



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**Importancia de la unión a proteínas plasmáticas de
diferentes fármacos en su farmacocinética**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

P R E S E N T A :

Daniel Espinosa Uribe

**DIRECTORA DE TESIS:
DRA. INES FUENTES NORIEGA**

CIUDAD UNIVERISTARIA, CDMX, 2023





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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: INES FUENTES NORIEGA

VOCAL: DEL RIVERO RAMIREZ LAURO MISAEAL

SECRETARIO: CASTRO TORRES NELLY NORMA

1er. SUPLENTE: MAYET CRUZ MARIA DE LOURDES BEATRIZ

2° SUPLENTE: MARIN AGUILAR MARCELA MIRELLE

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE QUÍMICA
CONJUNTO E
EDIFICIO DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA, LABORATORIO 113**

ASESOR DEL TEMA:

SUPERVISOR TÉCNICO:

DRA. INES FUENTES NORIEGA

M en C. KENNETH RUBIO CARRASCO

SUSTENTANTE:

Daniel Espinosa Uribe

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco el apoyo otorgado a través de los proyectos: Facultad de Química PAPIIT 30-IN22118

Índice general

1. Resumen.....	7
2. Objetivo General.....	9
3. Introducción.....	9
4. Farmacocinética	11
4.1 Proceso LADME	12
4.1.1 Liberación.....	12
4.1.2 Absorción.....	13
4.1.3 Distribución	14
4.1.4 Metabolismo	15
4.1.5 Excreción.....	16
4.1.5.1 Cinéticas.....	16
4.2 Parámetros Farmacocinéticos	18
5. Composición del tejido sanguíneo.....	19
5.1 Proteínas presentes en la sangre.....	19
5.2 Proteínas plasmáticas-unión a fármacos	21
5.3 Albúmina.....	22
5.4 La α -1-glicoproteína ácida.....	24
5.5 Comparación de las propiedades de la albúmina y la α -1-glicoproteína ácida	25
6.Unión a proteínas.....	29
6.1 Generalidades.....	29
7. Unión de fármacos a tejidos	32
7.1 Importancia en la distribución de fármacos.....	32
8. Métodos para determinar el grado de unión a proteínas	32
8.1 Métodos Experimentales	33
8.1.1 Métodos separativos	34
8.1.1.1 Métodos fuera de línea.....	35
8.1.1.1.1 Diálisis al equilibrio	35
8.1.1.1.2 Ultrafiltración.....	36
8.1.1.1.3 Métodos sin membrana	37
8.1.1.2 Métodos en línea y mixtos	38

8.1.1.2.1 Métodos de extracción	38
8.1.1.2.2 <i>Microextracción en fase sólida</i>	38
8.1.1.2.3 Microextracción en fase líquida	39
8.1.1.2.4 Extracción de electromembrana.....	40
8.1.1.2.5 <i>Microdiálisis</i>	40
8.1.1.3 Métodos en línea.....	41
8.1.1.3.1 Métodos cromatográficos	41
8.1.1.3.2 Técnicas de electroforesis capilar	42
8.1.2 Métodos no separativos	43
8.1.2.1 Métodos espectroscópicos	43
8.1.2.2 Métodos electroquímicos	44
8.1.2.3 Métodos Calorimétricos.....	45
8.2 Ventajas y desventajas de los métodos experimentales	47
8.3 Métodos <i>In sílico</i>	48
9. Efecto de la unión a proteínas plasmáticas sobre la farmacocinética	48
9.1 Efecto de la unión a proteínas sobre la distribución	49
9.2 Efecto de la unión a proteínas sobre el metabolismo y el aclaramiento.....	50
9.3 Unión a proteínas y niveles medidos de fármacos	51
9.4 Unión a proteínas como fuente de interacciones farmacocinéticas con medicamentos.....	51
9.5 Factores que modifican unión las proteínas plasmáticas.....	51
10. Fármacos con bajo grado de unión a proteínas plasmáticas	52
10.1 Gentamicina	52
10.1.1 Farmacocinética de la Gentamicina	53
10.2 Digoxina	55
10.2.1 Farmacocinética de la Digoxina.....	56
10.3 Amoxicilina	58
10.3.1 Farmacocinética de la Amoxicilina.....	59
11. Fármacos con alto grado de unión a proteínas plasmáticas	60
11.1 Fenitoína	60
11.1.1 Farmacocinética de la Fenitoína	61
11.2 Warfarina	63
11.2.1 Farmacocinética de la Warfarina	64

11.3 Diazepam	67
11.3.1Farmacocinética del Diazepam	67
12. Fármacos que se unen mayoritariamente a la albumina	69
12.1 Paracetamol	70
12.1.1Farmacocinética del Paracetamol.....	71
12.2 Penicilina G	73
12.2.1 Farmacocinética de la Penicilina G.....	73
12.3 Teofilina	75
12.3.1Farmacocinética de la Teofilina	76
13. Fármacos que se unen mayoritariamente a la α-1-glicoproteína ácida	78
13.1 Lidocaína	79
13.1.1Farmacocinética de la Lidocaína	80
13.2 Metadona	83
13.2.1Farmacocinética de la Metadona.....	83
13.3 Propranolol	86
13.3.1Farmacocinética del Propranolol	87
14. Gráficos comparativos de fármacos con alto y bajo unión grado de unión	90
15. Discusión de resultados	91
16. Conclusiones	96
17. Referencias bibliográficas	98

A. Lista de abreviaturas y acrónimos

AGP: α -1-glicoproteína ácida

ARNm: ácido ribonucleico mensajero

ARNr: ácido ribonucleico ribosomal

bFGF: factor de crecimiento básico de fibroblastos

CYP: citocromo

CYP450: sistema citocromo p450

Cl: aclaramiento

C_{max} : concentración máxima de fármaco

COX: ciclooxigenasa

Da: Dalton

dl: decilitro

EPOC: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
HPLC: cromatografía líquida de alta resolución
HSA: albúmina sérica humana
Hg: Mercurio
IM: administración intramuscular
IV: administración intravenosa
 k_a : Constante de velocidad de absorción
 K_a : constante de asociación
 k_e : constante de velocidad de eliminación
 k_b : Constante de equilibrio del fármaco no unido
 k_{ub} : Constante de equilibrio del fármaco unido
Kg: kilogramo
LADME: liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción
L: litros
M: molar
mL: mililitros
mg: miligramos
 μ g: microgramos
 μ M: micromolar
mm: milímetros
mol: unidad de cantidad de sustancia
ORM: orosomucoide
pH: potencial de hidrógeno
 p_k : logaritmo negativo de la constante de disociación ácida
PBP: proteínas de unión a Penicilina
PDE: la fosfodiesterasa
QSARM: técnicas de relación cuantitativa estructura-actividad
 $t_{1/2}$: Tiempo de vida media
UGT: Glucuroniltransferasa
UV: ultravioleta
vd: volumen de distribución
VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

B. Lista de Gráficos

Gráfico 1. Representación de una cinética de Orden cero	18
Gráfico 2. Representación de una cinética de Primer orden	18
Gráfico 3: Volumen de distribución	90
Gráfico 4: Vida media	90
Gráfico 5: Aclaramiento	91

C. Lista de Tablas

Tabla 1. Cuadro comparativo entre las propiedades de las proteínas plasmática albúmina y α -1-glicoproteína ácida (AGP).....	27
Tabla 2. Descripción breve de algunas de las ventajas y desventajas que presentan los diferentes métodos reportados para medir el grado de unión a proteínas plasmáticas.....	47
Tabla 3. Propiedades farmacocinéticas de la Gentamicina.....	54
Tabla 4. Propiedades farmacocinéticas de la Digoxina	57
Tabla 5. Propiedades farmacocinéticas de la Amoxicilina	59
Tabla 6. Propiedades farmacocinéticas de la Fenitoína.....	62
Tabla 7. Propiedades farmacocinéticas de la Warfarina.....	65
Tabla 8. Propiedades farmacocinéticas del Diazepam.....	69
Tabla 9. Propiedades farmacocinéticas del Paracetamol	72
Tabla 10. Propiedades farmacocinéticas de la Penicilina G	74
Tabla 11. Propiedades farmacocinéticas de la Teofilina	78
Tabla 12. Propiedades farmacocinéticas de la Lidocaína.....	82
Tabla 13. Propiedades farmacocinéticas de la Metadona	85
Tabla 14. Propiedades farmacocinéticas del Propranolol.....	88

D. Lista de figuras

Figura 1. Representación esquemática del proceso LADME.....	12
Figura 2. Estructura tridimensional de la proteína albúmina sérica humana	23
Figura 3. Estructuras de listones de la α -1-glicoproteína ácida, la Variante F1*S y la Variante A....	25
Figura 4. Clasificación de métodos experimentales.....	34
Figura 5. Representación esquemática de la separación por la técnica diálisis al equilibrio	36
Figura 6. Representación esquemática de la separación por la técnica de ultrafiltración	36

Figura 7. Representación esquemática de la separación por la técnica de Ultracentrifugación.....	38
Figura 8. Representación esquemática de la extracción por la técnica de Microextracción en fase sólida.	39
Figura 9. Representación esquemática de la extracción por la técnica de Microextracción en fase líquida.....	39
Figura 10. Representación esquemática de la extracción por la técnica de Extracción de electromembrana.....	40
Figura 11. Diagrama esquemático del muestreo de microdiálisis combinado con sistema de detección.....	41
Figura 12. Representación esquemática de la cromatografía de exclusión.....	42
Figura 13. Representación esquemática de la electroforesis capilar.....	43
Figura 14. Representación esquemática del funcionamiento de un espectrofotómetro UV / Visible.	44
Figura 15. Representación de los electrodos en una voltamperometría.....	45
Figura 16. Diagrama esquemático de un calorímetro de titulación isotérmica VP-ITC (MicroCal, Inc.).....	46
Figura 17. El equilibrio que se establece entre el fármaco no unido, unido y distribuido en el cuerpo en un modelo de dos compartimentos.....	49
Figura 18. Estructura molecular del sulfato de Gentamicina.....	52
Figura 19. Estructura de la molécula de la Digoxina	55
Figura 20. Estructura de la molécula de la Amoxicilina	58
Figura 21. Estructura molecular de la Fenitoína.	60
Figura 22. Estructuras de las moléculas de Warfarina, dos enantiómeros R (izquierda) y S (derecha)	63
Figura 23. Mecanismo de acción de la Warfarina.....	63
Figura 24. Estructura molecular del Diazepam	67
Figura 25. Estructura de la molécula Paracetamol	70
Figura 26. Estructura de la molécula Penicilina G.....	73
Figura 27. Estructura de la molécula Teofilina.....	75
Figura 28. Estructura de la molécula de Lidocaína.....	79
Figura 29. Estructura de la molécula Metadona.....	83
Figura 30. Escultura de la molécula de Propranolol.....	86

Importancia de la unión a proteínas plasmáticas de diferentes fármacos en su farmacocinética

1. Resumen

Un fármaco para ejercer su efecto terapéutico, que generalmente se administra en forma de medicamento, pasa por diferentes etapas hasta llegar a su sitio de acción. Las etapas principales son la liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Primeramente, el fármaco se tiene que liberar de la forma farmacéutica, para posteriormente ser absorbido desde el sitio de administración hasta la circulación, una vez alcanzada la circulación sistémica, el fármaco puede unirse a las proteínas plasmáticas. La más importante es la albúmina ya que se encuentra en mayor proporción en el plasma. Otra proteína importante es la alfa glicoproteína ácida debido a que se conoce que se une a ciertos fármacos. El grado de unión a proteínas plasmática es importante ya que puede afectar la farmacocinética, debido a que sólo la fracción libre puede distribuirse y eliminarse del organismo y lo más importante, sólo la fracción es la que produce el efecto farmacológico; por lo cual es importante conocer el grado de unión de los fármacos. Para determinar el grado de unión a proteínas plasmáticas existen diversos métodos experimentales, tales como: diálisis, Ultracentrifugación, métodos espectroscópicos, entre otros.

Este trabajo se analiza el impacto del grado de unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas sobre la farmacocinética, mediante los parámetros farmacocinéticos, para ello se seleccionaron 3 fármacos reconocidos por su bajo grado de unión a proteínas plasmática y 3 medicamentos de alta unión a proteínas plasmática. Adicionalmente, también se revisó si el tipo de proteína plasmática de unión influye sobre la farmacocinética. Para conocer el efecto asociado al tipo de proteína de unión, se seleccionaron 3 medicamentos que se unen principalmente a albúmina y 3 medicamentos que se unen principalmente al alfa glicoproteína ácida; sin hacer una distinción entre un grado de unión alto o bajo.

Se encontró que de los fármacos seleccionados que presentan un alto grado de unión, estos presentaron un mayor tiempo de vida media y un menor aclaramiento

que los que fármacos de baja unión, lo cual coincide con la teoría. También se encontró que existen algunas circunstancias y patologías, donde se modifica el grado de unión a proteínas debido a cambios en los niveles plasmáticos o desplazamiento farmacológico y que pueden ocasionar cambios en la farmacocinética, con posibles efectos tóxicos.

Se encontró que debido a las diferentes características entre AGP y albúmina, su efecto sobre la farmacocinética es diferente.

2. Objetivo General

- Realizar una revisión bibliográfica sobre el proceso farmacocinético, haciendo énfasis en la distribución y la unión a proteínas plasmáticas. Para conocer como el grado y el tipo de proteína plasmática de unión (albúmina y la α glicoproteína ácida) influyen en la farmacocinética.

Objetivos particulares

- Hacer una revisión bibliográfica sobre el papel la unión a proteínas plasmáticas sobre la farmacocinética. Investigar las características de la albúmina y la α glicoproteína ácida.
- Investigar como grado de unión a proteínas afecta la farmacocinética, a través de información farmacocinética de fármacos.
- Investigar como el tipo de unión proteica mayoritaria (albúmina o AGP) afecta la farmacocinética, a través de información farmacocinética de fármacos.
- Analizar el impacto de la unión a proteínas sobre la farmacocinética de estos, así como los posibles efectos en términos de seguridad (toxicidad) y eficacia (efecto terapéutico).

3. Introducción

La regulación farmacéutica en la mayoría de los países obliga a las compañías farmacéuticas a realizar varios estudios para la autorización de nuevos medicamentos, incluida la caracterización farmacocinética detallada. Los datos sobre parámetros farmacocinéticos del medicamento como el aclaramiento, el volumen aparente de distribución y el grado de unión a proteínas plasmáticas se utilizan para establecer regímenes de dosificación, con la finalidad de garantizar alcanzar las concentraciones terapéuticas del fármaco. El objetivo de este proceso es garantizar una eficacia clínica óptima e insumos seguros (una toxicidad mínima al paciente). (Vuignier et al.,2010)

Cuando se administra un medicamento, el fármaco que contenido en él tiene que pasar por diferentes etapas para llegar a su sitio de acción, dependiendo del tipo forma farmacéutica y el sitio de administración. El proceso comienza con la liberación del fármaco, seguido de la absorción (en algunos casos no se produce liberación y absorción, ej. la vía IV). Posteriormente, el fármaco llega a la circulación sistémica, donde las moléculas del fármaco son susceptibles de unirse a las proteínas plasmáticas en diferentes proporciones. En general, dicha unión es reversible y existe un equilibrio entre las especies moleculares unidas y libres. Comúnmente se afirma que, a menos que exista un sistema de transporte específico, solo las moléculas libres del fármaco pueden pasar la membrana celular y distribuirse a los tejidos para eventualmente ser metabolizados y eliminados del organismo. Solo la fracción de fármaco libre es capaz de ejercer efectos farmacológicos y/o toxicológicos. Por lo tanto, la unión fármaco-proteína plasmática tiene una participación importante en la farmacocinética (es decir, distribución, metabolismo y eliminación) y la farmacodinámica (efectos farmacológicos) del fármaco. Aunque puede haber otros componentes en el plasma a los fármacos son capaces de unirse, son 2 las proteínas que presentan mayor relevancia farmacocinética, la albúmina sérica humana y la α_1 glucoproteína ácida, ambas están presentes en cantidades relativamente altas y se ha demostrado que pueden unirse a una amplia variedad de fármacos con suficiente afinidad para tener un efecto significativo sobre la disposición y la acción del fármaco. (Roberts et al.,2013) Por las razones anteriormente expuestas, en este trabajo se eligieron dos condiciones de estudio:

- A. El grado de unión a proteínas plasmáticas.
- B. El tipo de proteína plasmática a la que se unen predominantemente (albúmina o α_1 glicoproteína ácida) para relacionar como modifica su farmacocinética.

Para conocer el efecto del grado la unión a proteínas plasmáticas sobre la farmacocinética, se 3 eligieron fármacos que con un bajo grado de unión (<90%) y 3 fármacos con un alto grado unión ($\geq 90\%$) para poder comparar sus

farmacocinéticas. La información se recopiló del sitio, Drugs.com, se complementó con los IPP y hojas de autorización de la FDA o AEMPS, así como artículos científicos.

Para entender el efecto atribuido al tipo de unión proteica, albúmina o AGP, se eligieron 3 fármacos que presentarán una unión mayoritaria a cada una de las proteínas. De igual manera se reunió su información farmacocinética, se hizo énfasis en la toxicidad, que puede presentarse en ciertas condiciones relacionado con la unión a proteínas.

4. Farmacocinética

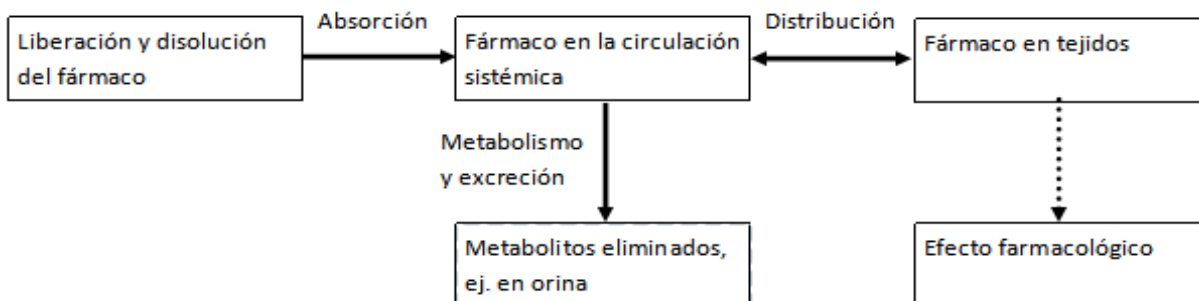
Fármaco “es toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento”. (NOM-001-SSA1-2020) Para que un fármaco pueda ser utilizado generalmente, es necesario procesarlo en una forma farmacéutica; esta consiste en el fármaco o fármacos acompañados de excipientes para facilitar su conservación, dosificación y administración. Existe una gran variedad de formas farmacéuticas: tabletas, cápsulas, cremas, suspensiones, entre otras. (Shargel et al.,2016)

Después de que un fármaco es liberado de su forma farmacéutica, el fármaco se absorbe, en el tejido circundante. La distribución y la eliminación del fármaco varía en cada persona, sin embargo, se puede caracterizar usando modelos matemáticos. La farmacocinética se refiere al movimiento de los fármacos hacia el interior, a través del organismo y hacia el exterior de este, es decir, el curso temporal de su liberación, absorción, biodisponibilidad, distribución, metabolismo y excreción. (Le, 2022)

4.1 Proceso LADME

El proceso que describe el tránsito del fármaco a través del organismo se conoce con el acrónimo LADME, donde cada etapa se representa con una letra (L: liberación; A: absorción; D: distribución; M: metabolización; E: excreción). Figura 1.

Figura 1. Representación esquemática del proceso LADME.



Nota. El esquema representa los procesos por los que pasa un fármaco desde su ingreso al organismo hasta su eliminación, también se representa el efecto farmacológico. Fuente: Adaptado de Shargel L, & Yu A.C. (2016). Introduction to biopharmaceutics and pharmacokinetics.7e. McGraw Hill. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1592§ionid=10066890>

4.1.1 Liberación

Todo el proceso LADME comienza con la liberación del fármaco. Durante esta etapa el fármaco sale de la forma farmacéutica, para llegar posteriormente al sitio de absorción. (Real Farmacopea Española, 2015) Las fases de la liberación van a comprender la disgregación, la disolución en fluidos orgánicos y la difusión del fármaco a través de las membranas biológicas. La liberación solo se presenta en formas farmacéuticas para administración enteral. En el caso de la administración intravascular, no hay liberación, ni absorción, ya que la solución es depositada en el vaso sanguíneo, donde el fármaco ya está disponible para distribuirse. En el caso de una administración intramuscular el fármaco comienza a absorberse sin pasar por la liberación. En el caso de los medicamentos sólidos, como tabletas el proceso es complejo; una vez ingerida, llega al estómago, en el cual se desintegra, permitiendo la disolución del fármaco. Las contracciones estomacales favorecen el proceso de desintegración. La liberación dependerá de las propiedades

fisicoquímicas de la molécula y del medio biológico. Los fármacos básicos se disolverán mejor en los jugos gástricos, los cuales tienen un pH de 1 a 3, que en el intestino con un pH de 5 a 8. En el caso de los medicamentos ácidos ocurre lo contrario. (Fagiolino ,2017)

En el estómago ocurre una rápida disolución del fármaco, sin embargo, la absorción desde los jugos gástricos hacia la circulación es lenta, se debe a que la espesa capa mucosa que recubre la pared estomacal. A lo largo de la pared del intestino ocurre la situación contraria la capa protectora se vuelve más pequeña al alejarse del duodeno, también cuenta con una amplia área de superficie permite que el intestino la absorción adecuada de sustancias como nutrientes o fármacos. (Fagiolino,2017)

Además de los medicamentos de liberación inmediata, existen. Existen medicamentos que presentan una liberación diferente a la mencionada, se les conoce como de liberación modificada. Por ejemplo: si se aceleran la desintegración y disolución, mediante la formulación adecuada, se le conoce como un medicamento de liberación acelerada. Otro ejemplo es cuando la liberación se pospone y comienza en el tracto intestinal, se le conoce como de liberación retardada. (Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra, 2005)

4.1.2 Absorción

La absorción es el movimiento de un fármaco desde su sitio de administración hasta el torrente sanguíneo. La velocidad y el grado de absorción del fármaco dependen de múltiples factores, como: la ruta de administración, la formulación y las propiedades químicas de un fármaco. El tipo de administración de un fármaco influye en la biodisponibilidad, la fracción de la forma inalterada de un fármaco que entra en el torrente sanguíneo y alcanza con éxito su sitio objetivo. Cuando un fármaco se administra por vía intravenosa, no se requiere absorción y la biodisponibilidad es del 100 % porque la forma activa del medicamento se administra inmediatamente a la circulación sistémica. La administración intramuscular normalmente conduce a una absorción completa del fármaco y a una alta biodisponibilidad con respecto a la vía oral, debido a que el músculo esquelético

no se caracteriza por ser un órgano metabolizador. La velocidad de absorción depende de la capacidad de difusión de la molécula y de la velocidad de liberación. (Doogue et al.,2013)

En el caso de la administración oral, donde la absorción ocurre en el lumen gastrointestinal, en su trayecto hacia la aorta existe numerosas probabilidades de que el fármaco pueda volverse hacia el medio exterior o que pueda metabolizarse en lumen gástrico, diferentes órganos o mediante enzimas inespecíficas localizadas en el plasma y en las células de la sangre, antes de llegar a la circulación sistémica. Esto se conoce como metabolismo de primer paso, que reduce la absorción del fármaco. Factores que influyen la absorción son la lipofilia, tamaño de partícula, forma farmacéutica, entre otros.

El efecto de primer paso es un fenómeno en el que un fármaco se metaboliza en un lugar específico del cuerpo que resulta en una concentración reducida del fármaco activo al llegar a su sitio de acción o la circulación sistémica. El efecto de primer paso a menudo se asocia con el hígado, ya que este es un sitio importante del metabolismo de los medicamentos. Sin embargo, el efecto de primer paso también puede ocurrir en los pulmones, el tracto gastrointestinal y otros tejidos metabólicamente activos en el cuerpo. Este efecto puede aumentarse por varios factores, como las concentraciones de proteínas plasmáticas, la actividad enzimática y la motilidad gastrointestinal. (Fagiolino,2017)

4.1 .3 Distribución

La distribución describe cómo se propaga una sustancia por todo el cuerpo. Esto varía según las propiedades bioquímicas del fármaco, así como la fisiología del individuo que toma ese fármaco. En su sentido más simple, la distribución puede estar influenciada por 2 factores principales: difusión y convección. La difusión se refiere a la dispersión de moléculas en un espacio debido a su propia energía cinética, mientras que la convección describe el movimiento de moléculas con un gradiente de presión. (Slørdal et al.,2005) Estos factores pueden estar influenciados por la polaridad, el tamaño o las capacidades de unión del fármaco, el estado de

líquidos del paciente (hidratación y concentraciones de proteínas) o el hábito corporal del individuo. El objetivo de la distribución es lograr lo que se conoce como la concentración efectiva del fármaco. Esta es la concentración del fármaco en su sitio receptor diseñado. Para ser eficaz, un fármaco debe alcanzar su destino compartimental designado, descrito por el volumen de distribución, y no estar unido a proteínas para poder estar activo. (Grogan et al.,2021)

El cuerpo humano está constituido en promedio por 60% de agua, el porcentaje restante corresponde a proteínas, grasas y minerales. El porcentaje de agua cambia de acuerdo con la edad, el sexo y la constitución corporal. El agua corporal se distribuye en dos compartimientos principales: el líquido intracelular y el líquido extracelular. El Líquido extracelular a su vez se divide en dos compartimientos: el que constituye el plasma sanguíneo y el líquido intersticial que se encuentra entre las células. Los porcentajes de agua en cada uno de estos compartimientos son los siguientes: líquido intracelular, 40% del peso corporal; líquido extracelular, 20% del peso corporal, el cual a su vez se divide en plasma, 5% del peso corporal; líquido intersticial, 15% del peso corporal. Para calcular el agua corporal se considera que 1 kg 1 L; por lo tanto, en un sujeto adulto de 70 kg el agua se encuentra distribuida de la siguiente manera: agua corporal total, 42 L; líquido intracelular, 28 L; líquido extracelular, 14 L; líquido intravascular o plasma, 3.5 L, y líquido intersticial, 10.5 L. (Garza et al.,2015)

4.1.4 Metabolismo

El metabolismo es el procesamiento del fármaco por el cuerpo en compuestos posteriores. Esto se usa a menudo para convertir el fármaco en sustancias más solubles en agua que progresarán al aclaramiento renal o, en el caso de la administración de profármacos como la codeína, el metabolismo puede ser necesario para convertir el medicamento en metabolitos activos. Es posible que se presenten diferentes estrategias de metabolismo en múltiples áreas del cuerpo, como el tracto gastrointestinal, la piel, el plasma, los riñones o los pulmones, pero la mayoría del metabolismo se produce a través de reacciones de fase I (CYP450) y fase II (UGT) en el hígado. Las reacciones de Fase I generalmente transforman

sustancias en metabolitos polares por oxidación permitiendo que se produzcan reacciones de conjugación de Fase II. Más comúnmente, estos procesos inactivan el fármaco, lo convierten en un metabolito más hidrófilo y permiten que se excrete en la orina o la bilis. (Grogan et al.,2021)

4.1.5 Excreción

La excreción es “la pérdida irreversible de un compuesto químicamente inalterado”, mientras que la eliminación es excreción más metabolismo. (Doogue et al.,2013)

Los fármacos hidrófobos, para ser excretados, deben sufrir modificaciones metabólicas haciéndolos más polares. Los fármacos hidrofílicos, por otro lado, pueden excretarse directamente, sin necesidad de cambios metabólicos en sus estructuras moleculares. Aunque existen muchos sitios de metabolismo y excreción, el órgano principal del metabolismo es el hígado, mientras que el órgano encargado principalmente de la excreción es el riñón. Cualquier disfunción significativa en cualquiera de los órganos puede resultar en la acumulación del fármaco o sus metabolitos en concentraciones tóxicas. Una variedad de otros factores afecta la eliminación: propiedades intrínsecas del fármaco, como la polaridad, el tamaño o el pH. Además, otros factores incluyen la variación genética entre los individuos, los estados patológicos que afectan a otros órganos y las vías implicadas en la forma en que el fármaco se distribuye por el cuerpo, como el metabolismo de primer paso. (Garza et al.,2021)

4.1.5.1 Cinéticas

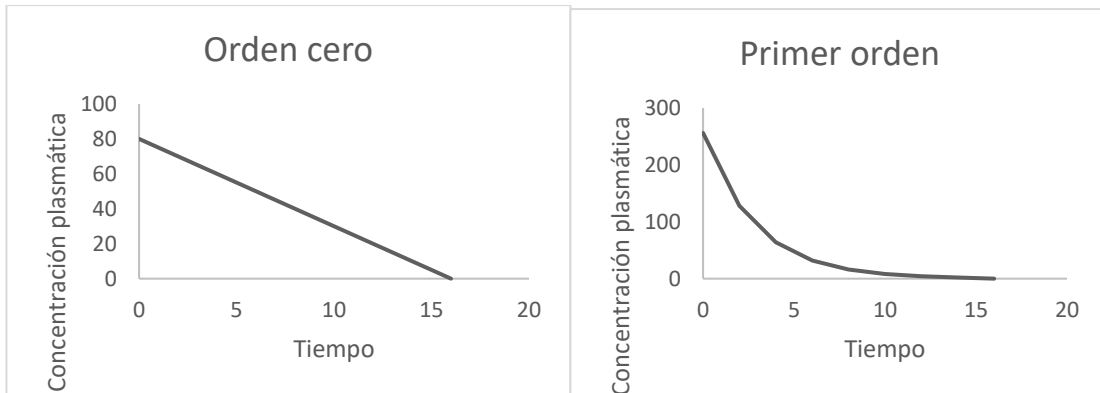
Para estudiar el proceso de eliminación fármacos, se han desarrollado diferentes modelos. Uno de los modelos es el modelo de un solo compartimento, que el cuerpo humano como una unidad homogénea. La cinética de un fármaco se refiere a como varia la concentración del fármaco a través del tiempo. Las dos formas principales de cinética de fármacos se describen por cinética de orden cero y cinética de primer orden.

En la cinética de eliminación de primer orden, la velocidad de eliminación es mayor cuando las concentraciones plasmáticas son altas que cuando son bajas. Dado que las moléculas del fármaco que se encuentran en el organismo están en solución (y, por tanto, disponibles para la eliminación), la mayor parte de los mecanismos de eliminación (como la difusión pasiva, la filtración y el metabolismo, y la secreción activa, cuando no está saturada) son de orden 1. En esta cinética, el descenso de las concentraciones plasmáticas es exponencial en una representación numérica y rectilínea en una representación semilogarítmica.

En la cinética de eliminación de orden cero, el número de moléculas que se elimina por unidad de tiempo permanece constante. Esta cinética se observa cuando el mecanismo de eliminación sea por metabolismo o por excreción renal, es saturable y las concentraciones plasmáticas alcanzan valores que saturan estos mecanismos. En la cinética de orden 0 el descenso de los niveles plasmáticos es lineal en una representación numérica y se mantiene hasta que la concentración plasmática del fármaco descienda por debajo de la de saturación, en cuyo momento pasará a ser de orden 1. (Chávez et al.,2014)

La diferencia fundamental entre la cinética de cero y de primer orden es su tasa de eliminación en comparación con la concentración plasmática total. La cinética de orden cero se somete a una eliminación constante, es decir independientemente de la concentración plasmática, siguiendo una fase de eliminación lineal a medida que el sistema se satura. La cinética de primer orden aumenta la eliminación proporcionalmente a medida que aumenta la concentración plasmática, siguiendo una fase de eliminación exponencial ya que el sistema nunca alcanza la saturación. (Borrow et al.,2021)

Gráfico 1. Representación de una cinética de Orden cero **Gráfico 2.** Representación de una cinética de Primer orden



Fuente: Physiology, Zero and First Order Kinetics Cover of StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Noviembre 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499866/>

4.2 Parámetros Farmacocinéticos

El comportamiento farmacocinético de un determinado compuesto se caracteriza a través de una serie de parámetros (Yu et al.,2017)

- Biodisponibilidad (f): La biodisponibilidad es la fracción del fármaco administrado originalmente que llega a la circulación sistémica y depende de las propiedades del fármaco y del modo de administración.
- Volumen de distribución (vd): Se define como la cantidad de medicamento en el cuerpo dividida por la concentración plasmática del medicamento. Es importante recordar que el cuerpo está formado por varios compartimentos de fluidos teóricos (extracelulares, intracelulares, plasma, etc.), y el volumen de distribución intenta describir el volumen homogéneo ficticio en un compartimento teórico.
- Tiempo de vida media ($t_{1/2}$): La vida media es la cantidad de tiempo para que las concentraciones séricas de medicamentos disminuyan en un 50%.
- Aclaramiento o depuración (cl): El aclaramiento es un término esencial cuando se examina la excreción. Se define como la relación entre la tasa de eliminación de un fármaco y la concentración plasmática de fármacos.

5. Composición del tejido sanguíneo

La sangre es un fluido corporal, cuya función principal es el mantenimiento de la homeostasis, a través de diferentes actividades como: transportar oxígeno y nutrientes a los pulmones y los tejidos, formar coágulos, funciones inmunitarias, transportar productos de desecho a los riñones y el hígado, regular la temperatura corporal, entre otras. La sangre representa aproximadamente el 7 al 8 % del peso corporal en un adulto. La sangre total consta de cuatro principales componentes: plasma, eritrocitos, leucocitos y trombocitos (plaquetas), donde el 55% corresponde a plasma y un 45% a células sanguíneas. (Hematology Glossary, 2021)

El plasma sanguíneo es el componente líquido de la sangre libre de células sanguíneas (eritrocitos, leucocitos y trombocitos), mayoritariamente está constituida por agua, proteínas disueltas, electrolitos, hormonas y gases. Algunos componentes importantes y sus funciones son: (Mathew et al.,2021)

- Coagulantes: principalmente fibrinógeno, ayudan en la coagulación de la sangre.
- Proteínas plasmáticas: como la albúmina y la globulina, que ayudan a mantener la presión osmótica coloidal en aproximadamente 25 mm Hg.
- Electrolitos: como sodio, potasio, bicarbonato, cloruro y calcio ayudan a mantener el pH sanguíneo.
- Inmunoglobulinas: ayudan a combatir las infecciones
- Enzimas, hormonas y vitaminas en menor proporción.

5.1 Proteínas presentes en la sangre

La concentración de proteína total en el plasma de seres humanos es de alrededor de 7.0 a 7.5 g/dL. Las proteínas del plasma son una mezcla compleja, comprende proteínas no sólo simples sino también conjugadas, como glucoproteínas y diversos tipos de lipoproteínas. Además, contiene anticuerpos que en circunstancias normales están presentes en una cantidad bastante baja. Para separar las proteínas se utilizan disolventes o electrolitos, las fracciones de cada

proteína se separan de acuerdo con sus características de solubilidad. Lo cual permite separar las proteínas del plasma en 3 grupos principales: fibrinógeno, albúmina y globulinas. (Murray et al.,2012)

Entre las funciones de las proteínas de la sangre destacan: (Matew et al.,2021)

- **Coagulación:** el fibrinógeno juega un papel importante en la coagulación de la sangre junto con otros procoagulantes como la trombina y el factor X.
- **Defensa:** las inmunoglobulinas y los anticuerpos en plasma juegan un papel importante en la defensa del cuerpo contra bacterias, virus, hongos y parásitos.
- **Mantenimiento de la presión osmótica:** la presión osmótica coloidal se mantiene alrededor de 25 mm Hg por las proteínas plasmáticas como la albúmina sintetizada por el hígado.
- **Nutrición:** el transporte de nutrientes como glucosa, aminoácidos, lípidos y vitaminas absorbidos desde el tracto digestivo a diferentes partes del cuerpo actúan como fuente de combustible para el crecimiento y el desarrollo.
- **Respiración:** transporte de gases respiratorios, es decir, transporte de oxígeno a los diversos órganos y transporte de dióxido de carbono de regreso a los pulmones para su excreción.
- **Excreción:** la sangre elimina los productos de desecho nitrogenados producidos después del metabolismo celular y los transporta a los riñones, los pulmones y la piel para su excreción.
- **Hormonas:** las hormonas se liberan en la sangre y se transportan a sus órganos diana.
- **Regulación del equilibrio ácido-base:** las proteínas plasmáticas contribuyen al equilibrio ácido-base a través de su acción amortiguadora.
- **Regulación de la temperatura corporal:** se mantiene equilibrando la pérdida de calor y la ganancia de calor en el cuerpo.

5.2 Proteínas plasmáticas-uniión a fármacos

La mayoría de los fármacos se unen a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina para fármacos ácidos y a la α_1 glicoproteína ácida para fármacos básicos; el grado unión a otras proteínas generalmente es menor. (Sahrgel et al.,2016)

- La albúmina es la proteína más abundante en el plasma (aproximadamente el 60% del total las proteínas) y estructuralmente es la proteína más grande, por esta razón es por la que gran cantidad de fármacos se unen a ella, también probablemente relacionado con el hecho de que sus funciones en el torrente sanguíneo son el transporte y la limpieza, es decir, tiene una unión de alta afinidad. Los sitios para la bilirrubina y los ácidos grasos, que también tienen afinidad por los fármacos lipofílicos. Los dos sitios de unión importantes en la albúmina sérica humana son (Lee, et al. 2015):
 - El sitio Sudlow I está ubicado en el subdominio IIA, tiene una afinidad de unión preferencial por compuestos heterocíclicos voluminosos como azapropazona, fentilbutazona y **Warfarina**.
 - El sitio Sudlow II está ubicado en el subdominio IIIA, parece unirse preferentemente a compuestos aromáticos como el ibuprofeno y benzodiazepinas.
 - Existe otro sitio de unión, denominado sitio de unión a fármacos III que se encuentra en el subdominio IB que presenta unión con Camptotecina y Lidocaína

Como hay tres dominios idénticos que componen la molécula de albúmina humana, eso da un total de seis sitios de unión por unidad.

- La glicoproteína ácida α -1 es otra proteína de unión a fármacos importante Solo tiene un sitio de unión y tiende a favorecer los fármacos "básicos" y las moléculas de esteroides.

- Las lipoproteínas se unen a fármacos liposolubles, por ejemplo, cannabinoides. Este sistema no presenta escasez de sitios de unión, es decir, no es saturable ni está sujeto a competencia de sitios.
- Las globulinas pueden actuar como sitios de unión para ciertos medicamentos. Por ejemplo, las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) se unen a la ceruloplasmina, que es una globulina α_2 .
- La hemoglobina puede unirse a algunos fármacos, por ejemplo, pentobarbital, Fenitoína y antipsicóticos de fenotiazina.
- Los componentes de los glóbulos rojos y la membrana de los glóbulos rojos pueden unirse a fármacos. Por ejemplo, la membrana de los glóbulos rojos tiene la característica de ser masiva y estar disponible en abundancia.
- Los ligandos específicos se unen a sus proteínas de transporte; es decir, los sistemas de transporte como la transferrina, la globulina transportadora de hormonas sexuales y la globulina transportadora de tiroxina son toda una forma de unión a proteínas. Sin embargo, algunos podrían ver este tipo de "ligando intencionado" como una trampa. El uso de los mismos criterios relajados sobre lo que se supone que es la unión de proteínas a fármacos podría llevarlo a concluir que el oxígeno es un fármaco que se une en gran medida a proteínas.

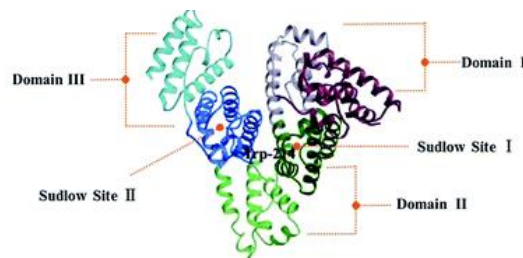
5.3 Albúmina

La albúmina sérica humana es una proteína formada por una cadena polipeptídica 585 aminoácidos sin grupos protéticos de carbohidratos y un peso molecular de 67 000 Da. La concentración de albúmina es de 0.04 g/mL. La albúmina contiene 35 residuos de cisteína, los cuales forman enlaces disulfuro que contribuyen a la estabilidad. Tiene un alto contenido de aminoácidos iónicos, como lisina; por lo que a pH fisiológico se encuentra cargado negativamente. (Ma et al.,2013)

Estructuralmente, la proteína de albúmina sérica humana se compone principalmente de hélices α con una estructura general que se asemeja a la forma de un corazón. La albúmina de suero humano tiene nueve bucles dobles que abarcan tres dominios homólogos. Los dominios se denominan Dominio I, II y III. Cada dominio tiene dos bucles largos con un bucle más corto. Los primeros dos bucles en cada dominio se indican como subdominio A. El bucle restante en cada dominio forma el subdominio B. Por lo tanto, la albúmina sérica humana tiene el subdominio IA y IB en el Dominio I, el subdominio IIA y IIB en el Dominio II y el subdominio IIIA y IIIB en el Dominio I. Dominio III. Los subdominios con estructuras helicoidales separadas median la unión de la albúmina sérica humana con varios ligandos endógenos y exógenos. (Lee et al, 2015)

La albúmina es la proteína circulante más abundante que se encuentra en el plasma. Representa entre un 50% a 60% del contenido proteico total (3.5 g/dL a 5.0 g/dL) del plasma en pacientes humanos sanos. La albúmina sérica funciona como un modulador significativo de la presión oncótica del plasma y como transportador de ligandos endógenos y exógenos. Los ligandos transportados por la albúmina sérica incluyen ligandos endógenos como bilirrubina, iones, ácidos grasos y ligandos exógenos como fármacos. (Moman et al.,2022). La albúmina plasmática es la proteína de unión para todos los fármacos aniónicos (ácidos) y neutros. La lista de fármacos transportados por la albúmina incluye tiopental, furosemida, Warfarina, metotrexato, alfentanilo y muchos otros. (Yang et al.,2014)

Figura 2. Estructura tridimensional de la proteína albúmina sérica humana



Nota. En la imagen se muestran la organización de los dominios y sitios de unión a fármacos. Fuente: Chen, Z., Hu, et al. (2017). Spectroscopy study of the interaction between endocrine disruptor 4-OH-2, 2', 3, 4'-BDE and human serum albumin. Analytical Methods, 9(22), 3338-3346.

5.4 La α -1-glicoproteína ácida

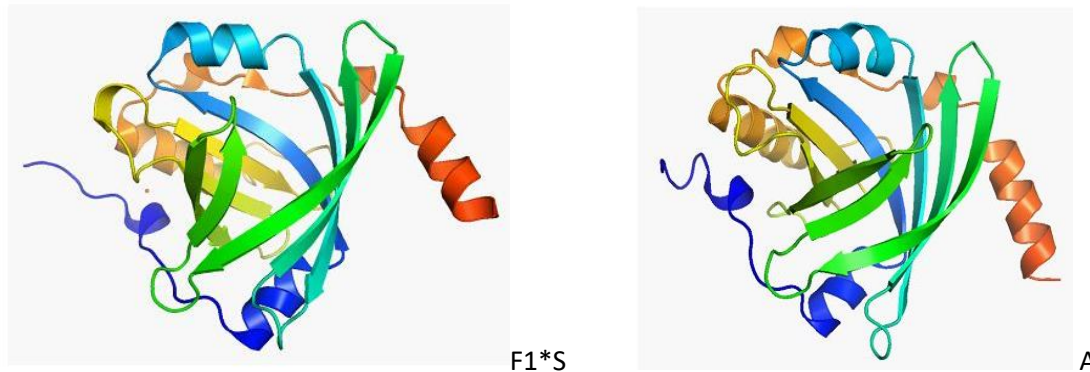
La α -1-glicoproteína ácida (AGP) u orosomucoide (ORM) es una proteína de cadena única glicosilada. Representa solo el 3% de las proteínas plasmáticas. En adultos sanos, la concentración fisiológica varía entre 0.05 y 0.1 g/dL (10 μ M–20 μ M; valor medio \sim 15 μ M). es una proteína ácida (pKa 2.6) y altamente soluble en agua y otras proteínas polares disolventes orgánicos. Su carga neta es negativa y depende de la naturaleza de sus carbohidratos. Tiene un peso molecular de alrededor de 44 kDa. El péptido es una cadena sencilla de 183 aminoácidos (humano) con dos puentes de disulfuro. La proteína AGP consta de alrededor del 59 % de residuos peptídicos y del 41 % de carbohidratos, de los cuales alrededor del 11 % son ácidos siálicos. La proteína nativa consta de 15 % de hélices α , 41 % de láminas β , 12 % de giros β , 8 % de dobleces y 24 % de estructura desordenada a pH 7,4. (Fournier et al.,2000).

La AGP es una proteína de fase aguda en humanos. Como la mayoría de las proteínas de fase aguda, su concentración sérica aumenta en respuesta a una lesión tisular sistémica, inflamación o infección, y estos cambios en las concentraciones de proteínas séricas se han correlacionado con aumentos en la síntesis. La AGP tiene la capacidad de unirse y transportar numerosos fármacos lipofílicos básicos y neutros de endógeno (hormonas esteroides) y exógeno; presentan de uno a siete sitios de unión. Las actividades inmunomoduladoras y de unión de la AGP son principalmente dependientes de la composición de carbohidratos. Tiene un efecto inhibitorio sobre las células inmunitarias (por ej. linfocitos T) y la agregación plaquetaria, y provoca la inducción de ciertas citoquinas. (Bteich et al.,2019)

Aunque es un componente menor del plasma, la AGP es la principal proteína plasmática responsable de la unión de fármacos lipofílicos catiónicos (básicos) como dipiridamol, Propranolol, vinblastina, imatinib. Hasta la fecha, se ha informado que más de 300 medicamentos se unen a la AGP incluidos bloqueadores beta, anestésicos locales, medicamentos con fenotiazina e inhibidores de la proteasa del VIH. Se ha informado que muchos medicamentos contra el cáncer, especialmente

los inhibidores de la tirosina quinasa (p. ej., imatinib), también se unen preferentemente a la AGP. Además de los fármacos, muchos ligandos endógenos como la histamina, melatonina, serotonina, heparina, la IgG3 y el factor activador de plaquetas también se unen a la AGP. (Zeqi et al.,2013)

Figura 3. Estructuras de listones de la α -1-glicoproteína ácida, la Variante F1*S y la Variante A



Notas: Ambas ilustraciones se produjeron con PyMol usando las coordenadas atómicas de Protein Data Bank. Fuente: Taguchi, K., Nishi, K., Chuang, V. T. G., Maruyama, T., & Otagiri, M. (2013). Molecular aspects of human alpha-1 acid glycoprotein—structure and function. *Acute phase proteins*, 139-162.

5.5 Comparación de las propiedades de la albúmina y la α -1-glicoproteína ácida

- En primer lugar, la AGP es una proteína de fase aguda positiva y sus niveles plasmáticos pueden aumentar de 3 a 5 veces durante una variedad de condiciones, que incluyen cáncer, trauma, infecciones e inflamación. Incluso en individuos sanos, existe una variabilidad intra e interindividual en los niveles plasmáticos de la AGP según la edad, la raza, el sexo, el estado hormonal u otras condiciones fisiológicas. Por el contrario, los niveles plasmáticos de albúmina son relativamente constantes en individuos sanos e incluso en la mayoría de los estados de enfermedad, y solo disminuyen en condiciones más graves como la cirrosis, el síndrome nefrótico y la desnutrición.

- En segundo lugar, los niveles plasmáticos de la AGP son relativamente bajos y la AGP tiene solo un sitio de unión al fármaco. Por lo tanto, la unión del fármaco a la AGP es saturable y susceptible de ser desplazada por otros ligandos de la AGP. Por el contrario, la unión a la albúmina generalmente no es saturable debido a la alta concentración plasmática, y los múltiples sitios de unión en cada molécula de albúmina hacen que el desplazamiento por otros ligandos sea poco común.
- En tercer lugar, la AGP presenta un contenido de carbohidratos muy elevado, el cual puede variar en diferentes condiciones fisiopatológicas. Existen 2 variantes genéticas (A y F1/S) con propiedades de unión distintas para ciertos fármacos. En consecuencia, la unión a proteínas plasmáticas de fármacos unidos principalmente a la AGP se altera con frecuencia en diferentes condiciones fisiológicas y patológicas. (Zeqi et al.,2013)

En la mayoría de las personas, la proporción molar de las variantes F1*S y A en la sangre suele oscilar entre 3:1 y 2:1. La proporción molar de las variantes F1*S y A estaba cerca de 8:1 en el plasma de linfoma, melanoma y pacientes con cáncer de ovario. Esto significa que no solo la concentración total de AGP, sino también la relación molar de las variantes F1*S y A pueden verse alteradas bajo ciertos tipos de condiciones patológicas. La variante A mostró una mayor selectividad de unión al fármaco que la variante F1*S, aunque sus propiedades estructurales son casi idénticas en condiciones fisiológicas. Estos hallazgos indican que la selectividad de unión a fármacos de AGP depende de la selectividad de la variante A, y que la variante F1*S se une a una gama más amplia de fármacos. (Taguchi et al., 2013)

La unión y el transporte de una variedad de compuestos endógenos y exógenos es una de las principales funciones fisiológicas de la AGP. Por lo tanto, un aumento en la concentración de AGP y un cambio en la proporción de las variantes de AGP (F1*S y A) afectaría la farmacocinética y la farmacodinámica de los medicamentos que se unen a AGP durante la inflamación y la enfermedad crónica.

Tabla 1. Cuadro comparativo entre las propiedades de las proteínas plasmática albúmina y α_1 glicoproteína ácida (AGP)

Característica	Albúmina	α_1-glicoproteína ácida
Gen (variantes alélicas) y ubicación del cromosoma	1 sola especie genética de ALB (el número de variantes depende del grupo étnico); Situado en el cromosoma 4 (4q11-q13)	2 especies genéticas con variantes principales y 21 diferencias de aminoácidos: ORM1 o AGP-A (variantes F1, F2 y/o S), denominados colectivamente como F1*S; ORM2 o AGP-B/B' (variante A) con diferentes propiedades farmacológicas; Ubicado en el cromosoma humano 9 (9q31–34.1)
Secuencia polipeptídica nativa (péptido señal N-terminal; propéptido; proteína madura)	609 AA (18 AA; 6 AA; 585 AA)	201 AA (18 AA; 183 AA)
Síntesis	Sintetizado por el hígado (13,3 g/día) con leve síntesis extrahepática	Sintetizado por el hígado (20 mg/Kg/día) con síntesis extrahepática en condiciones normales y síntesis aumentada en caso de inflamación, infección o enfermedad.
Vida media	Alrededor de 19 días	Al menos 2-3 días, alrededor de 5 días
Familia	Superfamilia de la albúmina	Subfamilia de las lipocalinas (familia de las inmunocalinas)
Estructura	67% de hélices α , 10% de giros β , pero sin hoja β	15 % hélices α , 41 % láminas β , 12 % giros β , 8 % dobleces y 24 % estructura desordenada (el contenido de hélices α puede aumentar con la reducción del disulfuro y en presencia de biomembranas)
Mecanismo de internalización	Internalización que incluye un complejo FcRn- IgG- ALB para su degradación o reciclado	Internalización después de unirse a ASGP-R en la sinusoidal para su degradación en endosomas
Concentración	3.0–5.0 g/dL (500 μ M–750 μ M); 60% de las proteínas plasmáticas totales	0.05 and 0.1 g/dL (10 μ M–20 μ M); 3% de las proteínas plasmáticas totales
Principales sitios de unión	2 sitios primarios con alta afinidad, 1 sitio secundario con baja afinidad y otros de ácidos grasos.	Un sitio primario con alta afinidad y sitios secundarios de baja afinidad (5 sitios para endógenos y algunos fármacos, 1 sitio para fármacos y otro para esteroides)

Característica	Albúmina	α-1-glicoproteína ácida
Dominios	Dominio I (25–222 AA), dominio II (223–414 AA) y dominio III (415–609 AA); estructuras secundarias y terciarias	Variante F1*S (3 lóbulos; lóbulo principal I y dos lóbulos más pequeños II y III) y variante A (2 lóbulos); estructuras secundarias y terciarias
Carga neta	(-15) a pH 7.4	Depende de la glicosilación (hasta 20 tipos de estructuras de glicanos)
Punto isoelectrico	4.7	Entre 2.8 y 3.8 para AGP con alto contenido en ácido siálico
Unión principal y alta afinidad común de xenobióticos	Características ácidas (aniónicas)	Características básicas (catiónicas) y neutras - La unión estereoselectiva depende de la glicosilación y el tipo de variante
Funciones principales	<ul style="list-style-type: none"> - Proteína de fase aguda negativa; su concentración disminuye significativamente - Actividad antioxidante, protectora de células y tejidos - Proteína de unión predominante para transporte y depósito 	<ul style="list-style-type: none"> -Las actividades dependen de la composición de los carbohidratos -Proteína de fase aguda positiva; su concentración aumenta significativamente Actividades inmunomoduladoras - Actividad antioxidante, protegiendo células (por ejemplo, eritrocitos) y tejidos contra el shock séptico y la isquemia, inhibición de TNFα - Actividades directas de la AGP contra patógenos bacterianos - Efecto sensibilizante (por ejemplo, colitis aguda) - Proteína de unión predominante para el transporte y depósito - Inhibición de la agregación plaquetaria
Principales factores que influyen en la unión	<ul style="list-style-type: none"> -La propia concentración de proteínas plasmáticas (regulación y reacción) -Niveles bajos en fetos, lactantes y ancianos - Disminución durante el envejecimiento - Disminución de la albúmina bajo el efecto de citoquinas y en caso de enfermedades (por ejemplo, hígado) - Disminución en caso de quemaduras, infecciones, cáncer, inflamación (por ejemplo, artritis reumatoide), embarazo y otros estímulos de estrés. - Analbuminemia: concentración extremadamente baja si hay no hay expresión de ARNm debido a mutaciones 	<ul style="list-style-type: none"> -La unión estereoselectiva depende de la glicosilación y el tipo de variante -Concentración de proteínas plasmáticas en sí (regulación y retroalimentación) -Bajos Niveles en fetos e infantes, y en mujeres embarazadas -Aumento durante el envejecimiento -Aumento de la AGP bajo el efecto de citoquinas y diversas enfermedades -Aumento en caso de quemaduras, infecciones, cáncer, inflamación (p. ej., artritis reumatoide) y otros estímulos de estrés -Disminución de los Niveles de la AGP en caso de enfermedad hepática, uso de anticonceptivos orales y embarazo -La síntesis de ARNm de novo induce La síntesis de la AGP en caso de inflamación o enfermedades.

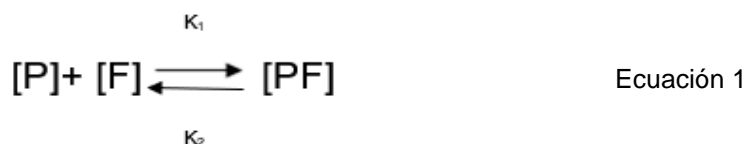
Fuente: Bteich M. (2019). An overview of albumin and alpha-1-acid glycoprotein main characteristics: highlighting the roles of amino acids in binding kinetics and molecular interactions.

6.Unión a proteínas

6.1 Generalidades

Los fármacos son moléculas químicamente activas al igual que las proteínas, torrente sanguíneo contiene gran cantidad de proteínas disueltas. Por lo tanto, tiene sentido que, si ambas se encuentran en el mismo sitio pueden interactuar de alguna manera. Esta interacción generalmente es una unión reversible, donde las 2 moléculas permanecen esencialmente sin cambios, pero se mueven juntas a través del torrente sanguíneo en forma de un complejo débilmente asociado por fuerzas de Van Der Waals. (Olson et al.,1996)

Aunque existen diferentes componentes proteicos en el plasma que son capaces de unirse a fármacos, 2 proteínas principales, la albúmina sérica humana (HSA) y la α glucoproteína ácida (AGP), que están presentes en el plasma en cantidades relativamente altas y son capaces de unirse a una amplia variedad de fármacos con suficiente afinidad para tener un efecto importante sobre la disposición y acción del fármaco. La unión de un fármaco a una proteína puede verse como un proceso de equilibrio rápido y reversible gobernado por la ley de acción de masas. No obstante, también se ha demostrado la unión irreversible de algunos fármacos a las proteínas plasmáticas. En el caso más simple, suponiendo que solo hay un sitio de unión reversible en la proteína para una molécula de fármaco, la unión entre el fármaco y la proteína puede describirse mediante el siguiente equilibrio: (Vuignier et al.,2010)



Donde [P], [F] y [PF] son las concentraciones de la proteína libre, fármaco libre y complejo fármaco-proteína respectivamente y k_1 y k_2 son las constantes de velocidad de asociación y de disociación. En el equilibrio, la velocidad de asociación es igual a la velocidad de disociación. Por lo tanto, la constante de asociación puede ser definida por la siguiente ecuación:

$$K_a = \frac{K_1}{K_2} = \frac{[PF]}{[P] * [F]} \quad \text{Ecuación 2}$$

El número de sitios de unión puede ayudar a determinar el número de sitios de unión del fármaco en la proteína, lo cual es muy importante para la medición precisa de la constante de asociación.

$$r = \frac{[PF]}{[P] + [pF]} = \frac{n * K_a * [F]}{1 + K_a * [F]} \quad \text{Ecuación 3}$$

Donde:

r número de moles de fármaco unido por mol de proteína total

n número de sitios de unión de la proteína

Se supone que los n sitios de unión de la proteína tienen la misma constante de afinidad por el fármaco, pero una proteína puede tener varias clases de n sitios de unión, cada uno con su propio valor de K_a . Por lo tanto, la constante de asociación y el número de los sitios de unión de los sistemas fármaco-proteína se pueden determinar mediante la ecuación de Scatchard:

$$r = \sum_{i=1}^m \frac{n_i * K_{ai} * [F]}{1 + K_{ai} * [F]} \quad \text{Ecuación 4}$$

Donde:

m número total de diferentes sitios de unión

Supone que las regiones de unión individuales de la proteína tienen afinidades independientes por el soluto.

El equilibrio está influenciado por varios factores:

- La concentración del fármaco.
- La concentración de la proteína.

- propiedades de los fármacos, p. ej. pKa
- propiedades de las proteínas, p. ej. número de sitios de unión
- La constante de asociación (K_a) de estos sitios de unión, una medida de afinidad.
- Propiedades ambientales: temperatura y pH

La constante de asociación es un parámetro cuantitativo crucial en las interacciones fármaco-proteína. La constante de disociación (K_d) también es una cantidad considerada con frecuencia, que es el recíproco de K_a . Se puede predecir el grado de interacción entre el fármaco y la proteína en base al valor de la constante de asociación (K_a):

- $K_a > 10^8$ L/mol la unión entre el fármaco y la proteína es fuerte
- $K_a = 10^6-10^8$ L/mol la unión entre el fármaco y la proteína es una interacción moderada.
- $K_a < 10^6$ L/mol la unión entre el fármaco y la proteína es una interacción débil

En la mayoría de los casos, las concentraciones del fármaco en dosis terapéuticas están muy por debajo de las de la proteína de unión y la fracción libre es constante en todo el rango terapéutico de concentración del fármaco. Sin embargo, la concentración de α -1-glicoproteína ácida es relativamente baja y la saturación de los sitios de unión puede ocurrir en el rango terapéutico. Un ejemplo es la disopiramida, donde la concentración no unida aumenta linealmente con la dosis, pero hay un aumento menos que proporcional en la concentración total a medida que se produce la saturación, lo que hace que aumente la fracción no unida. Las concentraciones de albúmina son altas y la saturación rara vez ocurre con los fármacos que se unen a esta proteína. Una excepción es el salicilato que tiene altas concentraciones terapéuticas.

7. Unión de fármacos a tejidos

Después de que un fármaco ingresa a la circulación sistémica, se distribuye a los tejidos del cuerpo. La distribución en tejidos depende la perfusión sanguínea, la unión al tejido (debido al contenido de lípidos), el pH del tejido y la permeabilidad de las membranas celulares. La tasa de entrada de un fármaco en un tejido depende de la tasa de flujo sanguíneo al tejido, la masa del tejido y las características de partición entre la sangre y el tejido. El equilibrio de distribución (cuando las velocidades de entrada y salida son las mismas) entre la sangre y el tejido se alcanza con mayor rapidez en las áreas ricamente vascularizadas, a menos que la difusión a través de las membranas celulares sea el paso limitante de la velocidad. Después del equilibrio, las concentraciones de fármaco en los tejidos y en los líquidos extracelulares se reflejan en la concentración plasmática. Después de que un fármaco ha entrado en los tejidos, la distribución del fármaco al líquido intersticial está determinada principalmente por la perfusión. (Le et al.,2022)

7.1 Importancia en la distribución de fármacos

- Aumenta el volumen de distribución, debido a que este parámetro relaciona la cantidad de fármaco en el cuerpo y la concentración plasmática de fármaco libre, la cual disminuye en condiciones de unión extensa de fármacos a tejidos.
- La unión tejido-fármaco da como resultado que ciertos fármacos se almacenen en sitios específicos del cuerpo, debido a que se unen de manera irreversible a los tejidos.

8. Métodos para determinar el grado de unión a proteínas

Las proteínas son componentes esenciales de gran importancia en los organismos, juegan un papel crucial en las funciones estructurales y dinámicas del cuerpo. Interactúan con una variedad de sustancias, como otras proteínas, ADN, ARN y

fármacos. El estudio de estas interacciones ha mejorado nuestra comprensión a nivel molecular de los procesos biológicos. (Wang, 2022)

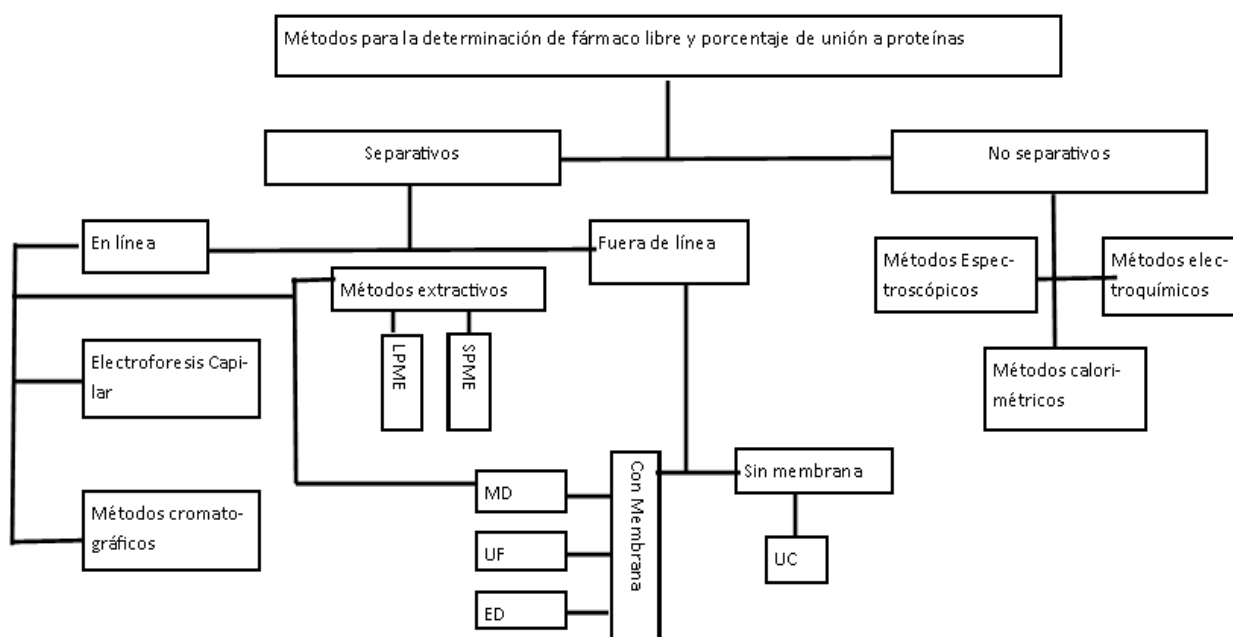
Los medicamentos desempeñan un papel importante en la regulación de las funciones corporales, la curación de diversas enfermedades y el mantenimiento de la salud. El estudio de las interacciones fármaco-proteína respalda el descubrimiento de sitios de unión a proteínas para terapias dirigidas. La información sobre los sitios de unión permite el desarrollo de nuevos fármacos. Un fármaco ingresa al sistema circulatorio sanguíneo a través de la administración extravascular o intravascular, y luego se une de manera reversible con las proteínas plasmáticas; como la albúmina sérica humana (HSA) y la α_1 glicoproteína ácida para formar un complejo unido. El complejo fármaco-proteína generalmente sirve como depósito del fármaco libre. Parte del fármaco libre en el cuerpo se excreta a través del metabolismo, mientras que la otra parte pasa a través de una variedad de membranas biológicas para llegar a los sitios objetivo y ejercer su efecto terapéutico. Por lo tanto, el estudio de la unión de fármacos a proteínas diana contribuye a la evaluación de la farmacodinámica y toxicología de los fármacos. De manera similar, el estudio de la unión de fármacos a proteínas plasmáticas juega un papel clave en su farmacocinética (es decir, absorción, distribución, metabolismo y eliminación) y farmacodinámica.

8.1 Métodos Experimentales

Los primeros métodos desarrollados son los conocidos como métodos convencionales, por ejemplo: diálisis al equilibrio, ultrafiltración y ultra centrifugación. Posteriormente se desarrollaron los métodos cromatográficos (cromatografía de exclusión por tamaño y cromatografía de afinidad de alto rendimiento), los métodos electroquímicos (polarografía de corriente alterna y voltamperometría), los métodos electroforéticos (electroforesis capilar de afinidad), los métodos de extracción (microextracción en fase sólida y en fase líquida) y la resonancia de plasmón superficial. (Seyfinejad et al.,2021)

La figura 4 muestra la clasificación general de los métodos experimentales para la determinación del grado de unión a proteínas. Los enfoques utilizados para investigar las interacciones fármaco-proteína se dividen en métodos separativos y no separativos. Los métodos separativos se basan en la separación del fármaco libre del fármaco unido, la metodología analítica se enfoca en determinar la concentración del fármaco en ambas porciones. Los métodos no separativos se basan en la detección de un cambio en una propiedad fisicoquímica de la proteína debido a la unión. (Vuignier et al.,2010)

Figura 4. Clasificación de métodos experimentales



Notas: MD: Microdiálisis UF: Ultrafiltración ED: Diálisis al equilibrio UC: Ultracentrifugación SPME: Microextracción en fase sólida LPME: Microextracción en fase líquida. Fuente: Defined, B., Ozkan, S. A., & Jouyban, A. (2021). Recent advances in the determination of unbound concentration and plasma protein binding of drugs: Analytical methods. *Talanta*, 225, 122052.

8.1.1 Métodos separativos

Los métodos separativos se basan en la separación de la fracción libre del fármaco de la fracción de fármaco unido a la proteína; para posteriormente cuantificar el fármaco en ambas porciones. Mientras que en los métodos separativos se subdividen en métodos en línea y fuera de línea.

Los métodos en línea la fracción libre se separa de las otras especies dentro del mismo sistema de cuantificación previo a la lectura analítica, mientras que los métodos fuera de línea, el fármaco libre es separado de la matriz y posteriormente la solución de extracción del fármaco libre debe transferirse a un instrumento analítico para su cuantificación, la columna cromatográfica o capilar electroforético y se determina su concentración.

8.1.1.1 Métodos fuera de línea

Los principales métodos fuera de línea descritos corresponden a métodos extractivos, separación de la fracción libre de la fracción unida empleando membranas, métodos cromatográficos y de electroforesis capilar entre otros. A continuación, se realiza una breve descripción de ellos.

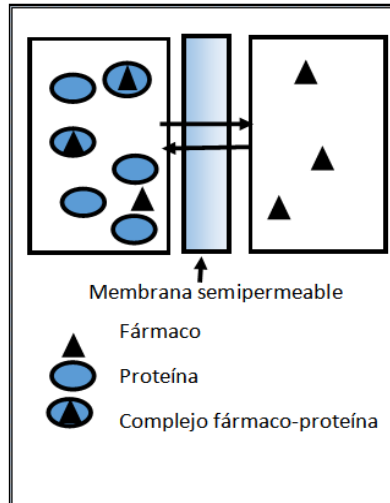
Los métodos de membrana son en los que una membrana es usada para separar la proteína unida y el fármaco libre, lo más conocidos son la diálisis al equilibrio, microdiálisis y ultrafiltración..

8.1.1.1.1 Diálisis al equilibrio

En la diálisis al equilibrio existen 2 compartimentos que son separados por una membrana semipermeable. La membrana actúa como un tamiz molecular, permitiendo que las moléculas de fármaco libre (tamaño pequeño) pasen a través de la membrana mientras que los complejos de fármaco-proteína queden retenidos en el compartimento donante. Las membranas están hechas de celulosa natural, deben ser elásticas y resistentes a cambios de pH y temperatura. (Pinger et al., 2017) Típicamente se coloca un volumen igual de plasma más el fármaco y en el otro compartimento la solución amortiguadora, se mantiene dentro de una cámara de baño maría a una temperatura de 37°C por un tiempo suficiente para la concentración del fármaco libre alcance el equilibrio y se iguale en ambos lados de la membrana. Una vez en el equilibrio se toman alícuotas individuales en ambos lados de la membrana para la determinación analítica de fármaco libre en solución amortiguadora y fármaco total en plasma. Finalmente se puede calcular el grado de

unión a proteínas utilizando los datos de concentración de fármaco libre y total. (Barton et al.,2007)

Figura 5. Representación esquemática de la separación por la técnica diálisis al equilibrio

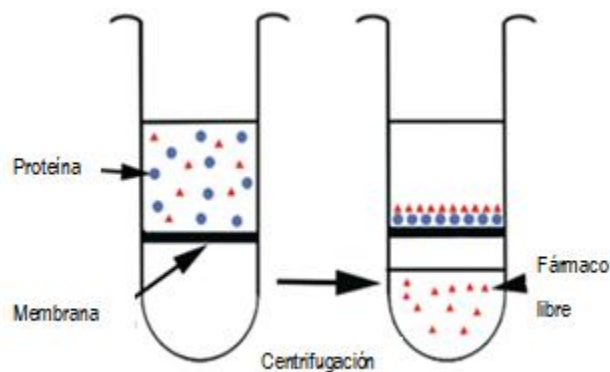


Fuentes: Adaptado de Pinger, C. W., Heller, A. A., & Spence, D. M. (2017). A printed equilibrium dialysis device with integrated membranes for improved binding affinity measurements. *Analytical chemistry*, 89(14), 7302-7306

8.1.1.1.2 Ultrafiltración

En esta técnica, se coloca una solución de plasma con el fármaco en un lado de una membrana semipermeable, donde la fracción libre se filtra a través de la membrana con un tamaño molecular adecuado y se recoge en un depósito del otro lado de la membrana después de ser centrifugado. Existen modificaciones del método que permiten mejorar los resultados debido a fenómenos no deseados, que se presentan en las membranas, como la polarización o la adsorción no específica. Un ejemplo es un dispositivo de ultrafiltración centrifuga con fibra hueca para la determinación por HPLC. (Toma et al., 2021)

Figura 6. Representación esquemática de la separación por la técnica de ultrafiltración



Fuente: Mukker J.K., Singh R.S.P., Derendorf H. (2016) Methodologies for Protein Binding Determination in Anti-infective Agents. In: Rotschafer J., Andes D., Rodvold K. (eds) Antibiotic Pharmacodynamics. Methods in Pharmacology and Toxicology. Humana Press, New York, NY

8.1.1.1.3 Métodos sin membrana

Debido a que no se usan membranas, los inconvenientes debido a estas no se presentan. Este tipo de métodos son adecuados para compuestos lipofílicos. La ultracentrifugación es el método más común; en la cual las moléculas del fármaco no unidas se separan del complejo fármaco-proteína por la fuerza gravitacional. Primeramente, se coloca una solución de plasma más el fármaco en la centrífuga, para que las moléculas grandes y los complejos fármaco- proteínas se sedimenten en el fondo del tubo, por su mayor coeficiente de sedimentación, mientras que las moléculas de fármaco libre permanezcan en el sobrenadante y puedan cuantificarse. (Seyfinejad et al.,2021)

Figura 7. Representación esquemática de la separación por la técnica de Ultracentrifugación



Fuente: Kieltyka, K., McAuliffe, B., Cianci, C., Drexler, D. M., Shou, W., & Zhang, J. (2016). Application of cassette ultracentrifugation using non-labeled compounds and liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis for high-throughput protein binding determination. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(3), 1036-1042.

8.1.1.2 Métodos en línea y mixtos

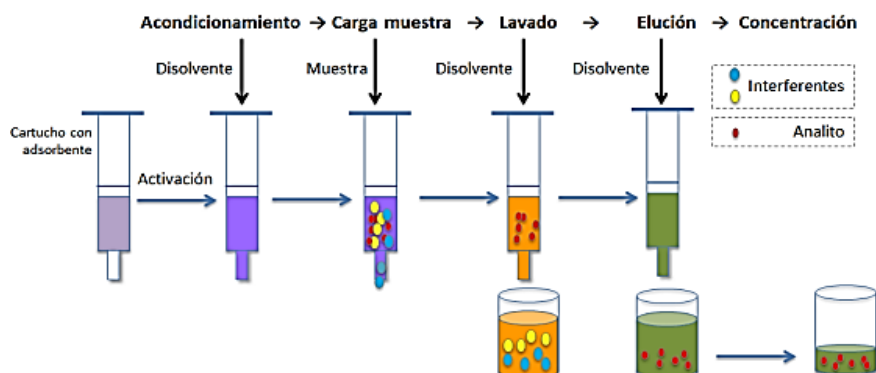
8.1.1.2.1 Métodos de extracción

En estos métodos, un disolvente inmisible en agua o una fase sólida se actúan como sorbente. La técnica implica dividir las moléculas de fármaco libre de la solución de plasma enriquecido a la fase sorbente. A continuación, se retira la fase sorbente de la solución y se mide cuantifica la cantidad de fármaco libre.

8.1.1.2.2 Microextracción en fase sólida

Es un método fácil y rápido en que la extracción de compuestos se basa en el equilibrio de partición del analito (fármaco libre) entre un sorbente sólido y una fase de extracción (la matriz de la muestra). Es un método adecuado para analizar compuestos volátiles y puede combinarse con cromatografía de gases y HPLC. (Huroyuki et al.,2017).

Figura 8. Representación esquemática de la extracción por la técnica de Microextracción en fase sólida.

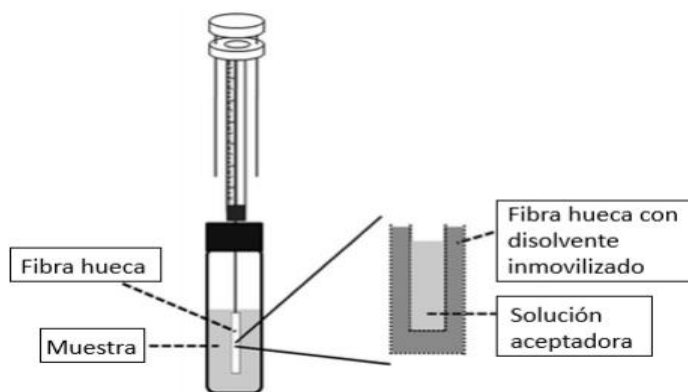


Fuente: A. Fuentes López, I. Fernández Segovia y C. Fuentes López, Preparación de muestra mediante la técnica de extracción en fase sólida. (Artículo docente) , Valencia, 2020. Recuperado en: <https://riunet.upv.es/handle/10251/145915>.

8.1.1.2.3 Microextracción en fase líquida

En este método el analito (fármaco libre) se extrae en la fase líquida sorbente. La base de la separación es la distribución y las diferentes tendencias de los compuestos en las dos fases. Solo las especies del fármaco libre que están en equilibrio con la forma del complejo fármaco-proteína pueden atravesar la membrana hacia un disolvente. (Posen et al.,2014)

Figura 9. Representación esquemática de la extracción por la técnica de Microextracción en fase líquida.

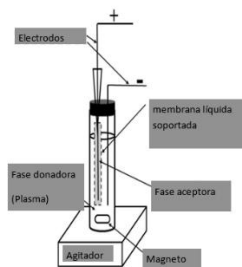


Fuente: Leong M, Fuh M, Huang S. Beyond dispersive liquid – liquid microextraction. J Chromatograf A. 2014; 1335: 2 – 4.

8.1.1.2.4 Extracción de electromembrana

En la extracción de electromembrana, hay dos fases una donante (muestras) y una aceptora, se separan mediante una membrana líquida soportada y se coloca un electrodo dentro de cada fase. Al aplicar un voltaje entre los electrodos, bajo un campo eléctrico, las especies cargadas se extraen a la fase aceptora a través de la membrana líquida soportada de acuerdo con la polaridad de los electrodos y la carga de las especies. (Vamsi et al.,2013)

Figura 10. Representación esquemática de la extracción por la técnica de Extracción de electromembrana.



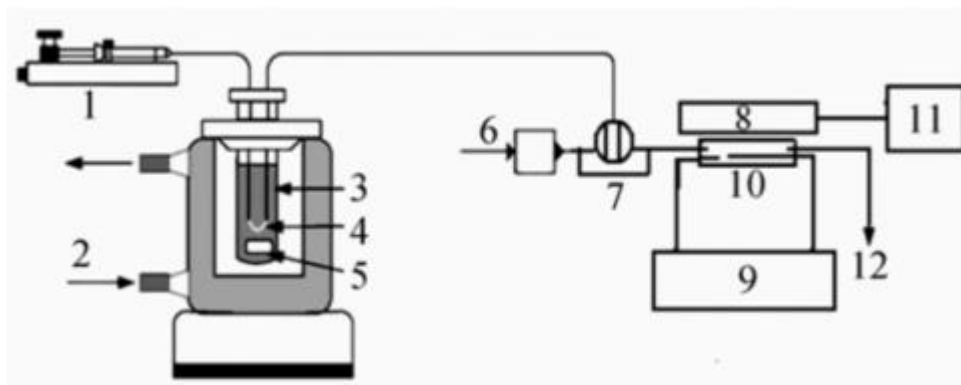
Fuentes: Vamsi Krishna Marothu, Madhavi Gorrepati, Ramanasri Vusa, Electromembrane Extraction—A Novel Extraction Technique for Pharmaceutical, Chemical, Clinical and Environmental Analysis, Journal of Chromatographic Science, Volume 51, Issue 7, August 2013, Pages 619–631

8.1.1.2.5 Microdiálisis

Es el único método de muestreo que permite hacer determinación in vivo del fármaco libre en el espacio intersticial o el extracelular. En esta técnica, el fármaco libre en la sangre el líquido tisular se difunde a través de la membrana hacia la sonda, a través de un gradiente de concentración. Después de la implantación de la sonda de micro diálisis en el sitio para la toma de muestras, se bombea una solución perfundida que consiste en una solución amortiguadora de diálisis a una velocidad de flujo baja a través de la membrana de diálisis, transportando el fármaco no unido que proviene de la sangre o el líquido tisular en el otro lado de la membrana de diálisis. La solución de diálisis obtenida puede analizarse para determinar el fármaco no unido mediante métodos basados en separación como HPLC y

electroforesis capilar o métodos sin separación como biosensores, inmunoensayos y espectrometría de masas. (Sarre et al., 1992)

Figura 11. Diagrama esquemático del muestreo de microdiálisis combinado con sistema de detección



Partes: 1 Bomba de flujo constante; 2, Agua en circulación; 3. Recipiente de reacción; 4, Sonda de microdiálisis; 5, Barra de agitación; 6, Corriente portadora; 7, Válvula de inyección; 8, Tubo fotomultiplicador; 9, Analizador de quimioluminiscencia; 10, Sensor de electroquimioluminiscencia de flujo continuo; 11, Computadora; 12, Residuos. Fuente: Seyfinejad, B., Ozkan, S. A., & Jouyban, A. (2021). *Recent advances in the determination of unbound concentration and plasma protein binding of drugs: Analytical methods. Talanta, 225, 122052.*

8.1.1.3 Métodos en línea

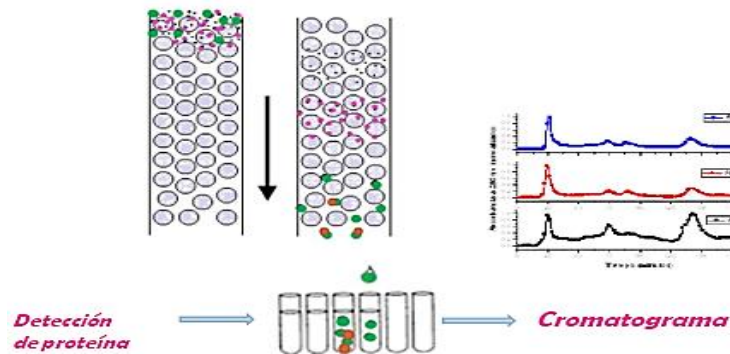
8.1.1.3.1 Métodos cromatográficos

Los métodos cromatográficos utilizados principalmente son la cromatografía de exclusión por tamaños y la cromatografía de afinidad. En la cromatografía de exclusión, se introduce una mezcla del fármaco y proteína en una columna llena de partículas porosas y se separan en función de sus tamaños. Las moléculas grandes de proteínas y el complejo fármaco-proteína no pueden penetrar los poros del empaquetamiento, eluyen primero mientras que las moléculas pequeñas del fármaco que pueden penetrar los poros eluyen más tarde. Debido a su baja eficiencia de la columna y la escasa recuperación de la proteína no es un método muy utilizado actualmente. (Li et al.,2013)

La cromatografía de afinidad de alto rendimiento se basa en la inmovilización de una proteína diana en una fase estacionaria para retener los fármacos de forma

selectiva. El desafío más importante de esta técnica es la inmovilización de proteínas en la fase estacionaria; debido a que pueden perder su actividad. Una solución es el atrapamiento; donde la proteína queda atrapada físicamente durante la formación del soporte. (Seyfinejad et al.,2021)

Figura 12. Representación esquemática de la cromatografía de exclusión

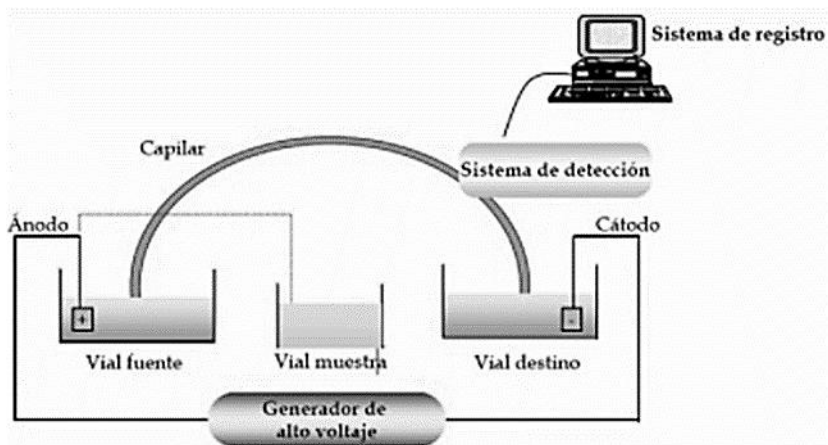


Fuente: Voet, D., Pratt, C. W., & Voet, J. G. (2016). Fundamentos de bioquímica: La vida a nivel molecular (4a. ed.). Buenos Aires [etc.]: Editorial Médica Panamericana.

8.1.1.3.2 Técnicas de electroforesis capilar

Es una técnica con varias ventajas como: bajo consumo de muestras, alta resolución, simplicidad, tiempos de análisis cortos y facilidad de automatización. Se utiliza con varios enfoques como electroforesis de afinidad capilar, electroforesis capilar con análisis directo, los métodos Hummel Dreyer, entre otros. El método más simple y preciso es electroforesis capilar con análisis directo permite un estudio en condiciones casi fisiológicas. En este método, la mezcla de fármaco y proteína se equilibra antes del análisis y se inyecta un gran volumen de muestra (típicamente 10-20% de la longitud capilar efectiva) en el capilar tamponado. Debido al alto volumen de inyección, se obtienen mesetas en lugar de picos delgados. Debido a las diferentes movilidades electroforéticas del fármaco libre y el complejo fármaco-proteína, se produce la separación. La altura de las mesetas es proporcional a la concentración de especies y se utiliza con fines de cuantificación.

Figura 13. Representación esquemática de la electroforesis capilar.



Fuente: Cuadros, Jhosmary & Paredes, Jose & Ceballos, Gerardo. (2008). Herramienta de Software para el análisis de datos electroforéticos. https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Esquema-de-un-sistema-de-Electroforesis-Capilar_fig1_282067428

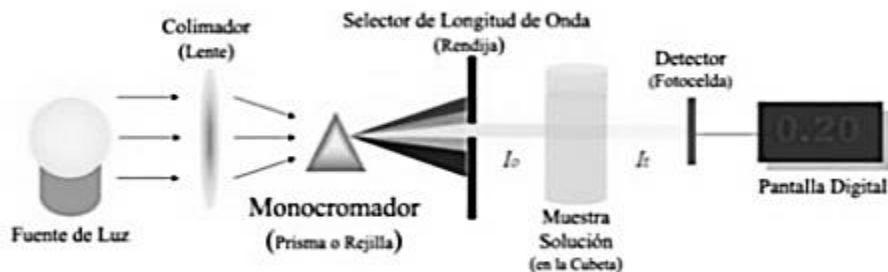
8.1.2 Métodos no separativos

En los métodos no separativos, no es necesaria la separación de la fracción libre y la fracción unida del fármaco. Las mediciones se realizan en solución en presencia de las tres especies: fármaco libre, proteína y complejo proteína-fármaco.

8.1.2.1 Métodos espectroscópicos

Los métodos espectroscópicos permiten la medición directa de las constantes de unión y la concentración de fármaco dentro de la solución y en las condiciones de equilibrio real. Se basan en el cambio de las propiedades espectroscópicas de la proteína en los procesos de unión ligando-proteína. Hasta ahora, se han utilizado métodos de fluorescencia, resonancia de plasmón superficial, UV-visible, dispersión rotatoria óptica, dicroísmo circular, infrarrojo y resonancia magnética nuclear (RMN). Los métodos de fluorescencia, UV / Visible, dispersión rotatoria óptica, dicroísmo circular, infrarrojo y resonancia magnética nuclear se utilizan principalmente para estudiar estructuras secundarias y tridimensionales de proteínas y para caracterizar las interacciones fármaco-proteína y los sitios de unión. (Groemping et al.,2005)

Figura 14. Representación esquemática del funcionamiento de un espectrofotómetro UV / Visible.

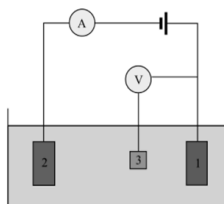


Fuente: Chemistry Libre Texts, Introduction to Spectroscopy, Noviembre 2022. [https://chem.libretexts.org/Courses/City_College_of_San_Francisco/Chemistry_101A_Laboratory_Manual_\(2019\)/10%3A_Introduction_to_Spectroscopy](https://chem.libretexts.org/Courses/City_College_of_San_Francisco/Chemistry_101A_Laboratory_Manual_(2019)/10%3A_Introduction_to_Spectroscopy)

8.1.2.2 Métodos electroquímicos

Los métodos electroquímicos son simples, rápidos, de bajo costo y de alto rendimiento. Entre los métodos electroquímicos son los métodos voltamperométricos son los que tienen más aplicaciones en este campo. En la voltamperometría de pulso diferencial, la altura del pico de corriente es proporcional a la concentración de Fármaco libre electroquímicamente activo. En presencia de albumina de suero bovino, se forma el complejo fármaco-proteína, que es electroquímicamente inactivo y reduce la altura de la corriente máxima. La curva de calibración se traza a una concentración constante de proteína y diferentes concentraciones de fármaco. Se utiliza para calcular la concentración libre y unida del fármaco. Los cambios de la posición y la corriente máxima, así como el número de picos redox, se utilizan para medir la constante de unión y el número de sitios de unión. (Banis et al.,2017)

Figura 15. Representación de los electrodos en una voltamperometría

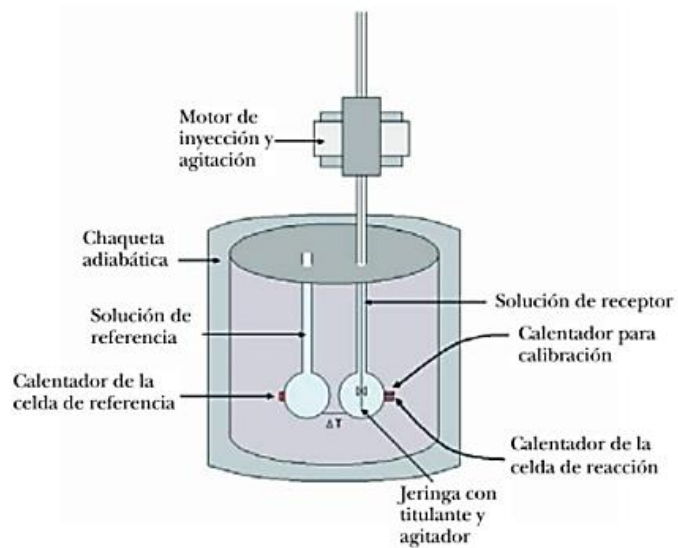


Notas: Partes: (1) Electrodo de referencia, (2) electrodo auxiliar, (3) electrodo de referencia. Fuente: Harris, Daniel C. (2016). *Quantitative Chemical Analysis*, Ninth Edition (9 ed.). W.H. Freeman and Company.

8.1.2.3 Métodos Calorimétricos

La calorimetría de titulación isotérmica (ITC) y la calorimetría diferencial de barrido (DSC) son los principales métodos calorimétricos utilizados para estudiar las interacciones fármaco-proteína. DSC mide la entalpía y la capacidad calorífica de la desnaturalización térmica y se utiliza para estudiar la estabilidad de la macromolécula biológica (proteínas y ácidos nucleicos) y los ensamblajes macromoleculares. Por el contrario, ITC mide el calor desarrollado durante la asociación molecular y es la única técnica que mide directamente el cambio de entalpía al unirse. Normalmente, en un experimento de ITC, un fármaco se titula en una solución que contiene la proteína de interés y se detecta el calor desprendido o absorbido. La formación del complejo fármaco-proteína debido a cada adición del fármaco a la muestra de proteína conduce al cambio de calor (liberado o absorbido) y permite la determinación de la constante de unión en equilibrio. (Fisher et al., 1995)

Figura 16. Diagrama esquemático de un calorímetro de titulación isotérmica VP-ITC (MicroCal, Inc.).



Fuente: Chavelas, Eneas & Pulido, A. & Bello, Martiniano & Rojo-Domínguez, & García-Hernández, Enrique. (2006). Bases moleculares del reconocimiento proteína carbohidrato.

8.2 Ventajas y desventajas de los métodos experimentales

Las ventajas y desventajas de los métodos resumidos en la sección 8.1 se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 2. Descripción breve de algunas de las ventajas y desventajas que presentan los diferentes métodos reportados para medir el grado de unión a proteínas plasmáticas.

Método	Ventajas	Desventajas
Diálisis al equilibrio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Considerada como el método estándar. ▪ Temperatura controlada. ▪ Aparato de diálisis comercialmente disponible. ▪ Técnica ampliamente utilizada. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tiempo para alcanzar el equilibrio. ▪ Degradación de proteínas de unión inestables. ▪ Posible unión del fármaco a los componentes celulares.
Ultrafiltración	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Simple 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Absorción no específica ▪ Fuga de proteínas
Ultracentrifugación	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Simple 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lipoproteínas en solución
Electroquímico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Simple ▪ Rápido 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reactivo muy puro ▪ El fármaco debe ser electroactivo
HPAC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rápido ▪ Repetibilidad superior 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Paso de inmovilización ▪ Tiempo de desarrollo
Electroforesis Capilar	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interacciones fuertes ▪ Rápido y simple ▪ Poco material ▪ Análisis en solución 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensibilidad ▪ Posible absorción capilar
resonancia de plasmones superficiales	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Datos de unión en tiempo real ▪ Requiere una cantidad baja de muestra 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fase de inmovilización ▪ Costo ▪ Requiere reactivos de alta pureza
Calorimetría de titulación isotérmica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aporta información termodinámica 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Requiere gran cantidad de muestra ▪ Requiere reactivos de alta pureza
Microextracción en fase líquida y microextracción en fase sólida	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No es necesaria la preparación de la muestra 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No es adecuada para fármacos muy hidrofóbicos.
Espectroscópico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Información sobre la naturaleza de la interacción e información estructural 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baja reproducibilidad ▪ Falsos negativos

8.3 Métodos *In silico*

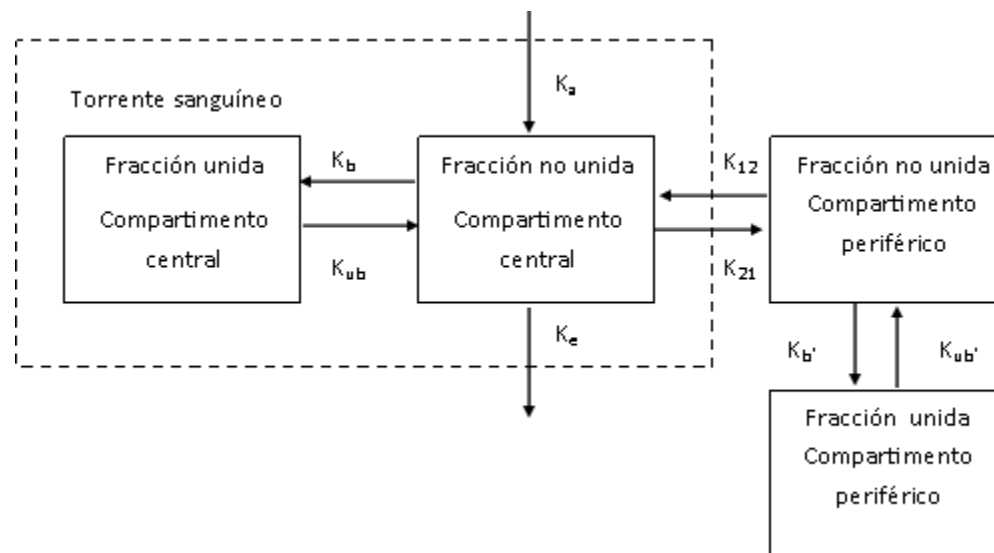
Existe una gran variedad de métodos experimentales para determinar el grado de unión a proteínas plasmáticas, cada método tiene sus características y limitaciones. Los métodos computacionales pueden aportar información, por ejemplo, los modelos computacionales pueden utilizarse para realizar evaluaciones preliminares antes de los estudios de porcentaje de unión a proteínas reales para ayudar en la selección de un método de ensayo apropiado, calcular el porcentaje de unión a proteínas como predictor de la actividad in vivo y hacer una predicción para una molécula virtual. Se han desarrollado las técnicas como QSARM, técnicas de relación cuantitativa estructura-actividad que tienen como objetivo la estimación de los niveles de unión a proteínas plasmáticas basándose en las propiedades moleculares y fisicoquímicas de los compuestos. Un ejemplo es el programa Gastro plus que cuenta con el módulo ADMET que se basa en QSAR. (Sun et al.,2017)

9. Efecto de la unión a proteínas plasmáticas sobre la farmacocinética

La fracción libre del fármaco es distribuido desde la circulación sanguínea hacia los tejidos, es metabolizado o es eliminado del organismo. Por lo tanto, la fracción libre influye en la farmacocinética, además se ve afectada por la fracción unida a proteínas plasmáticas y el fármaco distribuido en tejidos ambos actúan como reservorio. Esta figura corresponde a la figura 5, donde se observan los equilibrios que se establecen para un modelo de dos compartimentos. El torrente sanguíneo es el compartimento central y el compartimento periférico representa los tejidos extravasculares. K_a corresponde a la constante de absorción (en administración oral), k_{12} corresponde a la constante que describe el movimiento del fármaco desde el compartimento central al compartimento periférico. k_{21} describe el movimiento desde los compartimentos periféricos de vuelta al compartimento central. k_b y k_{ub}

describen el equilibrio entre el fármaco unido y no unido, respectivamente. K_b y k_{ub} describen el equilibrio entre el fármaco unido y no unido donde puede ocurrir la unión a proteínas extravasculares o a las membranas celulares. k_e corresponde a la constante de eliminación del compartimento central. (Roberts et al.,2012)

Figura 17. El equilibrio que se establece entre el fármaco no unido, unido y distribuido en el cuerpo en un modelo de dos compartimentos.



Fuente: Roberts, J. A., Pea, F., & Lipman, J. (2013). The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clinical pharmacokinetics*, 52(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s40262-012-0018-5>

9.1 Efecto de la unión a proteínas sobre la distribución

El volumen de distribución es un parámetro que representa la relación entre la concentración plasmática y la cantidad total en el cuerpo. Se puede expresar en términos de compartimentos corporales: el volumen plasmático V_p y el volumen tisular V_t :

$$V_d = V_p + V_t \frac{f_p}{f_t} \quad \text{Ecuación 5}$$

El volumen plasmático V_p se considera el 4% del peso corporal o 2.5 L, mientras que el volumen tisular V_t se considera el 60% del peso corporal o 40 L y ambos se consideran constantes fisiológicas. Como se observa en la ecuación la relación

entre el volumen de distribución y la fracción no unida en plasma F_p es lineal e inversamente proporcional a la fracción libre en tejidos F_t . El volumen de distribución de un fármaco depende considerablemente de cuánto se une a las proteínas plasmáticas, en lugar de estar unido a los tejidos. Por ejemplo, el ibuprofeno, tiene un volumen de distribución de sólo 0.1 L / Kg porque se une estrechamente a la albúmina plasmática y, por lo tanto, está confinado al volumen circulante. La amiodarona también se une en gran medida a proteínas, pero presenta mayor afinidad a los tejidos por lo que la fracción de amiodarona unida a proteínas plasmáticas es bastante pequeña. (Keller et al.,1984)

9.2 Efecto de la unión a proteínas sobre el metabolismo y el aclaramiento

Para el aclaramiento, la eliminación del fármaco se rige por el flujo sanguíneo del órgano eliminador (Q), fracción libre en plasma (f_u) y el aclaramiento intrínseco (CL_{int}), que puede variar en presencia de enzima o actividad secretora tubular renal.) Se puede calcular usando:

$$CL = \frac{Q(f_u \cdot CL_{int})}{Q + (f_u \cdot CL_{int})} \quad \text{Ecuación 6}$$

Para metabolizarse, las enzimas metabólicas necesitan estar en contacto con los fármacos. Para ser eliminado, debe atravesar la barrera de filtración glomerular. Si está unido a una proteína circulante, no está en solución y, por lo tanto, no se filtra ni se metaboliza. Por tanto, generalmente se dice que solo la fracción libre de un fármaco es susceptible de eliminar. En el caso de un fármaco altamente unido a proteínas, como la **Warfarina**, esto da como resultado que la fracción unida a proteínas actúe como un depósito circulante. (Bohnert et al.,2013)

9.3 Unión a proteínas y niveles medidos de fármacos

Para los fármacos con un alto grado de unión a proteínas, es posible que el nivel del fármaco no refleje con precisión la magnitud del efecto clínico. La fracción libre de un fármaco altamente unido a proteínas será aún mayor y habrá un efecto clínico adecuado incluso con niveles más bajos (o se puede desarrollar toxicidad incluso con niveles aparentemente normales). Un gran ejemplo de esto sería un fármaco altamente unido a proteínas que tiene un margen terapéutico muy estrecho y que requiere el control de los niveles, como la **Fenitoína**. (Olson et al.,1996)

9.4 Unión a proteínas como fuente de interacciones farmacocinéticas con medicamentos

Como se mencionó anteriormente, hay sitios de unión finitos y moléculas de proteína finitas. Por lo tanto, es lógico que las moléculas de fármacos compitan por este número limitado de sitios y que los fármacos con mayor afinidad ganarán. Si un fármaco altamente unido a proteínas ya estaba en la circulación, y se administró un fármaco con una afinidad aún mayor, resultaría en el desplazamiento del fármaco con menor afinidad fuera de los sitios de unión, aumentando la fracción libre del primer fármaco y potencialmente produciendo toxicidad. (Olson et al.,1996)

9.5 Factores que modifican unión las proteínas plasmáticas

Existen condiciones que se relacionan con alteraciones como por ejemplo cáncer, diabetes, enfermedades renales y hepáticas. El que un fármaco se vea afectado depende de si es ácido o básico y si se une a la albúmina (típicamente fármacos ácidos) o como a₁ glucoproteína ácida (típicamente fármacos básicos). Por ejemplo, la hipoalbuminemia que se presenta en insuficiencia hepática o malnutrición. En el caso de la α_1 glucoproteína ácida, que es una proteína de fase aguda, cuya producción hepática aumenta significativamente con afecciones inflamatorias. En

tres circunstancias es importante tomar en cuenta la modificación de la unión: (Roberts et al.,2012)

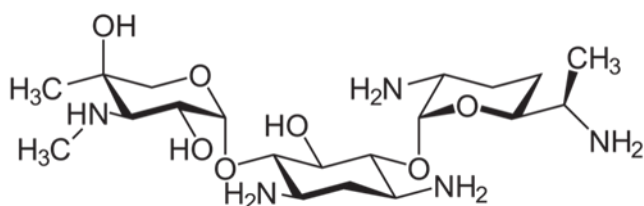
- Fármacos altamente ligados a proteínas (por ejemplo, ceftriaxona, Fenitoína)
- Fármacos de alto aclaramiento, particularmente fármacos depurados predominantemente por filtración glomerular; por ejemplo, diuréticos y bloqueadores beta.
- Fármacos cuya dosificación no se relaciona directamente con su efecto en el organismo (p. ej., antibióticos).

10. Fármacos con bajo grado de unión a proteínas plasmáticas

En base a la información existente sobre los fármacos que presentan un bajo grado de unión a proteínas plasmáticas se eligieron tres fármacos con un grado de unión bajo (<90%), de cada uno de los tres, se llevó a cabo una revisión bibliográfica entorno a sus características terapéuticas y farmacocinéticas.

10.1 Gentamicina

Figura 18. Estructura molecular de la **Gentamicina**



Notas: Formula condensada: $C_{21}H_{43}N_5O_7$ masa molar: 477.603 g/mol Gentamicin. Noviembre 2022 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gentamicin>.

La **Gentamicina** es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos, es producido por la *Micromonospora purpurea*, es un antibiótico ampliamente utilizado por su amplio espectro de actividad, bajo costo y disponibilidad para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gramnegativas, como *Pseudomonas Aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* o *Proteus mirabilis*.

De acuerdo al IPP del medicamento de referencia Garamicina®, la **Gentamicina** es prescrita para el Septicemia (incluyendo bacteriemia y sepsis neonatal); infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo quemaduras); infecciones de las vías respiratorias incluyendo pacientes con fibrosis quística; infecciones del SNC (incluyendo meningitis y ventriculitis); infecciones complicadas y recurrentes de las vías urinarias; infecciones óseas, incluyendo articulaciones; infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis; endocarditis bacteriana.

La **Gentamicina** está disponible en preparaciones parenterales, oftálmicas, implantes y tópicas. La vía parenteral incluye a la administración intramuscular e intravenosa, cuyas dosis se calculan en función del peso del paciente. La **Gentamicina** al igual que otros aminoglucósidos, está relacionada con nefrotoxicidad y ototoxicidad. (Chávez et al.,2022)

El mecanismo de acción es el siguiente, primeramente, la **Gentamicina** atraviesa la membrana de la bacteria gramnegativa en un transporte activo dependiente de oxígeno. Una vez en el citoplasma, la **Gentamicina** se une al ARNr 16s en la subunidad ribosómica 30s, perturbando la traducción del ARNm y por la tanto, conduciendo a la formación de proteínas truncadas o no funcionales. La siguiente etapa aún no está esclarecida del todo, pero se propone que las proteínas truncadas se colocan en la pared celular, comprometiendo su impermeabilidad, mientras que otros proponen que la acumulación de especies reactivas del oxígeno, como consecuencia del agotamiento de las proteínas implicadas en las reacciones oxidación-reducción que puede provocar la muerte bacteriana. (Medellín-Garibay, 2015)

10.1.1 Farmacocinética de la **Gentamicina**

Después de su administración intramuscular, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 30-90 minutos y siguen siendo detectables después de 6 a 8 horas. Cuando la **Gentamicina** se administra por infusión intravenosa a lo largo de un período de 2 horas, las concentraciones plasmáticas son similares a las que se obtienen después de una inyección intramuscular. La **Gentamicina** se distribuye

ampliamente en el líquido extracelular, siendo la redistribución inicial a tejidos es del 5 al 15 % con acumulación en las células de la corteza renal; también atraviesa la placenta. En la orina aparecen altas concentraciones, mientras que, en las secreciones bronquiales, líquido cefalorraquídeo y bilis; la concentración es escasa. La **Gentamicina** no se metaboliza, siendo ampliamente excretada en forma inalterada por filtración glomerular de manera que altas concentraciones aparecen en la orina. Aproximadamente entre el 50 a 70 % de una sola dosis intravenosa se excreta por la orina en 24 horas. Sin embargo, cuando hay una reducción de la función renal, puede aparecer rápidamente una acumulación significativa con la toxicidad subsiguiente si la dosis no es ajustada. (Segal et al.,1988)

El grado de unión a proteínas plasmáticas es menor a un 30% (FDA, autorización de solución inyectable, 2013) por cual se considera un fármaco con porcentaje de unión bajo y por lo tanto su farmacocinética no se ve modificada. Se sabe que solo la fracción libre es capaz de distribuirse y continuar con su tránsito en el cuerpo. Si se utiliza a dosis altas y durante periodos prolongados, se puede acumular en el suero y tejidos, especialmente en pacientes con función renal alterada. Además, la **Gentamicina** se elimina del cuerpo más lentamente que en pacientes con función renal normal. Cuanto más grave es el deterioro, más lento es el aclaramiento. (Drugs.com, 2022)

Tabla 3. Propiedades farmacocinéticas de la **Gentamicina**

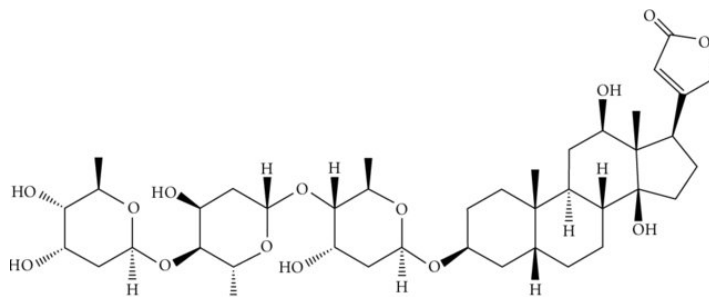
Propiedad	Información
Absorción	Administrada por vía oral su absorción es limitada, por vía intramuscular se absorbe rápidamente y casi por completo, 96 a 100%.
Distribución	El volumen de distribución en adultos es de 0.26 L/kg (FICHA TECNICA GENTAMICINA BRAUN, AEMPS, Marzo 2022)
Unión a proteínas	Los estudios han determinado que la unión de la Gentamicina a las proteínas plasmáticas está entre 0 a 30%
Metabolismo	La Gentamicina sufre poco o ningún metabolismo.
Ruta de eliminación	La Gentamicina se excreta principalmente por los riñones. En pacientes con función renal normal, entre el 50 al 70% de una dosis inicial de gentamicina se puede recuperar en la orina dentro de las 24 horas.

Propiedad	Información
Vida media	Un estudio que evaluó la farmacocinética de la Gentamicina en niños y adultos informó una vida media promedio de 75 minutos después de la administración intravenosa. La vida media asociada con la administración intramuscular fue aproximadamente 29 minutos más larga respecto a la intravenosa.
Aclaramiento	El aclaramiento total es de aproximadamente 0.73mL/min/Kg
Biodisponibilidad	Baja por vía oral. 96-100% por vía intramuscular.
Interacciones relacionadas a unión a proteínas	No se reportan interacciones graves a moderadas.

Fuentes: **Gentamicina:** antimicrobianos. Rodríguez Carranza R(Ed.), (2015). Vademécum <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552§ionid=90370876DrugBank> online. y **Gentamicin.** Noviembre 2022. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00798>

10.2 Digoxina

Figura 19. Estructura de la molécula de la **Digoxina**



Notas: Formula condensada: $C_{41}H_{64}O_{14}$ masa molar: 780.949 g/mol Fuente: PubChem Compound Summary for CID 2724385, Digoxin. November 2022 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Digoxin>.

La **Digoxina** es un glucósido cardíaco indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca leve a moderada y para el control de la frecuencia de respuesta ventricular en la fibrilación auricular crónica. La **Digoxina** se toma por vía oral o se administra por vía intravenosa. (Documento de aprobación de FDA LANOXIN, 2016)

La **Digoxina** ejerce efectos hemodinámicos, electrofisiológicos y neurohormonales sobre el sistema cardiovascular. Inhibe de forma reversible la enzima Na-K ATPasa, lo que produce varios efectos beneficiosos. La enzima Na-K ATPasa funciona para mantener el ambiente intracelular regulando la entrada y salida de sodio, potasio y calcio (indirectamente). La Na-K ATPasa también se conoce como bomba de sodio.

La inhibición de la bomba de sodio por la **Digoxina** aumenta el sodio intracelular y aumenta el nivel de calcio en las células del miocardio, provocando un aumento de la fuerza contráctil del corazón. Esto mejora la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo, una medida importante de la función cardíaca. (Ziff et al., 2016)

10.2.1 Farmacocinética de la Digoxina

La **Digoxina** es rápidamente absorbida del tracto gastro intestinal después de una dosis oral. La biodisponibilidad es de aproximadamente de un 50-90% para tabletas. El inicio de los efectos terapéuticos generalmente ocurre dentro de los 30 minutos a 2 horas después de la administración oral. El efecto máximo generalmente ocurre entre 2-6 horas después de la dosis. Se distribuye hacia todos los tejidos corporales, encontrándose las concentraciones más elevadas en corazón, hígado, riñón, intestino, estómago y músculo esquelético. Pequeñas cantidades pueden encontrarse en cerebro. La presencia de insuficiencia cardíaca congestiva disminuye la velocidad a la cual se lleva a cabo la distribución en el estado de equilibrio. Un 25% del fármaco se une a las proteínas del plasma. La **Digoxina** atraviesa placenta, y las concentraciones plasmáticas maternas y fetales del fármaco son iguales. En algunos pacientes, la **Digoxina** administrada por vía oral se convierte en productos de reducción inactivos (ej. dihidro**Digoxina**) por bacterias colónicas en el intestino. Los datos sugieren que, en 1 de cada 10 pacientes tratados con tabletas, las bacterias del colon degradarán el 40 % o más de la dosis ingerida. Como resultado, ciertos antibióticos pueden aumentar la absorción de **Digoxina** en dichos pacientes. Aunque la inactivación de estas bacterias por los antibióticos es rápida, la concentración sérica de **Digoxina** aumentará a un ritmo consistente con la vida media de eliminación de la **Digoxina**. (Lisalo et al., 1977)

Sólo un pequeño porcentaje (13%) de una dosis de **Digoxina** se metaboliza en voluntarios sanos. Los metabolitos urinarios, que incluyen dihidrodigoxina, digoxigenina bisdigitoxósido y sus conjugados de glucurónido y sulfato, son de naturaleza polar y se postula que se forman mediante hidrólisis, oxidación y conjugación. El metabolismo de la **Digoxina** no depende del sistema del citocromo

P-450 y no se sabe que la **Digoxina** induzca o inhiba el sistema del citocromo P-450.

Del 50 al 70% de una dosis de **Digoxina** se excreta sin cambios en la orina. La excreción renal de **Digoxina** es proporcional al aclaramiento de creatinina y es en gran medida independiente del flujo de orina. En voluntarios sanos con función renal normal, la **Digoxina** tiene una vida media de 1,5 a 2 días, pero los pacientes con una función renal deficiente o que empeora, como los pacientes de edad avanzada o con enfermedad renal crónica, tienen más probabilidades de desarrollar toxicidad. (Cummings, 2022) La **Digoxina** es un fármaco que presenta aproximadamente un 25% de unión a proteínas plasmáticas, lo cual se considera como una baja a unión a proteínas plasmáticas. Sin embargo, la **Digoxina** es un fármaco que se concentra en tejidos lo cual ocasiona un gran volumen de distribución aparente además de implicar un tiempo de vida media alto. (MedSafe NZ: Lanoxin,2022)

Tabla 4. Propiedades farmacocinéticas de la **Digoxina**

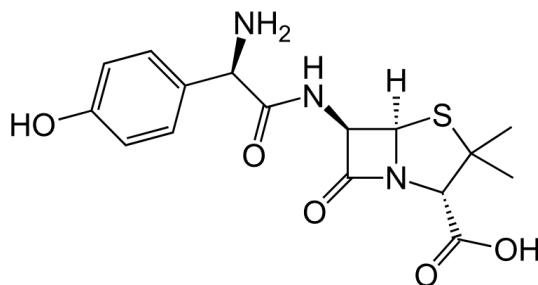
Propiedad	Información
Absorción	La Digoxina se absorbe aproximadamente en un 70-80% en la primera parte del intestino delgado.
Distribución	Este medicamento se distribuye ampliamente en el cuerpo y se sabe que atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta. El volumen aparente de distribución de Digoxina es 475-500 L. Una gran porción de Digoxina se distribuye en el músculo esquelético seguido por el corazón y los riñones.
Unión a proteínas	La unión a proteínas de Digoxina es aproximadamente del 25% y se une principalmente a la albúmina.
Metabolismo	Aproximadamente el 13% de una dosis de Digoxina se metaboliza en sujetos sanos. Existen varios metabolitos urinarios de Digoxina , incluyendo dihidrodigoxina y digoxigenina bisdigitoxósido. Se cree que sus conjugados glucuronidados y sulfatados se producen mediante el proceso de hidrólisis, oxidación y, además, conjugación.
Ruta de eliminación	La eliminación de Digoxina es proporcional a la dosis total, siguiendo una cinética de primer orden. Después de la administración intravenosa (IV) a sujetos sanos, se mide el 50-70% de la dosis excretada como Digoxina inalterada en la orina. Aproximadamente del 25 al 28% de la Digoxina se elimina por otra vía.
Vida media	La Digoxina tiene una vida media de 1.5 a 2 días en sujetos sanos.

Propiedad	Información
Aclaramiento	El aclaramiento total de la Digoxina es de 193 +/-25 mL/min. (Ficha técnica Digoxina Kern Pharma, Abril 2020, AEMPS)
Biodisponibilidad	La biodisponibilidad de una dosis oral varía del 50 al 90%; sin embargo, se informa que las cápsulas gelatinizadas orales de Digoxina tienen una biodisponibilidad del 100%.
Interacciones relacionadas a unión a proteínas	No se reportan interacciones graves a moderadas.

Fuente: DrugBank online, Digoxin, Noviembre 2022. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00390>

10.3 Amoxicilina

Figura 20. Estructura de la molécula de la **Amoxicilina**



Notas: Formula condensada: C₁₆H₁₉N₃O₅S masa molar: 365.40 g/mol PubChem Compound Summary for CID 33613, Amoxicillin. Noviembre 2022 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amoxicillin>.

La **Amoxicilina** es un antibiótico del grupo de las Penicilinas, indicado para el tratamiento de infecciones bacterianas, por ejemplo: infección del oído medio, faringitis estreptocócica, neumonía e infecciones en el tracto urinario. Se administra por vía oral o menos frecuente por vía intramuscular. (Albu,1998)

La **Amoxicilina** inhibe competitivamente la proteína 1 de unión a **Penicilina** y otras proteínas de unión a **Penicilina** de alto peso molecular. Las proteínas de unión de **Penicilina** son responsables de las reacciones de glicosiltransferasa y transpeptidasa que conducen a la reticulación de D-alanina y ácido D-aspártico en las paredes celulares bacterianas. Sin la acción de las proteínas de unión a **Penicilina**, las bacterias regulan positivamente las enzimas autolíticas y son incapaces de construir y reparar la pared celular, lo que lleva a una acción bactericida.

10.3.1 Farmacocinética de la Amoxicilina

Se absorbe rápidamente después de la administración oral, alcanzando los niveles máximos en 1-2.5 horas. Difunde adecuadamente en la mayor parte de los tejidos y líquidos orgánicos. No difunde a través de tejido cerebral ni líquido cefalorraquídeo, salvo cuando están las meninges inflamadas. La vida media de **Amoxicilina** es de 61.3 min. Entre 70% de la dosis de **Amoxicilina** administrada se excreta por la orina sin cambios mediante excreción tubular y filtración glomerular; esta excreción puede ser retardada administrando Probenecid, y también es más lenta en los pacientes con insuficiencia renal que requieren un reajuste de las dosis. (de Velde, 2016)

La **Amoxicilina** es un fármaco que presenta un grado de unión a proteínas plasmáticas del 17% lo que significa que presenta un bajo grado de unión a proteínas plasmáticas.

Tabla 5. Propiedades farmacocinéticas de la **Amoxicilina**

Propiedad	Información
Absorción	Se absorbe rápidamente después de la administración oral, alcanzando los niveles máximos en 1-2.5 horas.
Distribución	El volumen central de distribución de Amoxicilina es de 27.7 L
Unión a proteínas	La Amoxicilina se une a proteínas en un 17% en suero.
Metabolismo	Menos del 30% biotransformado en el hígado en 7 metabolitos.
Ruta de eliminación	Las dosis de 125 mg a 1 g de Amoxicilina se eliminan en un 70-78% en la orina después de 6 horas.
Vida media	La vida media de la Amoxicilina es de 61.3 min.
Aclaramiento	El aclaramiento medio de Amoxicilina es de 21,3 L / h
Biodisponibilidad	95% por vía oral
Interacciones relacionadas a unión a proteínas	No se presentan interacciones de graves a moderadas.

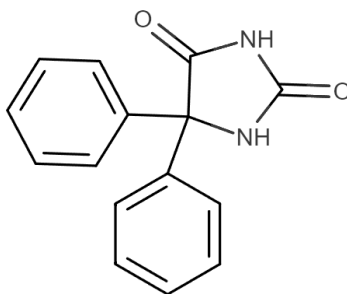
Fuente: DrugBank online, Amoxicillin. Noviembre 2022. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01060>

11. Fármacos con alto grado de unión a proteínas plasmáticas

A partir de la información bibliográfica sobre los fármacos que presentan una alta unión ($\geq 90\%$), se eligieron tres y se llevó a cabo una revisión bibliográfica entorno a sus características terapéuticas y farmacocinéticas.

11.1 Fenitoína

Figura 21. Estructura molecular de la Fenitoína.



Notas: Fórmula condensada: $C_{15}H_{12}N_2O_2$ masa molar: 252.273 g/mol Fuente: PubChem Compound Summary for CID 1775, Phenytoin. November 22, 2022 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phenytoin>.

La Fenitoína se clasifica como un derivado de la hidantoina, tiene un estrecho margen terapéutico. Es un fármaco anticonvulsivo que se utiliza en la profilaxis y el control de varios tipos de convulsiones, como las convulsiones tónico-clónicas y las convulsiones focales. Se administra por vía oral o por vía intravenosa. (Gupta,2022)

La Fenitoína se describe a menudo como un bloqueador de canales de sodio inespecífico y se dirige a casi todos los subtipos de canales de sodio dependientes de voltaje. Más específicamente, la Fenitoína previene las convulsiones al inhibir el circuito de retroalimentación positiva que da como resultado la propagación neuronal de potenciales de acción de alta frecuencia. (Czapinski, 2005)

11.1.1 Farmacocinética de la Fenitoína

La **Fenitoína** se absorbe por completo. La concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente en 1.5 a 3 horas la formulación de liberación inmediata y 4 a 12 para la formulación de liberación prolongada. La **Fenitoína** se une extensamente a proteínas plasmáticas (90%) y es propensa al desplazamiento competitivo. La **Fenitoína** atraviesa la barrera hematoencefálica y se distribuye en el líquido cefalorraquídeo, la saliva, la bilis y fluidos gastrointestinales. (Fischer, 2005)

Se metaboliza principalmente por hígado, convirtiéndose en un metabolito inactivo. El fármaco libre (3%) y los metabolitos (97%) son eliminados por la bilis en el intestino, desde donde vuelven a absorberse para ser finalmente excretados por el riñón. La excreción urinaria de **Fenitoína** y sus metabolitos ocurre en parte por filtración glomerular, pero, mayormente por secreción tubular. (Thor,2012)

La **Fenitoína** se une ampliamente (90%) a las proteínas plasmáticas, dado que la **Fenitoína** se une mayoritariamente a albúmina, las condiciones que afectan los niveles de albúmina pueden afectar los niveles plasmáticos de **Fenitoína** libre, enfermedades como: insuficiencia renal terminal, quemaduras, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y quística la fibrosis aumenta la fracción libre; así como estados como embarazo y neonatos. (Bergen,2009) Altos niveles libres de **Fenitoína** pueden conducir a una respuesta farmacológica exagerada y toxicidad. Endógena (bilirrubina) y/o los compuestos exógenos podrían alterar la proteína unión de **Fenitoína** también. Los fármacos que son altamente unidos a la albúmina y provoca la inhibición de unión a proteínas de **Fenitoína** incluyen **Warfarina**, ácido valproico, y algunos medicamentos antiinflamatorios no esteroideos altamente ligados. (Alexander,2018) La **Fenitoína** muestra sus principales signos de toxicidad sobre los sistemas nervioso y cardiovascular. Las dosis altas de **fenitoína** oral causa principalmente neurotoxicidad y muy raramente causa toxicidad cardiovascular. Por otro lado, la toxicidad cardiovascular es el principal efecto secundario de la administración parenteral. Los efectos neurotóxicos dependen de la concentración y pueden variar desde nistagmo leve hasta ataxia, dificultad para hablar, vómitos,

letargo y, finalmente, coma y muerte. En concentraciones muy altas, la fenitoína puede provocar convulsiones. Los síntomas se correlacionan bien con la concentración plasmática de fenitoína libre. (Iorga, 2022)

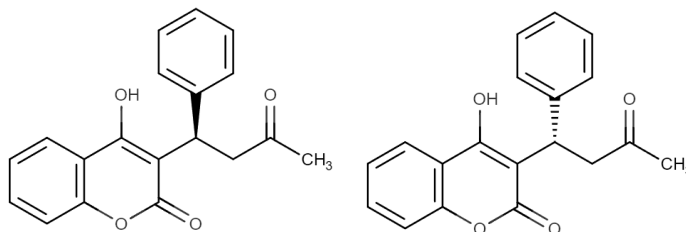
Tabla 6. Propiedades farmacocinéticas de la Fenitoína

Propiedad	Información
Absorción	La Fenitoína se absorbe por completo
Distribución	el volumen de distribución de Fenitoína es de aproximadamente 0.75 L / kg.
Unión a proteínas	La Fenitoína está unida a proteínas aproximadamente en un 90%
Metabolismo	La Fenitoína es ampliamente metabolizada en el hígado en varios metabolitos inactivos. Primero se transforma en un intermedio de óxido de areno reactivo. El óxido de areno se metaboliza a un metabolito de hidroxifenitoína o dihidrodiol de fenitoína. La hidroxifenitoína puede ser metabolizada por CYP2C19 a un metabolito de fenitoína catecol o sufrir glucuronidación por UGT1A6 a un metabolito de glucurónido que puede eliminarse en la orina.
Ruta de eliminación	La mayor parte de la Fenitoína se excreta como metabolitos inactivos en la bilis. Se estima que entre el 1 y el 5% de la Fenitoína se elimina sin cambios en la orina.
Vida media	22 horas en promedio para la vía oral. Para la administración intravenosa, entre 10 a 15 h.
Aclaramiento	El aclaramiento de Fenitoína no es lineal. A concentraciones séricas más bajas (menos de 10 mg / L), la eliminación se caracteriza por una cinética de primer orden. A medida que aumentan las concentraciones plasmáticas, la cinética se desplaza gradualmente hacia el orden cero y finalmente alcanza la cinética de orden cero una vez que el sistema está saturado. Entre 0.88 y 1.5 L/h Bauer L.A. (2008). Chapter 10. phenytoin. Bauer L.A.(Ed.), Applied Clinical Pharmacokinetics, 2e. McGraw Hill.
Biodisponibilidad	100%
Interacciones relacionadas a unión a proteínas	Un ejemplo es la interacción con tizoxanida que inhibió significativamente la unión a proteínas de la Fenitoína en el plasma humano. La interacción podría dar lugar a una eliminación alterada y una mayor toxicidad de la Fenitoína, lo que provocaría efectos secundarios neuronales y reacciones de hipersensibilidad. (Alexander, 2018)

Fuente: DrugBank online, Phenytoin, Noviembre 2022. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00252>

11.2 Warfarina

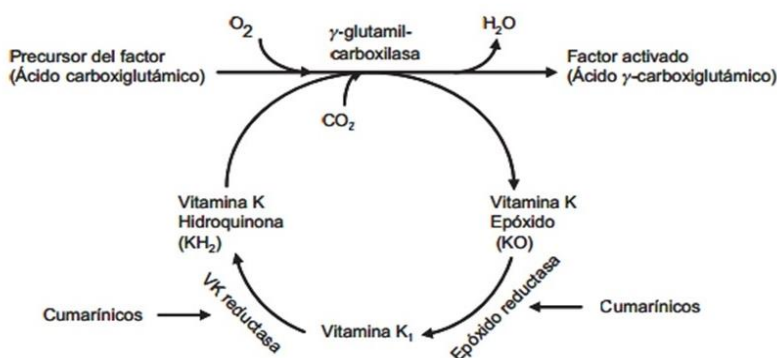
Figura 22. Estructuras de las moléculas de **Warfarina**, dos enantiómeros R (izquierda) y S (derecha)



Notas: Fórmula condensada: $C_{19}H_{16}O_4$ masa molar: 308.333 g/mol Fuente: PubChem Compound Summary for CID 54678486, Warfarin. Noviembre 2022 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Warfarin>.

La **Warfarina** es un fármaco anticoagulante, indicado para prevenir la formación de coágulos en la sangre. Se usa para tratar la tromboembolia venosa, la embolia pulmonar, la tromboembolia con fibrilación auricular, la tromboembolia con reemplazo de válvula cardíaca y los eventos tromboembólicos posteriores a un infarto de miocardio. Generalmente se administra por vía oral y en intravenosa. (Jaffer et al., 2003)

Figura 23. Mecanismo de acción de la **Warfarina**



Notas: Quintero-González, Jesús Alberto. (2010). Cincuenta años de uso clínico de la **Warfarina**. Investigación Clínica, 51(2), 269-287. Recuperado en 24 de noviembre de 2022, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332010000200008&lng=es&tlng=es.

La **Warfarina** y los antagonistas relacionados de la vitamina K (AVK) bloquean la función del complejo epóxido reductasa de vitamina K en el hígado, lo que conduce al agotamiento de la forma reducida de vitamina K que actúa como cofactor para la carboxilación gamma de vitamina K dependiente factores de coagulación. El epóxido reductasa es necesaria para reciclar la vitamina K entre las formas reducida y epóxido. Sin la carboxilación gamma, los factores dependientes de la vitamina K, incluidos los factores II (protrombina), VII, IX y X, no pueden funcionar porque no pueden unirse adecuadamente a las membranas de calcio y fosfolípidos necesarios para su función hemostática. La **Warfarina** sódica es una mezcla racémica de los enantiómeros R y S de la **Warfarina**. El enantiómero S exhibe de 2 a 5 veces más actividad anticoagulante que el enantiómero R en humanos, pero generalmente tiene una eliminación más rápida. (Hirsh et al., 2003)

11.2.1 Farmacocinética de la Warfarina

Después de una administración oral, la **Warfarina** se absorbe prácticamente en su totalidad con una concentración plasmática máxima (Cmax) observada en las primeras 4 horas. El 99% del fármaco se une a albúmina principalmente. (Warfarin DPD Monograph, 2018)

La eliminación de la **Warfarina** es casi en su totalidad por metabolismo. La **Warfarina** se metaboliza estereoselectivamente por las enzimas microsomales del citocromo P-450 hepático (CYP450) a metabolitos hidroxilados inactivos (vía predominante) y por las reductasas a metabolitos reducidos (alcoholes de **Warfarina**) con actividad anticoagulante mínima. Las isoenzimas CYP450 involucradas en el metabolismo de la **Warfarina** incluyen CYP2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 y 3A4. La isoenzima CYP2C9, una enzima polimórfica, es probable que sea la principal forma de CYP450 en el hígado humano que modula la actividad in vivo anticoagulante de la **Warfarina**. Los pacientes con uno o más alelos variantes de CYP2C9 tienen un aclaramiento de S-**Warfarina** reducido. (Ufer et al., 2005)

La vida media terminal de la **Warfarina** después de una dosis única es de aproximadamente 1 semana; sin embargo, la vida media efectiva varía de 20 a 60

horas, con una media de alrededor de 40 horas. El aclaramiento de R-**Warfarina** es generalmente la mitad que el de S-**Warfarina**, por lo tanto, como los volúmenes de distribución son similares, la vida media de R-**Warfarina** es más larga que la de S-**Warfarina**. La vida media de R-**Warfarina** oscila entre 37 y 89 horas, mientras que la de S-**Warfarina** oscila entre 21 y 43 horas. Muy poca **Warfarina** se excreta sin cambios en la orina. La excreción urinaria es en forma de metabolitos.

La **Warfarina**, que es un fármaco de rango terapéutico estrecho y puede causar hemorragia grave o mortal. Aproximadamente el 99% del fármaco se une a la albúmina. Uno de los mecanismos farmacocinéticos de las interacciones farmacológicas con la **Warfarina** es la interacción de unión a proteínas. Esta interacción puede provocar el desplazamiento de la **Warfarina** del sitio de unión a la proteína, aumentar la concentración plasmática libre de **Warfarina** y aumentar el riesgo de toxicidad por **Warfarina**. Las concentraciones plasmáticas de fármaco libre deben controlarse cuidadosamente durante el tratamiento con **Warfarina**. (Mullokandov et al, 2014). Entre los efectos tóxicos se encuentran: sangrado abundante, dolor de cabeza, mareos, dolor de estómago intenso, orina rosa, vómito con sangre, evacuaciones negras o con sangre. (Drugs.com, 2023)

Tabla 7. Propiedades farmacocinéticas de la **Warfarina**

Propiedad	Información
Absorción	Totalmente absorbido del tracto gastrointestinal.
Distribución	Vd de 0.14 L / kg. La Warfarina tiene una fase de distribución que dura de 6 a 12 horas. Se sabe que atraviesa la placenta y alcanza concentraciones séricas fetales similares a las maternas.
Unión a proteínas	El 99% se une principalmente a la albúmina.
Metabolismo	Es metabolizada en el hígado. El metabolismo de la Warfarina es tanto estereoselectiva como regioselectiva. La principal vía metabólica es la oxidación a diversas hidroxivarfarinas, que comprenden del 80 al 85% de los metabolitos totales. La vía secundaria del metabolismo es la reducción del grupo cetona a alcoholes de Warfarina , que comprenden el 20% de los metabolitos.
Ruta de eliminación	La eliminación de la Warfarina se produce casi en su totalidad por metabolismo y una pequeña cantidad se excreta sin cambios. El 80% de la dosis total se excreta en la orina y el 20% restante aparece en las heces.

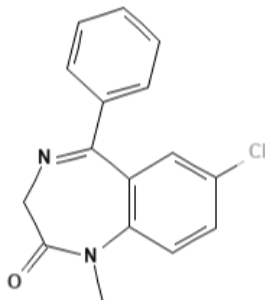
Vida media	La R- Warfarina se elimina más lentamente que la S- Warfarina , aproximadamente a la mitad de la velocidad. El tiempo de vida media para R- Warfarina es de 37 a 89 horas. T 1/2 para S- Warfarina es de 21 a 43 horas.
------------	---

Propiedad	Información
Aclaramiento	<p>El aclaramiento de Warfarina varía según el genotipo CYP2C9. Los alelos * 2 y * 3 aparecen en la población caucásica con frecuencias del 11% y el 7% y se sabe que reducen el aclaramiento de Warfarina. Los genotipos para los que se han encontrado estimaciones de aclaramiento de la población se enumeran a continuación:</p> <p>* 1 / * 1 = 0,065 mL / min / Kg</p> <p>* 1 / * 2, * 1 / * 3 = 0,041 mL / min / Kg</p> <p>* 2 / * 2, * 2 / * 3, * 3 / * 3 = 0.020 mL / min / Kg</p>
Biodisponibilidad	100%
Interacciones relacionadas con unión a proteínas	<p>un ejemplo relacionados con modificaciones en la unión a proteínas plasmáticas es la Fenitoína que puede provocar aumentos o disminuciones en el INR (el índice internacional normalizado del paciente, proporciona una medida estandarizada del tiempo de protrombina que refleja la rapidez con la que la sangre de un paciente se coagula a través de las vías de coagulación extrínseca y común) tras el inicio de la Fenitoína, el INR puede aumentar debido al desplazamiento de la Warfarina de los sitios de unión a proteínas. El uso prolongado de Fenitoína con Warfarina puede disminuir el INR ya que es un inductor de CYP. (Crader et al., 2022)</p>

Fuente: DrugBank online, Warfarine. Noviembre 2022 <https://go.drugbank.com/drugs/DB00682>

11.3 Diazepam

Figura 24. Estructura molecular del **Diazepam**



Notas: Formula condensada: C₁₆H₁₃ClN₂O masa molar: 284.74 g/mol Fuente: PubChem Compound Summary for CID 3016, Diazepam. Noviembre 2022
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diazepam>.

El **Diazepam** es una benzodiazepina indicada para tratar trastornos de pánico, ansiedad severa, abstinencia de alcohol y convulsiones. Se administra por vía oral, rectal, muscular e intravenosa. El **Diazepam** es un tranquilizante benzodiazepínico con propiedades anticonvulsivas, sedantes, relajantes musculares y amnésicas. Las benzodiazepinas, como el **Diazepam**, se unen a receptores en varias regiones del cerebro y la médula espinal. Esta unión aumenta los efectos inhibidores del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Las funciones de los GABA incluyen la participación del SNC en la inducción del sueño. También interviene en el control de la hipnosis, la memoria, la ansiedad, la epilepsia y la excitabilidad neuronal. (Información de prescripción de WHO)

11.3.1 Farmacocinética del Diazepam

El **Diazepam** se administra por vía oral, rectal y parenteral. El **Diazepam** es la benzodiazepina de absorción más rápida tras una administración oral. Por el contrario, la absorción después de una inyección intramuscular es lenta y errática. Administrado por vía rectal se absorbe bien con una biodisponibilidad aproximada del 90%. El **Diazepam** se distribuye ampliamente, incluyendo el líquido

cefalorraquídeo. Aunque el **Diazepam** se une un 99% a proteínas. (Marbete de producto FDA, 2016)

El metabolismo del **Diazepam** es principalmente hepático e involucra desmetilación (que involucra principalmente CYP2C19 y CYP3A4) y 3-hidroxilación (que involucra principalmente CYP3A4), seguido de glucuronidación y excretados por orina. El **Diazepam** se metaboliza ampliamente al metabolito Desmetildiazepam y dos menores metabolitos Temazepam y Oxazepam. La marcada variabilidad interindividual en el aclaramiento de **Diazepam** reportado en la literatura es probablemente atribuible a la variabilidad de CYP2C19 (que se sabe que exhibe polimorfismo genético. A pesar de la alta unión a las proteínas plasmáticas (98-99 %), principalmente la albúmina y, en menor medida, la α_1 glucoproteína ácida, el **Diazepam** se distribuye ampliamente en los tejidos y atraviesa la barrera hematoencefálica y es altamente soluble en lípidos, lo que hace que los efectos iniciales disminuyen rápidamente a medida que se redistribuye en los depósitos de grasa y tejidos. (VALIUM Información de producto en Canadá, 2018)

En el caso del **Diazepam**, que pertenece al grupo de las benzodiazepinas, cuyos receptores se encuentran en SNC, por lo que la modificación del grado de unión a proteínas es uno de los factores que puede modificar el acceso al SNC, dicha modificación ocurre por fármacos como el Valproato o por condiciones patológicas como la insuficiencia renal; esta disminución se relaciona en parte con el descenso en la concentración de albúmina, y también con la presencia de sustancias endógenas (como por ejemplo ácidos grasos libres), que interfieren en su fijación. (Aguilera) El efecto toxico producido es depresión del sistema nervioso central (SNC) con signos vitales normales o casi normales. (Kang, 2022)

Tabla 8. Propiedades farmacocinéticas del **Diazepam**

Propiedades	Información
Absorción	Después de la administración oral, se considera que el Diazepam se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal ya que se absorbe > 90% del Diazepam .
Distribución	En varones jóvenes sanos, el volumen de distribución en estado estable es de 0.8 a 1.0 L / kg.
Unión a proteínas	A pesar de la alta unión a proteínas plasmáticas (99%), principalmente albúmina y, en menor medida a la α_1 glucoproteína ácida.
Metabolismo	Es metabolizado en el hígado principalmente por CYP2C19 a metabolitos inactivos y CYP3A4 a desmetilDiazepam.
Ruta de eliminación	El Diazepam y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina, predominantemente como sus conjugados glucurónidos
Vida media	El Diazepam tiene una vida media bifásica con una fase inicial de distribución rápida seguida de una fase de eliminación terminal prolongada de 1 o 2 días.
Aclaramiento	El aclaramiento de Diazepam es de 20 a 30 mL / min en adultos jóvenes.
Biodisponibilidad	93-100 % vía oral
Interacciones relacionadas a unión a proteínas	El valproato puede desplazar al Diazepam de los sitios de unión a proteínas plasmáticas e inhibir su metabolismo; sin embargo, no se ha establecido la importancia clínica. (Drugs.com, 2022)

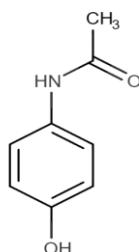
Fuente: DrugBank online, **Diazepam**. Noviembre 2022. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00829>

12. Fármacos que se unen mayoritariamente a la albúmina

En esta sección, a partir de la información bibliográfica se eligieron tres fármacos que se unen mayoritariamente a albúmina y se llevó a cabo una revisión bibliográfica entorno a sus características terapéuticas y farmacocinéticas.

12.1 Paracetamol

Figura 25. Estructura de la molécula **Paracetamol**



Notas: Formula condensada: C₈H₉NO₂ masa molar: 151.165 g/mol. Fuente: PubChem Compound Summary for CID 1983, Acetaminophen. Noviembre 2022
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acetaminophen>.

El **Paracetamol** (Acetaminofén) es un fármaco analgésico está indicado para tratamiento del dolor leve a moderado y como agente antipirético. Se encuentra en disponible en varias formas farmacéuticas, es de libre venta y las formas farmacéuticas más comunes son las orales. La inyección de **Paracetamol** está indicada para el tratamiento del dolor leve a moderado, en caso dolor moderado a intenso se combina con analgésicos opioides. (Ennis, 2016)

El mecanismo de acción del **Paracetamol** no está del todo claro. Históricamente se clasifica junto con los AINES por que inhibe las vías de la ciclooxigenasa (COX). Los estudios realizados han demostrado que el **Paracetamol** carece de propiedades antiinflamatorias periféricas, por lo que puede ser que el **Paracetamol** inhiba la vía COX en el sistema nervioso central pero no en tejidos periféricos. Se cree que la reducción de la actividad de la vía COX por el **Paracetamol** inhibe la síntesis de prostaglandinas en el Sistema Nervioso Central, lo cual conduce a sus efectos analgésicos ya antipiréticos. Las propiedades analgésicas pueden deberse a un efecto estimulante sobre las vías serotoninérgicas decentes en el Sistema Nervioso Central. Otros estudios han sugerido que el acetaminofén o uno de sus metabolitos (AM 404) también puede activar el sistema cannabinoide; inhibiendo la captación o degradación de anandamida y 2-araquidonoilglicerol, contribuyendo a su acción analgésica. (Gerriets, 2022)

12.1.1 Farmacocinética del Paracetamol

Después de la administración oral el **Paracetamol** se absorbe rápida y completamente por el tracto digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 90 minutos, aunque no están del todo relacionadas con los máximos efectos analgésicos. El **Paracetamol** se une a las proteínas del plasma en un 25%, en caso de intoxicación puede aumentar a 50%. Aproximadamente una cuarta parte de la dosis experimenta en el hígado un metabolismo de primer paso. (Información de medicamento FDA, 2018). El **Paracetamol** se metaboliza esencialmente en el hígado por conjugación con ácido glucurónico (55%) y ácido sulfúrico (35%). Los metabolitos hepatotóxicos son producidos en pequeñas cantidades por el citocromo P450 (isoenzima CYP2E1). En el rango de concentración plasmática terapéutica, este metabolito se desintoxica por conjugación con glutatión. En caso de intoxicación, la cantidad de este metabolito tóxico aumenta y supera la cantidad de glutatión disponible, lo que puede provocar insuficiencia hepática y necrosis tubular renal. (Forrest, 1982)

Los metabolitos se excretan a través de los riñones en la orina. Solo el 5% de la dosis se excreta en forma inalterada en la orina. Como consecuencia de su corta vida media de eliminación (1-3h), 24 horas después de la ingestión de una dosis única de **Paracetamol**, se elimina el 90% de la dosis. (Información de ebi.ac.uk)

El **Paracetamol** es un fármaco de muy baja unión a proteínas plasmáticas, se sabe que se une principalmente a la proteína albúmina. Dado que la cantidad administrada es mucho en relación con la concentración de la proteína albúmina no se alcanza la saturación de la proteína, además de que el porcentaje de unión es bajo.

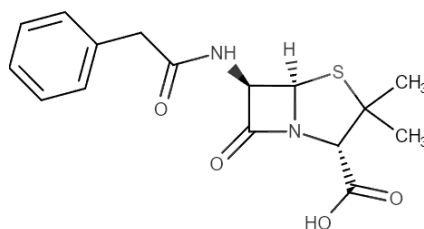
Tabla 9. Propiedades farmacocinéticas del **Paracetamol**

Propiedad	Información
Absorción	El Paracetamol se absorbe rápida y completamente por el tracto digestivo y alcanza su concentración plasmática más alta 90 minutos.
Distribución	El volumen de distribución es de aproximadamente 0.9 L / Kg. Del 10 al 20% del fármaco se une a los glóbulos rojos. El Paracetamol parece estar ampliamente distribuido en la mayoría de los tejidos corporales, excepto en la grasa.
Unión a proteínas	La unión del Paracetamol a las proteínas plasmáticas es baja (entre el 10% y el 25%) cuando se administra en dosis terapéuticas.
Metabolismo	El Paracetamol se metaboliza principalmente en el hígado por cinética de primer orden y su metabolismo consta de 3 vías: conjugación con glucurónido, conjugación con sulfato y oxidación a través de la vía enzimática del citocromo P450, principalmente CYP2E1, para producir un metabolito reactivo (N- acetil-p-benzoquinona imina o NAPQI).
Ruta de eliminación	Los metabolitos del Paracetamol se excretan principalmente en la orina. Menos del 5% se excreta en la orina como Paracetamol inalterado (no conjugado) y al menos el 90% de la dosis administrada se excreta en 24 horas.
Vida media	vida media de eliminación es de 1 a 3 h.
Aclaramiento	Adultos: 0.27 L / h / Kg tras una dosis de 15 mg / Kg intravenoso (IV).
Biodisponibilidad	88% (oral)
Interacciones relacionadas a unión a proteínas	No se reportan interacciones graves a moderadas.

Fuente: DrugBank online, acetaminophen. Noviembre 2022.
<https://go.drugbank.com/drugs/DB00316>

12.2 Penicilina G

Figura 26. Estructura de la molécula **Penicilina G**



Notas: Formula condensada: C₁₆H₁₈N₂O₄S masa molar: 334.39 g/mol. Fuente: PubChem Compound Summary for CID 5904, Penicillin G. Noviembre 2022 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Penicillin-G>.

La Bencilpenicilina también conocida como **Penicilina G**, es una **Penicilina** que se usa para el tratamiento de infecciones causadas por cocos grampositivos, en particular infecciones estreptocócicas. Entre las infecciones para las cuales se utiliza están: neumonía, faringitis estreptocócica, sífilis y difteria. La **Penicilina G** se administra por vía intravenosa o intramuscular debido a su mala absorción oral. La **Penicilina G** funciona debió a que se une a proteínas de unión a **Penicilina** (PBP) específicas ubicadas dentro de la pared celular bacteriana, la **Penicilina G** inhibe la tercera y última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana. A continuación, la lisis celular está mediada por enzimas autolíticas de la pared celular bacteriana, como las autolisinas; es posible que la **Penicilina G** interfiera con un inhibidor de autolisina. (Monografía por ASHP)

12.2.1 Farmacocinética de la **Penicilina G**

Las farmacocinéticas de las **Penicilinas G** sódica y **Penicilina G** potásica por vía parenteral son iguales. Las concentraciones máximas se producen a los 15-30 minutos después de una dosis intramuscular. La administración de una dosis única por vía intramuscular de 600.000 o 1 millón de unidades produce un pico de concentración en suero de 6-8 mg/mL o 20 mg/mL, respectivamente. Después de infusiones intravenosa intermitentes de 2 millones de unidades cada 2 horas o 3

millones de unidades cada 3 horas, las concentraciones séricas de **Penicilina G** alcanzan un valor 20 mg/mL. (Documento de aprobación de la FDA, 2018)

Aproximadamente el 45-68% del fármaco circulante está unido a proteínas del plasma, principalmente a la albúmina. La **Penicilina G** se distribuye en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales, incluyendo pulmón, hígado, hueso, riñón muscular, esputo, bilis, orina y líquido peritoneal, pleural y sinovial. Entre el 16-30% de una dosis intramuscular de **Penicilina G** se metaboliza a derivados inactivos. El fármaco se excreta en la orina principalmente a través de la secreción tubular. Un pequeño porcentaje se excreta en las heces, bilis, y la leche materna. En pacientes con función renal normal, la vida media de eliminación de la **Penicilina G** es 0.4 a 0.9 horas, aumentando a medida que disminuye la función renal. (Cole, 1973)

La **Penicilina G**, esta presenta un grado variable de unión a proteínas plasmáticas y en pacientes críticos se presenta una variabilidad en la concentración de la albúmina, estas modificaciones dan como resultado una alta proporción de pacientes en estado crítico que manifiestan concentraciones subterapéuticas o tóxicas cuando se utilizan enfoques de dosificación estándar. Por lo cual se recomienda el uso de la monitorización terapéutica de fármacos para optimizar la terapia. (Wong et al, 2013)

Tabla 10. Propiedades farmacocinéticas de la **Penicilina G**

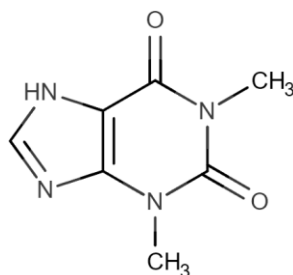
Propiedad	Información
Absorción	Se absorbe rápidamente tras la administración inyección tanto intramuscular como subcutánea. Los niveles sanguíneos iniciales después de la administración parenteral son altos pero transitorios.
Distribución	0.53 a 0.67 L / Kg en adultos con función renal normal.
Unión a proteínas	Se une a las proteínas séricas (45-68%), principalmente a la albúmina.
Metabolismo	Aproximadamente el 16-30% de una dosis intramuscular se metaboliza a ácido peniciloico, un metabolito inactivo.
Ruta de eliminación	La Penicilina G se elimina por los riñones.
Vida media	En adultos con función renal normal es de 0.4 a 0.9 horas.

Propiedad	Información
Aclaramiento	560 mL / min en humanos sanos
Biodisponibilidad	30-60%
Interacciones relacionadas a unión a proteínas	No se reportan interacciones graves a moderadas.

Fuente: DrugBank online, Benzylpenicillin. Noviembre 2022.
<https://go.drugbank.com/drugs/DB01053>

12.3 Teofilina

Figura 27. Estructura de la molécula Teofilina



Notas: Fórmula condensada: C₇H₈N₄O₂ masa molar: 180.167 g/mol. Fuente: PubChem Compound Summary for CID 2153, Theophylline. Noviembre 2022
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Theophylline>.

La Teofilina químicamente pertenece al grupo de las xantinas. Se usa para controlar los síntomas del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otras afecciones pulmonares causadas por la obstrucción reversible del flujo de aire.

La Teofilina relaja el músculo liso de las vías respiratorias bronquiales y los vasos sanguíneos pulmonares y reduce la respuesta de las vías respiratorias a la histamina, metacolina, adenosina y alérgenos. La Teofilina inhibe competitivamente la fosfodiesterasa (PDE) de tipo III y IV, la enzima responsable de descomponer el AMP cíclico en las células del músculo liso, lo que posiblemente da como resultado una broncodilatación. La Teofilina también se une al receptor de adenosina A2B y bloquea la broncoconstricción mediada por adenosina. En estados inflamatorios, la Teofilina activa la histona desacetilasa para prevenir la transcripción de genes

inflamatorios que requieren la acetilación de histonas para que comience la transcripción. (Información de BERODUAL®)

12.3.1 Farmacocinética de la Teofilina

La Teofilina se puede administrar por vía oral e intravenosa. Por vía oral, se absorbe bastante bien. Las formulaciones de liberación no modificada producen unas concentraciones plasmáticas máximas a los 60 minutos aproximadamente. Las formulaciones en solución o suspensión se absorben más rápidamente. La presencia de alimentos reduce la velocidad de absorción, pero no la cantidad que se absorbe. Las formulaciones de liberación modificada, ya sea de liberación retardada o de liberación prolongada muestran perfiles farmacocinéticos variables según los fabricantes.

Cuando se desean rápidamente unas concentraciones plasmáticas determinadas, se pueden utilizar formulaciones intravenosas. Se consideran como dosis "terapéuticas" las que producen unas concentraciones plasmáticas entre 10 y 20 µg/mL, aunque la FDA ha reducido este intervalo terapéutico a 10-15 µg/mL con objeto de minimizar las reacciones adversas. Las concentraciones de Teofilina no unida a proteínas plasmáticas recomendadas por los clínicos suelen ser de 6 a 12 µg/ml. Las concentraciones en situación de equilibrio ("steady state") en los adultos se alcanzan a las 30-65 horas. La Teofilina se une a las proteínas del plasma en un 40% en los adultos. La Teofilina libre se distribuye en los fluidos y tejidos corporales, siendo muy baja su distribución en las grasas. La Teofilina atraviesa la barrera placentaria y la barrera hematoencefálica y se excreta en la leche materna. (Theophyllines información por Drugs.com, 2022)

La Teofilina es metabolizada por el sistema enzimático hepático del citocromo P450, originando varios metabolitos inactivos. En los neonatos prematuras, una parte significativa es transformada a Cafeína, que puede acumularse al tener una vida media de eliminación relativamente larga. La vida media plasmática de la Teofilina varía con la edad, la función hepática, el estado de fumador y la presencia de otros fármacos. En los adultos no fumadores, la vida media plasmática es de 8 horas,

disminuyendo en fumadores y niños a 4-5 horas La teofilina se elimina por biotransformación en el hígado y excreción urinaria de sus metabolitos. Aproximadamente del 10% se excreta sin cambios en la orina mediante un proceso de primer orden.

En el caso de la Teofilina se encontró que la fracción libre aumenta en las siguientes condiciones: cirrosis hepática, acidosis, neonatos, disfunción renal y embarazo, debido a la reducción de la unión a proteínas. (Fleetham et al,1981) La Teofilina tiene un estrecho margen terapéutico y un aumento en la Teofilina libre puede contribuir al desarrollo de efectos tóxicos. (Journey, 2022) La concentración aumentada de Teofilina inhibe la fosfodiesterasa, lo que provoca un aumento del monofosfato de adenosina cíclico, lo que resulta en un aumento de la activación adrenérgica y de los niveles de liberación de catecolaminas. En la toxicidad por teofilina, los niveles de epinefrina pueden ser de 4 a 8 veces más altos de lo normal y las concentraciones de norepinefrina pueden ser de 4 a 10 veces más altas de lo normal. El aumento de las concentraciones de catecolaminas tiene una variedad de efectos adversos, como arritmias cardíacas, acidosis metabólica, hiperglucemia e hipopotasemia. (Viaje, 2022) Otro hecho importante a considerar es que, un paciente con unión de Teofilina disminuida puede tener una concentración total de fármaco subterapéutica mientras que la concentración libre farmacológicamente activa está en el rango terapéutico. Si solo se mide la concentración sérica total de Teofilina, esto puede dar lugar a un aumento de la dosis innecesario y potencialmente peligroso. (DrugBank,2023)

Tabla 11. Propiedades farmacocinéticas de la Teofilina

Propiedad	Información
Absorción	La Teofilina se absorbe rápida y completamente después de la administración oral en solución o en forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata.
Distribución	Tiene un volumen de distribución 0.3 a 0.7 L / kg.
Unión a proteínas	40%, principalmente a albúmina.
Metabolismo	Hepático. La biotransformación tiene lugar mediante la desmetilación a 1-metilxantina y 3-metilxantina y la hidroxilación a ácido 1,3-dimetilúrico. La 1-metilxantina se hidroxila adicionalmente, por la xantina oxidasa, a ácido 1-metilúrico. Aproximadamente el 6% de una dosis de Teofilina está N-metilada en cafeína.
Ruta de eliminación	Los metabolitos de la Teofilina se eliminan por vía renal, siendo del 10% la cantidad de Teofilina se excreta en orina de forma inalterada.
Vida media	8 horas
Aclaramiento	0.65 mL / kg / min Adultos (16-60 años), asmáticos no fumadores por lo demás sanos.
Biodisponibilidad	100%
Interacciones relacionadas a unión a proteínas	No se reportan interacciones graves a moderadas.

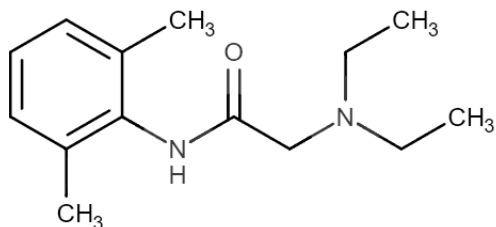
Fuente: DrugBank online, Theophylline. Noviembre 2022. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00277>

13. Fármacos que se unen mayoritariamente a la α -1-glicoproteína ácida

Finalmente, en esta sección, a partir de la información bibliográfica se eligieron tres fármacos que se unen mayoritariamente a la α_1 glicoproteína ácida, y se llevó a cabo una revisión bibliográfica entorno a sus características terapéuticas y farmacocinéticas.

13.1 Lidocaína

Figura 28. Estructura de la molécula de Lidocaína



Notas: Fórmula condensada: C₁₄H₂₂N₂O masa molar: 234.343 g/mol Fuente:

PubChem Compound Summary for CID 3676, Lidocaine. Noviembre 2022 de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lidocaine>.

La Lidocaína es un anestésico del grupo amida, indicado como anestésico local mediante técnicas de infiltración como inyección percutánea y anestesia regional intravenosa mediante técnicas de bloque de nervios periféricos y mediante técnicas neurales centrales.

La Lidocaína se indica como anestésico local mediante bloqueo nervioso en varios sitios del cuerpo. Su mecanismo de acción es estabilizando la membrana neuronal inhibiendo los flujos iónicos necesarios para la iniciación y conducción de los impulsos, efectuando así la acción anestésica local. En particular, la Lidocaína actúa sobre los canales iónicos de sodio ubicados en la superficie interna de las membranas de las células nerviosas. En estos canales, las moléculas de Lidocaína neutra sin carga se difunden a través de las vainas neurales hacia el axoplasma, donde posteriormente se ionizan al unirse con iones de hidrógeno. Los cationes de Lidocaína resultantes son capaces de unir reversiblemente los canales de sodio desde el interior, manteniéndolos bloqueados en un estado abierto que evita la despolarización del nervio. Como resultado, con un bloqueo suficiente, la membrana de la neurona postsináptica finalmente no se despolarizará y, por lo tanto, no transmitirá un potencial de acción. Esto facilita un efecto anestésico no solo evitando que las señales de dolor se propaguen al cerebro, sino abortando su generación en primer lugar. (Beecham, 2022)

13.1.1 Farmacocinética de la Lidocaína

La Lidocaína se puede administrar por vía tópica, por vía oral y por vía intravenosa. La Lidocaína se absorbe casi por completo tras la administración oral, pero sufre un extenso metabolismo de primer paso en el hígado, resultando en una biodisponibilidad sistémica de sólo el 35%. Aunque la Lidocaína no se administra por vía oral, cierta absorción sistémica es posible cuando se utiliza soluciones orales viscosas.

La absorción transdérmica de Lidocaína está relacionada con la duración de la aplicación y el área de superficie sobre la cual se aplica el parche. Cuando un parche de Lidocaína se usa como se indica, sólo el 2% de la dosis aplicada es absorbida transcutáneamente, alcanzando la circulación sistémica en cantidades muy pequeñas. Después de la aplicación de parches de más de un 420 cm² de superficie sobre la piel intacta durante 12 horas, la dosis absorbida de Lidocaína es de 64 mg, lo que resulta en una C_{max} de 0.13 ug / mL. La concentración de Lidocaína no aumenta con el uso diario en pacientes con función renal normal. (Drugs.com, 2022)

Después de la administración tópica de soluciones viscosas o geles a las membranas mucosas, la duración de acción es de 30-60 minutos con efectos pico que ocurren dentro de 2-5 minutos. La anestesia local empieza a ocurrir dentro de 2.5 minutos de la aplicación del gel sobre las membranas mucosas intactas. A los 15 minutos de aplicación del preparado, las concentraciones séricas de Lidocaína son <0,1 mg / mL. Después de retirar el parche después de 15 minutos de la aplicación, la anestesia local se prolonga durante aproximadamente 30-40 minutos.

Después de la administración intravenosa, la Lidocaína se distribuye en 2 fases. La primera fase representa la distribución de Lidocaína en los tejidos altamente perfundidos. Durante la segunda fase, más lenta, el fármaco se distribuye en los tejidos adiposo y músculo esquelético. La distribución de la Lidocaína es menor en pacientes con insuficiencia cardíaca. El inicio de la acción de dosis intravenosa es inmediato, mientras que el inicio de la acción de una dosis administrada por vía intramuscular es de 5-15 minutos. La duración de acción es de 10-20 minutos con

una dosis intravenosa y 60-90 minutos con una dosis intramuscular, aunque esto es altamente dependiente de la función hepática. (EMC monografía de la Lidocaína)

Sólo una mínima cantidad de Lidocaína entra en la circulación después de la inyección subcutánea, si bien, la administración repetida puede resultar en niveles detectables en sangre de Lidocaína debido a la acumulación gradual del fármaco o sus metabolitos. La duración de acción de la Lidocaína por vía subcutánea administrada es de 1-3 horas, dependiendo de la concentración de Lidocaína utilizada.

La Lidocaína se metaboliza extensamente en el hígado en dos compuestos activos, monoetilglicinaxilidida y glicinexilidida, que poseen 100% y 25% de la potencia de Lidocaína, respectivamente. La vida media inicial de la Lidocaína en un individuo sano es 7-30 minutos, seguidos por una vida media terminal de 1.5-2 horas. La unión a proteínas registrada para la Lidocaína es de aproximadamente 80%, principalmente a la alfa-1-glicoproteína ácida. En el caso de esta proteína, que se encuentra en una concentración mucho menor a la albúmina, su puede alcanzar la saturación y el grado de unión depende de la concentración plasmática de α_1 -glicoproteína ácida en el paciente. (Documento FDA de Xylocaine®)

En respuesta a ciertos estados de estrés y enfermedades como trauma, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio. En pacientes en estado patológico, la unión a AGP puede ser mayor aumentando de 70% a 85-90%. En pacientes con infarto de miocardio, el aumento en la concentración de AGP provoca una disminución continua en el aclaramiento y las concentraciones de Lidocaína pueden acumularse en niveles altos. En pacientes con otras patologías también experimentan acumulación de Lidocaína debido a la competencia por el metabolismo hepático entre el fármaco y los metabolitos. Por lo tanto, es importante monitorear las reacciones adversas y las concentraciones de Lidocaína para evitar toxicidad. (Bauer, 2008) La toxicidad de la lidocaína en los músculos y los nervios periféricos puede ocurrir localmente en el lugar de la inyección. Además de la toxicidad nerviosa directa, la toxicidad sistémica que afecta al cerebro y/o al músculo cardíaco puede provocar cambios repentinos y drásticos en los signos vitales del

paciente. En última instancia, puede ocurrir depresión del SNC, que incluye pérdida del conocimiento y coma. (Torp, 2022)

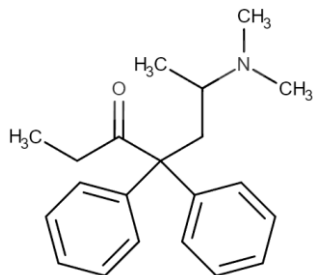
Tabla 12. Propiedades farmacocinéticas de la Lidocaína

Propiedades	Información
Absorción	La Lidocaína se absorbe fácilmente a través de las membranas mucosas. En el tracto gastro intestinal se absorbe bien, sin embargo, sufre un alto grado de metabolismo de primer paso. Después de la inyección en tejidos igualmente se absorbe rápido y se ve afectada por la vascularización y tipo de tejido.
Distribución	El volumen de distribución determinado para la Lidocaína es de 0.7 a 1.5 L / kg. La distribución de la Lidocaína es, por todos los tejidos corporales
Unión a proteínas	La unión a proteínas registrada para la Lidocaína es aproximadamente del 60 al 80%.
Metabolismo	La Lidocaína se metaboliza predominante y rápidamente por el hígado, y los metabolitos y el fármaco inalterado se excretan por los riñones. La biotransformación incluye N-desalquilación oxidativa, hidroxilación del anillo, escisión del enlace amida y conjugación. La N-desalquilación, una vía importante de biotransformación produce los metabolitos monoetilglicinexilidida y glicinexilidida
Ruta de eliminación	La excreción de la Lidocaína inalterada y sus metabolitos se produce predominantemente a través del riñón, apareciendo menos del 5% en la forma inalterada en la orina.
Vida media	La vida media de eliminación del clorhidrato de Lidocaína después de una inyección en bolo intravenoso es típicamente de 1.5 a 2.0 horas.
Aclaramiento	El aclaramiento sistémico medio observado para la Lidocaína administrada por vía intravenosa en un estudio de 15 adultos fue de aproximadamente 0.64 +/- 0.18 L / min.
Biodisponibilidad	35% (por vía oral) 3% (tópico)
Interacciones relacionadas a unión a proteínas	Los anticonceptivos orales, por ejemplo, aumentan la concentración de Lidocaína libre no unida al disminuir la disponibilidad de AAG para la unión. (Bill et al., 2004)

Fuente: DrugBank online, Lidocaine. Noviembre 2022. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00281>

13.2 Metadona

Figura 29. Estructura de la molécula **Metadona**



Notas: Formula condensada: C₂₁H₂₇NO masa molar: 309.453 g/mol. Fuente: PubChem Compound Summary for CID 4095, Methadone. Retrieved November 22, 2022, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methadone>.

La **Metadona** es un analgésico opioide indicado para el dolor intenso que no responde a tratamientos alternativos. También está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la adicción a los opioides. La **Metadona** generalmente se toma por vía oral y rara vez por vía intravenosa o intramuscular. (Drugbank,2022)

La **Metadona** es un analgésico opioide sintético con actividad agonista completa en el receptor opioide μ . Mientras que el agonismo del receptor opioide μ es el mecanismo de acción principal para el tratamiento del dolor, la **Metadona** también actúa como un agonista de los receptores opioides κ y σ dentro de los sistemas nerviosos central y periférico. (Drugs.com, 2022)

13.2.1 Farmacocinética de la Metadona

La **Metadona** puede administrarse por vía oral, rectal o parenteral. La **Metadona** es bien absorbida (41-99%) después de la administración oral. El inicio de la acción se produce a los 30-60 minutos después de una dosis oral y dentro de 10-20 minutos de la administración parenteral. La **Metadona** se distribuye ampliamente en los tejidos debido a sus propiedades básicas y lipofílicas. Debido a la lenta liberación de los sitios de unión de tejidos, ocurren concentraciones séricas prolongadas y efectos acumulativos. La **Metadona** se une extensamente a la α_1 -glicoproteína ácida. Los estados de enfermedad como el cáncer y otros medicamentos que

actúan sobre las concentraciones séricas de α_1 glicoproteína ácida pueden alterar la respuesta a la **Metadona**. La **Metadona** posee una fase de distribución, con una vida media de 15 a 207 horas. En pacientes adultos, la R-**Metadona** tiene una vida media de eliminación más larga que la S-**Metadona** (37.6 horas y 28.6 horas, respectivamente). También se observan diferencias significativas en el aclaramiento medio. Los niños de 1-18 años tienen una vida media de eliminación de 19 horas. Se han reportado vida media de eliminación de hasta 120 horas en los pacientes que recibieron dosis repetidas de **Metadona**. (Documento de FDA, 2022)

La **Metadona** experimenta una N-desmetilación en el hígado a través del citocromo P450 (CYP) 3A4, con una posible participación de CYP 2C9 y CYP 2C19 para ocasionar 2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (EDDP). La **Metadona** también se metaboliza en el tracto gastrointestinal, donde es un sustrato de la P-glicoproteína. El transporte de la **Metadona** a través de la pared intestinal puede ser aumentada en presencia de inhibidores de la glicoproteína P tales como Verapamilo o Quinidina. La administración simultánea con agentes que inhiben o inducen estas enzimas puede afectar la respuesta al tratamiento con **Metadona**. En el caso de una administración crónica, la **Metadona** puede inducir la actividad del CYP3A4 y de su propio metabolismo. (Wang, 2011)

La eliminación de **Metadona** está mediada por una amplia biotransformación, seguida de excreción renal y fecal. Los informes publicados indican que después de la administración de dosis múltiples, el aclaramiento plasmático aparente de **Metadona** osciló entre 1,4 y 126 L/h, y la vida media terminal fue muy variable y osciló entre 8 y 59 horas en diferentes estudios. La **Metadona** es un compuesto básico ($pK_a=9.2$) y el pH de las vías urinarias puede alterar su disposición en el plasma. Además, dado que la **Metadona** es lipofílica, se sabe que persiste en el hígado y otros tejidos. La liberación lenta del hígado y otros tejidos puede prolongar la duración de la acción de la **Metadona** a pesar de las bajas concentraciones plasmáticas. (Bart, 2014)

La **Metadona** se une en gran medida a las proteínas plasmáticas. Si bien se une principalmente a la α_1 glicoproteína ácida (85-90%), también se une a la albúmina y

otras proteínas tisulares y plasmáticas, incluidas las lipoproteínas. La **Metadona** es inusual en la clase de opiáceos, ya que existe una gran unión a las proteínas del tejido y una transferencia bastante lenta entre algunas partes de este reservorio de tejido y el plasma.

La **Metadona** posee una variabilidad en la farmacocinética, existen condiciones que modifican el grado de unión a proteínas plasmáticas, como pacientes oncológicos y embarazo, así como la administración de fármacos concomitantes; lo cual ocasiona modificaciones en las concentraciones plasmáticas. (Lu et al, 2011) El uso de dosis muy altas de metadona, aunque no se prescriben comúnmente, a veces son necesarias para pacientes con dolor intratable o alta tolerancia a los opioides. Por lo tanto, las interacciones estudiadas con dosis más bajas de metadona y que se cree que no tienen importancia clínica pueden volverse significativas con dosis diarias más altas. Entre los efectos tóxicos están: sedación, depresión respiratoria y arritmias cardíacas. (Weschules et al, 2008)

Tabla 13. Propiedades farmacocinéticas de la **Metadona**

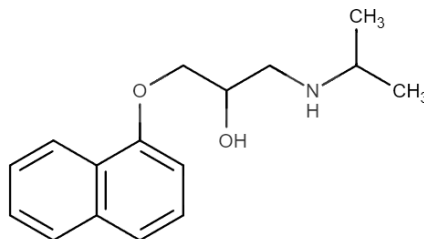
Propiedades	Información
Absorción	La Metadona es uno de los opioides más solubles en lípidos y se absorbe bien en el tracto intestinal. Existe una gran variación interindividual.
Distribución	Debido a las diferencias interindividuales en la farmacocinética, las estimaciones del volumen de distribución de la Metadona oscilaron entre 189 y 470 L.
Unión a proteínas	85-90%
Metabolismo	La Metadona experimenta un metabolismo de primer paso bastante extenso. Las enzimas del citocromo P450, principalmente CYP3A4, CYP2B6 y CYP2C19 y, en menor medida, CYP2C9, CYP2C8 y CYP2D6, son responsables de la conversión de Metadona en EDDP (2-etil-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina) y otros metabolitos inactivos, que se excretan principalmente en la orina.
Ruta de eliminación	La eliminación de Metadona está mediada por una extensa biotransformación, seguida de excreción renal y fecal. La Metadona no metabolizada y sus metabolitos se excretan en la orina en un grado variable.

Propiedad	Información
Aclaramiento	Debido a las diferencias interindividuales en la farmacocinética, las estimaciones del aclaramiento de Metadona han oscilado entre 5.9 y 13 L / h horas.
Biodisponibilidad	36 al 100%
Interacciones relacionadas a unión a proteínas	La imipramina desplazó a la metadona de los sitios de unión de AAG en pacientes con cáncer avanzado en terapia con metadona en comparación con los controles. A pesar de estos hallazgos, el autor concluyó que no es probable que el nivel de desplazamiento de la metadona por la imipramina tenga importancia clínica. (Abramson,1982)

Fuente: DrugBank online, Methadone. Noviembre 2022 <https://go.drugbank.com/drugs/DB00333>

13.3 Propranolol

Figura 30. Escultura de la molécula de **Propranolol**



Nota: Fórmula condensada: C₁₆H₂₁NO₂ masa molar: 259.349 g/mol. Fuente: PubChem Compound Summary for CID 4946, Propranolol. Noviembre 2022 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Propranolol>.

El **Propranolol** es un medicamento de la clase betabloqueadores que se usa para tratar la hipertensión, la angina, la fibrilación auricular, el infarto de miocardio, la migraña, el temblor esencial, la estenosis subaórtica hipertrófica y la feocromocitoma. (Drugbank, 2022)

El **Propranolol** es un antagonista del receptor adrenérgico β no selectivo. El bloqueo de estos receptores conduce a vasoconstricción, inhibición de factores angiogénicos como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF), inducción de apoptosis de células

endoteliales, así como regulación negativa del sistema renina-angiotensina-aldosterona. (Drugs.com, 2021)

13.3.1 Farmacocinética del Propranolol

El **Propranolol** se administra por vía oral o intravenosa. Después de la administración de un comprimido de la formulación de liberación no modificada de **Propranolol**, la dosis se absorbe casi por completo alcanzándose las concentraciones máximas en 1 a 3 horas. La presencia de alimentos puede retrasar la absorción del **Propranolol**, pero no la cantidad total absorbida. Después de una formulación de liberación sostenida, la biodisponibilidad disminuye, y la absorción se retrasa, alcanzándose el pico de concentraciones plasmáticas a las 6 horas. Después de una dosis intravenosa, los efectos farmacológicos se manifiestan de inmediato y se mantienen durante 2 a 4 horas. (Routledge, 1979)

El **Propranolol** es un fármaco muy lipófilo y, en consecuencia, se distribuye ampliamente por todo el cuerpo. Atraviesa fácilmente la placenta y la barrera hematoencefálica y se excreta en la leche materna. El fármaco se une notablemente a las proteínas del plasma. No es eliminado significativamente por hemodiálisis.

El **Propranolol** experimenta un extenso metabolismo hepático de primer paso, siendo dependiente del flujo de sangre en el hígado. Antes de alcanzar la circulación sistémica, el fármaco satura puntos de anclaje inespecíficos del hígado. El principal metabolito del **Propranolol**, el 4-hidroxi**Propranolol** es farmacológicamente equipotente al fármaco inicial, pero su eliminación es mucho más rápida, especialmente al comienzo de un tratamiento oral. Por vía intravenosa o después de un tratamiento crónico, este metabolito es producido en menor cantidad. En conjunto se conocen al menos 8 metabolitos del **Propranolol**, existiendo importantes diferencias entre grupos étnicos en lo que se refiere al comportamiento metabólico de este fármaco, lo que puede explicar la diferencia observada en la eficacia en algunas ocasiones. (Walle, 1985)

El **Propranolol** se elimina principalmente por vía renal, sobre todo en forma de metabolitos. Sólo del 1 al 4% de la dosis del fármaco sin alterar se recupera en las

heces. La vida media de eliminación del **Propranolol** oscila entre 2 y 6 horas, aumentando durante las administraciones crónicas, debido probablemente a un efecto de saturación hepática y/o a una reducción del aclaramiento renal. En los pacientes con extensa disfunción renal, la reducción de la excreción urinaria queda compensada por un aumento de la eliminación fecal. (Aprobación de la FDA de la tableta)

En el **Propranolol**, la unión es selectiva de enantiómeros. El enantiómero S(-) se une preferentemente a la α glicoproteína y el enantiómero R(+) se une preferentemente a la albúmina. El aclaramiento del S(-) **Propranolol** farmacológicamente activo es menor que el R(+) **Propranolol** después de dosis intravenosas y orales. Con el **Propranolol** la extracción hepática (el índice de depuración hepática dividido por el flujo sanguíneo hepático) excede en gran medida la fracción libre y por lo tanto ambas la fracción libre y la unida pueden ser metabolizadas y son extraídas del plasma al hígado, debido, a que la unión a la proteína plasmática sirve como vehículo de transporte para mejorar el acceso del fármaco al sitio de eliminación. Con la eliminación no restrictiva, el aclaramiento total no se ve afectado por la unión. Debido a que presenta una alta unión a proteínas, en caso de sobredosis no es dializable. El **Propranolol** puede causar bradicardia, insuficiencia cardíaca, hipotensión o broncoespasmo. (HEMANGIOL, EMA/CHMP/8171/2014)

Tabla 14. Propiedades farmacocinéticas del **Propranolol**

Propiedad	Información
Absorción	El Propranolol se absorbe rápida y completamente y los niveles plasmáticos máximos se alcanzan alrededor de 1 a 3 horas después de la ingestión.
Distribución	El volumen de distribución de Propranolol es de aproximadamente 4 L / Kg
Unión a proteínas	Se une un 90%

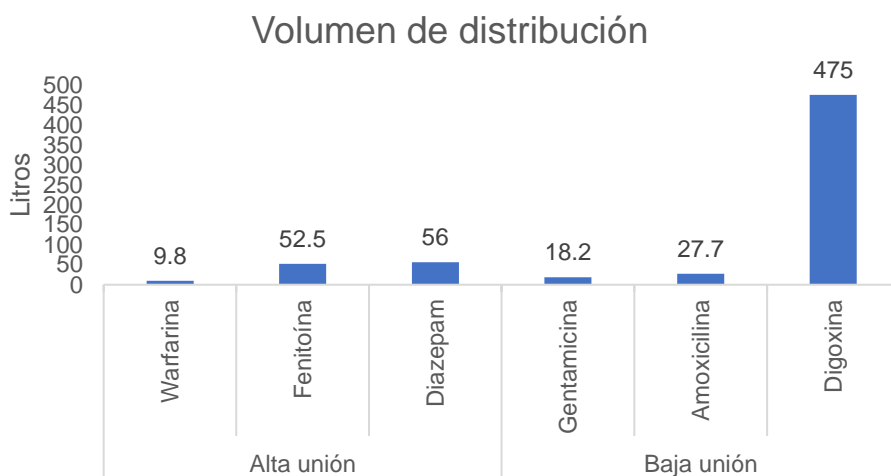
Propiedad	Información
Metabolismo	El Propranolol sufre oxidación de la cadena lateral a ácido α -naftoxiláctico, oxidación del anillo a 4'-hidroxi Propranolol o glucuronidación a glucurónido de Propranolol . También puede ser N-desisopropilado para convertirse en N-desisopropil propranolol . El 17% de una dosis sufre glucuronidación y el 42% sufre oxidación de anillo.
Ruta de eliminación	El 91% de una dosis oral de Propranolol se recupera como 12 metabolitos en la orina.
Vida media	La vida media de eliminación del Propranolol es de aproximadamente 8 horas.
Aclaramiento	El aclaramiento de Propranolol es de 2.7 L / h / Kg.
Biodisponibilidad	26%
Interacciones relacionadas a unión a proteínas	No se reportan interacciones graves a moderadas.

Fuente: DrugBank online, Propranolol. Noviembre 2022. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00571>

14. Gráficos comparativos de fármacos con alto y bajo unión grado de unión

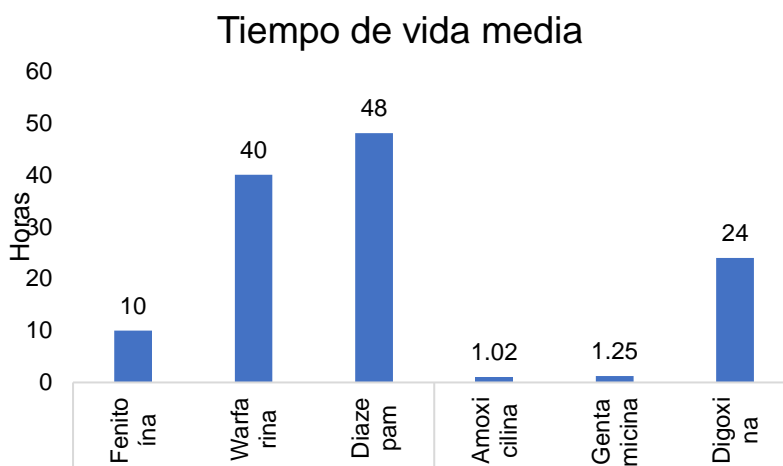
Para comparar el comportamiento farmacocinético de los fármacos se graficaron los parámetros farmacocinéticos, que pueden ser afectados por el grado de unión: volumen de distribución, aclaramiento y tiempo de vida media.

Gráfico 3: Volumen de distribución



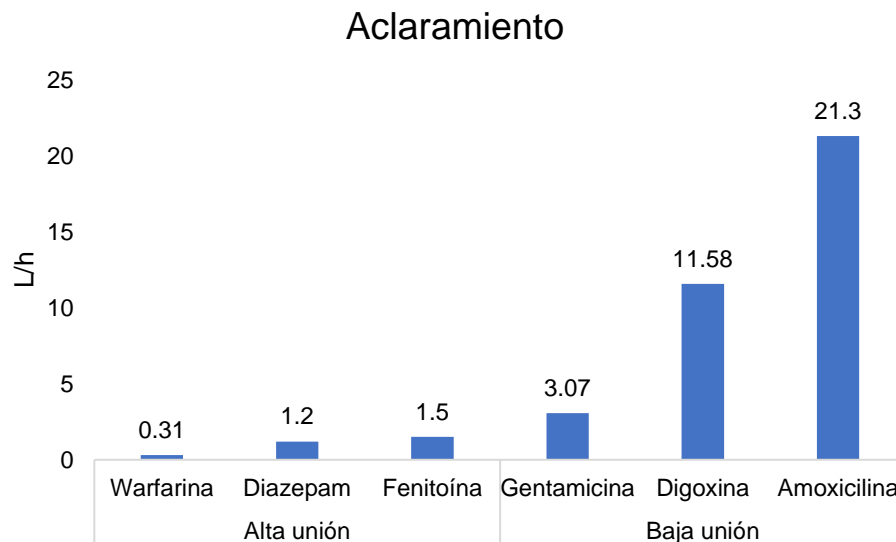
Nota: Los datos de volumen de distribución se transformaron litros, se observa que la **Digoxina** tiene el valor más grande, seguido del **Diazepam** y la **Fenitoína**. El **Diazepam** y la **Fenitoína** son fármacos con alto grado de unión a proteínas.

Gráfico 4: Vida media



Nota: Vida media en horas. Se observa que los fármacos con alta unión a proteínas presentan un mayor tiempo de vida media, la **Digoxina** presenta un valor alto en comparación con los otros fármacos de baja unión.

Gráfico 5: Aclaramiento



Nota: Datos de aclaramiento en L/h. Se observa que los fármacos con baja unión a proteínas plasmáticas presentan valores mayores, sin embargo, la Fenitoína presenta un valor más alto que los fármacos con una alta unión.

15. Discusión de resultados

Un fármaco pasa diferentes procesos desde que ingresa al organismo, una vez que ingresa a la circulación plasmática, el fármaco pasa hacia 3 sitios: el sitio de acción, los sitios de almacenamiento y lugares enzimáticos, donde ocurre biotransformación hacia metabolitos activos e inactivos. En la sangre existen proteínas, que se unen de manera específica a algunos fármacos, la fracción unida a proteínas no puede ser transportada; por lo que solo la fracción libre puede distribuirse y eliminarse. Por lo que el grado de unión a proteínas es susceptible de modificar la distribución y por lo tanto la actividad farmacodinamia y el proceso de eliminación.

Las proteínas plasmáticas más importantes, que se unen a fármacos, son la albúmina y la α glicoproteína ácida; las cuales tiene características diferentes, la albúmina es la proteína más abundante y sus niveles con relativamente constantes (exceptuando algunas patologías), por otro lado, los niveles de la α glicoproteína ácida son bajos, varían entre individuos y en algunas condiciones pueden aumentar de 3 a 5 veces.

El grado de unión a proteínas de un fármaco se cuantifica en plasma y expresarse como porcentaje. Un alto grado de unión se considera $\geq 90\%$. Los fármacos que se seleccionaron son: la **Fenitoína**, la **Warfarina** y el **Diazepam**. Siguiendo este criterio, los fármacos con un bajo grado de unión son los que presentan un grado menor al 90% los fármacos seleccionados son: la **Gentamicina**, **Digoxina** y **Amoxicilina**. La comparación del comportamiento farmacocinético de los fármacos con alto grado y bajo grado de unión, se realizó a partir de los parámetros farmacocinéticos, donde bibliografía indica que la unión a proteína tiene un efecto: Volumen de distribución, tiempo de vida media y aclaramiento.

En la gráfica 3 donde se representan los volúmenes de distribución aparentes para los diferentes fármacos, el cual es un indicativo de en qué compartimento líquido del cuerpo se encuentra. El mayor valor de volumen de distribución corresponde a la **Digoxina**, debido a su alta afinidad por los músculos esqueléticos y cardíacos, los intestinos y los riñones. En los casos del **Diazepam**, **Fenitoína** y **Amoxicilina** están distribuidos por toda el agua corporal. La **Gentamicina** se encuentra distribuida en el líquido extracelular y la **Warfarina** en el plasma con una alta unión a proteínas. Una consideración importante es que el volumen de distribución es diferente en neonatos, embarazadas y personas de edad avanzada por lo que se debe tomar en la práctica clínica.

En la gráfica 4 donde se representan los tiempos de vida media, haciendo una distinción entre los fármacos que presentan una baja y una alta unión a proteínas plasmáticas. Se observa que los fármacos con una alta unión presentan un mayor tiempo de vida media que los fármacos con una baja unión, excepto la **Digoxina** que presenta un valor de 24h. Esto se debe a que la mayor parte del fármaco se distribuye extravascularmente. En los demás casos, el comportamiento se debe a que los fármacos con un grado alto de unión a proteínas plasmáticas, solo la fracción libre puede ser metabolizada y posteriormente eliminada, ocasionando un mayor tiempo de vida media de eliminación.

En la gráfica 5 se representa el aclaramiento de los fármacos seleccionados. Se observa que los fármacos con alto grado de unión a las proteínas plasmáticas tienen

valores menores a los fármacos con una baja unión. Este comportamiento se debe a que los fármacos con un alto grado de unión, los procesos de metabolismo y eliminación están condicionados, ya que solo la fracción libre es susceptible de ser metabolizada y eliminada.

El grado de unión a proteínas modula el efecto farmacológico mediante prolongar la duración y disminuir la intensidad del efecto inicial. El efecto de desplazamiento ocurre cuando se administra un fármaco y se aplica otro fármaco con mayor afinidad, este es desplazado por el otro fármaco, ocasionando que se alcancen concentraciones plasmáticas mayores del fármaco con la posibilidad de efectos tóxicos. Las condiciones donde es importante tomar en cuenta la unión a proteínas plasmáticas son las siguientes para el fármaco desplazado son: grado de unión $\geq 90\%$ y estrecho margen terapéutico. (Brüggmann,2019)

Los fármacos presentan un grado alto de unión son la **Warfarina**, la **Fenitoína** y el **Diazepam**. Además, la **Warfarina** y la **Fenitoína** tiene un estrecho margen terapéutico.

Al administrar **Warfarina** se puede presentar la interacción farmacocinética, desplazamiento, causando un aumento su concentración plasmática, con la posibilidad de efectos tóxicos como hemorragia grave o mortal. Por lo cual es importante controlar las concentraciones.

La **Fenitoína**, sus niveles plasmáticos libres se ven afectados por enfermedades que causantes de hipoalbuminemia como la insuficiencia renal, fármacos como la **Warfarina**, los niveles altos de fenitoína libre causan toxicidad sobre los sistemas nervioso y cardiovascular.

El **Diazepam**, una benzodiazepina, con receptores en SNC, por lo que la modificación del grado de unión modifica el acceso al SNC, ocurre debido desplazamiento por fármacos como el Valproato o condiciones que causan un descenso de la concentración de albúmina como insuficiencia renal.

Por lo que cambios en los niveles de proteínas plasmáticas, así como el desplazamiento afectan el grado de unión a proteínas plasmáticas, con el riesgo de que se produzcan efectos tóxicos.

Si bien en la mayoría de los casos, las concentraciones del fármaco en dosis terapéuticas están muy por debajo de las de la proteína de unión. Al considerar el tipo de proteína plasmática de unión se debe tomar en cuenta que: Los niveles de α 1-glicoproteína ácida son relativamente bajos y la saturación de los sitios de unión puede ocurrir en el rango terapéutico, mientras que los niveles de albúmina son altas y la saturación rara vez ocurre con los fármacos que se unen a esta proteína.

La albúmina es la proteína plasmática más importante debido a que se encuentra en una concentración mayor a las demás proteínas plasmáticas y varios fármacos presentan una unión específica a esta proteína. Los fármacos seleccionados, por unirse mayoritariamente a la albúmina fueron el **Paracetamol**, la **Penicilina G**, la **Teofilina**.

Teofilina se encontró que la fracción libre aumenta en las siguientes condiciones: cirrosis hepática, acidosis, neonatos, disfunción renal y embarazo. La **Teofilina** tiene un estrecho margen terapéutico y un aumento en la **Teofilina** libre puede contribuir al desarrollo de efectos tóxicos: arritmias cardíacas, acidosis metabólica, hiperglucemia e hipopotasemia.

La **Penicilina G** presenta un grado variable de unión, especialmente en pacientes críticos que presentan una concentración variable de albúmina, causando concentraciones subterapéutica o tóxicas. (Necesario monitorizar)

El **Paracetamol** administrado a dosis terapéuticas se une a albúmina en menos del 20%, por lo que no se presenta toxicidad asociada a unión a proteínas.

Por lo que patologías y condiciones fisiológicas que causen un descenso de la concentración de la albúmina, pueden contribuir a modificaciones en el grado de unión ocasionando efectos tóxicos.

La α -1-glicoproteína ácida es una proteína importante ya que existen fármacos que se unen de manera específica. Tiene características distintivas como el aumento de

sus niveles en ciertas patologías, la variabilidad en los niveles entre individuos y la existencia de variantes (A Y F1/S). Los fármacos seleccionados por presentar una unión predominante a AGP, SON: la **Lidocaína**, la **Metadona** y el **Propranolol**.

La **Lidocaína**: en condiciones como trauma, insuficiencia renal e infarto de miocardio, aumenta el grado de unión a AGP, causando una disminución en el aclaramiento y la acumulación en niveles altos. También existe competencia por el metabolismo hepático. La toxicidad sistémica afecta cerebro y corazón causando cambios en los signos vitales.

La **Metadona**: existen condiciones que modifican su grado de unión, como pacientes oncológicos y el embarazo, así como la administración de fármacos. El uso de dosis muy altas de metadona, para pacientes con dolor intratable o alta tolerancia a los opioides puede ocasionar, efectos tóxicos como: sedación, depresión respiratoria y arritmias cardíacas.

El **Propranolol** presenta unión selectiva de enantiómeros. La extracción hepática (el índice de depuración hepática dividido por el flujo sanguíneo hepático) excede en gran medida la fracción libre, por lo tanto, ambas la fracción libre y la unida pueden ser metabolizadas y son extraídas del plasma al hígado, debido, a que la unión a la proteína plasmática sirve como vehículo de transporte para mejorar el acceso del fármaco al sitio de eliminación.

Por lo que existen condiciones y estados patológicos donde las concentraciones de AGP cambien y se ocasionen efectos tóxicos. El uso de dosis mayores a las terapéuticas puede ocasionar saturación y que se alcancen contracciones tóxicas.

16. Conclusiones

- Se realizó la revisión sobre el proceso LADME. La distribución es una parte importante del proceso farmacocinético ya que, al ser un paso intermedio, determina con que velocidad se llevarán a cabo los procesos finales, metabolismo y eliminación; dichos eventos de ven representados por los parámetros farmacocinéticos.
- En la sangre existen proteínas que presentan unión a fármacos, la albúmina es una proteína importante por ser la proteína predominante en la sangre y presentar uniones específicas con fármacos. La AGP también es importante, ya presenta uniones específicas con ciertos fármacos. Se explicó los modelos que describen la interacción proteína fármaco y sus características.
- Los fármacos **Warfarina**, la **Fenitoína** y el **Diazepam**, que presentan un grado alto de unión a proteínas plasmáticas, presentaron mayor tiempo de vida media y menor aclaramiento, debido a que la fracción unida no puede ser metabolizada y eliminada, en contraposición de los fármacos con una baja unión.
- Para que el grado de unión a proteínas sea relevante clínicamente se tiene que cumplir ciertas condiciones, como: grado de unión mayor al 90%, administración conjunta de fármacos que puedan desplazarlo y estrecho margen terapéutico. Además, debe ser considerado en algunas patologías como daño renal que presentan una cantidad disminuida de proteínas plasmáticas, por lo que pueden verse alteradas las concentraciones plasmáticas y ocasionar efectos tóxicos.
- La **Teofilina** y la **Penicilina G**, fármacos que se unen de manera mayoritaria a la albúmina, en condiciones patológicas, pueden ocurrir efectos tóxicos o no alcanzarse las concentraciones terapéuticas; por lo que es importante monitorizar. En el caso del **Paracetamol** no se reportaron efectos tóxicos relacionados a unión a proteínas.

- La **Metadona** y **Lidocaína** fármacos que se unen mayoritariamente a AGP, su administración en condiciones patológicas o a dosis altas pueden ocasionar efectos tóxicos. En el **Propranolol** la unión a proteínas contribuye al proceso de eliminación por lo que los efectos tóxicos no se relacionan con la unión a AGP.

17. Referencias bibliográficas

- Vuignier, K., Schappler, J., Veuthey, J. L., Carrupt, P. A., & Martel, S. (2010). Drug–protein binding: a critical review of analytical tools. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 398(1), 53-66.
- Roberts, J. A., Pea, F., & Lipman, J. (2013). The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clinical pharmacokinetics*, 52(1), 1-8.
- Farmacocinética. conceptos generales. Palomares C, & Vera G(Eds.), (2013). Fichero farmacológico. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1510§ionid=98017078>
- Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2021). Suplemento para Establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud. México: Secretaría de Salud. Sexta edición.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, Que instituye la estructura de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos y el procedimiento para su revisión, actualización, edición y difusión
- Fagiolino Sabbatani, P. L. (2017). Farmacocinética & biofarmacia. Parte I, principios fundamentales. In Farmacocinética & biofarmacia. Parte I, principios fundamentales (pp. 248-248).
- Shargel, L., Andrew, B. C., & Wu-Pong, S. (2016). Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics (Vol. 264). Stamford: Appleton & Lange.
- Le, J. (2022, October 20). Overview of pharmacokinetics - clinical pharmacology. MSD Manual Professional Edition. Retrieved November 12, 2022, from <https://www.msdmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacokinetics/overview-of-pharmacokinetics>
- Medición de los compartimientos líquidos corporales utilizando el método de dilución. Garza N(Ed.), (2015). Manual de laboratorio de fisiología, 6e. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1722§ionid=116882425>
- Slørdal, L., & Spigset, O. (2005). Grunnleggende farmakokinetikk–distribusjon. *Tidsskrift for Den norske legeforening*.
- Borowy CS, Ashurst JV. Physiology, Zero and First Order Kinetics. [Updated 2021 Sep 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499866/>
- Garza AZ, Park SB, Kocz R. Drug Elimination. [Updated 2021 Oct 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547662/>
- Yu, R. H., & Cao, Y. X. (2017). A method to determine pharmacokinetic parameters based on andante constant-rate intravenous infusion. *Scientific reports*, 7(1), 13279. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13437-6>
- Hematology glossary. Hematology Glossary - Hematology.org. (n.d.). Retrieved October 1, 2021, from <https://www.hematology.org/education/patients/blood-basics>.
- Mathew J, Sankar P, Varacallo M. Fisiología, plasma sanguíneo. [Actualizado el 28 de abril de 2021]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 enero-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531504/>
- Murray, R. K., & Gross, P. L. (1982). Harper's Illustrated Biochemistry, (2012).
- Olson, Richard E., and David D. Christ. "Plasma protein binding of drugs." *Annual reports in medicinal chemistry* 31 (1996): 327-336.
- Ma, J. K., & Hadzija, B. (2013). Basic physical pharmacy. Jones & Bartlett Publishers.
- Yang, Feng, Yao Zhang, and Hong Liang. "Interactive association of drugs binding to human serum albumin." *International journal of molecular sciences* 15.3 (2014): 3580-3595.

- Gillette, James R. "Overview of drug-protein binding." *Annals of the New York Academy of Sciences* 226.1 (1973): 6-17.
- Moman RN, Gupta N, Varacallo M. Physiology, Albumin. [Updated 2022 Jan 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459198/>
- Fournier, T., Medjoubi-N, N., & Porquet, D. (2000). Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1482(1-2), 157-171.
- Taguchi, K., Nishi, K., Chuang, V. T. G. , Toru Maruyama, T., & Otagiri, M. (2013). Molecular Aspects of Human Alpha-1 Acid Glycoprotein — Structure and Function. In (Ed.), *Acute Phase Proteins*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/56101>
- Bteich, M. (2019). An overview of albumin and alpha-1-acid glycoprotein main characteristics: highlighting the roles of amino acids in binding kinetics and molecular interactions. *Heliyon*, 5(11), e02879.
- Huang, Z., & Ung, T. (2013). Effect of alpha-1-acid glycoprotein binding on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Current drug metabolism*, 14(2), 226-238.
- Seyfinejad, B., Ozkan, S. A., & Jouyban, A. (2021). Recent advances in the determination of unbound concentration and plasma protein binding of drugs: Analytical methods. *Talanta*, 225, 122052.
- P. Barton, R.P. Austin, R.E. Fessey, 5.14 - In Vitro Models for Plasma Binding and Tissue Storage, Editor(s): John B. Taylor, David J. Triggle, *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, Elsevier, 2007, Pages 321-340
- Toma, Camelia-Maria, Silvia Imre, Camil-Eugen Vari, Daniela-Lucia Muntean, and Amelia Tero-Vescan. 2021. "Ultrafiltration Method for Plasma Protein Binding Studies and Its Limitations" *Processes* 9, no. 2: 382. <https://doi.org/10.3390/pr9020382>
- Hiroyuki Kataoka, Chapter 1 - Sample preparation for liquid chromatography,
 - Editor(s): Salvatore Fanali, Paul R. Haddad, Colin F. Poole, Marja-Liisa Riekkola,
 - *Liquid Chromatography (Second Edition)*, Elsevier, 2017, Pages 1-37,
 - ISBN 9780128053928, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805392-8.00001-3>.
 - (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128053928000013>)
- Prosen H. (2014). Applications of liquid-phase microextraction in the sample preparation of environmental solid samples. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 19(5), 6776–6808. <https://doi.org/10.3390/molecules19056776>
- Vamsi Krishna Marothu, Madhavi Gorrepati, Ramanasri Vusa, Electromembrane Extraction—A Novel Extraction Technique for Pharmaceutical, Chemical, Clinical and Environmental Analysis, *Journal of Chromatographic Science*, Volume 51, Issue 7, August 2013, Pages 619–631
- Sarre, S., Van Belle, K., Smolders, I., Krieken, G., & Michotte, Y. (1992). The use of microdialysis for the determination of plasma protein binding of drugs. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 10(10-12), 735–739. [https://doi.org/10.1016/0731-7085\(91\)80073-i](https://doi.org/10.1016/0731-7085(91)80073-i)
- Li, Y. F., Zhang, X. Q., Hu, W. Y., Li, Z., Liu, P. X., & Zhang, Z. Q. (2013). Rapid screening of drug-protein binding using high-performance affinity chromatography with columns containing immobilized human serum albumin. *Journal of analytical methods in chemistry*, 2013, 439039. <https://doi.org/10.1155/2013/439039>
- Groemping, Y., & Hellmann, N. (2005). Spectroscopic methods for the determination of protein interactions. *Current protocols in protein science*, Chapter 20, . <https://doi.org/10.1002/0471140864.ps2008s39>
- Banis, G. E., Winkler, T., Barton, P., Chocron, S. E., Kim, E., Kelly, D. L., ... & Ghodssi, R. (2017). The binding effect of proteins on medications and its impact on electrochemical sensing: antipsychotic clozapine as a case study. *Pharmaceuticals*, 10(3), 69.

- Fisher, H. F., & Singh, N. (1995). Calorimetric methods for interpreting protein-ligand interactions. *Methods in enzymology*, 259, 194–221. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(95\)59045-5](https://doi.org/10.1016/0076-6879(95)59045-5)
- Le, J., 2022. Drug Distribution to Tissues - Clinical Pharmacology - MSD Manual Professional Edition. [online] MSD Manual Professional Edition. Available at: <<https://www.msmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacokinetics/drug-distribution-to-tissues>> [Accessed 3 February 2022].
- Sun L, Yang H, Li J, Wang T, Li W, Liu G, Tang Y. In Silico Prediction of Compounds Binding to Human Plasma Proteins by QSAR Models. *ChemMedChem*. 2018 Mar 20;13(6):572-581. doi: 10.1002/cmdc.201700582. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29057587.
- Keller, F., Maiga, M., Neumayer, H. H., Lode, H., & Distler, A. (1984). Pharmacokinetic effects of altered plasma protein binding of drugs in renal disease. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 9(3), 275-282.
- Vuignier, K., Schappler, J., Veuthey, J. L., Carrupt, P. A., & Martel, S. (2010). Drug–protein binding: a critical review of analytical tools. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 398(1), 53-66.
- Roberts, J. A., Pea, F., & Lipman, J. (2013). The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clinical pharmacokinetics*, 52(1), 1-8.
- Chaves BJ, Tadi P. Gentamicin. 2021 Sep 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32491482.
- Medellín-Garibay, S. E., Rueda-Naharro, A., Peña-Cabia, S., García, B., Romano-Moreno, S., & Barcia, E. (2015). Population pharmacokinetics of gentamicin and dosing optimization for infants. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 59(1), 482–489. <https://doi.org/10.1128/AAC.03464-14>
- Siber, G. R., Echeverria, P., Smith, A. L., Paisley, J. W., & Smith, D. H. (1975). Pharmacokinetics of gentamicin in children and adults. *Journal of Infectious Diseases*, 132(6), 637-651.
- Segal, J. L., Brunnemann, S. R., & Gray, D. R. (1988). Gentamicin bioavailability and single-dose pharmacokinetics in spinal cord injury. *Drug intelligence & clinical pharmacy*, 22(6), 461-465.
- Zaske DE, Cipolle RJ, Rotschafer JC, Solem LD, Mosier NR, Strate RG. Gentamicin pharmacokinetics in 1,640 patients: method for control of serum concentrations. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982 Mar;21(3):407-11
- Iisalo E: Clinical pharmacokinetics of digoxin. *Clin Pharmacokinet*. 1977 Jan-Feb;2(1):1-16. doi: 10.2165/00003088-197702010-00001.
- Ziff OJ, Kotecha D: Digoxin: The good and the bad. *Trends Cardiovasc Med*. 2016 Oct;26(7):585-95. doi: 10.1016/j.tcm.2016.03.011. Epub 2016 Mar 31.
- de Velde F, de Winter BC, Koch BC, van Gelder T, Mouton JW: Non-linear absorption pharmacokinetics of amoxicillin: consequences for dosing regimens and clinical breakpoints. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Oct;71(10):2909-17. doi: 10.1093/jac/dkw226. Epub 2016 Jun 20.
- Albu RE. Amoxicillin: a pharmacologic description. *Clin Excell Nurse Pract* 1998 Sep 2:5 260-2
- Gordon C, Regamey C, Kirby WM: Comparative clinical pharmacology of amoxicillin and ampicillin administered orally. *Antimicrob Agents Chemother*. 1972 Jun;1(6):504-7. doi: 10.1128/aac.1.6.504
- Richens A: Clinical pharmacokinetics of phenytoin. *Clin Pharmacokinet*. 1979 May-Jun;4(3):153-69. doi: 10.2165/00003088-197904030-00001.
- Czapinski P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, Jan2005, Vol. 5 Issue 1, p3-14, 12p
- Gupta, M., & Tripp, J. (2022). Phenytoin. In StatPearls. StatPearls Publishing.

- Fischer JH, Patel TV, Fischer PA: Fosphenytoin: clinical pharmacokinetics and comparative advantages in the acute treatment of seizures. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(1):33-58. doi: 10.2165/00003088-200342010-00002.
- Thorn CF, Whirl-Carrillo M, Leeder JS, Klein TE, Altman RB: PharmGKB summary: phenytoin pathway. *Pharmacogenet Genomics.* 2012 Jun;22(6):466-70. doi: 10.1097/FPC.0b013e32834aeedb
- Bergen DC: Pharmacokinetics of phenytoin: reminders and discoveries. *Epilepsy Curr.* 2009 Jul-Aug;9(4):102-4. doi: 10.1111/j.1535-7511.2009.01307.x.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL: American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2003 May 7;41(9):1633-52.
- Jaffer A, Bragg L. Practical tips for warfarin dosing and monitoring. *Cleve Clin J Med* 2003 Apr 70:4 361-71
- Ufer M: Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(12):1227-46.
- WHO Model Prescribing Information: Drugs Used in Anaesthesia, Premedication: Diazepam
- Gerriets V, Anderson J, Nappe TM. Acetaminophen. [Updated 2021 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482369/>
- Ennis ZN, Dideriksen D, Vaegter HB, Handberg G, Pottegard A: Acetaminophen for Chronic Pain: A Systematic Review on Efficacy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016 Mar;118(3):184-9. doi: 10.1111/bcpt.12527. Epub 2015 Dec 28.
- Forrest JA, Clements JA, Prescott LF: Clinical pharmacokinetics of Paracetamol. *Clin Pharmacokinet.* 1982 Mar-Apr;7(2):93-107.
- Miller RP, Roberts RJ, Fischer LJ. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19:284—94.
- Cole, M., Kenig, M. D., & Hewitt, V. A. (1973). Metabolism of penicillins to penicilloic acids and 6-aminopenicillanic acid in man and its significance in assessing penicillin absorption. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 3(4), 463-468.
- Beecham GB, Nessel TA, Goyal A. Lidocaine. [Updated 2021 Dec 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from:
- Griffin, J. P. *The Textbook of Pharmaceutical Medicine* (6th ed.). New Jersey: BMJ Books.
- Xylocaine (lidocaine HCl Injection, USP) FDA Label
- Wang, S. C., Ho, I. K., Tsou, H. H., Tian, J. N., Hsiao, C. F., Chen, C. H., Tan, H. K., Lin, L., Wu, C. S., Su, L. W., Huang, C. L., Yang, Y. H., Liu, M. L., Lin, K. M., Chen, C. Y., Liu, S. C., Wu, H. Y., Chan, H. W., Tsai, M. H., Lin, P. S., ... Liu, Y. L. (2011). CYP2B6 polymorphisms influence the plasma concentration and clearance of the methadone S-enantiomer. *Journal of clinical psychopharmacology*, 31(4), 463–469. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318222b5dd>
- Bart G, Lenz S, Straka RJ, Brundage RC: Ethnic and genetic factors in methadone pharmacokinetics: a population pharmacokinetic study. *Drug Alcohol Depend.* 2014 Dec 1;145:185-93. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.10.014. Epub 2014 Oct 24.
- Routledge PA, Shand DG: Clinical pharmacokinetics of Propranolol. *Clin Pharmacokinet.* 1979 Mar-Apr;4(2):73-90. doi: 10.2165/00003088-197904020-00001.
- Walle T, Walle UK, Olanoff LS: Quantitative account of Propranolol metabolism in urine of normal man. *Drug Metab Dispos.* 1985 Mar-Apr;13(2):204-9.
- DrugBank online, Gentamicin. Noviembre 2022. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00798>
- DrugBank online, Digoxin, Noviembre 2022. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00390>
- DrugBank online, Amoxicillin. Noviembre 2022. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01060>
- DrugBank online, Phenitoin, Noviembre 2022. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00252>

- DrugBank online, Warfarine. Noviembre 2022 <https://go.drugbank.com/drugs/DB00682>
- DrugBank online, Diazepam. Noviembre 2022. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00829>
- DrugBank online, acetaminophen. Noviembre 2022. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00316>
- DrugBank online, Benzylpenicillin. Noviembre 2022. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01053>
- DrugBank online, Theophylline. Noviembre 2022. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00277>
- DrugBank online, Lidocaine. Noviembre 2022. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00281>
- DrugBank online, Methadone. Noviembre 2022 <https://go.drugbank.com/drugs/DB00333>
- DrugBank online, Propranolol. Noviembre 2022. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00571>
- Barbosa Neto, J. O., Garcia, M. A., & Garcia, J. B. S. (2015). Revisiting methadone: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical indication. *Revista Dor*, 16, 60-66.
- Chávez A(Ed.), (2014). *Farmacología general. Una guía de estudio*. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1489§ionid=96949059>
- Brüggmann, J. (2019, May 9). Clinical importance of pharmacokinetic parameters. *Hospital Pharmacy Europe*. Retrieved December 2, 2022, from <https://hospitalpharmacyeurope.com/news/editors-pick/clinical-importance-of-pharmacokinetic-parameters/>
- Alexander, S., Flores, J., Ofulozor, H., & Babayeva, M. (2018). Significant Inhibition of Protein Binding of Phenytoin. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 25 (11), 1-7. <https://doi.org/10.9734/JAMMR/2018/40729>
- Crader MF, Johns T, Arnold JK. Warfarin Drug Interactions. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441964/>
- Laegreid L, Kyllerman M, Hedner T, Hagberg B, Viggedahl G "Amplificación de la benzodiazepina de los efectos teratogénicos del valproato en niños de madres con ausencia de epilepsia". *Neuropediatría* 24 (1993): 88-92
- Timothy J. Bill, MD, Mark A. Clayman, MD, Raymond F. Morgan, MD, Thomas J. Gampper, MD, Lidocaine Metabolism Pathophysiology, Drug Interactions, and Surgical Implications, *Aesthetic Surgery Journal*, Volume 24, Issue 4, July 2004, Pages 307–311, <https://doi.org/10.1016/j.asj.2004.05.001>
- Mullokandov, E., Ahn, J., Szalkiewicz, A., & Babayeva, M. (2014). Protein binding drug-drug interaction between warfarin and tizoxanide in human plasma. *Austin Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 2(7) [Article id1038].
- Alexander, S., Flores, J., Ofulozor, H., & Babayeva, M. (2018). Significant Inhibition of Protein Binding of Phenytoin. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 25 (11), 1-7. <https://doi.org/10.9734/JAMMR/2018/40729>
- Fleetham, J. A., Bird, C. E., Nakatsu, K., Wigle, R. D., & Munt, P. W. (1981). Dose-dependency of theophylline clearance and protein binding. *Thorax*, 36(5), 382-386.
- Journey JD, Bentley TP. Theophylline Toxicity. [Updated 2022 Jun 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532962/>
- Wong, G., Briscoe, S., Adnan, S., McWhinney, B., Ungerer, J., Lipman, J., & Roberts, J. A. (2013). Protein binding of β -lactam antibiotics in critically ill patients: can we successfully predict unbound concentrations?. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(12), 6165–6170. <https://doi.org/10.1128/AAC.00951-13>
- Lu, W.J., Zhou, W., Kreutz, Y. et al. Methadone adverse reaction presenting with large increase in plasma methadone binding: a case series. *J Med Case Reports* 5, 513 (2011). <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-513>

- Bauer L.A. (2008). Chapter 7. lidocaine. Bauer L.A.(Ed.), Applied Clinical Pharmacokinetics, 2e. McGraw Hill. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=510§ionid=40843081>
- HEMANGIOL 20 February 2014EMA/CHMP/8171/2014Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- Aguilera, L., & Calvo, R. Unión a las proteínas plasmáticas y acceso de las benzodiazepinas al sistema nervioso central.
- Kang M, Galuska MA, Ghassemzadeh S. Toxicidad de las benzodiazepinas. [Actualizado el 27 de junio de 2022]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Publicación de StatPearls; 2022 ene-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482238/>
- Iorga A, Horowitz BZ. Phenytoin Toxicity. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482444/>
- Viaje JD, Bentley TP. Toxicidad de la teofilina. [Actualizado el 27 de junio de 2022]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Publicación de StatPearls; 2022 ene-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532962/>
- Torp KD, Metheny E, Simon LV. Toxicidad de la lidocaína. [Actualizado el 21 de noviembre de 2022]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Publicación de StatPearls; 2022 ene-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482479/>
- Abramson FP. Methadone plasma protein binding: Alterations in cancer and displacement from alpha 1-acid glycoprotein. Clin Pharmacol Ther 1982;32(5):652–8.
- Weschules, D. J., Bain, K. T., & Richeimer, S. (2008). Actual and potential drug interactions associated with methadone. Pain Medicine, 9(3), 315-344.