de Químico Fármaco Biólogo y las carreras de la salud donde se tratan los temas de la relación estructura actividad de los medicamentos y farmacocinética.

Se ofrece en un material informativo algunos de los temas que les ayudan a su formación profesional, utilizando las bases cinéticas, matemáticas, farmacológicas y farmacocinéticas, obtenidas durante la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo, adquiridas en las materias de Farmacología I, Farmacología II y Biofarmacia, para apoyar en la realización de una recopilación informativa sobre farmacocinética.

La selección de los temas revisados en este documento contiene la información de relación estructura actividad de los medicamentos y farmacocinética obtenida de las fuentes primarias, secundarias y terciarias de información y es un material de apoyo útil en las materias de farmacología y biofarmacia impartidas en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

Los apuntes resultantes de todo el trabajo de tesis contienen información que sin duda apoyan al estudiante de Químico Farmacéutico Biólogo y de carreras de la salud afines a comprender los temas de relación estructura actividad de los medicamentos y farmacocinética por lo menos en sus conceptos más generales, necesarios en su desarrollo profesional.

7.0 BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. CLARK, Bruce.- **INTRODUCCIÓN A LA FARMACOCINÉTICA**.- 2ª. Edición.- editorial ACRIBIA, S.A.- Zaragoza, España. 1989.
2. MILO, Gibaldi.- **FARMACOCINÉTICA**.- Editorial REVERTE.- España. 1982.
3. L. Shargel, A.B.C. Yu. **Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics**. 4nd Ed. Appleton and Lange Norwalk.1999.
4. LEVINE, Ruth R.- **FARMACOLOGÍA, ACCIONES Y REACCIONES MEDICAMENTOSAS**.- editorial SALVAT EDITORES.- Barcelona.- 1982.
5. EICHHOLTZ.- **TRATADO DE FARMACOLOGÍA**.- editorial AGUILAR.- Madrid.- 1961.
6. MEYERS, Frederik H.- **MANUAL DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA**.-4ª. Edición.- editorial EL MANUAL MODERNO.- México. 1980.
7. LITTER, Manuel.- **COMPENDIO DE FARMACOLOGÍA**.- 4ª. Edición.- editorial EL ATENEO.- Buenos Aires. 1988.
8. FLORES, Jesús.- **FARMACOLOGÍA HUMANA**.- 2ª. EDICIÓN.- editorial EDICIONES CIENTÍFICAS Y TÉCNICAS, S.A.- Barcelona. 1992.
9. BRENNER, George M.- **PHARMACOLOGY**.- editorial W.B. SAUNDER COMPANY.- Philadelphia. 2000.
10. GOODMAN, Louis S.- **BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA**.- 5ª edición.- editorial INTERAMERICANA.- México. 1978.
11. Secretaria de Salud.- **NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de Fabricación de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos**.

Bibliografía

12. Peter G. Welling .- **Pharmakokinetics Processes, Mathematics, and applications** .- 2a edición .- Editorial ACS professional reference Book .- Washington DC .- 1997
13. Dast F.H. .- **Der Blutspegel, Georg threme: liepzing,** .- East Germany 1953
14. Edison Cid Carcamo.- **Introducción a la farmacocinética.**- Madrid 1982.- The general secretarial of the organitation of American status.- Washintong.
15. Torell T. .- **Arch. Int. Pharmacodv** .- 1937,57 .- 205 a 225
16. J.M. Aiache, J. Devissaguet, A.M. Guyot-Hermann. **Biofarmacia.** Editorial el manual moderno. México.1983.
17. Wesley G. Clark .- **Ghot Farmacología Clínica.**- 12^a edición.- **Editorial Medica panamericana.**- México DF. 1990.
18. Serafín Pozo Carracedo .- **Farmacocinética de los medicamentos, Nuevos métodos y criterios para su evaluación** .- editorial Serafín Pozo Carracedo .- España 2001
19. Ronal D. Schoendwal .- **Pharmacokinetics principles of dosing adjusment** .- editorial CRC Press, año 2000.
20. Milo Gibaldí, Ph. D.- **Introducción a la Biofarmacia.**- 1^a edición.- Editorial Acibra. —zaragoza España ,1974.
21. Wagner J.G.; Porter R. (Ed.) .—**Ciba Fundatión Symposium on Drug responses in Man** .- London , 1966. Brown and .—brown and Co. Boston Mass .—1967.
22. Leon Shargel, Ph. D.; Andrew B.C. yu, Ph D. .—**Appled Biopharmaceutics and Pharmacokinetics** .— 3a edición .—Appleton end lenge Norwalk Connecticut. .— praint in E.E.U.U., 1985.

Bibliografía

23. Goodman Gilman, Alfred, M.D., Ph.D, D. Sc.—**Las Bases Farmacológicas de la terapéutica.**—10ª ed.—Edit Mc Graw Hill.—Vol I.
24. Bowman W.C./M.J. Pand.—**Textbook of pharmacology.**—2a ed.—edit. Blackwell Scientific Publication.—1971.
25. Whashington C., Wilson C.G.—**Physiological Pharmaceutical: Barriers to drug absorption.**—2a ed. Edit. Taylor & Francis.—2001
26. Bevan, Jhon A. —**Fundamentos de Farmacología (introducción a los sitios de acción de los fármacos).** —2ª ed. —edit. Harla. —México 1982.
27. Patricia K. Anthony Ph. D. —**Pharmacology secrets.**—Hanley & Belfus, Inc.—Philadelphia 1995.
28. Blanco Gustavo y Mercer Robert W. —**Isocymez of the Na-K-ATPase: heterogenety in structure, diversity in function.**— Am J Physial renal Physial.— Vol 275, Issue 5, F633-F650, November 1998.
29. Glynn C.M.—**Allhands to the sodium pump.**—J. Physiol.—Londres 462: 1-30, 1993.
30. Glynn, I.M. —**The Na,K-Transporting adenosinetrephosphatase. In: The enzymes of biological membranes.**—2a ed.—edit. A.Martonosi.—New York, Vol 3.—p. 35-114
31. Jorgensen P.L. —**Structure and molecular mechanims of Na, K-pump. In: Monovalent cations in biologicals systems.**—Edit Boca Raton.—Florida 1990.
32. Skou, J.C. —**The Na⁺, K-ATPase. —J. Bioenerg. Biomembr.** —24: 249-261, 1992.
33. Show J.C. —**The energy coupled exchange of Na⁺ for K⁺ across the cell membrane. The Na⁺, K⁺-pump.**—FEBS Lett.—268: 314-324, 1990.
-

Bibliografía

34. E. Tallin, G. von Heijne. **—Genome-wide analysis of integral membrane proteins from eubacterial archaean, and eukaryotic organisms.—**Protein Sci.—7:1029-1038, 1998.
35. I.T. Paulsen, M.K. Sliwinski, B. Nelissen, A. Goffeau, M.H. Saier, Jr. **—Unified inventory of established and putative transporters encoded within the complete genome of *Saccharomyces cerevisiae*.—**FEBS Lett.—430: 116-125, 1998.
36. Boris U. **—Stambuk Transcriptional and posttranscriptional regulation of a membrana nutrient transporter.—**Biochemistry and Molecular Biology Education.—Vol 30, 6: 388-393, 2002
37. J.F. Hare. **—Mechanisms of membrane-protein turnover.—**Biochim. Biophys Acta.—1031: 71-90, 1990.
38. A. V. Vieira, C. Lamaze, S.L. Schmid. **—Control of EGF receptor signaling by clathrin mediated endocytosis.—**Science.—274: 2086-2089, 1996
39. W.T. Gavey, L. Maianu, J-H. Zhu, G. Brechtel-Hook P. Wallace, A. D. Baron. **—Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT glucose transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance.—**J. Clin. Investig...—101: 2377-2386, 1998
40. J.T. Lam, M.G. Martin, E. Turk B.A. Hirayama, N.U. Bosshard, B. Steinmann, E.M. Wright. **—Missense mutation in SGLT1 cause glucosa-galactose malabsorption by trafficking defects. —**Biochem. Biophys. Acta.—1455: 297-303
41. H. Waterman, Y. Yarden. **—Molecular mechanisms underlying endocytosis and sorting of ErbB receptor tyrosine kinases.—**FEBS Lett.—490: 142-152, 1999.
42. D. Retin, V. Kanelis, L. Schild. **—Trafficking and cell surface stability of EnaC.—**Am. J Physiol.—281: F391-F399, 2001.
-

Bibliografía

43. M.B. Robinson. —Regulated trafficking of neurotransmitter: common notes but different melodies.—J. Neurochem.—80: 01-11, 2002
44. Ther L., and Winne D. —Drug absorption.—Annu. Rev Pharmacol.— 11: 57-61, 1977
45. Gibaldi; M y Levy G. —Pharmacokinetics in clinical practice I Concepts.—J.A.M.A.—235: 1864-1895, 1977
46. Greenblatt, D.J. —Reduced serum drug concentration in the elderly: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance program.—J. Am Geriatric S.—27: 20, 1979
47. Edison Cid Carmaco. —Introducción a la Farmacología.—The general Secretariat of the organization of American states.—Madrid 1992
48. M. Rowland, T.N. Tozer.—Clinical Pharmacokinetics. Concepts and Applications.—3rd Ed.—Lea and Febiger.—Philadelphia 1995.
49. J.M. Aiache, J.G. Besner, P. Buri, P.P. Leblanc, M. Lesne.—Traite de Biofarmacie et Pharmacocinétique.—Deuxieme Edition.—Editions Vigot.—Paris. 1995.
50. J. Domenech Berrozpe, J. Martínez Lanao, J.M. Plá Delfina. —Biofarmacia y Farmacocinética. — Volumen I: Farmacocinética. —Editorial Síntesis. —1997.
51. J. Domenech Berrozpe, J. Martínez Lanao, J.M. Plá Delfina. —Biofarmacia y Farmacocinética. — Volumen II: Biofarmacia. Editorial Síntesis. —1997.
52. M. Gibaldi.—Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics.— 4th Ed.—Leo and Febiger.—Philadelphia 1991.
53. J.P. Labaune.—Pharmacocinétique: Principes Fondamentaux.—Masson—Paris 1993.
-

Bibliografía

54. W.A. Ritschel.—**Handbook of Basic Pharmacokinetics.**— 4nd Ed.—Drug Intelligence Publication.—Hamilton 1992
55. W.A. Ritschel.—**Graphic approach to clinical pharmacokinetics.**— 4 nd.—Ed. Drug Intelligence Publication.— Hamilton .1992
56. J.G.Wagner.—**Farmacocinética Clínica.**— Editorial Reverté. —Barcelona, 1983.
57. S. Niazi.—**Texbook of Biopharmaceutics and Clinical Phamacokinetics.**— Appleton Century.—New York. 1979.
58. M.E. Winter's.—**Basic clinical pharmacokinetics.**—Applied Therapeutics, Inc.— Vancouver, WA.1996.
59. W.E. Evans.— **Applied pharmacokinetics.**— 3 Edition. — Applied Therapeutics .— Vancouver, 1992.
60. H. Derendorf. — **Pharmacokinetic / Pharmacodynamic correlation .**— CRCPress.— BocaRaton.— USA, 1995.
61. M.C. Makoid, P.J. Vuchetich, U.V. Banakar. *Basic Pharmacokinetics.* 1996-1999. (<http://kiwi.creighton.edu/pkinbook/>)
62. D. Bourne. *A first Course in Pharmacokinetics and Biopharmaceutics.* 1996. (<http://157.142.72.143/gaps/pkbio/>)
63. *Principles of Clinical Pharmacology.* The Warren Grant Magnusson Clinical Center. National Institutes Of Health. <http://www.cc.nih.gov/cc/principles>
64. **EL ENSAYO CLÍNICO EN ESPAÑA**
65. <http://www.micromegas.com.mx/papeleria/formulario7.htm>
66. <http://caminantes.metropoliglobal.com/web/quimica/veloci.htm>
-

67. <http://www.fi.uba.ar/materias/6730/Tomo1Unidad4.pdf>
68. Pértega Díaz, S., Pita Fernández, S...—**Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística.** —Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña (España), CAD ATEN PRIMARIA.— 7: 91-94, 2000
69. Pita Fernández S, Rey Sierra T, Vila Alonso MT. —**Relaciones entre variables cuantitativas (I).** —Cuadernos de Atención Primaria 1997; 4: 141-145.
70. Seber GAF.—**Linear Regression Analysis.**—New York: John Wiley & Sons, 1977.
71. Bland JM, Altman DG.—**Statistics Notes: Transforming data.**—BMJ; 312-770, 1996
72. Härdle.—**Applied Nonparametric Regression.**— Cambridge: University Press, 1990.
73. **Statistics notes: Correlation, regression and repeated data.**— BMJ; 308: 896, 1994
74. Altman DA.—**Practical statistics for medical research.**—1th ed.—repr. 1997.— London: Chapman & Hall.—1997.
75. Etxebarria Murgiondo, J. —**Regresión Múltiple.** Madrid: La Muralla; 1999.
76. http://www.fisterra.com/mbe/investiga/regre_lineal_simple/regre_lineal_simple.htm
77. Atkins, W.,—**“Physical Chemistry”.**—Oxford University Press.—EEUU.—1998.
78. Castellan, W. — **Fisicoquímica.** — segunda edición. — Addison-Wesley Iberoamericana. — Estados Unidos.— 1987.
-

79. Chang, R. — **Fisicoquímica con Aplicaciones a Sistemas Biológicos.** — CECSA. — México. — 1986.
80. **www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol36-A-02/FAR0S10L.htm**
81. Zografi G, Schott H, Swarbrick J. — **Disperse systems.** En.—Remington's Pharmaceutical Science. 18 ed. Easton: Mack Publishing, 1990:257-8, 282-6, 295-8
82. Voigt R. — **Tratado de Tecnología Farmacéutica.** — 3 ed. Zaragoza: Editorial Acribia:111-116, 1979.
83. Ugarte R. — **Suspensiones. En: Tecnología de la producción de preparados farmacéuticos líquidos.**—La Habana: Editorial Ciencia y Técnica, 86: 7, 1971
84. **The United States Pharmacopeial Convention. General Information. Pharmaceutical Dosage Forms.** En: USP 24 NF 19. The United States Pharmacopoeia. The National Formulary. Rockville: Board of Trustees: 2116, 1999
85. The United States Pharmacopeial Convention. — **General Information. Stability considerations in dispensing practice. En : USP 24 NF 19. The United States Pharmacopoeia.**—The National Formulary. Rockville: Board of Trustees: 2128-2130, 1999
86. Zatz JL.— **Physical stability of suspensions.**—Cosmetic Chemistry.-- 36: 393, 1985
87. Schott H. -- **Rheology. En: Remington's Pharmaceutical Science.**—18 ed. Easton: Mack Publishing: 313-318, 1990.
88. **www.quiminet.com.mx/detalles.articulo.php2id=21&titulo=soluciones**
89. **[www.medtrad.org/panacea/indicegeneral/n11-tradytermna\(-\) vascues.pdf](http://www.medtrad.org/panacea/indicegeneral/n11-tradytermna(-) vascues.pdf)**
-

Bibliografía

90. T. Z. Csaky M.D. .—**Introducción a la Farmacología general** .—2ª edición .— editorial Salvat editores S.A. .—Barcelona, 1983
91. Craig R. Charles Dr .—**Farmacología medica** .—Nueva editorial interamericana S.A. de C.V..—México 1985
92. T.Z. Csaky. MD .—**Introducción a la farmacología general** .—2ª edición .— Editorial Salvat Editores S.A.—Barcelona, 1983.
93. **<http://www.arrakis.es/~lluengo/agua.html>**
- 94 **<http://es.wikipedia.org/wiki/Ionizaci%C3%B3n>**
95. Stephen H. Curry.—**drug disposition and pharmacokinetics.**—3a edición.— editorial Black ell scientific publications.—U.S.A., 1980
96. Genaro R. Alfonso.—**Remigton: Ciencia y practica de la farmacia.**—20ª edición.—Editorial medica panamericana S. A.—Philadelphia, 2000
97. **<http://es.wikipedia.org/wiki/Disoluci%C3%B3n>**
98. M. Arrazala Saninger .—**Farmacología aplicada.**—Editorial Formación continuada Logoss S. L.—México, 2001
99. Langmuir I. .—**Isosteros** .— J. Am. Chem. Soc.— 41: 868, 1919
100. Langmuir I. .—**Isosteros** .— J. Am. Chem. Soc.— 41: 1543, 1919