



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“FARMACOLOGÍA GENERAL. MATERIAL DE APOYO
AL AUTOESTUDIO”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

MERLE ZENDEJAS TORRES

ASESORA: M. en F. C. MARÍA EUGENIA R. POSADA GALARZA

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U.N.A.M.
UNIDAD DE ESTUDIOS
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Farmacología general. Material de apoyo al autoestudio

Que presenta la pasante: Merle Zendejas Torres

Con número de cuenta: 404088963 para obtener el Título de: Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 04 de octubre de 2013.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
VOCAL	M. en C. Lidia Rangel Trujano	
SECRETARIO	QFB. Amparo Ramos Aguilar	
1er. SUPLENTE	MFC. Cecilia Hernández Barba	
2do. SUPLENTE	MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

Agradezco el enorme apoyo que me ha brindado siempre mi familia, siempre he contado con ustedes y sé que siempre contare con ustedes:

- Con todo mi cariño y mi amor para mis papitos (Cristina e Ing. J. Rodolfo) que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr esto; ustedes me inculcaron los valores y principios con los que cuento, los cuales me han permitido ser una persona de bien. Por guiarme, motivarme, apoyarme en todo y por muchas cosas más, a ustedes por siempre mi corazón y agradecimiento.
- Ing. Ángel J. Zendejas Torres, gracias por ser para mí un gran ejemplo de perseverancia, por el apoyo y esfuerzo indudable que haces por brindarme lo que llego a necesitar en especial en la escuela y en Tae Kwon Do.
- A ti Ing. J. Rodrigo Zendejas Torres por tu inteligencia e ingenio que te caracterizan, por esa inquietud de investigar todo, ya que gracias a ti nació en mi la curiosidad e inquietud por investigar, gracias por todo el apoyo que me brindas.
- A ti Sandy (mi hermanita) que estas a un paso de ser Lic. En Farmacia, gracias por las experiencias y cada uno de los momentos que hemos pasado juntas dentro y fuera de la escuela, por levantarte temprano para acompañarme cuando tengo que ir a hacer algún trámite, pero sobre todo por tu apoyo incondicional.

Muchas gracias a cada uno de ustedes por todo lo que han hecho por mí, ¡los amo!

A cada uno de mis amigos por su cariño y comprensión que siempre me han brindado. A ti Liz Rivas mi incondicional amiga, gracias.

M. en F.C. María Eugenia R. Posada Galarza, gracias por todo el apoyo, paciencia, motivación y los consejos dados, estoy muy agradecida.

A cada uno de mis sinodales por tomarse el tiempo de revisar mi Tesis, por consejos y sugerencias dadas, pero sobre todo por aprobar mi trabajo.

A cada uno de mis profesores por sus valiosas enseñanzas.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVO.....	6
GENERALIDADES.....	7
METODOLOGÍA.....	8
Capítulo 1 Conocimientos generales de la Farmacología	10
1.1 Historia de la farmacología.....	10
1.2 Clasificación de la Farmacología.....	15
1.3 Otras ciencias.....	18
1.4 Lenguaje farmacológico (definición de conceptos fundamentales para la Farmacología:	19
Autoevaluación.....	23
Capítulo 2 Propiedades de los fármacos y su relación con la actividad farmacológica	34
2.1 Origen de los fármacos	34
2.2 Clasificación de los fármacos	36
2.3 Factores que influyen sobre la acción de los fármacos	40
Autoevaluación.....	54
Capítulo 3 Vías de administración.....	57
3.1 Definición.....	57
3.2 Clasificación de las vías de administración. Ventajas y desventajas.	57
Autoevaluación.....	65
Capítulo 4 Farmacocinética.....	68
4.1 Definición.....	68
4.2 Absorción de los fármacos	68

4.2.1 Vías de entrada de los fármacos y su acceso a la circulación sistémica.....	69
4.2.2 La membrana celular.....	70
4.2.3 Mecanismo de transporte a través de las membranas celulares.....	71
4.2.4 Factores que influyen en la absorción de los fármacos.....	72
4.2.5 Biodisponibilidad.....	73
4.3 Distribución.....	74
4.3.1 Fluidos acuosos corporales.....	75
4.3.2 Volumen de distribución (VD).....	77
4.3.3 Influencia de la fijación de los fármacos a las proteínas sobre el volumen de distribución.	78
4.3.4 Sitios de fijación de los fármacos diferentes a las proteínas.	79
4.3.5 Paso de los fármacos a través de las diferentes membranas biológicas especiales, tales como barrera hematoencefálica y placentaria.	81
4.3.6 Factores que modifican la distribución	84
4.4 Biotransformación.....	89
4.4.1 Los diferentes tipos de biotransformación que puede sufrir un fármaco. Diferentes reacciones de biotransformación.	93
4.4.2 Sustancias inductoras e inhibidores de la biotransformación de los fármacos.	121
4.4.3 Factores que pueden afectar la biotransformación de un fármaco.....	123
4.5 Excreción o Eliminación de los fármacos.	125
4.5.1 Vías de eliminación	126
4.5.2 Mecanismos de excreción que siguen los fármacos por las diferentes vías de excreción.	128
4.5.3 Factores fisiológicos, patológicos que afectan la excreción de los fármacos.	129
Autoevaluación.....	132

Capítulo 5 Farmacocinética cuantitativa.....	139
5.1 Descripción de los modelos farmacocinéticos de uno y dos compartimientos.....	139
5.2 Calculo de las constantes de absorción y eliminación, interpretación matemática y farmacológica	143
5.3 Tiempo de vida media	145
5.4 Descripción de las características de las curvas de administración intravascular y extravascular.....	145
5.4.1 Características de curva de administración intravascular.....	145
5.4.2 Características de curva de administración extravascular.....	148
5.5 Intervalos de dosis.....	150
Autoevaluación.....	153
Capítulo 6 Farmacodinamia	158
6.1 Definiciones.....	158
6.2 Tipos de acción farmacológica	159
6.3 Interacción fármaco - receptor.....	159
6.3.1 Mecanismo de la interacción fármaco receptor	160
6. 4 Diferentes tipos de unión entre los fármacos y los receptores en el organismo.	161
6.5 Teorías que interpretan los mecanismos de acción de los fármacos	162
6.6 Factores que modifican la farmacodinamia de los fármacos.....	166
6.7 Relaciones dosis-respuesta	174
6.8 Tipos de curvas dosis respuesta	175
6.8.1 Curvas dosis-respuestas graduales	175
6.8.2 Curvas dosis-respuestas cuánticas.....	178
Autoevaluación.....	179

Capítulo 7 Reacciones adversas.....	182
7.1 Definición.....	182
7.2 Factores que condicionan la aparición de una reacción adversa a medicamentos	182
7.3 Tipos de reacción adversa a medicamentos	183
7.4 Fármacos frecuentemente asociados a RAM.....	190
7.5 Manifestaciones clínicas frecuentemente derivadas de RAM	191
7.6 Factores de riesgo relacionados.	191
7.7 Factores que modifican el riesgo de RAM.....	192
7.8 Manejo general de las RAM	193
7.9 Importancia de su estudio.	195
7.10 Farmacoepidemiología.....	195
Autoevaluación.....	197
Capítulo 8 Interacción farmacológica	200
8.1 Definición.....	200
8.2 Factores predisponentes	200
8.3 Clasificación de las interacciones farmacológicas.....	202
8.3.1 <i>Interacciones farmacéuticas</i>	202
8.3.2 <i>Interacciones farmacodinámicas</i>	202
8.3.3 <i>Interacciones farmacocinéticas</i>	205
Autoevaluación.....	241
ANÁLISIS DE RESULTADOS	243
CONCLUSIÓN	245
RECOMENDACIONES	245
GLOSARIO.....	246

REFERENCIAS..... 256

INTRODUCCIÓN

La farmacología es una ciencia muy amplia cuyo estudio implica a diversos profesionales de las ciencias de la salud. El conocimiento de esta es sumamente importante y relevante para la terapéutica.

En términos generales, la farmacología es la ciencia de la acción de los fármacos sobre los sistemas biológicos. Integralmente, la farmacología abarca el conocimiento de las fuentes, propiedades químicas, efectos biológicos y usos terapéuticos de los fármacos. Es una ciencia básica no solamente para la Medicina sino también para Farmacia, Enfermería, Odontología, Medicina Veterinaria, entre otras. Los estudios farmacológicos van desde aquellos que examinan los efectos de los agentes químicos sobre los mecanismos subcelulares a aquellos que se relacionan con los riesgos potenciales de los pesticidas y los herbicidas, a aquellos que se orientan hacia el tratamiento y la prevención de enfermedades importantes con la terapia medicamentosa.

Para los estudiantes de esta disciplina es fundamental el material de apoyo complementario durante su formación, de tal manera que el presente trabajo pretende abarcar los principales temas estudiados en la asignatura de Farmacología General, principalmente para el Licenciado en Farmacia y Químico Farmacéutico Biólogo, más sin embargo también es de gran utilidad para sus estudiantes de otras áreas o carreras.

De tal manera que, además de encontrar información sobre cada tema, también se hallará una sección de autoevaluación, que le servirá al estudiante como un referente de su progreso en la asignatura.

OBJETIVO

Realizar un material de autoestudio para la asignatura de Farmacología General a través de la búsqueda, selección y manejo de la información bibliográfica y electrónica para realizar un documento de apoyo a la asignatura que brinde información y que sirva como refuerzo para el estudio de ésta.

GENERALIDADES

La farmacología (del griego *pharmakon*, fármaco, medicamento, y *logos*, tratado) es la parte de las ciencias biomédicas que estudia las propiedades de los fármacos y sus acciones sobre el organismo. La Farmacología es una ciencia muy amplia cuyo estudio implica a diversos profesionales de las Ciencias de la Salud. La asignatura de Farmacología General impartida en la FESC Campo1, tiene como objetivo para los estudiantes de Licenciatura en Farmacia y Químico Farmacéutico Biólogo que adquieran las actividades cognitivas y prácticas, para evaluar la actividad de los fármacos a través del estudio de su historia, lenguaje, farmacocinética, farmacodinamia y sus aplicaciones clínicas para que de esta manera se dé respuesta al ejercicio profesional y a las necesidades de salud pública relacionadas con la farmacología.

Importancia de la asignatura en la Licenciatura en Farmacia:

Esta asignatura servirá como base para el Licenciado en Farmacia, ya que entre las actividades de este, se encuentra el estudio de los medicamentos en el cuerpo humano, es decir, su mecanismo de acción, eliminación, etc. Además de que va ligada a otras asignaturas tales como Farmacología Especial, Bioquímica de Sistemas (asignaturas obligatorias) así como Farmacia Hospitalaria y Servicios Farmacéuticos (asignaturas optativas) y las cuales en general se enfocan al efecto de los diversos medicamentos en el cuerpo, ya mencionado anteriormente.

Esta asignatura es impartida en el cuarto semestre de la carrera de la Licenciatura en Farmacia y tiene una seriación indicativa subsecuente con Farmacología Especial impartida en el quinto semestre de dicha licenciatura.

Por lo mencionado anteriormente, se ha visto la gran necesidad de los estudiantes de esta carrera y sus homólogas (ya sea impartida en la UNAM o no) de contar con un material de apoyo para el correcto aprendizaje de la asignatura y tener por ende, un buen desenvolvimiento en las asignaturas que se cursan posteriormente. Hay material bibliográfico, no se puede negar, sin embargo, este se encuentra disperso en diferentes libros según el tema a estudiar y no siempre es muy fácil poseer todos esos libros o consultarlos todos. Cabe señalar que no todo es tan fácil como uno desearía, sin embargo, ¿Por qué no contribuir a que la enseñanza y aprendizaje de esta asignatura sea más fácil para los estudiantes?

Por otro lado, algunas veces también es un poco difícil comprobar que el tema estudiado se haya comprendido del todo, o tal vez, el estudiante puede creerlo, pero este se encuentra errado, es por ello que es importante la realización de ejercicios que aclaran las dudas relacionadas a los distintos temas, o bien que surjan las mismas después de su realización, lo cual no sería malo, sino solo sería un indicio de que el tema aún no ha sido comprendido del todo. De esta manera, como ya se mencionó anteriormente, una de las ideas principales de este trabajo es la incorporación de ejercicios relacionados con cada tema visto en la asignatura de Farmacología General y que los mismos estén reunidos en un mismo trabajo.

METODOLOGÍA

- Búsqueda del programa de la asignatura de Farmacología General.
- Desarrollo de cada tema contenido en el programa de la asignatura mediante una búsqueda de información relevante y concisa.

- Búsqueda y realización de ejercicios, problemas y actividades que complemente el aprendizaje de cada tópico.
- Resolución de los ejercicios y problemas para cada tema desarrollado.
- Compilación y ordenamiento de todos los temas, ejercicios y problemas desarrollados y realizados respectivamente.

Capítulo 1 Conocimientos generales de la Farmacología

1.1 Historia de la farmacología

La búsqueda de remedios para aliviar dolor o sentirse físicamente mejor está presente en el hombre desde sus orígenes, junto con el instinto de alimentarse y de sobrevivir. Puede decirse entonces que la farmacología es tan vieja como el ser humano, ya que éste, mediante la observación a los animales, y gracias a la casualidad muchas veces, sabía de plantas o sustancias de origen animal e incluso mineral que aliviaban su malestar. Y esos pequeños y primitivos conocimientos básicos pasaban de generación en generación. Así, se tienen pruebas de que hace 35 000 años el hombre ya cultivaba plantas como la manzanilla y la valeriana con fines curativos. La civilización china es la primera en constatar determinados tratamientos. En el 5 000 A.C. se conocían las propiedades beneficiosas del té y el ruibarbo, y en la actualidad se ha confirmado que la presencia de la soja en la alimentación china no es en vano: hace milenios que utilizan un extracto de soja fermentada que puede considerarse como precursor del antibiótico. Es bien conocido el hecho de que los egipcios lograron grandes avances en áreas como la fisiología, la patología y la cirugía, fundamentalmente por el arte de embalsamar a sus muertos. Obviamente, su saber también se extendía para favorecer el bienestar de los vivos. Muchas de sus sustancias de origen vegetal o animal en la actualidad siguen vigentes. Entre los documentos de historia farmacológica más importantes se encuentra el Papiro de Ebers, donde dejaron reflejados en jeroglíficos estos conocimientos. Pero fueron los griegos los que realmente aportaron grandes avances a una ciencia que aún no estaba disociada de la medicina. Hipócrates fue quien asentó la base ética de la medicina, y fue un gran conocedor tanto de la teoría médica como de su práctica, a través de sus estudios sobre las plantas medicinales. De todos modos, la cultura griega se caracterizó por no concederle importancia a la

práctica, y un exceso de atención a la teoría pura, la filosofía. Es por eso que no se realizaron mayores avances en esta dirección.

En el imperio romano destaca el médico **Pedacio Dioscórides** y fundamentalmente su obra *De Materia Medica*, donde estudia sustancias tanto de origen vegetal como animal y mineral. Es un tratado en el que se recogen 600 plantas medicinales, con descripción de sus virtudes y su forma de administrar con fines curativos. Lo malo fue que se le concedió tanta importancia que supuso un freno para posteriores investigaciones.



Pedacio Dioscórides

Las ideas

Claudio Galeano (129-200) fue el primero que intento reflexionar sobre las bases teóricas del tratamiento farmacológico. La teoría, que interpreta lo experimentado y observado, debía hacer posible, de manera equivalente a la experiencia, una adecuada utilización de los medicamentos.



Claudio Galeano

Tomada de:
<http://es.wikipedia.org/wiki/Galeno>

“Los empíricos dicen que todo se encuentra a través de la experiencia” Nosotros sin embargo, opinamos que se descubre en parte por la experiencia, y en parte por la teoría. Ni la experiencia sola, ni la teoría sola, son suficientes para descubrir todo”

Durante la Edad Media todo el saber recopilado hasta entonces se estancó en un oscurantismo generalizado, y sólo cónclaves concretos como las instituciones religiosas se encargaban de mantener y transcribir los conocimientos de épocas pasadas, a veces bajo rigurosa censura. Los árabes, en cambio, sí se



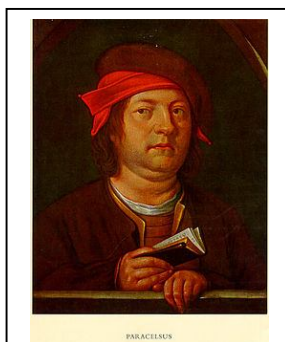
Ibn Al Baytar (1190-1248)

Tomada de:
http://es.wikipedia.org/wiki/Ibn_al-Baitar

preocuparon no sólo por hacer recopilación de todo lo conquistado por el estudio del hombre en el pasado, sino que además siguieron aportando y desarrollando conocimientos en las varias ciencias en las que por entonces se clasificaba el saber. Crearon las boticas e incluso una escuela de farmacia. Entre los médicos más famosos del mundo islámico están **Avicena** o el cordobés **Averroes**. Otro árabe hispano, **Ibn Al Baytar**, escribió un tratado en el que se describían aproximadamente 1500 sustancias bajo criterios médicos: empleo, usos, dosis e incluso reacciones adversas.

El Impulso

Ya en el siglo XVI otro gran hombre vino a enriquecer la ciencia de la farmacología, el filósofo suizo **Theophrastus von Hohenheim, llamado Paracelso** (1493-1541).



Paracelso

Tomada de:
<http://es.wikipedia.org/wiki/Paracelso>

Era un excelente químico, (es más conocido incluso como alquimista), y basándose en su experiencia e investigación descubrió las propiedades de numerosas sustancias, aplicándolas a la terapia de varias enfermedades. Él buscaba lo que denominó “la quinta esencia”, y que bien podría entenderse en términos farmacológicos como el “principio activo” de un medicamento. Comenzó a cuestionar el sistema de doctrinas heredado de la antigüedad y potenció el conocimiento del principio activo en un medicamento prescrito (de esta manera, se opuso a la combinación sin sentido de

sustancias, típica de la medicina medieval). Él mismo prescribía sustancias químicamente definidas con tanto éxito que, por envidia, fue acusado de “creador de venenos”. Para defenderse de esta acusación usaba una frase que se ha convertido en el axioma de la Farmacología: *“Si queréis definir correctamente un veneno, ¿Qué hay que no sea veneno? Todas las sustancias son venenos y nada está libre de venenos; solo la dosis diferencia a un veneno de una medicina”*.

Los comienzos

Johann Jakob Wepfer (1620-1695) fue el primero en utilizar en forma sistemática los experimentos en animales para comprobar la certeza de una afirmación sobre los efectos farmacológicos o toxicológicos.

“He reflexionado mucho, finalmente decidí, aclarar el asunto mediante experimentos”.

Durante los siglos XVIII y XIX el mundo sufrió numerosos y revolucionarios cambios sociales, políticos e ideológicos. El farmacéutico alemán **Sertürner**, en 1803, es el primero en aislar un principio activo, la morfina, de una planta medicinal, el opio. Este hallazgo fue el catalizador para posteriores descubrimientos de lo que ya sería la Farmacología Moderna. Después de él constan los investigadores **Pelletier y Caventou**, que aislaron lo que se denominan “alcaloides”; **Runge**, que aisló la cafeína del café; y **Meissner, Hesse** y otros, que aportan al grupo de los alcaloides una importante lista de principios activos. En 1830, **Leroux** aísla lo que él llamó la salicina, **Robiquet** la amigdalina y Nativelle la digitalina cristalizada: con esto comienza a formarse la lista de los llamados heterósidos o glicósidos. En 1838 Schleiden incorpora el microscopio a la investigación farmacológica. De este modo el conocimiento de las drogas adquirió una consistencia más exacta. Puede decirse que el siglo XIX es el siglo de oro de la Farmacognosia.



Johann Jakob Wepfer

Tomada de:
http://en.wikipedia.org/wiki/Johann_Jakob_Wepfer

La institucionalización

Rudolf Buchheim (1820-1879) le corresponde el mérito de ser considerado el iniciador de la Farmacología experimental como disciplina separada de la Fisiología. Fundó en el año de 1847 el primer Instituto Universitario de Farmacología en Dorpat (Tartu, Estonia), introduciendo de



R. Buchheim

Rudolf Buchheim

Tomada de:
http://en.wikipedia.org/wiki/Rudolf_Buchheim

esta manera la emancipación de la Farmacología como ciencia.

La aportación de Buchheim fue mucho más teórica y conceptual que práctica y represento el primer referente de la farmacología experimental. Buchheim creía que todos los procesos fisiológicos eran gobernados por interacciones químicas y que la Farmacología tenía sus raíces en la Fisiología y en la Patología. Un discípulo suyo Oswald Schmiedeberg (1838-1921) fue la figura cumbre de esta primera época. Tras suceder Buchheim en Dorpat, cuando este se trasladó a Giessen en 1866.

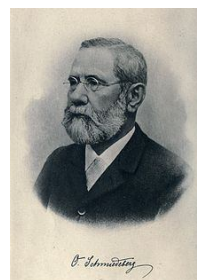
Además de la descripción de los efectos de las sustancias, aspiraba a la explicación de sus propiedades químicas.

“La farmacología es una ciencia teórica, es decir, explicativa, y su rol consiste en presentarnos los conocimientos sobre medicamentos que promuevan nuestra evaluación correcta de su utilidad a la cabecera del enfermo”.

A los avances mencionados anteriormente es importante añadir los resultados del investigador francés Claude Bernard, que introdujo el método experimental en el estudio de la acción y los efectos de los fármacos. Desde entonces, cada nueva aportación ha originado la potencialización de esta ciencia, abriendo nuevos caminos para la investigación.

Consolidación y reconocimiento general

Oswald Schmiedeberg (1838-1921) contribuyó conjuntamente con sus alumnos (12 de ellos ocupaban cargo en la cátedra de Farmacología) a elevar el prestigio de la Farmacología en Alemania. Fundó junto con el internista Bernard Naunyn (1839-1925) la primera revista de Farmacología que se ha publicado regularmente hasta la actualidad.



Oswald Schmiedeberg

Tomada de:
http://en.wikipedia.org/wiki/Oswald_Schmiedeberg

Estado actual

A partir de 1920 surgieron, además de los ya conocidos Institutos universitarios, departamentos de investigación farmacológica en la industria farmacéutica. A partir de 1960 se instalaron departamentos de Farmacología clínica en muchas universidades. En la actualidad se cuenta con laboratorios de Farmacología muy bien equipados en distintas universidades.

1.2 Ciencias relacionadas con la Farmacología

Aunque son variados los enfoques que se le pueden dar a las ciencias que tienen relación con la Farmacología y numerosas las posibles subdivisiones, se mencionan las siguientes ciencias:

Farmacognosia o materia médica. Estudia el origen y las características botánicas, fisicoquímicas, organolépticas y otras, que las identifiquen, de las drogas (generalmente de origen vegetal) y el producto de su sencilla manipulación.

Farmacología química. Estudia la estructura química de los fármacos, los procesos de obtención y síntesis, así como la relación estructura-actividad farmacológica.

Farmacotecnia o farmacia galénica. Se ocupa de la adecuada preparación de los medicamentos para su utilización terapéutica. Tiene gran importancia, puesto que las distintas formas medicamentosas condicionan la farmacocinética y, por lo tanto, la eficacia terapéutica.

Etnofarmacología. Se ocupa del estudio de las propiedades de las plantas utilizadas con fines medicinales por los pueblos indígenas de las distintas etnias. Tiene interés desde el punto de vista histórico, antropológico, cultural y de la investigación farmacológica con posible utilidad terapéutica.

Farmacocinética. Estudia los procesos de absorción, metabolismo o biotransformación y excreción en el organismo del medicamento liberado de la forma

medicamentosa (LADME: liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción); es decir, la farmacocinética estudia que hace el organismo sobre los fármacos después de su administración. Este movimiento de los fármacos está regulado por leyes expresadas por modelos matemáticos. El conocimiento preciso de la farmacocinética tiene extraordinaria importancia y permite predecir la acción terapéutica o tóxica de los fármacos.

Farmacodinamia. Estudia las acciones y los efectos de los fármacos sobre los distintos aparatos, organismos y sistemas, así también su mecanismo de acción bioquímico o molecular. La farmacodinamia también requiere métodos cuantitativos y análisis matemáticos para comparar los efectos de los fármacos. Así como la farmacocinética estudia qué hace el organismo sobre los fármacos, la farmacodinamia se ocupa de lo que hacen los fármacos sobre el organismo.

Farmacometría. Estudia la cuantificación de los efectos de los fármacos, desde el punto de vista experimental y clínico, en función de las dosis administradas.

Farmacogenética. Se ocupa de la influencia de la herencia sobre los efectos de los fármacos. Con los avances en el conocimiento de la biología, la genética molecular y el genoma humano, se vislumbra la posibilidad de diseñar “terapéuticas a la carta” que se ajusten a las características genéticas de cada individuo (*farmacogenómica*). Los genes determinan el desarrollo de muchas enfermedades y también pueden determinar su curación modulando el efecto de los fármacos, mediante su adaptación a las características génicas del paciente.

Cronofarmacología. Estudia los efectos de los fármacos en función de las características biológicas, temporales o ritmos biológicos. Los fármacos pueden actuar sobre esos ritmos biológicos modificándolos, por ejemplo, los anticonceptivos hormonales sobre el ciclo hormonal (Cronofarmacología activa), o adaptando la administración del fármaco a las características biológicas temporales del paciente, por ejemplo, el tratamiento del paludismo con esquizonticidas o gameticidas, según el ciclo del parásito en el organismo, o la administración de antiácidos al acostarse para neutralizar la mayor hipersecreción gástrica nocturna (Cronofarmacología

pasiva). Los ritmos biológicos pueden modificar la farmacocinética y la farmacodinamia y, por consiguiente, aumentar o reducir la eficacia terapéutica de los fármacos.

Farmacología clínica. Estudia las acciones y los efectos de los fármacos en el hombre sano y enfermo, también se ocupa de la investigación para el uso racional de los medicamentos.

Farmacoterapia (Farmacología aplicada). Como consecuencia de la farmacología clínica, se ocupa del estudio de la utilización de los fármacos en la modificación de funciones fisiológicas, diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades, sus indicaciones, contraindicaciones, interacciones farmacológicas, pautas posológicas, evaluación de la relación beneficio-riesgo y, en definitiva, el uso racional de los fármacos en terapéutica.

Toxicología. Como ciencia propia, se ocupa del estudio de la toxicidad de las sustancias o productos químicos en general. Es de gran importancia por la difusión y el empleo de compuestos químicos que generan contaminaciones: agrícolas, alimentarias, industriales, atmosféricas, etc. Desde el punto de vista de Farmacología terapéutica, la toxicología medicamentosa se ocupa del estudio de las reacciones adversas (RAM) y de las enfermedades ocasionadas por los medicamentos.

Farmacoepidemiología. Se ocupa del estudio del impacto de los fármacos en cuanto a sus efectos beneficiosos y adversos en grandes poblaciones humanas, utilizando el método epidemiológico. La Farmacoepidemiología abarca tanto la actividad de la farmacovigilancia (seguridad de los medicamentos una vez comercializados, fase IV de la Farmacología clínica) como todo el entorno de la utilización de los medicamentos: mercadotecnia, distribución, prescripción, dispensación y uso, con sus consecuencias sanitarias, sociales y económicas. Los objetivos fundamentales de la Farmacoepidemiología son el estudio y el control de la seguridad y el coste de los medicamentos; de este se ocupa, como parte de la Farmacoepidemiología, la Farmacoeconomía.

Farmacoeconomía. Estudia el coste de los medicamentos, en cuanto a su desarrollo, fabricación, comercialización, impacto económico presupuestario estatal (gratuidad total o parcial para el paciente), etc., y también en relación con el coste que representa la enfermedad (baja laboral, hospitalización, duración del tratamiento, atención al paciente por el personal sanitario, coste de las reacciones adversas, etc.) un mayor gasto en medicamentos no siempre acarrea una mejora de la salud de la población.

Terapia génica. Es una nueva forma de medicina molecular, surgida como consecuencia del avance en el conocimiento de la Farmacogenética y de la genómica. Consiste en la introducción de un gen en determinadas células o tejidos con el fin de que su expresión corrija la enfermedad causada por la alteración de dicho gen. Paracelso, en su teoría del *yatroquimismo*, sostenía que “las enfermedades son alteraciones químicas y solo la química puede curarlas”. Parodiando a Paracelso, quizá pueda afirmarse que “las enfermedades son alteraciones génicas y solo la genética puede curarlas”.

1.3 Otras ciencias

Disciplinas auxiliares de la farmacología

Al igual que sucede con otras disciplinas biomédicas, la farmacología no tiene límites claramente definidos ni constantes. Como corresponde a los pragmatistas, sus partidarios están siempre dispuestos a inmiscuirse en el terreno y las técnicas de otras disciplinas. Si alguna vez han existido principios conceptuales y técnicos que podrían considerar realmente propios, actualmente han menguado casi hasta la extinción y la especialidad se define mejor por su objetivo (comprender lo que los fármacos hacen a los organismos vivos y, muy especialmente, cómo se puede aprovechar su efecto para tratar las enfermedades) que por su coherencia científica.

La farmacología es una ciencia fundamental descriptiva que utiliza la observación y la experimentación para analizar la acción de los productos químicos sobre la materia viva; recurre a las técnicas habituales de la Física, Química y Fisiología, careciendo de metodología propia. Tiene puntos de contacto con la Biofísica, Bioquímica, Fisiología, Psicología y Sociología; como ciencia biológica que es, sus avances dependen de los de las Matemáticas, Física y Química. Es ciencia a caballo entre las disciplinas básicas y clínicas, estableciendo una buena correlación entre ambas.

Muchos principios básicos de bioquímica y enzimología y otros de tipo físico y químico que rigen la transferencia activa y pasiva y la distribución de sustancias, medicamentos, de moléculas pequeñas y proteínas a través de las membranas biológicas, pueden aplicarse fácilmente para la comprensión de la farmacocinética. La farmacodinámica se basa en los principios intrínsecos de la farmacología y de técnicas experimentales de fisiología, bioquímica, biología celular y molecular, microbiología, inmunología, genética y patología. Es ciencia a caballo entre las disciplinas básicas y clínicas, estableciendo una buena correlación entre ambas.

1.4 Lenguaje farmacológico (definición de conceptos fundamentales para la Farmacología:

Farmacología. Desde el punto de vista etimológico, la palabra Farmacología deriva de Fármaco: del griego Pharmakon, que significa droga, medicina, medicamento y de Logos: estudio. Es la ciencia que se encarga del estudio de los Fármacos.

Es la ciencia que se encarga del estudio de los fármacos en todas las especies animales.

Es la ciencia biológica que estudia las acciones y propiedades de los fármacos en el organismo.

Es la ciencia que estudia las propiedades, efectos de los fármacos, y en un sentido más general, todas las facetas de la interacción de las sustancias químicas con los sistemas biológicos.

Puede definirse como el estudio de sustancias que interactúan con sistemas vivientes por medio de procesos químicos en especial, por unión a moléculas reguladoras y activan o inhiben procesos corporales normales.

Droga. Toda sustancia de origen vegetal, animal, mineral o sintético que tenga actividad biológica ya sea tóxica o farmacológica.

Fármaco (principio activo) según la NOM-059-SSA1-2006. Toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

Medicamento (según la NOM-059-SSA1-2006). Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

Medicamento. Proviene de la raíz latina medicamentum que significa medicina; en nuestros días, este término se refiere a las formas farmacéuticas que contienen una o varias sustancias activas que se administran con fines profilácticos, terapéuticos o de diagnóstico. También se incluyen aquellas sustancias que modifican una función fisiológica que no implica una enfermedad, como es el caso de medicamentos anticonceptivos para la prevención del embarazo.

Forma farmacéutica. Mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos, que presenta ciertas características físicas para su adecuada dosificación, conservación y administración.

Posología. Rama de la Farmacología que estudia la dosificación de los fármacos.

Farmacocinética. Estudia los procesos de absorción, metabolismo o biotransformación y excreción en el organismo del medicamento liberado de la forma medicamentosa (LADME: liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción); es decir, la farmacocinética estudia que hace el organismo sobre los fármacos después de su administración. Este movimiento de los fármacos está regulado por leyes expresadas por modelos matemáticos. El conocimiento preciso de la farmacocinética tiene extraordinaria importancia y permite predecir la acción terapéutica o tóxica de los fármacos.

Farmacodinamia. Estudia las acciones y los efectos de los fármacos sobre los distintos aparatos, organismos y sistemas, así también su mecanismo de acción bioquímico o molecular. La farmacodinamia también requiere métodos cuantitativos y análisis matemáticos para comparar los efectos de los fármacos. Así como la farmacocinética estudia qué hace el organismo sobre los fármacos, la farmacodinamia se ocupa de qué hacen los fármacos sobre el organismo.

Farmacometría. Es la valoración cuantitativa de la actividad biológica de los fármacos. Es la parte de la farmacología encargada de establecer la relación precisa entre dosis y actividad biológica. Esta relación se expresa gráficamente en la curva dosis-efecto.

Acción farmacológica. Es el resultado del acoplamiento y de la interacción molecular que se produce entre el fármaco y el receptor, esta puede ser de: estimulación, depresión, inhibición o reemplazo.

1) Estimulación: Es el aumento de las funciones del organismo o sistema.
Ejemplo, La cafeína incrementa la actividad cortical, la estimulación adrenérgica incrementa la frecuencia cardíaca y la respiratoria, el salbutamol que estimula receptores β_2 aumenta la bronco dilatación.

2) Depresión: Es la disminución de las funciones del organismo o sistema.
Ejemplo, el fármaco OMEPRAZOL, su acción es efectuar una depresión de la producción de ácido clorhídrico y su efecto es disminuir la acidez.

3) Irritación: Es una estimulación violenta que produce una reacción inflamatoria y la exfoliación (caída) del tejido del organismo o sistema. Ejemplo, los queratolíticos su acción es irritante lo que produce una reacción inflamatoria y caída de la capa cornea y efecto es la disminución de la hiperqueratosis.

4) Reemplazo: Se denomina reemplazo a la sustitución de una hormona o un compuesto que falta en el organismo o sistema. Ejemplo, la acción de la insulina reemplaza o cubre la insulina faltante en el organismo y su efecto es producir glicemias normales.

5) Antiinfecciosas: Estos fármacos introducidos al organismo o sistema son capaces de eliminar o atenuar los microorganismos parásitos que producen enfermedades, sin provocar efectos importantes en el hospedero. Ejemplo la acción del antibiótico es eliminar microorganismos y su efecto es tender a la recuperación del organismo o sistema (bajar fiebre, recuperar apetito etc.).

Efecto farmacológico. Serie de eventos o modificaciones biológicas o fisiológicas, generalmente visibles, que se producen en el organismo como consecuencia de una acción farmacológica.

Autoevaluación.

Actividad 1.1

Conteste correctamente el personaje histórico al cual corresponden las siguientes aseveraciones (basarse en la tabla de abajo).

1. Potenció el conocimiento del principio activo en un medicamento prescrito.
2. Fundó en el año de 1847 el primer Instituto Universitario de Farmacología.
3. Fundó junto con Oswald Schmiedeberg la primera revista de farmacología que se ha publicado regularmente hasta la actualidad.
4. *“He reflexionado mucho. Finalmente, decidí aclarar el asunto mediante experimentos”.*
5. Contribuyó conjuntamente con sus alumnos a elevar el prestigio de la farmacología en Alemania.
6. *“Sólo la dosis diferencia a un veneno de una medicina”*
7. Aspiraba a la explicación de los efectos de las sustancias y de sus propiedades químicas.
8. Intentó reflexionar sobre las bases teóricas del tratamiento farmacológico.

Rudolf Buchheim.	Johann Jakob Wepfer.
Paracelso.	Rudolf Buchheim.
Paracelso.	Claudio Galeno.
Bernard Naunyn.	Oswald Schmiedeberg.

RESPUESTAS (Actividad 1.1)

1. Paracelso
2. Rudolf Buchheim
3. Bernard Naunyn

4. Johann Jakob Wepfer
5. Oswald Schmiedeberg
6. Paracelso
7. Rudolf Buchheim
8. Claudio Galeno

Actividad 1.2

Relacione la columna de la izquierda con la de la derecha anotando dentro del paréntesis la letra que le corresponda.

1. Estudia la estructura química de los fármacos, los procesos obtención y síntesis, y la relación estructura-actividad farmacológica. ()	A. Etnofarmacología
2. Se ocupa de la adecuada preparación de los medicamentos para su utilización terapéutica. ()	B. Farmacodinamia
3. Se ocupa del estudio de las propiedades de las plantas utilizadas con fines medicinales por los pueblos indígenas de las distintas etnias. ()	C. Farmacometría
4. Estudia los procesos de absorción, metabolismo o biotransformación y excreción en el organismo del medicamento. ()	D. Farmacología Química
5. Se ocupa de qué hacen los fármacos sobre el organismo. ()	E. Farmacogenética
6. Estudia la cuantificación de los efectos de los fármacos, desde el punto de vista	F. Cronofarmacología

experimental y clínico, en función de las dosis administradas. ()	
7. Se ocupa de la influencia de la herencia sobre los efectos de los fármacos. ()	G. Farmacotecnia
8. Estudia los efectos del fármaco en función de las características biológicas, temporales o ritmos biológicos. ()	H. Farmacocinética
9. Estudia las acciones y los efectos de los fármacos en el hombre sano y enfermo, ocupándose de la investigación para el uso racional de los medicamentos. ()	I. Farmacoterapia
10. Es la farmacología aplicada. ()	J. Farmacología clínica

RESPUESTAS (Actividad 1.2)

1. D
2. G
3. A
4. H
5. B
6. C
7. E
8. F
9. J
10. I

Actividad 1.3

Seleccione la respuesta correcta

1. Toda sustancia de origen vegetal, animal, mineral o sintético que tenga actividad biológica ya sea tóxica o farmacológica.
A. Fármaco B. Droga C. Medicamento

2. Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.
A. Fármaco B. Droga C. Medicamento

3. Sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.
A. Fármaco B. Droga C. Medicamento

4. Es el resultado del acoplamiento y de la interacción molecular que se produce entre el fármaco y el receptor, esta puede ser de: estimulación, depresión, inhibición o reemplazo.
A. Efecto farmacológico B. Farmacodinamia C. Acción farmacológica

5. Serie de eventos o modificaciones biológicas o fisiológicas, generalmente visibles, que se producen en el organismo como consecuencia de una acción farmacológica.
A. Efecto B. Farmacodinamia C. Acción

farmacológico

farmacológica

6. Es el aumento de las funciones del organismo o sistema.

- A. Irritación B. Depresión C. Reemplazo
D. Estimulación E. Antiinfecciosa

7. Es la disminución de las funciones del organismo o sistema.

- A. Irritación B. Depresión C. Reemplazo
D. Estimulación E. Antiinfecciosa

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

- A. Irritación B. Depresión C. Reemplazo
D. Estimulación E. Antiinfecciosa

9. Sustitución de una hormona o un compuesto que falta en el organismo o sistema

- A. Irritación B. Depresión C. Reemplazo
D. Estimulación E. Antiinfecciosa

10. Acción dónde los fármacos introducidos al organismo son capaces de eliminar o atenuar los microorganismos parásitos que producen enfermedades, sin provocar efectos importantes en el hospedero.

- A. Irritación B. Depresión C. Reemplazo
D. Estimulación E. Antiinfecciosa

RESPUESTAS (Actividad 1.3)

- | | |
|------|-------|
| 1. B | 6. D |
| 2. C | 7. B |
| 3. A | 8. A |
| 4. C | 9. C |
| 5. A | 10. E |

Problemas de cálculo de dosis

1. A un paciente adulto con náuseas el médico le prescribe: metoclopramida 10mg, amp, IM, 30', ac.
 - a) ¿Cuál es la forma farmacéutica del fármaco prescrito? **Ampolletas**
 - b) ¿Qué dosis tiene cada ampolla? **10mg/ampolleta**
 - c) ¿Cuánto debe administrarse del fármaco al paciente? **10mg**
 - d) ¿Cuántas veces al día se administrará? **3 veces al día**
 - e) ¿Por qué vía se administrará? **Intramuscular**

2. A un paciente adulto se le prescribe: haloperidol 10 got, c/12 h, vo.
 - a) ¿En qué forma farmacéutica se administrará el medicamento? **Gotas**
 - b) ¿Cada cuánto tiempo se administrará el haloperidol? **Cada 12 horas**
 - c) ¿Por qué vía debe administrarse este medicamento? **Vía oral**

3. Enalapril 20 mg, vo si TA>140/180
 - a) ¿Cuánto se administrará de enalapril? **20mg**
 - b) ¿Por qué vía? **Vía oral**

4. Ciprofloxacino 500mg, vo, bid x 7 días
- a) ¿Cuántas veces se administrará este antibiótico al día? **Dos veces al día**
- b) ¿Durante cuántos días debe administrarse? **Siete días**
- c) ¿Por qué vía se administrará? **Vía oral**
5. A un paciente el médico le prescribe agua *ad libitum*. ¿Qué significa?

Libremente, cuánta desee

6. Prescripción médica: Cefalexina 0.5 g, vo, qid. Tenemos Cefalexina 250 mg/cáp.
¿Cuántas cápsulas deberán tomarse cada vez?

qid-4 veces al día

$$0.5g \times 4 = 2g \text{ de cefalexina}$$

$$250 \text{ mg/cáp} \times \frac{1g}{1000mg} = 0.25 \text{ g/cáp}$$

$$\frac{2g \text{ de cefalexina}}{0.25 \text{ g/cáp}} = \mathbf{8 \text{ cápsulas}}$$

7. Prescripción médica: fenobarbital 45mg/24h, vo. Tenemos fenobarbital 15mg/comp. ¿Cuántos comprimidos administraremos cada vez?

1 comprimido ----- 15mg de fenobarbital

X ----- 45mg de fenobarbital

X= **3 comprimidos**

8. Tenemos una botella de cefaclor etiquetada: 125mg/5mL. Si se deben administrar 60 mg, ¿Cuántos mL se precisan?

125mg cefaclor ----- 5mL

60 mg de cefaclor ----- X

X=**2.4mL**

9. Prescripción médica: amoxicilina 75mg, vo, bid. Tenemos amoxicilina 125mg/5mL. ¿Cuántos mL administraremos?

$$\begin{array}{r}
 125\text{mg de amoxicilina} \quad \text{-----} \quad 5\text{mL} \\
 75\text{mg de amoxicilina} \quad \text{-----} \quad X \\
 \hline
 X = \mathbf{3\text{mL}}
 \end{array}$$

10. Se pautan 300mg cada 8h de eritromicina vía oral. En farmacia tenemos un envase de 100cc de Pantomicina (250mg en 5cc) ¿Cuántos cc hay que darle?

$$\begin{array}{r}
 250\text{mg eritromicina} \quad \text{-----} \quad 5\text{cc} \\
 300\text{mg} \quad \text{-----} \quad X \\
 \hline
 X = \mathbf{6 \text{ cc cada 8 horas}}
 \end{array}$$

11. Diariamente el paciente necesita 3.2g de un fármaco por vía oral, divididos en 4 dosis iguales. El fármaco está disponible en una concentración de 400mg/5ml de solución ¿cuántos ml debe dar en cada dosis? ¿Cada cuánto tiempo?

$$\frac{3.2\text{g}}{4 \text{ dosis}} = \frac{0.8\text{g}}{\text{dosis}} \times \frac{1000\text{mg}}{1\text{g}} = \frac{800\text{mg}}{\text{dosis}}$$

$$\begin{array}{r}
 400\text{mg} \quad \text{-----} \quad 5\text{mL} \\
 800\text{mg/dosis} \quad \text{-----} \quad X \\
 \hline
 X = \mathbf{10\text{mL/dosis}}
 \end{array}$$

$$\frac{24\text{h}}{4} = 6\text{h, } \mathbf{administrar \textit{cada 6 horas}}$$

12. Se ha previsto que un niño de 25 Kg de peso reciba 4 dosis iguales de un fármaco cada día, hasta un total diario de 0.35 mg/Kg. El fármaco está disponible a una concentración de 2mg/5ml de solución oral ¿cuántos mg y ml debería darle en cada dosis? ¿Y µg?

$$\frac{0.35mg}{kg} \times 25kg = 8.75mg/día$$

$$\frac{8.75mg}{4 \text{ dosis}} = \frac{2.1875mg}{\text{dosis}} \times \frac{1000\mu g}{1mg} = 2187.5\mu g/\text{dosis}$$

2mg ----- 5mL
 2.1875mg/dosis ----- X

$$X = 5.46875mL/\text{dosis}$$

13. Se ha previsto para un peso de 45Kg reciba 3mg/Kg de un jarabe que solo está disponible a una concentración de 500mg/5ml de solución ¿cuántos ml hay que darle?

$$45kg \times \frac{3mg}{kg} = 135mg$$

500mg ----- 5mL
 135mg ----- X

$$X = 1.35mL$$

14. Para administrar una solución de neomicina al 15% ¿cuántos gramos de polvo de neomicina debería añadir a una solución de 1000cc?

1cc=1mL; 1000cc=1000mL

15g de neomicina ----- 100mL
 X ----- 1000mL

$$X = 150g \text{ de neomicina}$$

15. Se dispone de albúmina al 20% y nos pautan:

-150cc de albúmina al 5%

- 200cc al 10%, ¿Cuánto se debe administrar de la albúmina?

1cc=1mL

$$\frac{20g}{100mL} = 0.2g/mL$$

✓ Para albúmina al 5%

$$\frac{5g}{100mL} = \frac{0,05g}{mL} \times 150mL = 7.5g$$

0.2g ----- 1mL

7.5g ----- X

X= 3.75mL de solución al 20%

✓ Para albúmina al 10%

$$\frac{10g}{100mL} = \frac{0.1g}{mL} \times 200mL = 20g$$

0.2g ----- 1mL

20g ----- X

X= 10 mL de solución al 20%

16. El paciente tiene que recibir 20000 unidades de heparina en 500ml de SG 5% a una frecuencia de 1000 unidades/h ¿cuántos cc/h deberían de perfundirle?

1mL=1cc

$$\frac{20000U}{500cc} = 40U/cc$$

40 U	-----	1cc	
1000 U/h	-----	X	
			X= 25cc/h

17. En 24h tienen que pasar 1200cc de SGS 0,2% junto con 18cc de CI K (2M):

a)

¿Cuántos sueros usaremos si solo disponemos de envases de 500cc?

b) $1200mL + 18mL = \frac{1218mL}{500mL/envase} = \mathbf{2.436\ envases}$

¿Cuántos ml de CIK (2M) hay que poner en cada suero?

1218mL de suero	-----	18mL de CIK	
500mL de suero	-----	X=	
			X= 7.3891mL de CIK

c) ¿A qué ritmo de perfusión ml/h lo mantendremos?

$$\frac{1218mL}{24h} = \mathbf{50.75mL/h}$$

18. ¿Cómo prepararías 2cc de Adrenalina al 1:1000 si en la ampolla pone 2cc=5mg? 1cc=1mL

$$1:1000mL = \frac{1g}{1000mL} = \frac{0.001g}{mL} \times 2mL = 0.002g \times \frac{1000mg}{1g} = 2mg$$

$$\frac{5mg}{2mL} = 2.5mg/mL$$

2.5mg	-----	1mL	
2mg	-----	X	

X= 0.8mL del contenido de la ampolla llevando a un volumen de 2mL

Capítulo 2 Propiedades de los fármacos y su relación con la actividad farmacológica

2.1 Origen de los fármacos

Fármacos naturales.

- **Origen vegetal.** Las plantas suministran una variedad de sustancias empleadas en los medicamentos. Se utilizan raíces, tallos, hojas flores y semillas algunas veces se emplea el vegetal entero; porque poseen sustancias conocidas como fármacos o principios activos de los cuales depende la actividad básica de los medicamentos. Algunos ejemplos de estas sustancias son alcaloides, glicósidos cardiacos, antibióticos y anticancerosos.
 - Raíces: son los ejes descendentes subterráneos de las plantas, que no son verdes ni producen hojas, ejemplos, la ipecacuana y la rauwolfia.
 - Tallos: son en general de color verde, producen hojas y están habitualmente en la superficie de la tierra. Se emplean: a) la corteza o capa externa del tallo y sus ramas, ejemplo, la quina; b) el bulbo, tallo corto subterráneo y cubierto de escamas carnosas, ejemplo, la escila; c) el rizoma, el tallo subterráneo que produce hojas, ejemplo, el helecho macho (hoy en desuso).
 - Hojas: expansiones planas que nacen del tallo y ramas, y poseen color verde (clorofila). Son ejemplos, la coca, belladona y digital.
 - Flores: son las que tiene a los órganos sexuales de la planta. Por ejemplo, la menta.
 - Frutos: consiste en el órgano sexual femenino (ovario) maduro de las plantas, con una cubierta (pericarpio) y que contiene las semillas. Por ejemplo, la adormidera.
 - Semillas: contenidas dentro del fruto, consisten en el óvulo fertilizado del vegetal. Por ejemplo, el ricino.

- Vegetales enteros: en algunas ocasiones se utiliza el vegetal completo, como el hongo cornezuelo de centeno.
- **Origen animal**. Se emplean también productos procedentes de animales, en general domesticados, como los polvos de órganos desecados, por ejemplo tiroides o los principios activos extraídos de ellos como hormonas (insulina). Los animales se designan en la misma forma que los vegetales nomenclatura binaria, ejemplo, *Gadus morrhua* o bacalao. Otros productos son: vitaminas (A, E), hígado de pescado (aceite), y sales biliares precursores de esteroides semisintéticos (corticoides y hormonas sexuales).
- **Origen mineral**. Se utilizan diversas sustancias purificadas procedentes del reino mineral como el Azufre, Sodio, Magnesio, sales, etc., para producir complementos vitamínicos, nutricionales, etc.

Fármacos semisintéticos. Son los fármacos que se obtienen por modificaciones en la estructura química de moléculas naturales. Con estas modificaciones se pretenden potenciar el efecto, aumentar su absorción oral, disminuir los efectos indeseables, lograra que el efecto aparezca con mayor rapidez, etc.

Ejemplos.

Productos de fermentación: vitaminas, antibióticos y aminoácidos.

Productos de ingeniería genética: insulina recombinante.

Sapogeninas esteroides, diosgenina de las familia Liliaceae y Dioscoreácea (barbasco o cabeza de negro).

Fármacos sintéticos. Son moléculas que se obtienen en el laboratorio a partir de estudios llevados a cabo sobre un gran número de sustancias de síntesis, al punto de sobrepasar ampliamente en número a todos los otros fármacos derivados de los tres reinos de la naturaleza. La aspirina (el conocido analgésico) es un ejemplo de este tipo de fármacos.

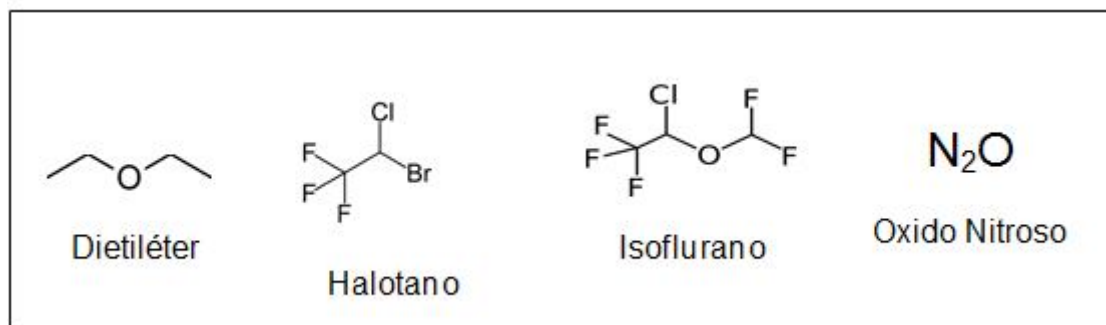
Estos fármacos sintéticos, que se obtienen por síntesis total a partir de sustancias sencillas, no tienen relación desde el punto de vista químico con las naturales, y debe distinguirse de los fármacos semisintéticos, obtenidos por síntesis parcial o sea por modificación química de los fármacos naturales. Así por ejemplo, el estradiol es un estrógeno natural (hormona del ovario), el etinilestradiol un estrógeno semisintético que se obtiene a partir del primero, mientras que el dietilestilbestrol, no emparentado con los anteriores pero de acción farmacológica similar, es un estrógeno sintético.

2.2 Clasificación de los fármacos

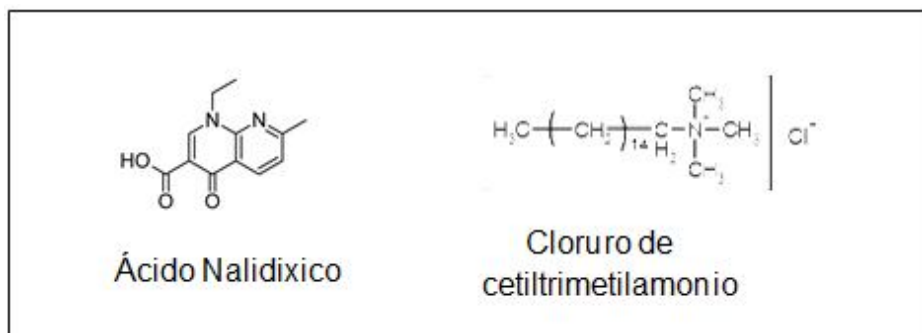
Estructuralmente.

Estructuralmente inespecíficos. Grupo minoritario que incluye aquellos fármacos cuya actividad no presenta una relación conocida con su estructura. Su actividad se explica por su capacidad para modificar las propiedades fisicoquímicas de un medio biológico determinado, con frecuencia membranas celulares. Así, compuestos de estructuras muy diversas pueden ejercer la misma acción. Entre ellos se encuentran algunos anestésicos generales y algunos compuestos antibacterianos.

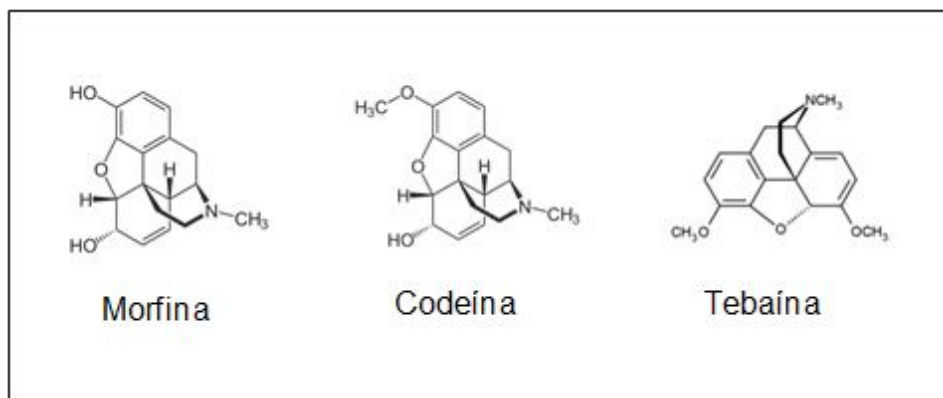
Anestésicos generales



Agentes antibacterianos



Estructuralmente específicos. Grupo formado por aquellos fármacos en los que una mínima variación estructural puede inducir cambios notables en su actividad biológica, dando lugar a un compuesto inactivo o con una actividad biológica diferente, a veces inesperada. Así por ejemplo, los tres constituyentes mayoritarios del opio, morfina (1), codeína (2) y tebaína (3) poseen estructuras muy parecidas, pero mientras que la morfina ha sido durante siglos el más potente analgésico, la codeína que solo se diferencia en la presencia de un grupo metilo adiccionando el hidróxilo fenólico, posee una actividad analgésica diez veces menor, pero muestra actividad como antitusígeno. La tebaína, con otro grupo metilo adiccionando, no posee actividad analgésica, ni antitusígena y muestra, en cambio, una intensa actividad convulsivante.

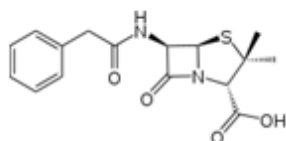


La clasificación tradicional de tipo farmacológico, empleada en los textos clásicos de Farmacología y de Química Farmacéutica se organiza de acuerdo con:

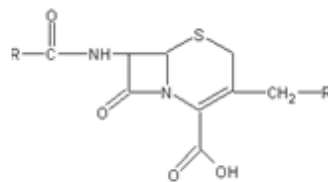
- *La acción terapéutica de los fármacos sobre órganos* (sistema nervioso central, glándula tiroidea, etc.).
- *Síndromes patológicos* (anticonvulsivantes, antilipidémicos, etc.).
- *Efectos idénticos* (anestésicos locales, antihipertensores, etc.).

Esta clasificación se estructura en subgrupos basados en la similitud estructural de sus componentes. Por ejemplo, dentro del grupo de los antibióticos se han establecido subgrupos de compuestos, como el de los antibióticos β -lactámicos, tetraciclinas, antibióticos aminoglicosídicos, etc.

Antibióticos β -lactámicos

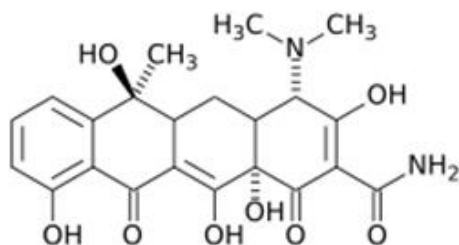


Penicilina



Cefalosporina

Tetraciclina



Una clasificación útil, que suele usarse frecuentemente en Química Farmacéutica, clasifica los fármacos en cuatro grandes grupos:

- **Agentes que actúan sobre el sistema nervioso central.** El sistema nervioso central (SNC) comprende el cerebro y la médula espinal; controla un gran número de funciones vitales, desde el pensamiento hasta las funciones motoras, pasando por las emociones y sensaciones. Dentro de los fármacos que actúan sobre el SNC se suelen distinguir:
 - 1) Fármacos psicotrópicos: son aquellos que afectan al estado de ánimo y al funcionamiento de la mente, como los antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos, y psicomiméticos.
 - 2) Fármacos neurológicos: comprende a los anticonvulsivantes utilizados en el tratamiento de la epilepsia, los hipnóticos y sedantes utilizados para paliar los trastornos del sueño, los analgésicos y los fármacos anti-Parkinson.
- **Agentes quimioterápicos.** Se utilizan en la defensa frente a los microorganismos y parásitos (antiparasitarios, antimicrobianos, antivirósicos, antifúngicos, etc.) alterando su ciclo vital por interacción por sus procesos bioquímicos, aprovechando las diferencias entre estos y los de los organismo superiores a los que infectan. Los agentes utilizados en los tratamientos contra el cáncer también se clasifican en este grupo.
- **Agentes farmacodinámicos.** Son fármacos que modulan las funciones fisiológicas. Estas funciones se regulan mediante diversas biomoléculas como las enzimas, hormonas, neurotransmisores, etc., cuya alteración puede corregirse mediante el empleo de sustancias externas (xenobióticos), que mimeticen o antagonicen la acción de dichas biomoléculas, o que modulen su biosíntesis, liberación, almacenamiento o metabolismo. A este grupo pertenecen los fármacos utilizados en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, como antiarrítmicos, vasodilatadores, antihipertensivos, antitrombóticos, etc. Tradicionalmente, los antialérgicos y los fármacos que

actúan sobre el tracto gastrointestinal y sobre los sistemas respiratorio y urogenital se incluyen también en este grupo.

- **Agentes que actúan sobre enfermedades metabólicas y sobre funciones endócrinas.** Este grupo comprende una serie de fármacos que no se pueden incluir fácilmente en algunas de las categorías anteriores, como son los antiinflamatorios, antiartríticos, los antidiabéticos, los agentes hipolipémicos y anoréxicos, la mayoría de las hormonas peptídicas y esteroídicas.

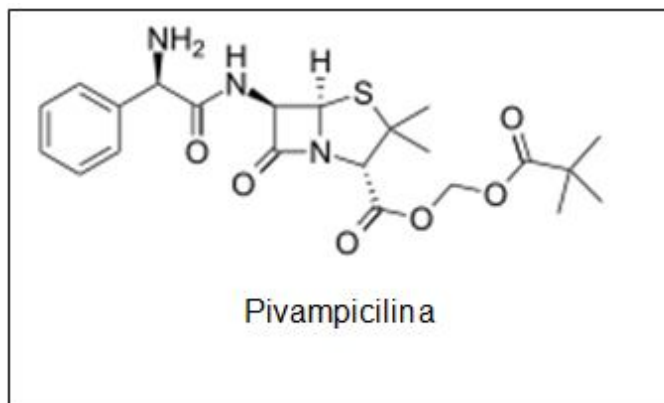
Más recientemente, y a medida que se van conociendo los tipos de receptores sobre los que actúan la mayoría de los fármacos, se utiliza una clasificación de los fármacos que atiende al tipo de receptor sobre el que actúa. Así se distingue entre fármacos α -adrenérgicos, β -bloqueantes, etc.

2.3 Factores que influyen sobre la acción de los fármacos

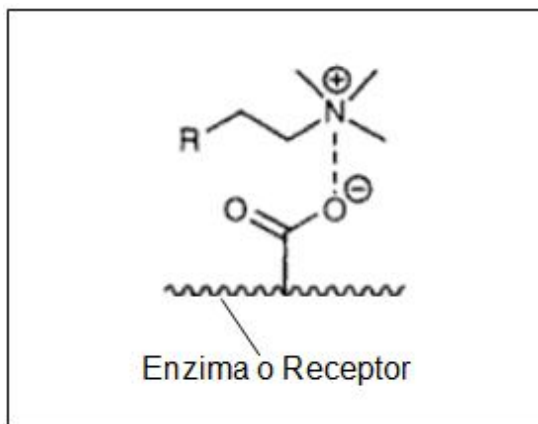
El propósito al administrar un fármaco es conseguir que llegue al sitio correcto, en la concentración adecuada y durante el período de tiempo suficiente para que ejerza su acción. Excepto en los preparados de uso tópico, los fármacos de suministran, generalmente, por una vía remota al sitio específico donde deben efectuar su acción. Por eso, existe normalmente un período de latencia antes de que la acción beneficiosa del fármaco se inicie. Este período de latencia dependerá de la vía de administración, de la formulación del compuesto y del modo de distribución en el organismo. La duración e intensidad de la acción van a depender, por otra parte, de las velocidades relativas con las que el fármaco llegue al sitio de acción y sea retirado del mismo. Estas velocidades dependen principalmente del proceso de distribución, metabolismo, y excreción del fármaco.

Algunos fármacos, denominados profármacos, no ejercen su actividad farmacológica hasta que no han sufrido una biotransformación dentro del cuerpo. Por ejemplo el éster penicilínico, pivampicilina se absorbe muy bien cuando se suministra oralmente, al contrario de lo que le ocurre al ácido; sin embargo, el éster debe ser

hidrolizado en el organismo por una enzima esterasa, para que el fármaco ejerza su actividad antibacteriana.



Cuando se han conseguido que el fármaco llegue a la biofase (la fase biológicamente activa), este debe enlazarse al sitio adecuado de la enzima o del receptor. El enlace de las pequeñas moléculas del fármaco con la macromolécula envuelve muchos tipos de fuerzas complementarias (electrostáticas, enlaces de hidrógeno, enlaces hidrofóbicos, etc.).



La fuerza de atracción electrostática, por ejemplo entre grupos amonio cuaternario de análogos de acetilcolina y un residuo carboxilato de la macromolécula, es una influencia enlazante y estabilizante muy poderosa. Las interacciones ion-dipolo o dipolo-dipolo son menos importantes. El enlace hidrofóbico también es muy importante debido principalmente al incremento a la entropía que se produce en el sistema ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$) debido al desplazamiento de moléculas de agua de las

disposiciones cuasi-cristalinas que adoptan en la proximidad de las superficies hidrocarbonadas, a una situación menos ordenada y, por lo tanto, entrópicamente más favorable (Fig. de abajo). Por otra parte, la disminución de energía libre (estabilización) debido al enlace de hidrógeno entre un fármaco y el sitio activo de una enzima o receptor no es tan importante como pudiera parecer a primera vista, ya que estos se formarían a expensas de los enlaces existentes entre ellos mismos y moléculas de agua.

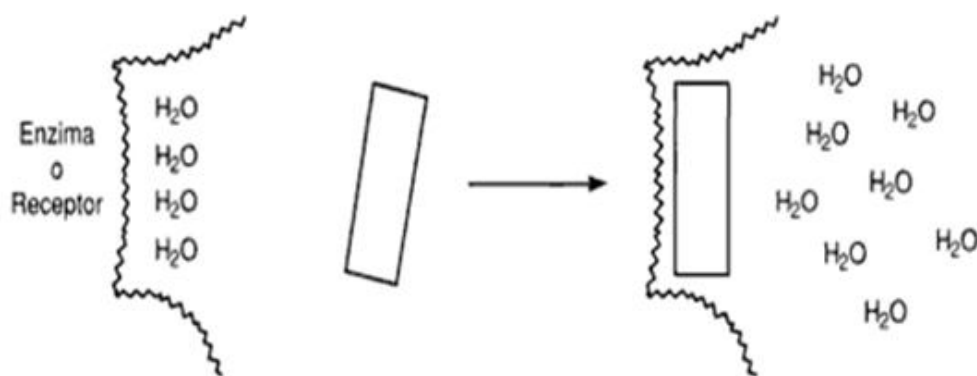


Fig. Aproximación de superficies hidrofóbicas de un fármaco y de una enzima o receptor.

Claramente, el diseño de una molécula de fármaco se ve dificultado por la naturaleza efímera y cambiante de los receptores farmacológicos, la accesibilidad de los centros activos, enzimas objetivos u otros sitios de acción.

2.3.1 Estereoquímica

Desde el momento en que se administra hasta el instante en que se manifiesta la respuesta biológica, un fármaco está sujeto a muchos procesos complejos. Los principales fenómenos a considerar en la acción de un fármaco son los procesos tales como el paso del mismo a través de las membranas biológicas así como la penetración a los sitios de acción, que dependen en gran extensión de las propiedades físicas de la molécula. La estereoquímica de la molécula, esto es, la

ordenación espacial relativa de los átomos o la estructura tridimensional de la molécula, juega también un papel destacado en las propiedades farmacológicas, porque muchos de estos son estéreos específicos.

Aunque la estereoquímica juega un papel muy importante en la acción biológica de un fármaco, factores tales como la función de distribución lípido – agua, el valor de pK, o quizá la velocidad de hidrólisis o metabolismo pueden diferir entre los pares isómeros y ser causa de las diferencias observadas en la actividad farmacológica. Por consiguiente, al considerar las relaciones de estructura – actividad debe tenerse la precaución de determinar si existen diferencias importantes en las propiedades físicas antes de afirmar las correlaciones con la distribución estérica de las moléculas.

Cuando la estereoquímica es el único responsable de las diferencias en el grado de actividad farmacológica entre los isómeros, pueden sacarse conclusiones respecto a los requisitos estéricos del centro receptor del fármaco. Por otra parte, si los isómeros difieren en eficacia y en otros parámetros, tales como coeficiente de reparto o valores de pK, la capacidad de un isómero de alcanzar preferentemente el centro activo o de metabolizarse más fácilmente es una posibilidad real. Por consiguiente, en estos casos los factores estéricos son responsables indirectos de las diferencias observadas en la acción.

La influencia de los factores estéricos sobre la actividad farmacológica puede considerarse bajo tres títulos principales: 1) Isomería óptica y geométrica, y actividad farmacológica; 2) Isomería conformacional y actividad farmacológica; 3) Isostería y actividad farmacológica.

Isomería óptica y geométrica

Al principio del siglo veinte comenzó lentamente a aparecer la información sobre la relación entre la actividad biológica y la isomería óptica, debida al trabajo de investigadores tales como Cushny, y Easson y Stedman, que publicaron importantes

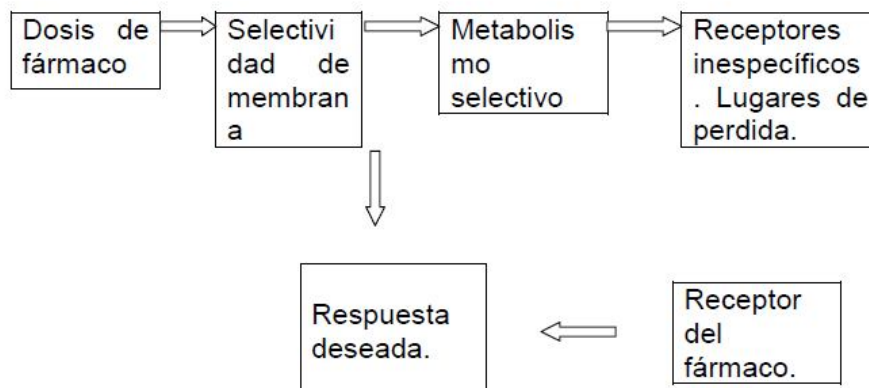
estudios iniciales. Los estudios actuales son extensos y de primordial importancia en el diseño de fármacos.

Los isómeros ópticos pueden definirse simplemente como compuestos que solo difieren en su capacidad de hacer girar el plano de la luz polarizada. El isómero (+) o dextrorrotatorio (d), hace girar la luz hacia la derecha y el (-) o levorrotatorio (l) hace girar la luz hacia la izquierda. Los enantiomorfos (llamados también antípodas ópticos o enantiómeros) pueden definirse como isómeros ópticos en los que los átomos o grupos que rodean un centro asimétrico están dispuestos de tal modo que ambas moléculas solo difieren entre si en la misma forma en que difiere la mano derecha de la izquierda. En otras palabras, son imágenes especulares no superponibles. Los enantiomorfos hacen girar el plano de la luz polarizada en magnitud igual pero en sentido opuesto. Puesto que no hay diferencia entre las propiedades físicas de los enantiomorfos, la diferencia de actividad biológica debe atribuirse a su ordenación espacial, o estereoquímica.

Los diastereoisómeros (un isómero con dos o más centros asimétricos) pueden presentar diferencias significativas en las propiedades físicas, tales como solubilidad, coeficiente de reparto y punto de fusión. Por consiguiente, las diferencias en actividad biológica entre los diastereoisómeros pueden ser debidas a diferencias en las propiedades físicas.

Influencia de la isomería óptica sobre la actividad farmacológica

Las diferencias en la actividad biológica entre los isómeros ópticos dependen de su capacidad de reaccionar selectivamente sobre el centro asimétrico del sistema biológico. En la siguiente imagen se muestra las fases selectivas a las que pueden sujetarse los isómeros ópticos antes de la respuesta biológica.



Un isómero ópticamente activo puede no estar sujeto a todas ellas, pero este proceso puede contribuir a la superioridad del efecto biológico de uno de los isómeros.

La diferencia de reactividad de los enantiomorfos en el centro receptor se ha demostrado elegantemente con la hipótesis de interacción entre el receptor y el fármaco propuesta por Beckett.

Uno de los inconvenientes para establecer que la diferencia de actividad biológica de los enantiomorfos se debe a la distinta reactividad sobre el receptor, estriba en que con frecuencia los isómeros no alcanzan este sitio en concentraciones iguales, como se ha demostrado ya al explicar en el esquema anterior, y de este modo no sería de esperar que poseyeran actividades cuantitativamente iguales. Esto es especialmente cierto en los sistemas in vivo, es decir, en la simple inyección intravenosa de un fármaco, donde los factores del esquema resultan significativos en la manifestación de la respuesta al fármaco.

La selectividad del paso de un fármaco a través de una membrana puede ocurrir como consecuencia de los centros asimétricos asociados a la membrana, y puede jugar así un papel importante en la determinación de las potencias relativas de los pares de isómeros. Los centros asimétricos de la molécula del fármaco ópticamente activo pueden unirse selectivamente a los centros de la membrana, contribuyendo a determinar diferencias en la penetración. Si un fármaco debe cruzar una membrana

para alcanzar un receptor, la selectividad de la membrana es importante para la respuesta biológica.

Los enantiómeros de una molécula de fármaco pueden presentar también diferencias de actividad debidas a reacciones estereo selectivas sobre receptores inespecíficos o lugares de perdida. Esto significa que un isómero reacciona con un receptor inespecífico que es estéricamente similar al receptor específico responsable de la respuesta consecuente. La reacción del isómero sobre este segundo receptor puede no producir respuesta alguna y provocar así la perdida global de la actividad del fármaco, o puede manifestar una respuesta distinta de la pretendida.

Por consiguiente, es posible que el isómero potencialmente más potente pueda ejercer la respuesta menor por haber reaccionado sobre el sitio inespecífico. En estos casos puede elevarse la actividad secuestrando el receptor inespecífico por reacción con otra molécula que tenga un centro asimétrico similar al del fármaco.

La zona más importante y más probable para la estereo selectividad es el receptor específico. Sin embargo, como se deduce de los estudios previamente mencionados, debemos ser cuidadosos en sacar tales conclusiones. En un artículo de revisión de Patil y colaboradores, se presentan los diversos lugares adecuados a la selectividad para los fármacos adrenérgicos. En las sinapsis adrenérgicas se ha observado estereo selectividad para: (1) todos los cambios biosintéticos; (2) el transporte en la neurona adrenérgica; (3) la unión y retención del fármaco adrenérgico en el gránulo; (4) acción de la enzima monoaminoxidasa sobre el fármaco; (5) los receptores adrenérgicos. Por consiguiente, la acción total de estos fármacos implica una serie compleja de fenómenos estereo selectivos.

Independientemente del lugar donde ocurra la selectividad, la conclusión general es que muchos pares de fármacos ópticamente isómeros exhiben respuestas cuantitativamente distintas.

Isomería geométrica

La isomería geométrica es otra característica estérica importante en la acción de muchas moléculas de fármacos. El término isomería geométrica (o isomería cis – trans) indica un tipo de diastereoisómero que aparece como consecuencia de una restricción en la rotación alrededor de un enlace, como en los compuestos olefínicos. El término cis se emplea cuando los grupos interesados están del mismo lado del plano de la molécula y el trans cuando los grupos están en lados opuestos del plano.

La isomería geométrica no comunica necesariamente isomería óptica al compuesto. Sin embargo, si la estructura es asimétrica (o disimétrica), los isómeros geométricos pueden presentar actividad óptica.

Influencia de la isomería geométrica en la actividad farmacológica

Cuando se discuten las diferencias biológicas entre los isómeros geométricos, debe recordarse que la distribución del compuesto en el sistema biológico varía a consecuencia de las grandes diferencias en las propiedades físicas de los isómeros. Al contrario que en los enantiómeros (es decir, los isómeros D y L), puede ser difícil correlacionar las diferencias de actividad biológica por la sola diferencia en la ordenación espacial (estereoquímica) de los isómeros.

Por ejemplo, un isómero puede estar más fuertemente ionizado a pH fisiológico, dando lugar a una diferencia acentuada de adsorción por superficies de penetración de membranas, y por consiguiente a diferencias significativas de actividad biológica.

Las diferencias de actividad biológica en los isómeros geométricos pueden deberse en parte a diferencias en la distancia interatómica de los grupos esenciales para la manifestación de la respuesta. El ejemplo clásico lo representa el dietilestilbestrol que tiene 14 veces la actividad estrógena del compuesto cis.

La correlación entre la isomería geométrica y la actividad biológica es un aspecto que ha recibido poca atención a causa de las diferencias, a veces profundas, en las propiedades físicas de los isómeros geométricos.

Isomería conformacional y actividad farmacológica

El segundo fenómeno estérico importante en la acción de las moléculas del fármaco, es el efecto de la isomería conformacional. Este aspecto está recibiendo mucha atención en la investigación corriente de los químicos farmacéuticos.

Eliel et al. Han definido la isomería conformacional como la ordenación espacial no idéntica de los átomos de una molécula, procede de la rotación alrededor de uno o más enlaces sencillos. Solo resultan conformaciones diferentes por rotación alrededor de enlaces entre los átomos que tengan por los menos otro sustituyente. Una molécula tal como el agua, no existiría en conformaciones diferentes, porque la rotación de los enlaces O – H no produce ordenaciones distintas.

Aunque esta molécula sencilla demuestra el concepto de isomería conformacional, las moléculas de fármacos son estructuras más complejas y resulta conveniente una breve discusión de la isomería conformacional en relación con las estructuras cíclicas y acíclicas comunes en tales moléculas de fármacos.

La conformación de las moléculas cíclicas es probablemente del mayor interés para los químicos farmacéuticos. En todas las clases de agentes medicinales se encuentran por lo común varios sistemas de anillos que contienen de tres a siete carbonos. Quizá son incluso más comunes los sistemas de anillos heterocíclicos que incluyen junto al carbono, átomos tales como nitrógeno, oxígeno, azufre y a veces fósforo. La conformación de estos anillos heterocíclicos se comporta usualmente como la de los anillos Carbo-cíclicos.

El anillo del ciclopropano (presente en el anestésico general ciclopropil metil éter) es un sistema plano; el ciclobutano (que en forma de anillo heterocíclico de azaciclobutano se encuentra en la penicilina y en la cefalotina) y el ciclopentano (presente en la ciclopentamina, un descongestivo nasal) se desvían de un sistema plano.

La molécula cíclica de mayor interés en química farmacéutica es el ciclohexano. Este sistema cíclico existe en gran número de fármacos y molécula bioorgánicas

naturales. El ciclohexano puede existir en dos conformaciones en las que cada átomo de carbono conserva los ángulos de enlace tetraédricos de $109^{\circ} 28'$. Ambas conformaciones son la forma de silla y la de bote o forma flexible.

La forma de silla está francamente favorecida sobre la de bote porque en la primera todos los enlaces están alternados, mientras que en la forma de bote se presentan dos interacciones de enlaces eclipsados y una interacción repulsiva de Van der Waals entre los dos hidrógenos que se enfrentan entre sí. Esta combinación de factores hace que la forma de silla sea más estable que la de bote en unas 6.9 kcal/mol.

Efecto de isomería conformacional sobre la actividad biológica de los fármacos

El conocimiento de que los centros activos de las enzimas y ciertos receptores de fármacos son estereoselectivos o estereo específicos, justifica el estudio de la conformación de las moléculas de los fármacos que pueden interactuar en estos sitios. Aunque se sabe poco sobre la constitución química de los receptores de los tejidos biológicos, se acepta generalmente que el receptor es una proteína o lipoproteína y forma parte de la membrana celular.

Los estudios han demostrado que en la interacción con una molécula de sustrato, las enzimas sufren cambios conformacionales. Puesto que los centros activos de las enzimas y los receptores de fármacos en el tejido se consideran similares, se han propuesto teorías en el sentido de que en la interacción con la molécula de fármaco, el receptor sufre un cambio conformacional que finalmente se observa como respuesta farmacológica. Un receptor puede unirse solo a una de las múltiples conformaciones de una molécula flexible de un fármaco.

La conformación farmacófora de una molécula que permite la unión con el receptor y provoca la respuesta no es necesariamente la conformación preferida en estado cristalino o en disolución, puede ser una conformación inestable termodinámicamente. En algunos casos la energía de unión a un receptor puede superar la barrera para la formación de un conformero inestable.

Belleau y Chevalier han demostrado que la enzima quimotripsina acepta la unión de la conformación termodinámicamente inestable de un sustrato (un bifeníl análogo con puente en 2,2' del metilester de la bezoilfenilalanina). Por consiguiente, una interacción fármaco – receptor puede afectar al conformero inestable. La primera dificultad en los esfuerzos para determinar las correlaciones estructura – actividad mediante el análisis conformacional estriba en la falta de conocimientos sobre los cambios conformacionales que ocurren en el fármaco y en el receptor durante la interacción fármaco – receptor.

Los intentos de superar esta dificultad han conducido a un único método por el que no es posible determinar con un grado de certeza la conformación farmacófora de las moléculas de fármacos. Este método implica la síntesis y ensayo de análogos conformacionalmente rígidos de la molécula flexible del fármaco.

El análisis conformacional puede emplearse también para explicar las diferencias de actividad biológica de fármacos diastereoisómeros. En muchos casos, las ligeras diferencias en las propiedades físicas y químicas parecen insuficientes para explicar la gran diferencia en la potencia de los fármacos. Es de suponer que un diastereoisómero puede adoptar más fácilmente una conformación que encaja con el receptor y produce la respuesta.

Isostería y actividad farmacológica

Isostería química

El concepto de Isostería se debe a Langmuir que en 1919, en una serie de trabajos lo elaboró a partir de las analogías en las propiedades fisicoquímicas de los átomos, grupos, radicales y moléculas con estructuras electrónicas similares. Las analogías se presentan con más frecuencia en los átomos que están en la misma columna vertical de la tabla periódica, cuyas capas exteriores de electrones son idénticas, y en átomos que no estén tan separados para que la variación en tamaño y masa no sea tan grande.

En mucho menor grado, se reconoce la misma tendencia en átomos contiguos de una fila horizontal. Por ejemplo, las propiedades químicas del cloro y bromo son más parecidas que las del carbono y cloro, o el cloro y el yodo. Aunque el cloro y el yodo están en el mismo grupo vertical y sus capas electrónicas externas son idénticas, existe una gran diferencia de tamaño como lo indican los radios de Van de Waals y los pesos atómicos. Lo esencial del concepto de Langmuir consistía en que el número y la distribución de los electrones de la capa más externa debe ser similar.

Los tratados de Langmuir se referían casi enteramente a los elementos, moléculas inorgánicas, iones y moléculas orgánicas pequeñas, tales como el diazometano y la cetena.

Erlenmeyer y sus colaboradores ampliaron el concepto de Isostería y al mismo tiempo añadieron restricciones que no podían seguirse. Pensaron que las capas de electrones periféricas deben de ser casi idénticas en forma, tamaño y polaridad, y que los compuestos deberían ser isomorfos o cristalizables; las moléculas de un par isómero deberían encajar en la misma red cristalina. Aunque se hallaron algunos grupos de compuestos de esta clase, la condición era demasiado rígida para cumplirse.

Hinsberg fue el primero en postular la sustitución isómera del $\text{CH}=\text{CH}$ por S y quizás inició el reconocimiento del intercambio de varios anillos aromáticos, tales como el tiofeno, benceno, piridina, pirrol y furano, como sustituciones de grupos isómeros.

Bioisostería

El trabajo de Langmuir no estuvo directamente relacionado con las moléculas activas biológicamente; sin embargo, se pusieron los cimientos y montaron los andamios para introducirlo en las ciencias biológicas.

Si un fármaco modificado molecularmente reacciona en los mismos sitios que el fármaco original para producir la acción deseada, la modificación molecular no debe de ser demasiado drástica. Por consiguiente, la Isostería encaja naturalmente en el

esquema de diseño de fármacos y de la modificación molecular para la creación de nuevos y mejores agentes terapéuticos.

En la transición de la química pura a la química farmacéutica, Friedman en 1951 acuñó acertadamente el término bioisosteria y desde entonces el término se ha ido ampliando gradualmente.

Más recientemente Burger clasificó y subdividió la bioisosteria a lo largo de su proceso evolutivo en las categorías siguientes:

- Bioisósteros clásicos
 - Átomos y grupos monovalentes.
 - Átomos y grupos divalentes.
 - Átomos y grupos trivalentes.
 - Átomos tetrasustituídos.
 - Anillos equivalentes.
- Bioisósteros no clásicos
 - Grupos intercambiables.
 - Anillos frente a estructuras acíclicas.

Los Bioisósteros monovalentes comprenden los halógenos y los grupos $-XH_n$ donde X es C, N, O y S. Los átomos y grupos divalentes comprenden $R-O-R'$, $R-NH-R'$, $R-CH_2R'$, y $R-Si-R'$. Los Bioisósteros trivalentes se limitan al C y N en la formación de grupos trivalentes tales como $R-N=R'$ y $R-CH=R'$. Los átomos tetrasustituídos comprenden solo tres elementos $=C=$, $=N^+=$, y $=P^+=$. La manera en que están escritas estas tres funciones no es indicativa de las características tridimensionales, que en mucho de los casos se aproximaría a un tetraedro. El grupo que se refiere a los anillos implica el intercambio de $-CH=CH-$, $--S--$, $--O--$, $--NH-$, y $-CH_2--$. Los bioisósteros no clásicos no cumplen rígidamente las leyes estéricas y electrónicas de los bioisósteros clásicos.

Las propiedades fisicoquímicas, tales como electronegatividad, polarizabilidad, ángulos de enlace, radios de Van der Waals, número de sustituyentes, carga y

acidez o basicidad del átomo pueden influir mucho en las características fisicoquímicas de la molécula. A su vez, las moléculas de fármacos ejercen su efecto al influir en los receptores de los sistemas vivos a través de sus propiedades fisicoquímicas. Por consiguiente, se deduce que la alteración que un átomo o grupo de la molécula cambiara sus propiedades fisicoquímicas y con ello la respuesta biológica a la misma.

Autoevaluación.

Actividad 2.1

Relacione la columna de la izquierda con la de la derecha anotando dentro del paréntesis la letra que le corresponda.

1. Origen de los fármacos naturales ()	A. Fármacos sintéticos.
2. Son moléculas que obtienen en el laboratorio a partir de estudios llevados a cabo sobre un gran número de sustancias de síntesis. ()	B. Fármacos estructuralmente específicos.
3. Son los fármacos que se obtienen por modificaciones en la estructura química de moléculas naturales. ()	C. Fármacos psicotrópicos y Fármacos neurológicos
4. Es la clasificación de los fármacos estructuralmente. ()	D. D. Vegetal, animal y mineral.
5. Grupo formado por aquellos fármacos en los que una mínima variación estructural puede inducir cambios notables en su actividad biológica, dando lugar a un compuesto inactivo o con una actividad biológica diferente,	E. Agentes quimioterápicos.

a veces inesperada. ()	
6. Grupo minoritario que incluye aquellos fármacos cuya actividad no presenta una relación conocida con su estructura. Su actividad se explica por su capacidad para modificar las propiedades fisicoquímicas de un medio biológico determinado. ()	F. F. Fármacos semisintéticos.
7. Fármacos que actúan sobre el SNC se suelen distinguir como: ()	G. Estructuralmente específicos e inespecíficos.
8. Los agentes utilizados en los tratamientos contra el cáncer también se clasifican en este grupo. ()	H. Agentes farmacodinámicos.
9. Son fármacos que modulan las funciones fisiológicas. ()	I. Fármacos estructuralmente inespecíficos.
10. Estereoquímica de la molécula.	J. Isomería geométrica.
11. Isomería conformacional. ()	K. 1) Isomería óptica y geométrica, y actividad farmacológica; 2) Isomería conformacional y actividad farmacológica; 3) Isostería y actividad farmacológica

<p>12. Los isómeros ópticos. ()</p>	<p>L. Es la ordenación espacial no idéntica de los átomos de una molécula.</p>
<p>13. Indica un tipo de diastereoisómero que aparece como consecuencia de una restricción en la rotación alrededor de un enlace. ()</p>	<p>M. Es la ordenación espacial relativa de los átomos o la estructura tridimensional de la molécula.</p>
<p>14. La influencia de los factores estéricos sobre la actividad farmacológica puede considerarse bajo tres títulos principales: ()</p>	<p>N. Compuestos que solo difieren en su capacidad de hacer girar el plano de la luz polarizada.</p>

RESPUESTAS (Actividad 2.1)

- | | |
|------|-------|
| 1. D | 8. E |
| 2. A | 9. H |
| 3. F | 10. M |
| 4. G | 11. L |
| 5. B | 12. N |
| 6. I | 13. J |
| 7. C | 14. K |

Capítulo 3 Vías de administración

3.1 Definición

Las vías de administración de fármacos son las rutas de entradas del medicamento al organismo, la cual influye en la latencia, intensidad y duración del efecto, por esta razón es de suma importancia sus ventajas y desventajas además de cuál de las vías de administración de fármacos se utiliza en una situación particular.

Llamamos **vía de administración** a los lugares de nuestro organismo donde se colocan los fármacos para que sean absorbidos y lleven a cabo su acción. Son vías parenterales aquellas en las que para administrar el fármaco se produce efracción de la piel o de las mucosas. Para utilizar estas vías es necesario conocer bien la técnica de administración y usarla adecuadamente. El paciente, salvo excepciones, no puede administrarse el fármaco siendo necesaria la presencia de un profesional calificado.

Se entiende por **vía de administración de un fármaco** al camino que se elige para hacer llegar ese fármaco hasta su punto final de destino: la diana celular. Dicho de otra forma, la forma elegida de incorporar un fármaco al organismo. Se define como el procedimiento por el cual se administran fármacos al paciente.

La administración de medicamentos puede realizarse de forma diversa dependiendo del medicamento administrado, del carácter de urgencia de la administración y del estado del enfermo.

El estudio de las vías de administración nos lleva a conseguir el objetivo: “una mejor eficacia debe ser compatible con una menor toxicidad y comodidad del paciente”.

3.2 Clasificación de las vías de administración. Ventajas y desventajas.

Considerando la administración de medicamentos a grandes rasgos, se pueden dividir en dos tipos:

- a) Administración por vía general
- b) Administración por vías locales

Administración por vía general

Se considera como tal, cuando el medicamento se difunde ampliamente al organismo después de su paso por el flujo sanguíneo.

Se debe considerar la secuencia de una serie de procesos:

- a) Liberación o cesión del medicamento a partir de la forma farmacéutica en que se encuentra.
- b) Paso a solución del medicamento directamente en el lugar donde debe absorberse.
- c) Paso a plasma, el medicamento atraviesa las membranas naturales con ayuda de diferentes mecanismos.
- d) Distribución del medicamento desde el plasma hacia los distintos órganos y tejidos.

Se consideran vías generales

- Vía digestiva
- Vía parenteral

Vía digestiva

La absorción digestiva de los medicamentos puede efectuarse en diversos estratos del tubo digestivo:

- Mucosa bucal (vía sublingual)
- El tubo digestivo, estómago
- , intestino (vía oral)

- Mucosa rectal (vía rectal)

Vía sublingual. Por esta vía se administran las formas farmacéuticas susceptibles



de ser destruidas por la acidez gástrica. Están destinadas a ser retenidas en la cavidad bucal. Por ejemplo tabletas sublinguales.

Esta vía tiene como inconvenientes los siguientes:

- La necesidad de disponer de un medicamento de gusto indiferente o agradable.
- El uso continuado puede producir irritación e incluso ulceración de la zona.

Vía oral. Es la vía de administración más frecuente. Se ajusta a la comodidad del enfermo. Permite la administración de formas farmacéuticas muy diversas: sólidas (cápsulas, comprimidos, píldoras, granulados, etc.), líquidas (soluciones, jarabes, suspensiones, emulsiones, etc.).

Presenta una serie de inconvenientes tales como:

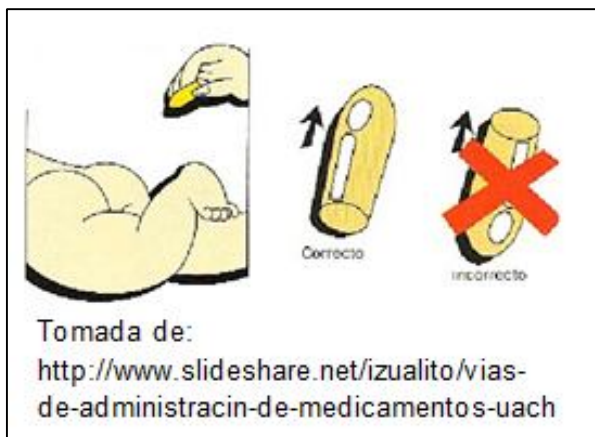
- No es una vía rápida y el efecto aparece después de un tiempo de haber realizado la administración.
- Destrucción de algunos medicamentos en el medio gastrointestinal, por ejemplo: la penicilina G.
- No se puede usar esta vía en pacientes inconscientes, con alteraciones en la deglución ni con vómito.
- No es una vía adecuada en casos de urgencia.



Vía rectal. Los fármacos se colocan en la ampolla rectal, ya sea en forma de supositorio, en forma de enema, produciéndose la absorción a través de la mucosa.

Se usa sobre todo en niños cuando no se puede utilizar la vía oral. También en pacientes con vómitos o inconscientes, o cuando el fármaco produzca irritación gastrointestinal.

Tiene como inconvenientes los siguientes:



- La absorción es variable, siendo lenta e incompleta para unos fármacos mientras que para otros es más rápida que la vía oral.
- Es una vía incomoda que muchos pacientes se niegan a aceptar.
- Está contraindicada cuando exista diarrea o patología de la zona (hemorroides, proctitis y fisuras).

Vía parenteral

Son vías que implican una fractura del tejido.

Suelen utilizarse en medicamentos no reabsorbibles por la mucosa digestiva y en caso de urgencia.

Se considera la administración parenteral frecuente:

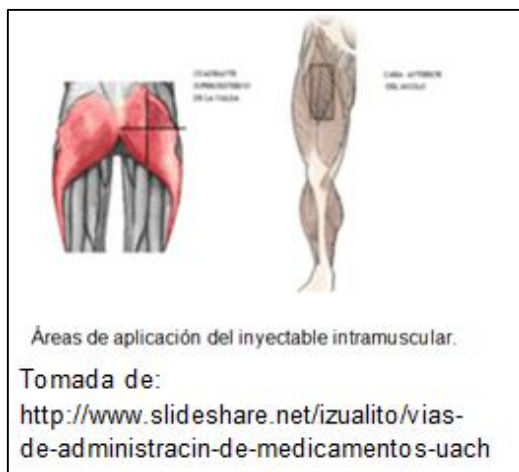
- Inyección subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.

Vía intramuscular. Es la más utilizada después de la vía oral, siendo una alternativa a la misma en pacientes con los cuales no se puede usar esta vía y cuando se utilizan fármacos que son degradados por el jugo gástrico. El fármaco se coloca dentro de una gran masa muscular, generalmente los glúteos. Es una vía más rápida que la oral, pero menos que la intravenosa y sublingual. *Su rapidez se puede variar,*

acelerándola mediante masajes o aplicación de calor, o enlenteciéndola mediante la aplicación de compresas heladas o vasoconstrictores. También varía la velocidad de absorción de acuerdo con la preparación farmacéutica que se utilice. Las soluciones acuosas se absorben con mayor rapidez que las oleosas. Existen preparados de depósito con los cuales la absorción se prolonga, evitando que administrar de forma repetida.

Tiene como inconvenientes los siguientes:

- Incomodidad y dolor.
- Riesgo de transmisión de infecciones.
- Posibilidad de irritación y necrosis.
- Si la técnica de administración no es la adecuada se pueden producir lesiones vasculares o nerviosas.
- Es necesario personal especializado para la aplicación del medicamento.



Vía subcutánea. Se utiliza para aquellos fármacos que no irritan los tejidos. Se inyecta una cantidad muy pequeña de medicación muy soluble en el tejido conectivo laxo debajo de la piel. La absorción es más lenta que por vía intramuscular porque el tejido subcutáneo está menos irrigado que el muscular. Por esta vía se administran preparados de depósito, a partir de los cuales el fármaco se libera lentamente permitiendo mantener estables los niveles plasmáticos durante largo tiempo. Permite variar la velocidad de absorción y sus desventajas son similares a la vía intramuscular.

Vía intravenosa. Es la que se utiliza en las situaciones de urgencia. El efecto aparece de inmediato dado que los fármacos son colocados directamente en el torrente circulatorio y se alcanzan concentraciones plasmáticas adecuadas con la mayor rapidez. Posee además la ventaja de que se pueden administrar grandes

volúmenes de líquidos, así como sustancias irritantes que por otra vía producirían irritación y necrosis de los tejidos.

Tiene como inconvenientes los siguientes:

- El fármaco que ha ingresado al organismo es irrecuperable.
- No se pueden administrar soluciones oleosas ni suspensiones.
- Puede provocarse transmisión de enfermedades infecciosas.
- Necesita personal especializado.
- Cuando la administración es muy rápida puede aparecer un cuadro hipotensivo que se conoce con el nombre de “shock de velocidad”. La velocidad de administración debe ser como máximo de 1mL/min.

Otras vías parenterales

Vía *intra-arterial*. Se utiliza para localizar un efecto en un órgano o un tejido (algunos tumores). Esta vía requiere una maniobra que está exclusivamente reservada al cuerpo médico.

Vía *intrarraquídea*. Se utiliza para un efecto local rápido como una anestesia peridural, o para el tratamiento antiinfeccioso de una meningitis.

Vía *intraperitoneal*. Esta vía está reservada a la diálisis, debido a que pese a ofrecer una gran capacidad de absorción, la utilización de esta vía presenta peligros de infección.

Administración por vías locales

Esta forma de administración ofrece la posibilidad de una acción inmediata e impide a menudo, la aparición de efectos no deseados.

Vía cutánea o tópica. Los medicamentos destinados a esta vía tiene la particularidad de presentarse a menudo, bajo consistencia pastosa: pomadas, cremas, leches dérmicas; algunas líquidas como lociones, soluciones, etc. Las pomadas, cremas y leches dérmicas están destinadas a ser aplicadas generalmente en piel y, a veces en diversas mucosas (ocular, nasal, anal, etc.).



La cuantía de la absorción depende de las características fisicoquímicas del fármaco, especialmente liposolubilidad, y del lugar donde este se coloque. La absorción es más rápida y completa a través de las mucosas. En las zonas de la piel en donde el espesor de la piel es más grande (plantas de los pies y palmas de las manos) el índice de absorción es escaso. La absorción se ve incrementada cuando la piel está desnuda o existen heridas.

El paciente puede administrarse el fármaco y los efectos indeseables que se presentan son fundamentalmente locales, en forma de irritación, picor, etc.

Vía inhalatoria. El fármaco es inhalado a partir de preparaciones farmacéuticas especialmente diseñadas para esta vía. El principio activo llega hasta los alvéolos



que tienen unas paredes muy delgadas produciéndose la absorción rápidamente. Esta vía se utiliza para la administración de fármacos útiles en afecciones broncopulmonares, así como para la administración de anestésicos generales volátiles y fármacos antiasmáticos. El paciente puede administrarse la mayoría de los

fármacos que se usan por esta vía utilizando inhaladores o cámaras espaciadoras y el efecto aparece con rapidez.

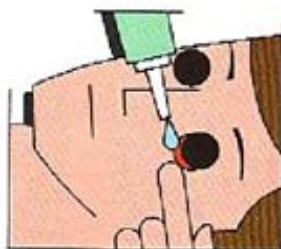
Como inconvenientes tiene:

- Irritación de la zona.
- Algunos fármacos pueden producir broncoconstricción.
- El uso de inhaladores y nebulizadores puede facilitar el desarrollo de infecciones.

Vía oftálmica. Esta vía se utiliza siempre para tratar afecciones oculares. Cuando se busca una acción local en las estructuras oculares, particularmente la córnea y la conjuntiva. En este caso el paciente se puede administrar el fármaco.

Como inconveniente tiene:

- La apertura del envase hace que se pierda su esterilidad, por lo que una vez abierto se ha de desechar a los siete días.
- Tanto en el caso de las pomadas como en el de las gotas es importante que la punta del aplicador no llegue nunca a tocar el ojo.



Tomada de:
<http://www.slideshare.net/izualito/vias-de-administracin-de-medicamentos-uach>

Autoevaluación.

Señale la respuesta correcta

1. Característica de la vía rectal
 - a. Es muy usada en ancianos.
 - b. Es muy útil en patología rectal.
 - c. Es de absorción muy errática.
 - d. Es una vía tópica, no se produce absorción.
2. Es falso que antes de administrar un medicamento por vía oral haya que:
 - a. Asegurarse de que el paciente deglute adecuadamente.
 - b. Comprobar la dosis que se debe administrar.
 - c. Comprobar que la vía es la correcta.
 - d. Administrar previamente un alimento.
 - e. Asegurarse de que el paciente es el indicado.
3. Para la vía oral, es falso que:
 - a. Es la única vía útil en patologías digestivas.
 - b. Es la más usada por ser la más fisiológica.
 - c. No se puede recuperar el fármaco que no se ha absorbido.
 - d. No es una vía de absorción rápida.
 - e. No es útil si existen vómitos.
4. Es verdadero que:
 - a. La absorción subcutánea es más lenta que la sublingual.
 - b. La administración subcutánea solo produce efectos locales.
 - c. La administración intradérmica solo se usa para tratar infecciones de la piel.
 - d. Por vía tópica nunca se produce absorción.
 - e. La vía rectal es de elección para tratar afecciones de los últimos tramos del tubo digestivo.
5. Es falso que para la administración por vía intravenosa:
 - a. Se puede hacer en pacientes comatosos.

- b. Puede producirse shock de velocidad.
 - c. Permite controlar la dosificación con precisión.
 - d. Se evitan procesos infecciosos.
 - e. Se evita la destrucción digestiva del fármaco.
6. Es característica de la administración por vía intravenosa:
- a. Raramente presenta reacciones anafilácticas.
 - b. Permite administrar sustancias irritantes.
 - c. La administración debe durar menos de un minuto.
 - d. Si aparecen efectos adversos inmediatos, no se puede interrumpir la administración.
 - e. Para que el efecto sea más duradero, los fármacos se deben administrar en soluciones oleosas.
7. Forma de administración que ofrece la posibilidad de una acción inmediata e impide a menudo, la aparición de efectos no deseados.
- a. Vías locales.
 - b. Vías parenterales.
 - c. Vías generales.
8. Son vías que implican una fractura del tejido
- a. Vías locales.
 - b. Vías parenterales.
 - c. Vías generales.
9. Se considera como tal, cuando el medicamento se difunde ampliamente al organismo después de su paso por el flujo sanguíneo.
- a. Vías locales.
 - b. Vías parenterales.
 - c. Vías generales.
10. Los medicamentos destinados a esta vía tiene la particularidad de presentarse a menudo, bajo consistencia pastosa: pomadas, cremas, leches dérmicas; algunas líquidas como lociones, soluciones, etc.
- a. Vía cutánea o tópica.
 - b. Vía oral.

c. Vía intravenosa.

RESPUESTAS

1. C
2. D
3. A
4. A
5. D
6. B
7. A
8. B
9. C
10. A

Capítulo 4 Farmacocinética

4.1 Definición

La **Farmacocinética** es la rama de la farmacología que estudia los procesos (Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo, y Excreción; LADME.) a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Trata de dilucidar qué sucede con un fármaco desde el momento en el que es administrado hasta su total eliminación del cuerpo. Estudia, por lo tanto, los movimientos de los fármacos en el organismo, en función del tiempo y de la dosis. Estos procesos se llevan a cabo de forma simultánea de manera que mientras aún se está produciendo la absorción de una parte del fármaco ya hay moléculas del mismo que se están excretando después de realizar su efecto.

El estudio detallado de los sucesivos pasos que atraviesa el fármaco en el organismo, se agrupan bajo el anagrama LADME:

- Liberación del producto activo.
- Absorción del mismo.
- Distribución por el organismo.
- Metabolismo o inactivación, al ser reconocido por el organismo como una sustancia extraña al mismo.
- Excreción del fármaco o los residuos que queden del mismo.

Estas distintas fases, implican la utilización y manejo de conceptos básicos para comprender la dinámica instaurada. Así, las propiedades de las sustancias que actúan como excipientes, las características de las membranas biológicas y la forma en que las sustancias pueden atravesarlas, o las características de las reacciones enzimáticas que inactivan al fármaco, son de necesario conocimiento para la correcta comprensión de la cinética del fármaco.

4.2 Absorción de los fármacos

La mayoría de los fármacos, para ejercer su acción, deben pasar desde el medio externo al medio interno. A este paso se le conoce con el nombre de **absorción**. Para que el fármaco pueda ser absorbido tiene que producirse la liberación del mismo desde la forma medicamentosa en que se ha administrado, a la forma absorbible, es decir, tiene que pasar a solución en el lugar de absorción.

Para que se realice la absorción es necesario que los fármacos atraviesen una serie de barreras biológicas, formadas por membranas celulares.

4.2.1 Vías de entrada de los fármacos y su acceso a la circulación sistémica.

La administración por **vía intravenosa rápida**, frecuente y tal vez impropriadamente llamada “bolus” o bolo intravenoso para distinguirla de la perfusión, garantiza el acceso directo del fármaco inalterado al corazón a través de una de las dos cavas, en las que confluyen, a la larga, todas las venas periféricas que se pueden utilizar para la inyección. **No puede, en este caso concreto, hablarse de lugar de absorción**; el 100% del fármaco accede, inalterado, a la circulación sistémica, por lo que la vía intravenosa rápida se utiliza como punto de referencia óptimo para determinar la biodisponibilidad en magnitud de los medicamentos administrados por otras vías (biodisponibilidad absoluta).

Cuando el fármaco se administra por **vía parenteral extravascular** (subcutánea o intramuscular, por ejemplo), tiene que atravesar solamente el endotelio de los capilares o de los vasos linfáticos. Se trata de membranas porosas que los fármacos atraviesan más fácilmente que cualquier otra superficie divisoria del organismo en la que se produce absorción.

El siguiente tipo de estrato en cuanto a complejidad es el que se ha denominado unicelular. En este caso se trata de un epitelio. Ésta es la barrera que deben atravesar los fármacos que se absorben por vía bucal, sublingual, nasal, pulmonar así como por **vía gastrointestinal tras su administración oral** (que es, sin duda, la más frecuente y difundida), y también por **vía rectal**. En todos los casos citados el lugar de absorción es, en efecto, un epitelio.

Cuando la administración se efectúa en la piel, el estrato que debe atravesar el compuesto es **pluricelular** y está formado por un sistema de barreras heterogéneas.

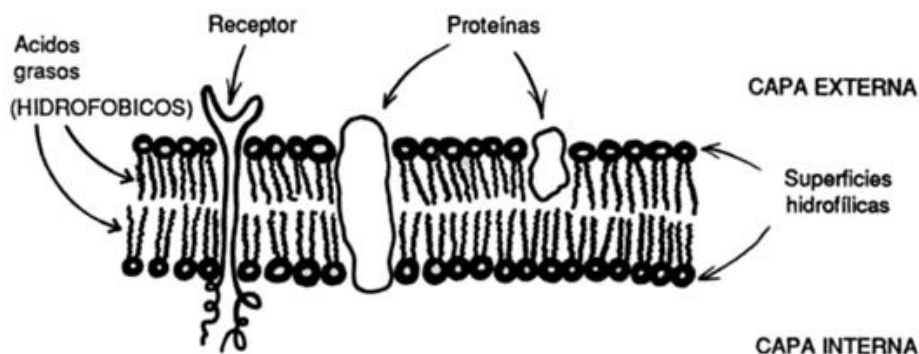
Una vez se ha absorbido el fármaco, accede al torrente circulatorio, llegando a la circulación general por distintos caminos según la vía de administración y lugar de absorción. Conviene recordar que el hígado es el lugar donde se realizan fundamentalmente las transformaciones metabólicas que, en definitiva, se concretan, en mayor o menor medida, en una eliminación del fármaco en su primer ciclo de circulación, es decir, antes de acceder a la circulación general.

TIPO DE ESTRATO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	LUGAR DE ABSORCIÓN
-	Parenteral intravenosa	Ninguno
Subcelular	Parenteral extravascular	Endotelios capilares
Unicelular	Oral Sublingual y Bucal Nasal Ocular Transpulmonar Rectal	Epitelios gástricos, intestinal Epitelio bucales Epitelio nasal Epitelio de la conjuntiva y de la córnea Epitelio del tracto respiratorio y de los alvéolos Epitelio rectal
Pluricelular	Percutánea	Epidermis (piel)

4.2.2 La membrana celular

Todas las células están revestidas de una membrana formada por fosfolípidos y proteínas. Los fosfolípidos forman una doble capa con la porción hidrofílica orientada hacia el exterior de la membrana. Las proteínas se encuentran dispersas de forma irregular entre la doble capa de fosfolípidos, presentando la porción polar hacia el

medio externo y la porción no polar entre las cadenas hidrofóbicas de los fosfolípidos.



Representación esquemática de la estructura de la membrana celular.

4.2.3 Mecanismo de transporte a través de las membranas celulares

Los fármacos atraviesan las membranas celulares por diferentes mecanismos:

- ***Difusión pasiva:*** Es el mecanismo de transporte más utilizado por los fármacos. Las moléculas del mismo pasan del exterior al interior de la célula como consecuencia de la diferencia de concentración existente entre ambos lados de la membrana, es decir, pasan a favor de un gradiente de concentración, desde el punto de mayor concentración hacia donde ésta es menor. No necesita aporte de energía.
- ***Transporte activo:*** se realiza en contra de un gradiente de concentración, necesitando aporte de energía y la existencia de una molécula especializada que actúa de transportador que traslada al fármaco de un polo a otro de la membrana. Este tipo de transporte es saturable ya que cuando todos los transportadores están ocupados el paso del fármaco a través de la membrana se detiene.

Cuando dos fármacos tienen que utilizar un mismo transportador, atravesará la membrana aquel que presente más afinidad por el mismo, mientras que la absorción del otro fármaco no se produce, es decir, existe una inhibición competitiva del transporte del segundo fármaco.

- **Difusión facilitada:** Se realiza a favor de un gradiente de concentración, por lo que no utiliza energía, pero necesita la presencia de un transportador. Es saturable y puede presentarse inhibición competitiva del mismo.
- **Pinocitosis:** Consiste en el englobamiento de partículas mediante la formación de invaginaciones en la membrana celular. Estas invaginaciones se cierran sobre las partículas dando lugar a una vacuola que es liberada hacia el interior de la célula. Es muy poco frecuente y sólo lo usan fármacos de elevado peso molecular.
- **Transporte a través de los canales iónicos:** Como se comentó anteriormente, a través de los poros o canales iónicos pueden entrar en la célula iones o moléculas de pequeño tamaño. Los poros no son estructuras estáticas sino que sufren cambios conformacionales producidos por las moléculas proteicas que forman parte de los mismos. En consecuencia estos poros o canales se abren o cierran por la acción, sobre estas proteínas, de diversas sustancias químicas o del potencial de membrana. Esto permite no sólo la entrada sino también la salida de pequeñas moléculas o iones.

4.2.4 Factores que influyen en la absorción de los fármacos

La velocidad de absorción de los fármacos depende de diversos factores, siendo los más importantes:

- **Su liposolubilidad:** Cuanto más liposoluble sea el fármaco más fácilmente atravesará las membranas celulares y más rápido será el proceso de absorción.
- **Su grado de ionización:** La mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles que en solución se disocian, la forma no ionizada es más liposoluble

que la ionizada. La porción ionizada (hidrosoluble) atraviesa con mucha dificultad las membranas. La porción no ionizada más liposoluble puede atravesarlas con mayor facilidad. El grado de ionización de los fármacos depende de:

- Su constante de ionización (pKa).
 - El pH del medio donde se ha de llevar a cabo la absorción.
- **El pH del medio:** Dependiendo de éste el fármaco se disociará en mayor o menor cuantía. Los fármacos ácidos, como la aspirina y los barbitúricos, se absorben mejor en el estómago donde el pH es muy ácido. En estas circunstancias, la mayor parte del fármaco no se ioniza y se absorbe bien a este nivel. En cambio, los fármacos básicos se absorben mejor en el intestino donde el pH es más alcalino.
- **El tamaño de su molécula:** Cuanto menor sea éste, más fácilmente se producirá la absorción.
- **El flujo sanguíneo:** Cuanto mayor sea el flujo sanguíneo de la zona de absorción con mayor rapidez será absorbido el fármaco. La velocidad de absorción es mayor por vía intramuscular que por vía subcutánea. En ello influye el hecho de que el músculo está mejor irrigado que el tejido celular subcutáneo.
- **También influye el tipo de preparación farmacéutica:** Para que un fármaco se absorba debe encontrarse en solución. En la administración oral, los preparados líquidos se absorben con mayor rapidez que los sólidos ya que estos últimos deben liberar el fármaco y éste tiene que disolverse luego en los jugos gastrointestinales. Cuando la administración es subcutánea o intramuscular las soluciones coloidales y las suspensiones se absorben más lentamente que las soluciones verdaderas. Esto se aprovecha en clínica para prolongar el tiempo de absorción de los fármacos y disminuir el número de veces que debe hacerse la administración de los mismos.

4.2.5 Biodisponibilidad

Designa a la fracción de la dosis administrada de un fármaco que llega al torrente sanguíneo circulatorio. Depende de diversos factores entre los que se encuentran:

- **La vía de administración.** La biodisponibilidad es máxima (100%) cuando la administración es intravenosa ya que se evita el proceso de absorción y todo el fármaco ingresa en el torrente sanguíneo circulatorio y está dispuesto para ejercer su efecto.
- **La forma farmacéutica.** Para que el fármaco se absorba debe previamente liberarse de la forma farmacéutica en que ha sido preparado, de manera que las moléculas del mismo quedan libres para atravesar la membrana celular. El fármaco puede liberarse con mayor o menor rapidez y además la liberación puede ser total o no. En consecuencia, la cantidad de fármaco que llega a torrente sanguíneo circulatorio varía dependiendo de la forma farmacéutica que se ha administrado.
- La **aparición de interacciones** con otros fármacos o con alimentos también altera la biodisponibilidad de los fármacos.
- La metabolización hepática del fármaco antes de llegar a la circulación general se conoce como **efecto del primer paso o eliminación presistémica**. Este efecto reduce la biodisponibilidad de algunos fármacos.

4.3 Distribución

Se entiende por distribución el proceso de transferencia reversible del fármaco desde la sangre a los distintos espacios extravasculares (órganos, tejidos y fluidos) corporales; también puede considerarse distribución el paso del fármaco a los distintos componentes celulares sanguíneos. Se trata de un proceso cinético complejo en el que están implicados diferentes mecanismos de transporte o transferencia de materia como son:

- Convección (transporte del fármaco con el torrente sanguíneo circulatorio).
- Dispersión en los diferentes espacios acuosos corporales.

- Paso a través de membranas de diferente naturaleza (vasculares y celulares).
- Procesos de unión a estructuras plasmáticas y tisulares.

4.3.1 Fluidos acuosos corporales

El agua constituye aproximadamente 2/3 del total del peso corporal de un adulto, además del peso, el agua corporal depende de otros factores como son la edad, sexo y grado de obesidad.

En recién nacidos, el contenido de agua puede llevar a valores del 75% del peso corporal total; este porcentaje disminuye progresivamente con la edad, especialmente durante los 10 primeros años de vida. El sexo es otro factor que condiciona el contenido corporal acuoso, siendo menor en la mujer que en el hombre debido a la mayor proporción de grasa corporal en la mujer.

El tejido adiposo presenta un porcentaje acuoso bajo. Por tanto, la proporción de agua en cada tejido y, en general en el organismo, depende de la cantidad de grasa presente.

El agua corporal total se reparte en varios espacios corporales como se esquematiza en el cuadro siguiente:

Distribución del agua corporal en individuos adultos no obesos

ESPACIO	VOLUMEN	PORCENTAJE
Plasma	3.5	5
Fluido intersticial	12	17
Fluido extracelular	15.5	22
Fluido intracelular	26.5	19
Agua corporal total	42	60

Fuente: Tomado de Emslie-Smith, D. et al. "The body fluids", en *textbook of Physiology*. Churchill Livingstone. Nueva York.16. 1988.

En este cuadro se indica los valores establecidos para un adulto de 70 Kg de peso.

El fluido extracelular incluye toda el agua corporal que se localiza fuera de las células y está constituido por el fluido intersticial, el plasma sanguíneo y el denominado fluido transcelular (fluido cerebrospinal, fluidos intraoculares, y fluidos del tacto gastrointestinal).

De acuerdo con estos volúmenes acuosos del organismo, el volumen de distribución real de los fármacos en un individuo adulto sano podría tomar los siguientes valores:

- 3.5 litros: Para fármacos que no presenten capacidad de paso a través de las membranas vasculares ni celulares y, por tanto, quedan confinados en espacio acuoso vascular.
- 15.5 litros. Para aquellos fármacos capaces de salir del espacio vascular pero sin capacidad de paso a través de las membranas celulares.
- 42 litros: para aquellos fármacos con capacidad de atravesar todo tipo de membranas biológicas del organismo.

El agua corporal constituye aproximadamente el 60% del peso corporal total de un individuo adulto no obeso. Los volúmenes anteriormente indicados corresponderían a sustancias capaces de distribuirse en los diferentes espacios acuosos, pero sin capacidad de interacción con estructuras plasmáticas o tisulares.

Sustancias de estas características se han utilizado para medir el volumen de los distintos espacios acuosos corporales. Así el azul de Evans se ha utilizado como referencia para medir el volumen de agua plasmática; este colorante queda confinado en el espacio vascular y presenta un volumen de distribución $V_d \approx 3.5$ litros.

Si aproximadamente el 60% del peso corporal es agua, el 40% restante está constituido por estructuras sanguíneas y tisulares de muy diversa naturaleza capaces de unirse de forma reversible a los fármacos según sus propiedades físico-químicas; estas interacciones con estructuras sanguíneas y/o tisulares son las responsables de que los valores de volúmenes de distribución aparentes calculados para muchos fármacos sean superiores al volumen corporal real.

4.3.2 Volumen de distribución (VD)

Es el volumen de agua corporal en el que se distribuye el fármaco. Este volumen puede calcularse y, en base al mismo, se puede deducir tanto la dosis inicial como la de mantenimiento de fármacos de difícil manejo.

El volumen de distribución de los fármacos que no salen del torrente circulatorio es de unos 3 litros. Los fármacos que salen de la sangre y se distribuyen por el espacio extracelular tienen un volumen de distribución de unos 15 litros y aquellos que, además, penetran en el interior de las células poseen un volumen de distribución próximo o superior a los 36 litros. Cuanto mayor sea el volumen de distribución de un fármaco menor será la concentración sanguínea producida por una dosis determinada.

$$Vd = Ab/Cp$$

En donde:

Ab= es la cantidad total de fármaco en el cuerpo.

Cp = la concentración plasmática del mismo.

Volumen de distribución aparente

Se define como la constante de proporcionalidad que define la relación entre la cantidad y concentración de fármaco en el organismo a un tiempo dado.

Se trata de un valor aparente porque se calcula considerando que la concentración es homogénea en todo el organismo e igual a la concentración medida (generalmente concentración plasmática total); sin embargo, la realidad es distinta, ya que las concentraciones tisulares generalmente difieren significativamente de unos tejidos a otros y no coinciden con el valor de concentración plasmática medida.

Existen diferentes métodos matemáticos de cálculo del volumen aparente de distribución que, en todo caso, informa sobre el grado de distribución del fármaco en organismo general, sin aportar información sobre el proceso en organismos o tejidos concretos, ni sobre la velocidad de distribución, factor que en la mayoría de los casos es determinante del grado real de acumulación tisular. Así, un valor elevado del volumen aparente de distribución se puede producir tanto por una cierta exposición de todo el organismo al fármaco como por una elevada exposición de un espacio restringido del organismo al fármaco.

Conocido el volumen aparente de distribución del fármaco y el volumen de plasma de un individuo se puede calcular la fracción de fármaco que se encuentra en el espacio plasmático y fuera del mismo.

Fracción en plasma = $V_p / V_{d(ee)}$

Fracción fuera del plasma = $(V_{d(ee)} - V_p) / V_{d(ee)}$

4.3.3 Influencia de la fijación de los fármacos a las proteínas sobre el volumen de distribución.

La unión de fármacos a proteínas puede tener una gran influencia en su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, ya que solamente la fracción libre se encuentra en disposición de acceder a los receptores y por lo tanto ser eficaz.

Por lo que la farmacocinética se refiere, la unión a proteínas puede condicionar la distribución y eliminación de un fármaco. Así, por ejemplo, el volumen de distribución de los fármacos con un elevado grado de fijación a proteínas plasmáticas, como la warfarina o el ácido valproico, suele ser relativamente pequeño ya que como consecuencia de su elevada unión a proteínas plasmáticas quedan confinados en el compartimento vascular. Por el contrario, los fármacos que no se

unen a proteínas plasmáticas, o lo hacen en pequeña proporción, presentan valores elevados del volumen de distribución. Sin embargo, el volumen de distribución de un fármaco también influye la fijación del mismo a proteínas tisulares, así tenemos que fármacos como la digoxina y los antidepresivos tricíclicos, entre otros, presentan un elevado grado de unión a proteínas plasmáticas pero también a una gran afinidad por las proteínas tisulares, lo cual se traduce en valores elevados de volumen de distribución.

4.3.4 Sitios de fijación de los fármacos diferentes a las proteínas.

Fijación a células sanguíneas. Dentro de este tipo de fijación la que tiene una mayor relevancia es la que se produce en los glóbulos rojos, aunque también se ha encontrado que los lisosomas de algunos leucocitos pueden acumular concentración de fármacos básicos hasta 400 veces superiores a las plasmáticas.

La interacción entre las células sanguíneas y los fármacos se producen tanto a nivel de membrana celular como a nivel de los constituyentes intracelulares tales como la hemoglobina, la anhidrasa carbónica o fracciones subcelulares.

La membrana que rodea a las células sanguíneas solamente es permeable a sustancias altamente liposolubles. Una vez que estas sustancias han entrado al interior de las células pueden unirse a los componentes intracelulares. Por ejemplo, la clorotalidona se une en un 98% a los hematíes debido a su interacción con la anhidrasa carbónica.

Las consecuencias de la unión de fármacos a los glóbulos rojos son fundamentalmente de tipo farmacocinético y, por tanto, más importantes cuanto más pequeño sea el volumen de distribución del fármaco y cuanto mayor sea la concentración eritrocitaria en comparación con los niveles plasmáticos de fármaco.

El problema que se plantea es decir si es adecuado determinar la concentración total en sangre o en plasma para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos. La elección de una u otra alternativa va a depender de la

naturaleza y la interacción entre el fármaco y los eritrocitos. Por ejemplo, la inulina es una sustancia relativamente polar que no atraviesa la membrana celular de los glóbulos rojos, la concentración de inulina en sangre presenta una relación inversa al hematocrito en este caso se determinará la concentración plasmática.

Si por el contrario el fármaco difunde rápidamente a través de la membrana celular de los glóbulos rojos, en ambas direcciones, el fármaco que se encuentra en el interior de la célula estaría en condiciones de distribuirse, y en este caso sería necesario determinar la concentración en sangre total. Por ejemplo, la petidina presenta un reparto sangre/plasma de 1, lo que indica que esta sustancia difunde al interior de los eritrocitos pero no se une a los componentes intracelulares.

Una sustitución más compleja se presenta cuando el fármaco se fija en una elevada proporción a estructuras intracelulares o cuando la velocidad de difusión a través de la membrana de los glóbulos rojos es intermedia entre la de la inulina y la petidina. En estos casos se precisaría un análisis particular en las concentraciones plasmáticas, sanguíneas y en la permeabilidad de membrana para ese fármaco en concreto.

Fijación a componentes tisulares. La concentración plasmática de un fármaco va a depender tanto de su capacidad de unión a proteínas plasmáticas como de la unión de componentes tisulares.

Una sustancia puede presentar un elevado grado de unión a proteínas y al mismo tiempo acumularse a nivel tisular si la afinidad por los componentes tisulares es mayor que por los plasmáticos.

En los tejidos los fármacos puede unirse a proteínas, entre las cuales la albumina representa un importante papel como consecuencia de su amplia distribución extravascular, así como a otras sustancias.

Muchos fármacos, entre ellos los antineoplásicos y algunos antimaláricos, se unen al ADN, intercalándose entre los pares de bases de la estructura helicoidal doble.

Algunos fármacos también se unen a los gránulos de melanina del ojo y de la piel, de hecho existen evidencias que demuestran que la retinopatía causada por la clorotina y fenotiazinas puede deberse a su acumulación en estructuras oculares que contienen melanina. La ausencia de acumulación en tejidos no pigmentados (albinos) indica que es precisamente la melanina la responsable de la fijación de estos fármacos. La elevada afinidad y la lenta difusión de estas sustancias hacia y desde los gránulos de melanina explica el prolongado tiempo de permanencia de los fármacos en estas estructuras, pudiéndose detectar cantidades pequeñas de cloroquina muchos años después de suspender el tratamiento.

La digoxina se une poco a la albumina, aproximadamente el 25% a concentraciones terapéuticas de 1ng/ml, pero sin embargo presenta una gran afinidad por numerosas macromoléculas tisulares.

Las sustancias liposolubles se acumularán en el tejido adiposo de acuerdo con el valor del coeficiente de reparto aceite/agua que presenten.

4.3.5 Paso de los fármacos a través de las diferentes membranas biológicas especiales, tales como barrera hematoencefálica y placentaria.

a) Barrera hematoencefálica (BHE). Está formada por un conjunto de estructuras que dificultan notablemente el paso de las sustancias hidrófilas desde los capilares hacia el SNC (fig.): 1) las células endoteliales de los capilares sanguíneos del SNC están íntimamente adosadas sin dejar espacios intercelulares; 2) entre una y otra célula existen bandas o zónulas ocludens que cierran herméticamente el espacio intercelular; 3) hay una membrana basal que forma un revestimiento continuo alrededor del endotelio; 4) los pericitos forman una capa discontinua de

prolongaciones citoplasmáticas que rodean el capilar y 5) las prolongaciones de los astrocitos de la glía perivascular forman un mosaico que cubre el 85 % de la superficie capilar.

Como consecuencia, no hay ni filtración ni pinocitosis, por lo que los fármacos sólo pueden pasar por difusión pasiva. La velocidad de paso depende críticamente de la liposolubilidad y del grado de ionización, por lo que es alterada por los cambios de pH en el plasma y en el espacio extracelular. La permeabilidad de la BHE puede alterarse por la isquemia y la anoxia de origen vascular u otras causas, traumatismos, neoplasias, sustancias citolíticas, soluciones hiperosmóticas, infecciones, enfermedades autoinmunes y por pérdida de autorregulación, como la que tiene lugar en la encefalopatía hipertensiva, la hipertensión intracraneal, los estados de mal convulsivos o la hipercapnia. En algunos casos hay transporte activo (hexosas, grandes aminoácidos neutros, aminoácidos básicos y ácidos monocarboxílicos de cadena corta), que puede saturarse y ser inhibido farmacológicamente. En otros, la célula endotelial puede metabolizar el fármaco (P. ej., la dopa a dopamina). Algunos fármacos pasan la BHE como un precursor liposoluble que se transforma en el SNC en el principio activo más hidrófilo (p. ej., la heroína liposoluble se metaboliza a morfina poco liposoluble). Algunos núcleos cerebrales, como la eminencia media, el área postrema, el órgano subfornical, la glándula pineal y el órgano subcomisural carecen de esta BHE, lo que permite un mejor acceso de los fármacos.

Los fármacos que llegan hasta el líquido cefalorraquídeo (LCR) a partir de los capilares de los plexos coroideos o por administración intratecal e intraventricular sólo están separados del SNC por la pía-aracnoides o la membrana ependimaria, por lo que puede considerarse el LCR una prolongación del espacio intersticial cerebral. Sólo accede el fármaco que no está unido a las proteínas plasmáticas, por lo que la concentración en LCR suele ser similar a la concentración libre en plasma. Sin embargo, la dinámica del LCR puede producir diferencias en la concentración de los fármacos entre la región lumbar y los ventrículos cerebrales o la cisterna magna. La concentración cerebral de los fármacos no siempre es igual a la que alcanzan en el

LCR ya que algunos fármacos, como los antiepilépticos, se fijan al cerebro alcanzando concentraciones varias veces superiores a las del LCR. La salida de los fármacos y de sus metabolitos del SNC tiene la misma dificultad que su entrada; también se han descrito mecanismos de transporte activo desde el LCR hacia la sangre que pueden ser inhibidos con inhibidores del transporte, como la probenecida.

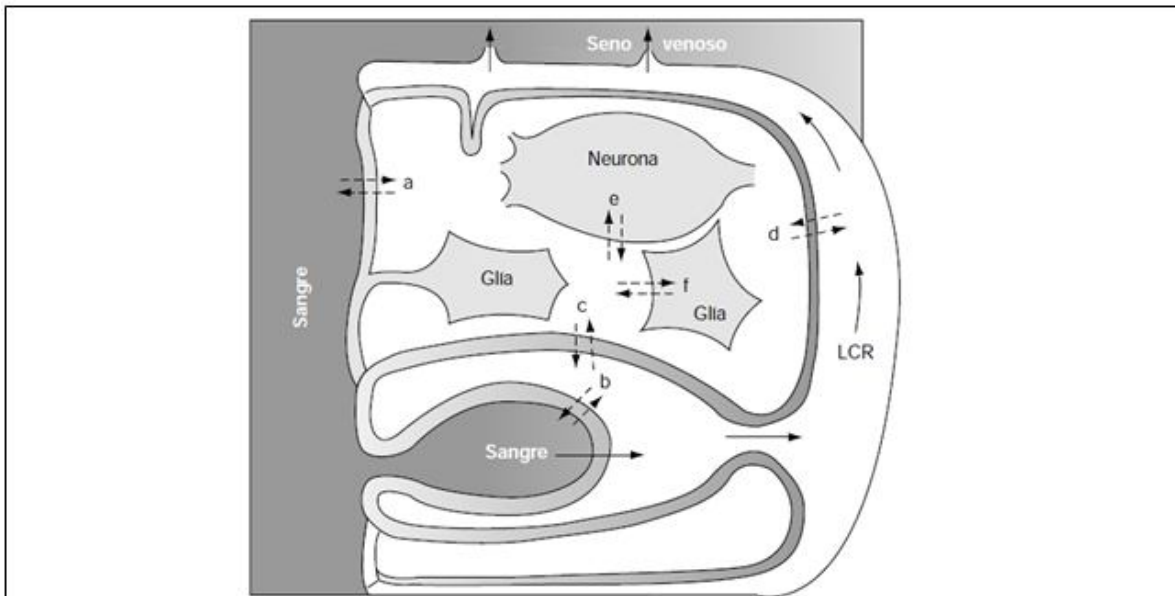


Fig. Esquema de los compartimentos intracraneales. Las flechas continuas indican la dirección del flujo del LCR. Las flechas discontinuas indican los sitios donde existe difusión de agua y solutos: a) a través de la BHE (de capilar a espacio intersticial); b) a través del epitelio de los plexos coroideos; c) a través de la membrana endotelial entre el espacio ventricular y el espacio intersticial; d) a través de la piamadre entre el espacio intersticial y el espacio subaracnoideo; e) a través de la membrana neuronal, y f) a través de la membrana de células gliales.

b) Barrera placentaria. Separa y une a la madre con el feto. Para atravesarla, los fármacos y sus metabolitos tienen que salir de los capilares maternos, atravesar una capa de células trofoblásticas y mesenquimáticas, y entrar en los capilares fetales. Los fármacos pasan principalmente por difusión pasiva y su velocidad de paso depende del gradiente de concentración, de la liposolubilidad, del grado de ionización y del pH de la sangre materna y fetal. La fijación a proteínas limita el paso cuando el fármaco difunde con dificultad. Cuando es muy lipófilo y no polar no depende de la unión a proteínas sino del flujo sanguíneo placentario. La unión a proteínas y el pH fetales son menores que en la madre. La placenta tiene enzimas que pueden metabolizar los fármacos y los metabolitos que pasan de la madre al feto, y viceversa. La barrera placentaria es particularmente acentuada en el primer trimestre del embarazo y disminuye en el tercer trimestre debido al progresivo aumento en la superficie y la reducción de su grosor.

4.3.6 Factores que modifican la distribución

La distribución de los fármacos depende esencialmente de cinco factores que son:

- Propiedades físico-químicas del fármaco.
- Fijación a las proteínas plasmáticas.
- Flujo sanguíneo a los tejidos.
- Permeabilidad de las membranas.
- Afinidad del fármaco por los tejidos.

De los cinco factores sólo el primero se mantiene constante en la práctica clínica, los restantes se modifican en función de las características fisiopatológicas del paciente; en consecuencia todas aquellas situaciones en las que alguno de estos factores se modifique provocan alteraciones en los procesos de distribución. A continuación se comentan los factores fisiopatológicos que afectan más significativamente a la distribución.

Factores fisiológicos

a) *Edad*. El peso relativo de varios tejidos y órganos corporales cambia a lo largo del proceso de maduración. El agua corporal total, expresada como porcentaje del peso corporal, disminuye significativamente durante el primer año de vida, y además, durante este período se produce un cambio en las proporciones de fluidos extra e intracelular pasando de un predominio del fluido extracelular a predominar el fluido intracelular. En consecuencia los fármacos que se distribuyen en el espacio extracelular presentan un volumen de distribución mayor en niños menores de 1 año que en niños de más edad y/o adultos. Ejemplo de este fenómeno lo constituyen, la amicacina, la ticarcilina y la ampicilina y, en general, los fármacos hidrófilos o polares.

También se ha encontrado un mayor volumen de distribución para fármacos altamente liposolubles, lo cual es en principio contradictorio, ya que la presencia de grasa en niños es menor que en adultos; la explicación a este hecho se encuentra en el mayor grado de riego sanguíneo del cerebro y el hígado en niños, lo que favorece la distribución en estos tejidos. Este fenómeno se ha observado en niños tratados con lidocaína o mepivacaína.

Además de estas variaciones, se ha comprobado que en la población pediátrica existe una mayor variabilidad interindividual en la distribución que en cualquier otro grupo poblacional. Se atribuye este hecho a que el grado de maduración para una misma edad varía ampliamente de unos niños a otros, razón por la cual no se ha podido establecer buenas correlaciones entre volumen de distribución de los fármacos y edad de los pacientes.

En general, los fármacos se unen menos a las proteínas plasmáticas en neonatos que en niños de cierta edad y/o adultos; se cumple esta regla tanto para fármacos ácidos que se unen principalmente a la albumina como para fármacos con carácter básico que se unen a las α -1-glicoproteínas. Los niveles de albúmina no parecen ser significativamente más bajos en recién nacidos que en adultos, pero los niveles de α -1-glicoproteínas si son más reducidos.

Entre los factores responsables del menor grado de unión a proteínas de los fármacos en recién nacidos están los siguientes:

- Persistencia de proteínas séricas fetales.
- Hipoproteinemia (sobre todo en prematuros)
- Presencia de ligandos adicionales, como bilirrubina.
- Interacción entre albúmina y globulinas propias del desarrollo.

b) Peso, talla y relación tejido magro/tejido graso.

La obesidad provoca una disminución del contenido total acuoso que puede llegar en ocasiones hasta valores de 45%.

En individuos con una cantidad mínima de tejido adiposo, que poseen un peso corporal ideal (PCI), el volumen sanguíneo medio es de 79 ml/kg \pm 10%. A medida que aumenta la presencia de grasa, este valor disminuye progresivamente debido al escaso volumen vascular que presenta el tejido adiposo.

Para un volumen extracelular estándar (unos 15 litros) el volumen sanguíneo es de unos 5 litros. Si aumenta el volumen extracelular de forma moderada (hasta unos 22 litros) se mantiene la relación de volúmenes, pero a partir de 22 litros el aumento progresivo de volumen extracelular no produce nuevos incrementos del volumen sanguíneo y el volumen adicional se acumula en los tejidos formando edema.

Estos cambios afectan fundamentalmente a los fármacos con gran afinidad por la grasa, para los cuales el volumen de distribución es mucho mayor en individuos obesos que en los de peso normal. Para fármacos altamente hidrófilos y por tanto con poca afinidad por el tejido graso, el volumen de distribución no se ve seriamente afectado, aunque si experimenta un cierto incremento como consecuencia del aumento de volumen extracelular corporal total. Un ejemplo característico lo constituye la digoxina, sustancia polar con mucha mayor afinidad por el músculo esquelético que por el tejido graso. Otro ejemplo de este tipo lo constituyen los antibióticos aminoglicosídicos. Para

estos fármacos, la dosificación en pacientes obesos se realiza de acuerdo con el denominado peso de dosificación (PD), que se calcula a partir del peso corporal total (PCT) y del peso corporal ideal, según la siguiente ecuación:

$$PD = PCI + 0.4 (PCT - PCI)$$

Teniendo en cuenta que el volumen de agua corporal total y el volumen de fluido extracelular, en individuos de peso y relación tejido magro/tejido graso normal, es directamente proporcional al peso corporal total, cabe esperar, al menos para fármacos hidrosolubles, una correlación entre los niveles séricos en el equilibrio y el inverso del peso corporal.

Factores patológicos

a) Insuficiencia cardíaca.

La respuesta del sistema nervioso autónomo a la insuficiencia cardíaca puede provocar alteraciones de la distribución. Se produce una regulación autonómica del flujo sanguíneo, de forma que una mayor proporción del gasto cardíaco va al cerebro y el tejido miocárdico y un menor porcentaje va al riñón, músculos y órganos esplénicos. Dentro del riñón hay un reajuste del sistema circulatorio que va desde las nefronas corticales a las yuxttaglomerulares. El tejido muscular esquelético, debido a su gran volumen constituye un tejido de captación importante para la mayoría de los fármacos; una reducción del flujo sanguíneo se traducirá en una reducción de velocidad y el grado de captación del fármaco por parte de este tejido.

b) Insuficiencia renal.

La insuficiencia renal puede causar alteraciones en el proceso de distribución de los fármacos, que se traducen en modificaciones del V_{dee} .

c) Pacientes quemados.

Las grandes quemaduras inducen importantes cambios en el organismo; no sólo la piel se ve afectada en estas situaciones, sino también otros órganos y tejidos corporales, lo que origina cambios fisiopatológicos complejos.

En la fase aguda, que tiene una duración aproximada de 48 h, se produce una pérdida de fluido vascular como consecuencia de la destrucción de los vasos sanguíneos, lo que conduce a una disminución drástica del gasto cardíaco y una situación de hipoperfusión tisular. El tratamiento de urgencia consiste en administrar grandes volúmenes de solución salina para evitar el shock. La fase aguda va seguida de una fase hipermetabólica que se caracteriza por un aumento de gasto cardíaco y un aumento de temperatura. La hiperperfusión del hígado y riñón en esta fase lleva a consecuencias opuestas a las correspondientes a la fase aguda. Además se produce una reacción inflamatoria que lleva a la formación edema debido:

- Dilatación de los vasos y aumento de la presión a través del capilar.
- Aumento de la actividad osmótica en el tejido quemado.
- Aumento de la permeabilidad de los capilares sanguíneos a macromoléculas.

En base a todo lo expuesto, puede concluirse que la distribución es un proceso cinético complejo dependiente de numerosos factores los cuales, a su vez, presentan una elevada variabilidad inter e intraindividual; este hecho dificulta enormemente la caracterización del proceso y limita las posibilidades de extrapolación cuando se utilizan parámetros compartimentales aparentes. Otras alternativas, en las que se consideren los factores fisiopatológicos comentados, deben utilizarse para definir y predecir los procesos de distribución de los fármacos, ya que estos condicionan las curvas de niveles en los correspondientes órganos y tejidos diana y, en consecuencia, la respuesta farmacológica y toxicológica al tratamiento.

4.4 Biotransformación

Una vez que han cumplido su función, los fármacos deben ser eliminados del organismo. Para ello deben transformarse en sustancias más polares, más hidrosolubles y, en consecuencia, más fácilmente eliminables. Las transformaciones químicas que sufren los fármacos en el organismo es lo que se conoce con el nombre de **metabolismo o biotransformación**. Dicho de otra forma la biotransformación es la conversión bioquímica (enzimática) de un fármaco en otra forma química que recibe el nombre de metabolito. Generalmente un fármaco da lugar a más de un metabolito.

La metabolización es llevada a cabo por diversas enzimas que tienen carácter inespecífico y actúan sobre cualquier sustancia extraña que penetre en el organismo.

Diversos tejidos corporales son capaces de metabolizar fármacos, la mayor parte son metabolizados fundamentalmente el hígado por enzimas localizadas en los microsomas hepáticos, una fracción celular derivada del retículo endoplasmático; aunque también existen enzimas de este tipo a nivel del riñón, mucosa intestinal, pulmón, piel, placenta, etc.

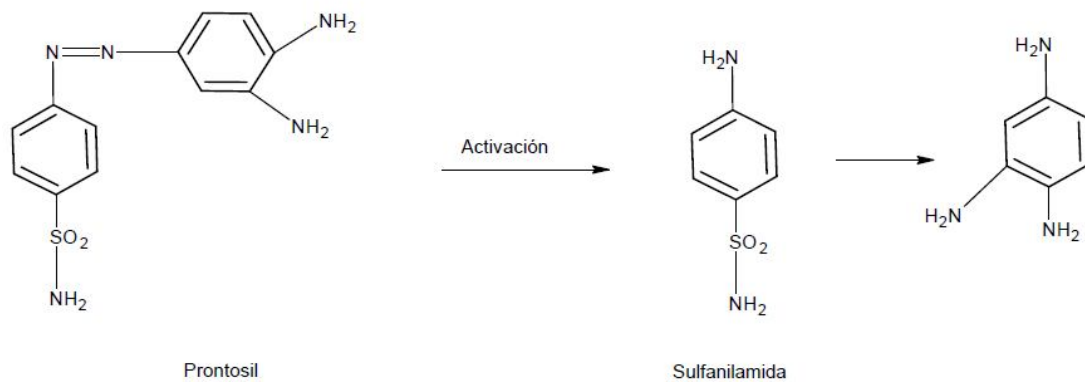
El término biotransformación es preferible al de metabolismo para describir los aspectos químicos relativos al destino de las sustancias exógenas dentro del cuerpo, ya que metabolismo indica los procesos por los que es suministrada la energía necesaria para el funcionalismo vital. No obstante, aplicados a los fármacos, suelen usarse indistintamente. Por definición, la biotransformación denota cualquier alteración en la estructura química del fármaco dentro del organismo, y en consecuencia debe ser considerada como un mecanismo de eliminación del mismo que para muchos fármacos es cuantitativamente el más importante. La biotransformación condiciona significativamente la actividad farmacológica por diversos mecanismos que implican inactivación, activación, potenciación o bien modificación del perfil toxicológico. En definitiva, el metabolismo es un proceso fundamental en la disposición y actividad de numerosos fármacos.

La principal finalidad de la biotransformación es que el fármaco adquiera características de hidrosolubilidad suficientes para que pueda ser eliminado fácilmente; sin embargo la biotransformación puede tener otras finalidades intermedias que son:

- Activar
- Desactivar
- Detoxificar
- Intoxicar

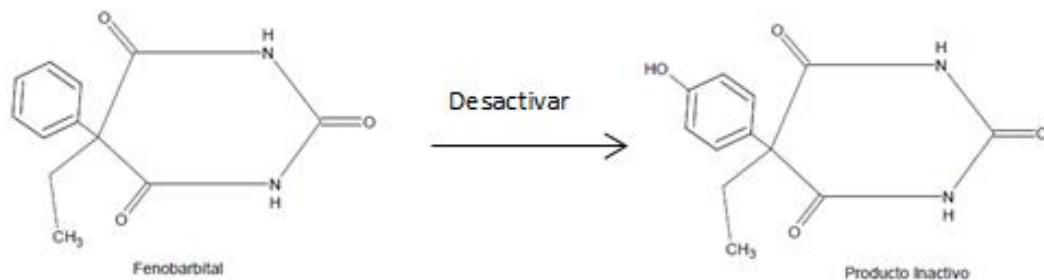
Activar: cuando el medicamento contiene un fármaco inactivo al organismo y que mediante el proceso de biotransformación, el fármaco se convierte en un metabolito ya activo al organismo.

Ejemplo:



Desactivar: Es el proceso contrario, es decir, cuando el fármaco ya posee una actividad farmacológica y que mediante el proceso de la biotransformación este se inactiva, obteniéndose metabolitos inactivos.

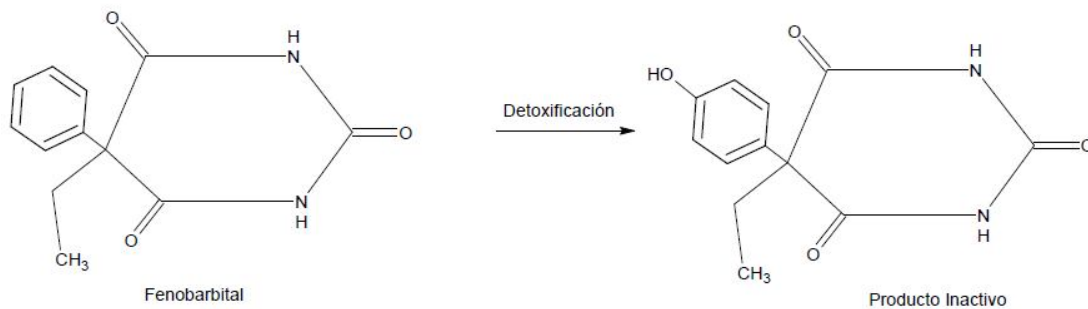
Ejemplo:



Detoxificar: Es proceso en el cual, por medio de la biotransformación, el fármaco que es tóxico al organismo, se convierte en metabolitos menos tóxicos o no tóxicos.

Ejemplos:

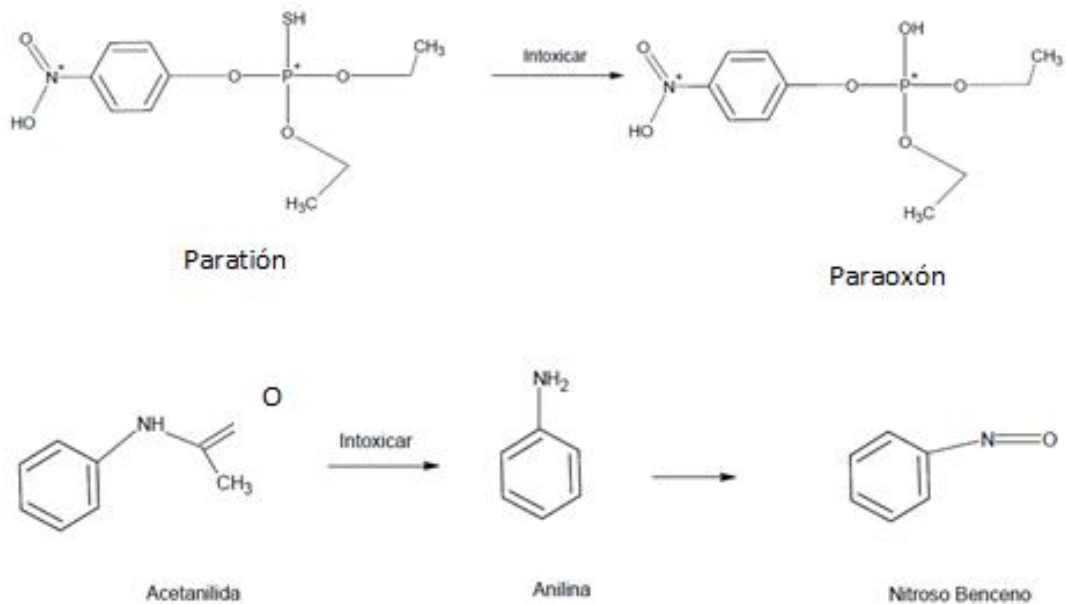
Clorpromazina=> Sulfóxido de clorpromazina



Toxicar: Es el proceso en el cual, por medio de la biotransformación, el fármaco que es poco o nada tóxico, se transforma en metabolitos que sean tóxicos o muy tóxicos al organismo.

Ejemplos:

Etanol=> Acetaldehído=> Ácido acético



No todos los fármacos se biotransforman, muchos son eliminados sin modificación alguna.

En general, podemos considerar que son 2 clases de compuestos que no sufren alteración (biotransformación) en el organismo:

1. Los fármacos que son insolubles en líquidos orgánicos, lo cual les impide mostrar cualquier acción biológica, tal es el caso del petrolato líquido o sulfato de bario.
2. Aquellos compuestos fácilmente solubles en líquidos orgánicos, que son poco solubles en disolventes no polares y que son resistentes a cambios bioquímicos. Los compuestos de este tipo, excepto aniones y cationes con alguna actividad, por lo general carecen de toxicidad y se excretan rápidamente. Ejemplo, Ácido mandélico, antisépticos de vías urinarias, el cual se excreta inalterado por vía renal y además asegura un pH suficientemente bajo, favoreciendo la acción de otros fármacos.

4.4.1 Los diferentes tipos de biotransformación que puede sufrir un fármaco.

Diferentes reacciones de biotransformación.

La mayor parte de las biotransformaciones metabólicas ocurren en algún momento entre la absorción y la excreción.

Algunas transformaciones ocurren en la luz intestinal o en la pared intestinal.

Si bien todos los tejidos tienen la capacidad de biotransformar fármacos.

Sitios de biotransformación:

- Principalmente el hígado
- Riñón
- Bazo
- Piel
- Pulmón
- Plasma Sanguíneo

Metabolismo hepático

La biotransformación hepática juega un papel fundamental en la inactivación y subsiguiente eliminación de los fármacos.

Fisiología hepática

El hígado se localiza en el torrente sanguíneo entre el tracto gastrointestinal y el bazo y la vena cava, la sangre accede al órgano a través de la vena porta y la arteria hepática, atraviesa los sinusoides (capilares dilatados) y sale del hígado a través de la vena hepática.

Reacciones metabólicas o de biotransformación

Las reacciones implicadas en la biotransformación de fármacos pueden clasificarse en función del mecanismo bioquímico. Así existen dos grandes grupos:

- **Reacciones en fase I** (presintéticas o de conversión de grupos funcionales) que incluyen procesos de oxidación, reducción e hidrólisis.
- **Reacciones en fase II** (sintéticas o de derivatización de grupos funcionales) que suponen procesos de conjugación. En estas reacciones el metabolito procedentes de la fase I se une a moléculas endógenas. También pueden hacerlo los fármacos que no han sufrido previamente reacciones no sintéticas. Las conjugaciones son reacciones de síntesis y necesitan aporte de energía. Las conjugaciones más frecuentes se producen con ácido glucurónico seguidas por las conjugaciones con ácido acético. También se llevan a cabo conjugaciones con ácido sulfúrico, glutatión, glicina, etc.

Generalmente la biotransformación de fármacos implica sucesivos pasos con participación de ambos tipos de reacciones.

Las reacciones de tipo No sintéticas, generalmente nos producen metabolitos que pueden ser activados o inactivados.

Las reacciones de tipo sintéticas, generalmente nos producen metabolitos inactivados.

Habitualmente, las reacciones en fase I se producen primero y determinan la introducción o alteración de un grupo funcional de la molécula y como consecuencia, en general, un incremento en su polaridad. Las reacciones en fase II son reacciones de conjugación, en las cuales el fármaco o metabolito procedente de la fase I se acopla a un sustrato endógeno, aumentando así el tamaño de la molécula, con lo cual casi siempre se inactiva el fármaco o metabolito y se facilita su excreción.

La función de **las reacciones de fase I**, es modificar la estructura química de la molécula, por introducción de grupos funcionales como son hidroxilo, amino,

carboxilo entre otros. También, se puede obtener una mayor polaridad del agente xenobiótico por exposición de grupos funcionales como es el proceso de hidrólisis.

Oxidación

Es la reacción metabólica más importante, especialmente la producida por el sistema oxidativo del microsoma hepático, también denominado sistema de monooxigenasa u oxidasas de función mixta. Este sistema es, con mucho, el más relevante en el metabolismo de fármacos, tanto por la variedad de reacciones oxidativas a que da lugar, como por el número de fármacos que lo utilizan. Se encuentra en la fracción microsomal del hígado, que corresponde a las membranas que conforman el retículo endoplasmático liso. En general estas reacciones están mediadas por el sistema de oxidación microsomal que contiene el citocromo P-450, también conocido como “sistema oxidasa de función mixta”, el cual requiere del cofactor nicotin-adeninucleótido-reducido (NADPH) como donador inicial de electrones y oxígeno molecular como oxidante, según se observa en la siguiente figura.

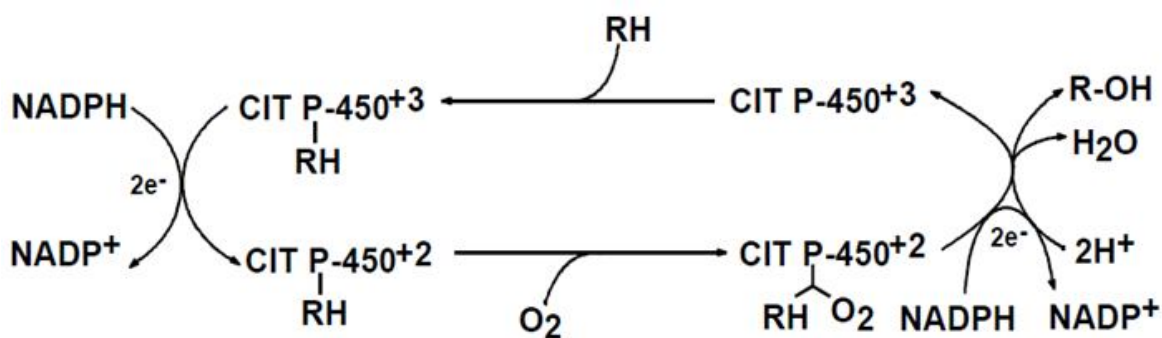


Fig. Sistema de transporte de electrones de Citocromo P-450 y oxidación de un xenobiótico (RH)

En el esquema anterior, un electrón del NADPH se transfiere al citocromo P-450 mediante la enzima NADPH-Citocromo P-450-reductasa. En donde RH representa el fármaco u otra sustancia con un sustituyente que sirve como lugar para la oxidación. Esta reacción se denomina monooxigenación ya que sólo uno de los dos átomos de

oxígeno se incorpora al sustrato, mientras que el otro se reduce para formar agua (oxidación mixta); por ello el sistema se denomina de monooxigenasas u oxidasas de fusión mixta. Hay que hacer notar que el origen del citocromo P-450, se refiere a que es una proteína cromógena que cuando se une al monóxido de carbono, da una forma reducida que presenta un máximo de absorción espectral a 450 nm. Aunque este sistema oxidativo forma parte de muchos tejidos del organismo, el sitio de la oxidación de la mayoría de los xenobióticos se presenta en el retículo endoplásmico liso del hígado. Hay muchas formas de citocromo P-450 o isoenzimas que le dan características particulares al organismo que las contiene, presentándose una diferenciación en el proceso de Biotransformación intra e interespecie.

El sistema de oxidación microsomal con participación de la citocromo P-450 es inducible; así, la administración de sustancias oxidables incrementa su actividad, como es el caso de la administración de barbitúricos, ciertos plaguicidas entre otros xenobióticos; lo que le confiere una adaptación del retículo endoplásmico liso del hígado al incremento del proceso oxidativo. El anterior sistema, además de mediar muchas reacciones de oxidación; también, puede llevar a cabo reacciones de reducción, como es la conversión de los colorantes azoicos a sus correspondientes aminas, cuando se presentan condiciones anaerobias.

Hidroxilación aromática.

La hidroxilación aromática, para el sistema más simple se describe en la Figura siguiente, el cual es uno de los procesos oxidativos de mayor importancia. Los mayores productos de la hidroxilación aromática son fenoles, pero también se pueden formar catacoles y quinoles. Consecuentemente un número variable de metabolitos hidroxilados se pueden formar, lo cual dependerá de las características particulares de la especie considerada.

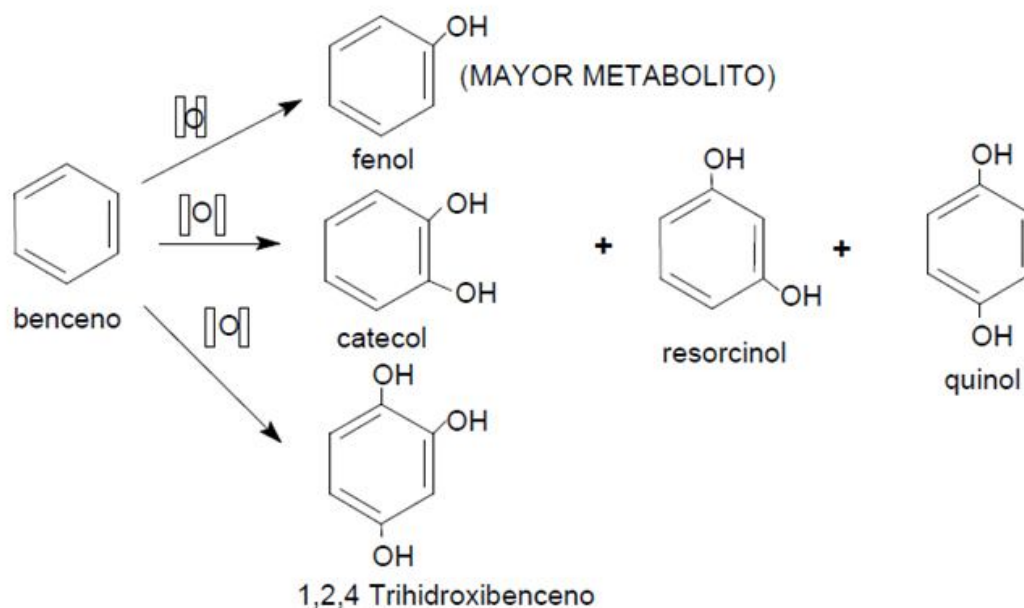


Fig. Metabolitos aromáticos de la hidroxilación del benceno

Sin embargo, hay que mencionar que la hidroxilación aromática procede vía la formación de un epóxido como intermediario. Lo anterior se puede ilustrar en la hidroxilación del naftaleno, ya que generalmente se forma tanto el 1-naftol como el 2-naftol, la cual se realiza vía la formación del epóxido intermediario 1, 2-óxido como se observa en la figura siguiente. Cabe mencionar que precisamente el naftaleno es el precursor de los denominados hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), donde el efecto carcinogénico de algunos de ellos se debe a la formación de un epóxido intermediario.

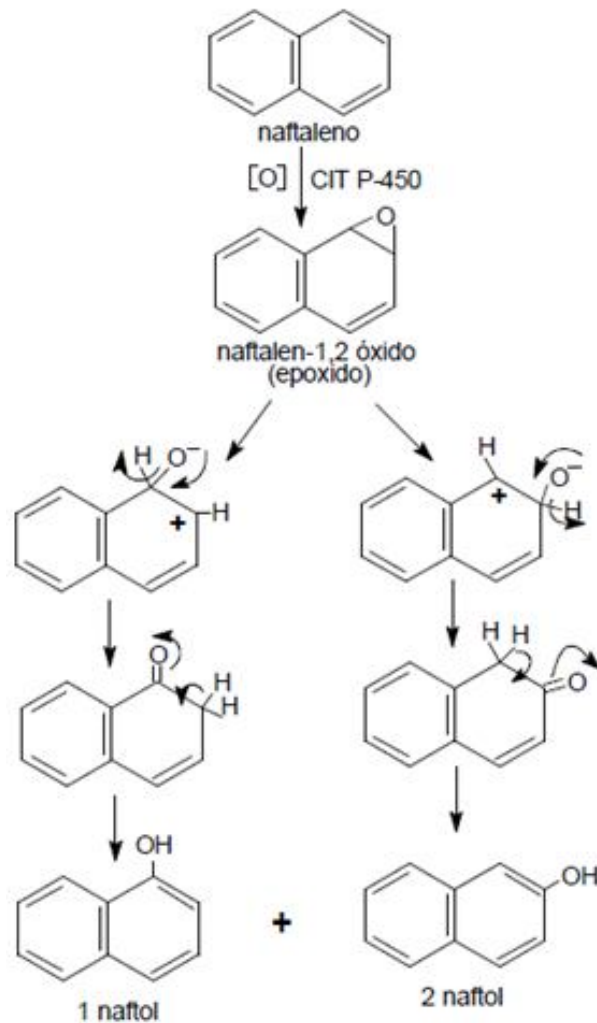


Fig. Hidroxilación del naftaleno a través de la formación de epóxido.

La oxidación vía formación de epóxidos es muy importante, ya que estos metabolitos intermediarios pueden reaccionar con biomoléculas celulares; así tenemos, que los epóxidos estabilizados pueden reaccionar con sitios nucleofílicos de constituyentes celulares como son ciertos ácidos nucleicos, y producir un evento mutagénico. Eventos de este tipo se presentan con algunos hidrocarburos aromáticos policíclicos, así como en algunas micotoxinas.

Hidroxilación heterocíclica.

Compuestos heterocíclicos con átomos de nitrógeno tales como la piridina y quinoleína, sufren la oxidación microsomal por hidroxilación en la posición 3; así, en el caso de la quinoleína, el anillo aromático sufre la hidroxilación en la posición 3 pero también se obtiene el metabolito hidroxilado en la posición 6 como se observa en la figura siguiente. Este tipo de reacción es interesante, ya que sabemos que los alcaloides tienen como característica estructural, poseer un átomo de nitrógeno heterocíclico.

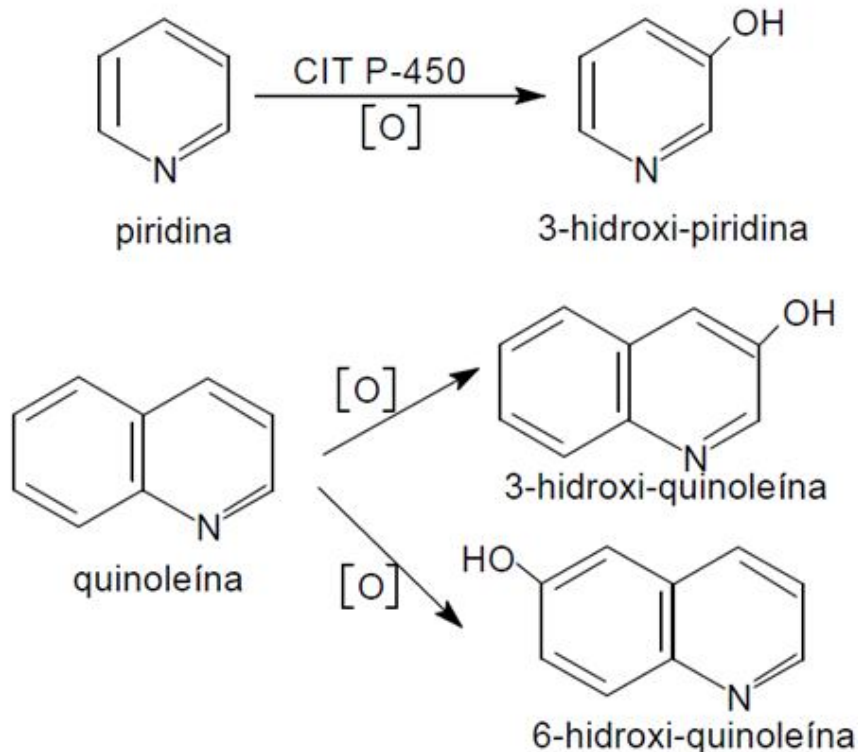


Figura. Hidroxilación microsomal de piridina y quinoleína

Otro ejemplo de hidroxilación heterocíclica lo constituye la oxidación microsomal del anillo de cumarina, el cual es muy común en muchos metabolitos secundarios de algunas plantas superiores y es la estructura básica de un grupo de rodenticidas que tienen efecto hemolítico. En este caso la adición del grupo hidroxilo

se lleva a cabo en la posición 7, si ésta se encuentra libre, como se observa en la Figura siguiente. También, hay que mencionar que algunas micotoxinas como las aflatoxinas y ocratoxinas tienen dentro de su estructura el anillo cumarínico, por lo tanto es factible que se lleve a cabo la hidroxilación.

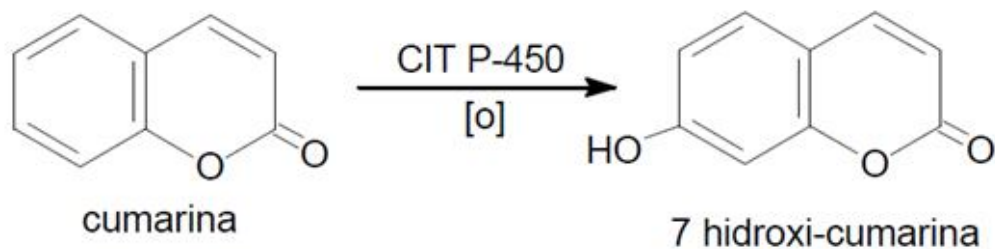


Figura. Hidroxilación microsomal del anillo heterocíclico de cumarina.

N-Dealquilación.

La N-dealquilación es la remoción de grupos alquilo del átomo de nitrógeno y en realidad, se podría considerar como un proceso donde se exponen los grupos funcionales como es el grupo amino. Los grupos N-alquil son removidos oxidativamente por conversión al correspondiente aldehído como se observa en la Figura siguiente.

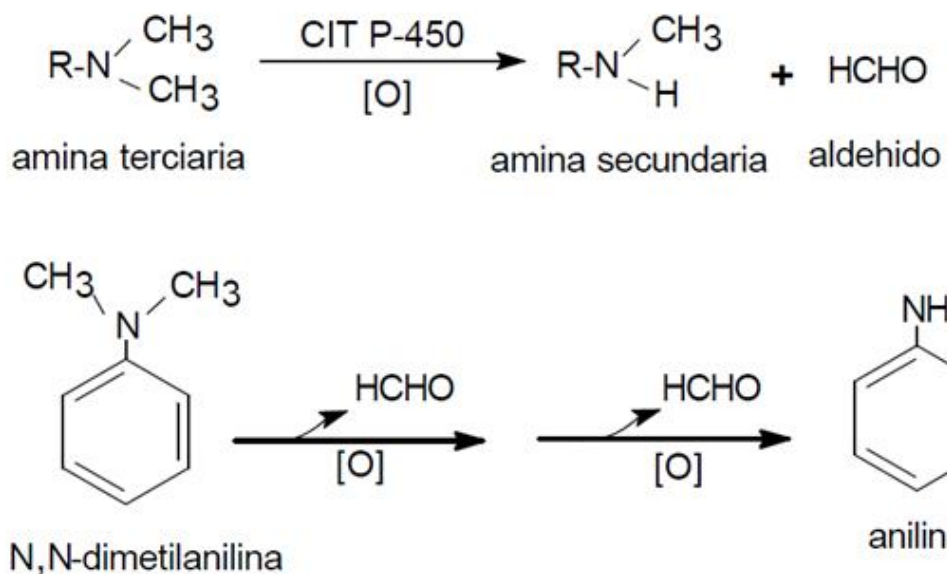


Fig. Dealquilación mediada por oxidación microsomal enzimática.

N-Hidroxilación.

La N-hidroxilación de arilaminas primarias, arilamidas e hidracinas, es catalizada por el sistema de oxidación microsomal involucrando la participación del citocromo P-450 y requiriendo NADPH y oxígeno molecular. Así, el ejemplo más simple es el de la N-hidroxilación de la anilina para producir fenilhidroxilamina como se observa en la Figura siguiente. Hay que mencionar que los metabolitos formados por este proceso oxidativo, pueden ser moléculas muy reactivas.

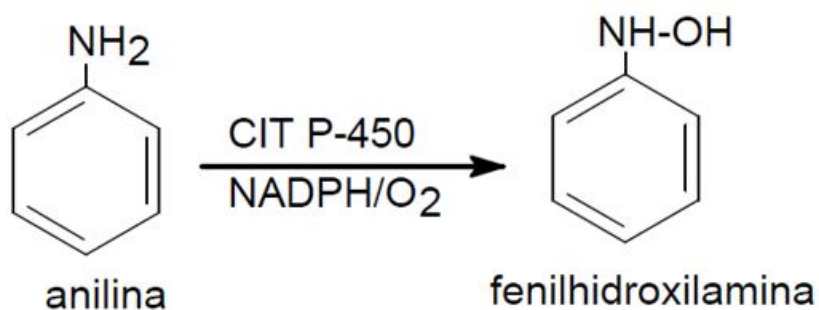


Fig. N-hidroxilación de la anilina.

En este proceso oxidativo se pueden presentar algunos ejemplos de bioactivación como es el caso de la N-hidroxilación del 2-acetilaminofluoreno (Figura siguiente) que produce un potente carcinogénico.

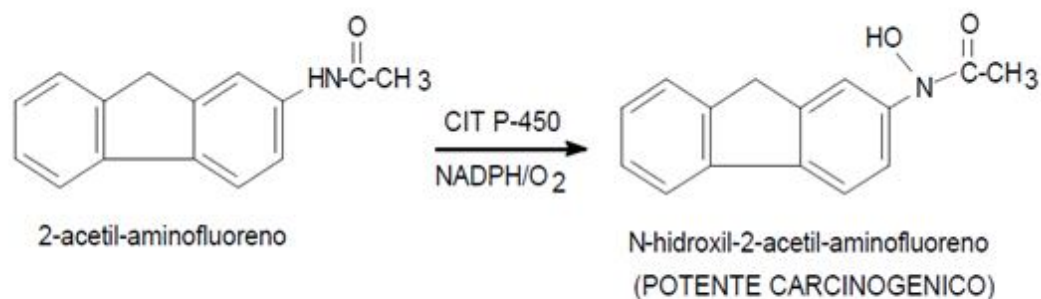


Fig. N-hidroxilación del 2-acetil-aminofluoreno.

Desulfuración.

La sustitución del átomo de azufre por un átomo de oxígeno en una molécula orgánica por oxidación microsomal, se conoce como desulfuración y es un proceso común para la Biotransformación de los insecticidas organofosforados, los cuales se usan ampliamente en las actividades agrícolas. En la Figura siguiente se tiene un ejemplo ilustrativo como es la desulfuración del paratión, con lo cual se obtiene el metabolito oxidado que tiene mayor efecto inhibitor sobre la acetilcolinesterasa.

Este proceso de oxidación microsomal es aprovechado en la bioactivación de los insecticidas organofosforados. Así, tenemos por ejemplo que el Paratión tiene un DL50 de 10 a 12 mg/Kg p.c., en tanto que el Paraoxón (metabolito desulfurado) incrementa su toxicidad con un DL50 entre 0.6 a 0.8 mg/Kg p.c (peso corporal); los anteriores datos de toxicidad corresponden a evaluaciones en ratas por vía intraperitoneal.

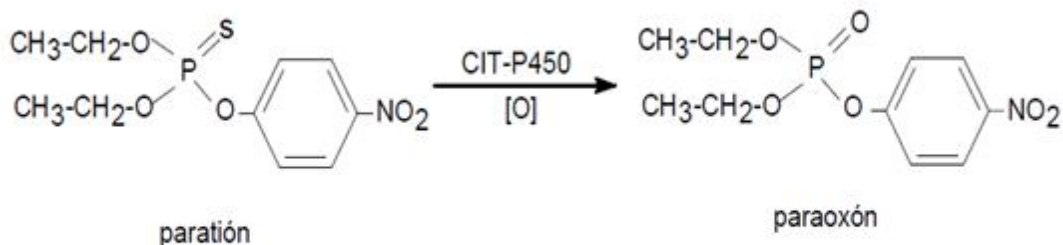


Fig. Desulfuración oxidativa del paratión.

Los procesos oxidativos de algunos fármacos pueden ser catalizados por enzimas no microsomales. Estas oxidaciones extramicrosomales se producen intracelularmente, generalmente en las mitocondrias. Este es el caso de las monoaminooxidasas, alcohol y aldehído-deshidrogenasa.

Reacciones de oxidación no microsomal.

Aunque el sistema de oxidación microsomal con la participación del citocromo P-450, es el proceso enzimático más común en la oxidación de un compuesto extraño, hay otras vías metabólicas que pueden llevar a cabo la oxidación de algunas moléculas orgánicas como son: la oxidación de aminas, alcoholes, aldehídos y purinas entre otras.

En la oxidación de aminas, hay la participación ya sea de monoamino o diamino oxidasas, ambas involucradas en la desaminación tanto de aminas primarias, secundarias y terciarias, resultando como productos sus respectivos aldehídos como se puede observar en la Figura siguiente. La enzima monoamina oxidasa se localiza en las mitocondrias de varios tejidos; en tanto que la diamino oxidasa se encuentra en el citosol de las células.

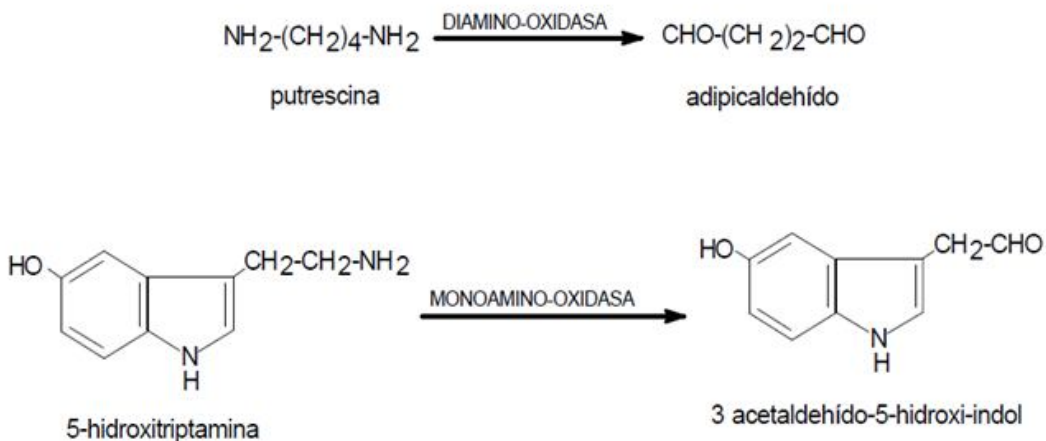


Fig. Oxidación no-microsomal de putrescina y 5-hidroxitriptamina.

Aunque *in vitro* el sistema microsomal oxidativo ha demostrado que puede oxidar el etanol; sin embargo, *in vivo* la enzima que lleva a cabo esta función es la alcohol deshidrogenasa, la cual se encuentra en la fracción soluble de varios tejidos. Los productos de oxidación de esta enzima, son los correspondientes aldehídos o cetonas, de acuerdo a sí son alcoholes primarios o secundarios respectivamente. Los productos carbonílicos de la acción de la enzima alcohol deshidrogenasa, pueden sufrir una posterior oxidación por la aldehídos deshidrogenasa y producir los respectivos ácidos orgánicos, como se muestra en el ejemplo de la Figura siguiente.

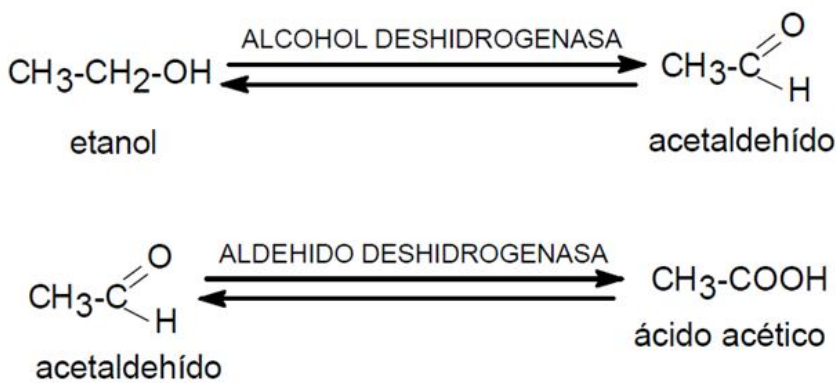


Fig. Oxidación del etanol hasta ácido-acético.

En este proceso oxidativo presentamos el caso de la bioactivación que corresponde al alcohol alílico, ya que al actuar sobre este compuesto la alcohol deshidrogenasa se forma el respectivo aldehído, que en este caso corresponde a la acroleína, el cual es un hepatotóxico que causa necrosis periportal en animales de experimentación (Figura siguiente). Precisamente, este aldehído por tener un carácter muy reactivo, está implicado en la formación de ácidos grasos cíclicos, los cuales al parecer tienen un efecto tóxico.

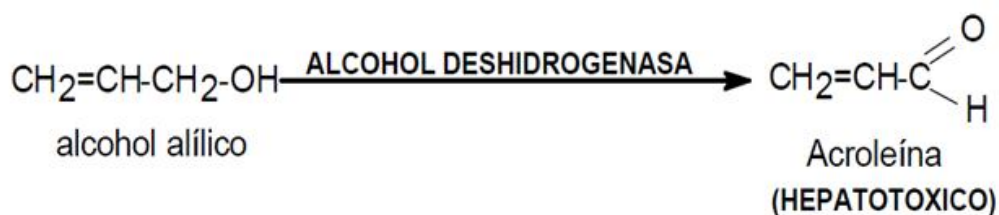


Fig. Oxidación no-microsomal del alcohol alílico.

Reducción e hidrólisis

Las reacciones metabólicas de reducción e hidrólisis son infrecuentes en la biotransformación de fármacos.

Aunque el sistema de oxidación microsomal que contiene citocromo P-450 normalmente lleva a cabo la oxidación xenobiótica; este sistema puede funcionar como un proceso de biotransformación reductivo. El proceso de reducción es la pérdida de oxígeno o la adición de hidrogeno. El proceso reductivo se presenta cuando hay una baja tensión de oxígeno molecular (baja concentración) y por consiguiente ciertos substratos xenobióticos pueden aceptar uno o dos electrones que son proporcionados por el sistema microsomal con participación del Citocromo P-450, en lugar del oxígeno. En este panorama reductivo, incluso el oxígeno actúa como inhibidor de esta ruta, ya que compite con los substratos por los electrones; adicionalmente, los mismos productos de reducción son inhibidores de este sistema,

ya que pueden competir con los propios sitios de unión del Citocromo P-450 y por consiguiente detener el flujo de electrones, por lo cual este proceso es menos efectivo que la oxidación. Los procesos de reducción se llevan a cabo en la fracción microsómica hepática, en otros tejidos y por las bacterias intestinales. Las reacciones que se producen pueden ser nitro-reducción (p. ej. Cloranfenicol), azo-reducción (colorantes alimentarios) e incluso reducción de aldehídos o alcoholes (p. ej. Hidrato de cloral). Prednisona y cortisona son también reducidas a sus metabolitos prednisolona e hidrocortisona, respectivamente.

En la figura siguiente se tiene esquematizado las principales reacciones de reducción que puede llevar a cabo el anterior sistema, recordando que esta ruta solo se presenta en un ambiente anaeróbico. En base a lo anterior, se establece que la microflora intestinal tiene una gran influencia en este proceso de reducción; ya que estos microorganismos tienen su sistema de oxidación microsomal normal, pero debido al medio en que se encuentran (reducción de la tensión de oxígeno), pueden llevar a cabo el proceso de reducción en lugar de la oxidación.

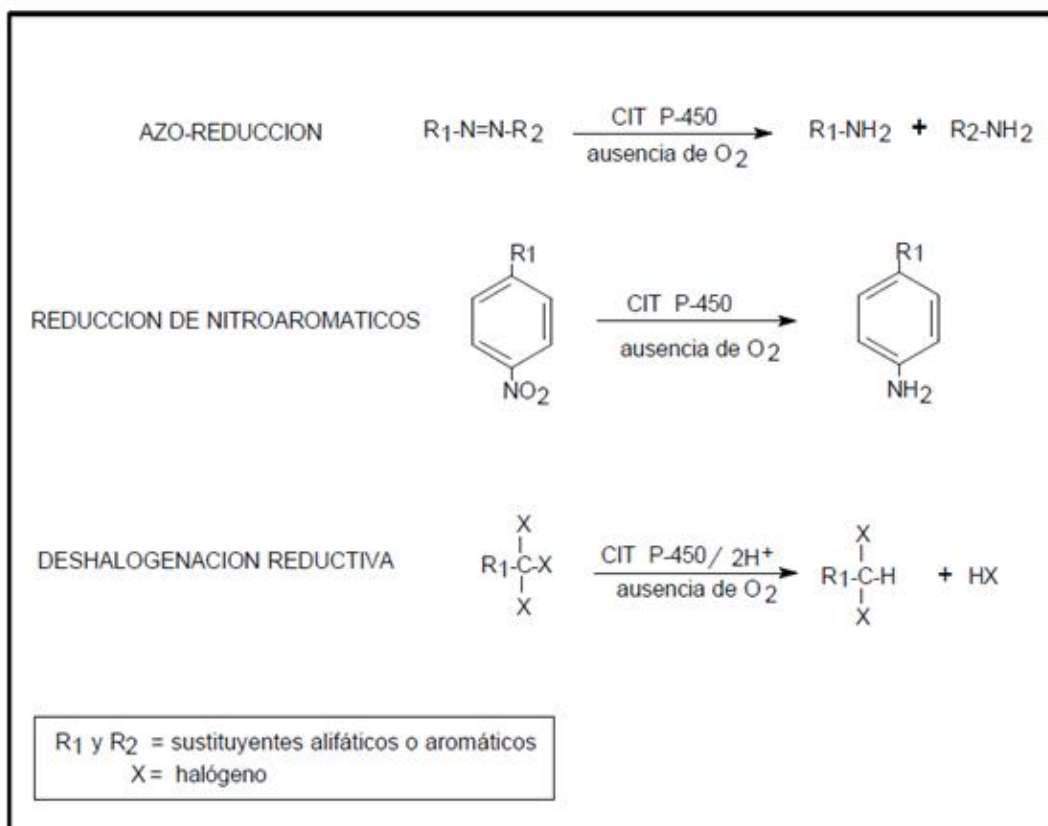


Fig. Reacciones de reducción del sistema microsomal con participación de citocromo P-450.

En las reacciones de fase I del proceso de biotransformación de xenobióticos, lo que se pretende es darle un mayor carácter polar a las moléculas, lo cual implica adicionarle grupos funcionales polares tales como hidroxilo o aminas; sin embargo, otro camino para llegar al mismo propósito implica realizar un proceso hidrolítico en cierto tipo de compuestos, para que se puedan exponer estos grupos polares funcionales.

La hidrólisis es la descomposición de una sustancia teniendo el agua como intermediario. Las reacciones de hidrólisis son producidas por hidrolasas que se encuentran ampliamente distribuidas en el plasma y los tejidos. Según el carácter del enlace hidrolizado pueden ser estereasas, amidasas, glucosidasas o peptidasas. La riqueza de distribución de algunas de estas enzimas influye en la descomposición de

los compuestos que poseen tales enlaces, sean fármacos (p. ej. Procaína, mepivacaína) o profármacos (valpromida, micofenolato mofetil). Estas esterasas son clasificadas como aril-esterasas y acetil-esterasas; incluso cabe mencionar que enzimas tales como tripsina y quimotripsina pueden producir la hidrólisis de ciertos carboxi-ésteres. En la Figura siguiente se tiene el esquema genérico de este proceso hidrolítico con un ejemplo ilustrativo.

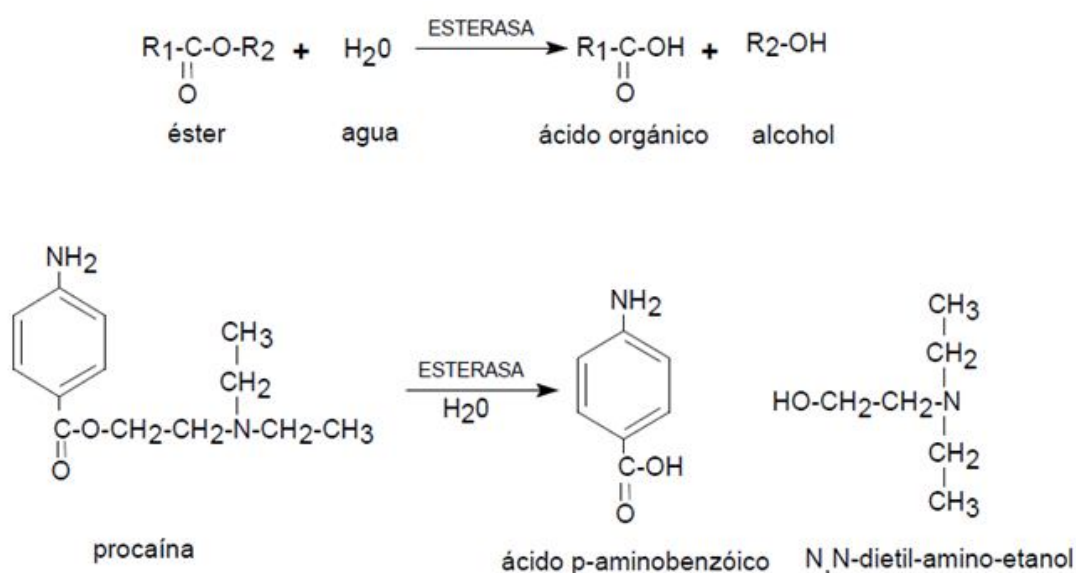


Fig. Hidrólisis de ésteres por acción de esterasas.

La hidrólisis de amidas es catalizada por amidasas; sin embargo, este proceso hidrolítico es más lento en comparación al proceso de hidrólisis de los ésteres. Adicionalmente, el plasma no es un lugar de alta actividad de hidrólisis de amidas, sino que ésta se presenta en otros tejidos, como es el caso de algunas carboxil-amidasas microsomales del hígado. En la Figura siguiente se presenta el esquema genérico y un ejemplo de la hidrólisis de una amida.

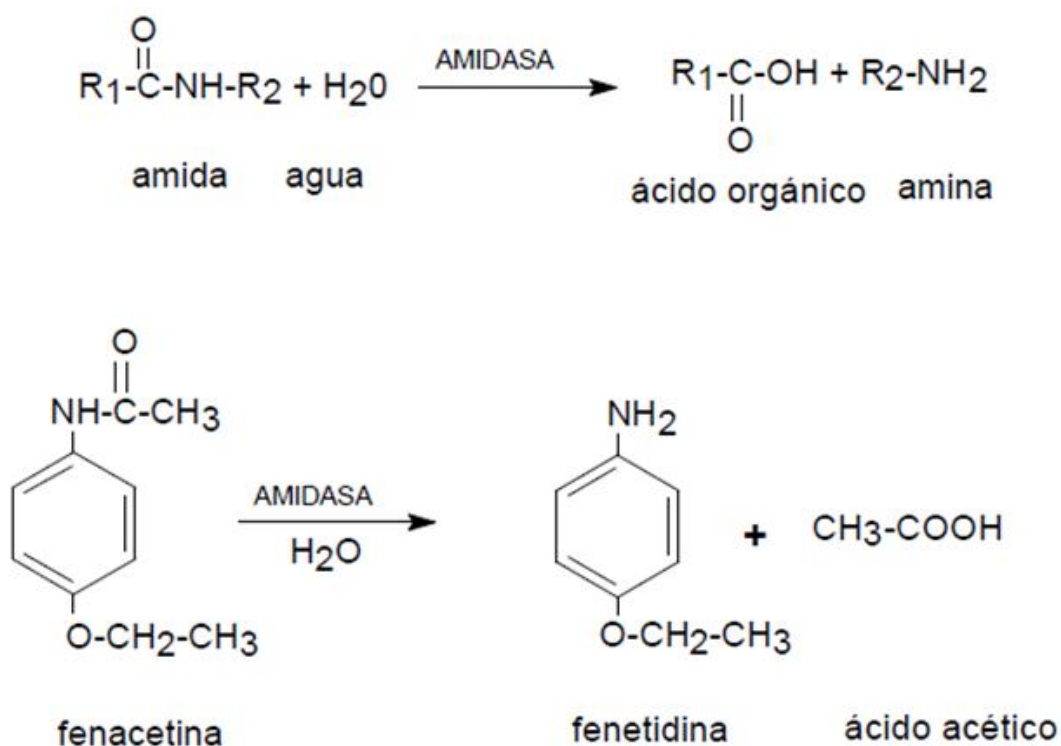


Fig. Hidrólisis de amidas por amidasas.

Los epóxidos que son anillos de tres miembros que contienen un átomo de oxígeno, pueden ser metabolizados por la enzima epóxido-hidratasa; esta enzima adiciona una molécula de agua al epóxido produciendo un transdihidrodiol. Este tipo de reacción es de suma importancia en el proceso de biotransformación, ya que en la hidroxilación de xenobióticos que es común y se producen epóxidos como metabolitos intermediarios, los cuales son moléculas muy reactivas que pueden generar un evento mutagénico.

La epóxido-hidratasa es una enzima que se encuentra en la fracción microsomal de las células, muy próxima al sistema oxidasa de función mixta; por lo tanto, la epóxido-hidratasa lleva a cabo un proceso de detoxificación sumamente importante, ya que desactiva intermediarios inestables muy reactivos, que son producidos en la hidroxilación mediada por Citocromo P-450.

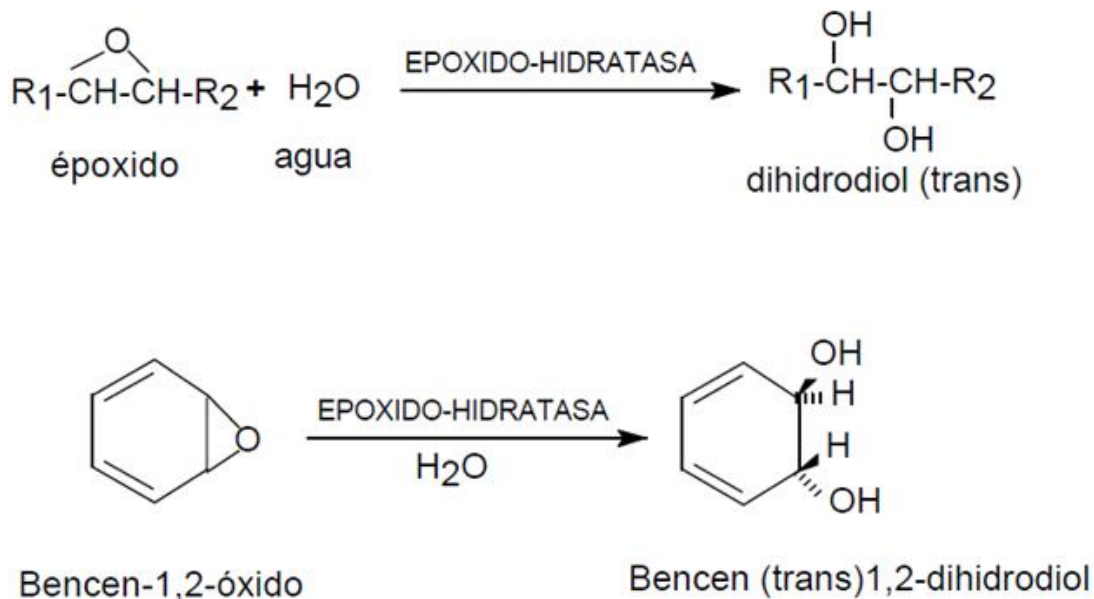


Fig. Hidrólisis de epóxidos por acción de la epóxido-hidratasa.

Reacciones de conjugación

Este tipo de reacciones metabólicas son de biosíntesis por lo cual requieren de un gasto energético (formación de enlaces químicos); por lo tanto, son reacciones enzimáticas que aparte de requerir de ciertos cofactores, necesitan de substratos de alta energía como es el ATP.

Las reacciones de fase II también se denominan como reacciones de conjugación, involucran la adición a los compuestos xenobióticos de moléculas endógenas, las cuales generalmente son polares y de alta disponibilidad por parte del organismo. Estos grupos endógenos son adicionados a grupos funcionales presentes ya en los compuestos xenobióticos, o que fueron introducidos o expuestos en la fase I del proceso de biotransformación. El propósito final es de obtener moléculas polares y

con bajo coeficiente de partición lípido/agua, para que se facilite su excreción al disminuir substancialmente su carácter lipofílico.

Existen varios tipos de moléculas pequeñas, presentes en el organismo, capaces de conjugarse con fármacos o sus metabolitos. Estas reacciones de conjugación son debidas a enzimas denominadas transferasas, siendo la formación de glucurónidos el proceso de conjugación, la reacción en fase II, más habitual en el metabolismo de fármacos.

Las reacciones de acilación y acetilación consisten en la incorporación de un radical acilo o acetilo a los radicales carboxilo o amino de los fármacos, por la influencia de aciltransferasas y la intervención de derivados de la coenzima A.

Los fármacos sujetos a biotransformación hepática normalmente presentan varios metabolitos originados por vías metabólicas paralelas o consecutivas.

Glucuronidación.

La principal reacción de conjugación que se presenta en la mayoría de las especies animales es la incorporación de ácido glucurónico a través del ácido uridín difosfo glucurónico (UDPGA). La obtención del anterior complejo donador proviene de precursores disponibles del metabolismo normal; o sea, que el UDPGA es formado en la fracción soluble de las células hepáticas a partir de la glucosa-1-fosfato como se observa en la Figura siguiente.

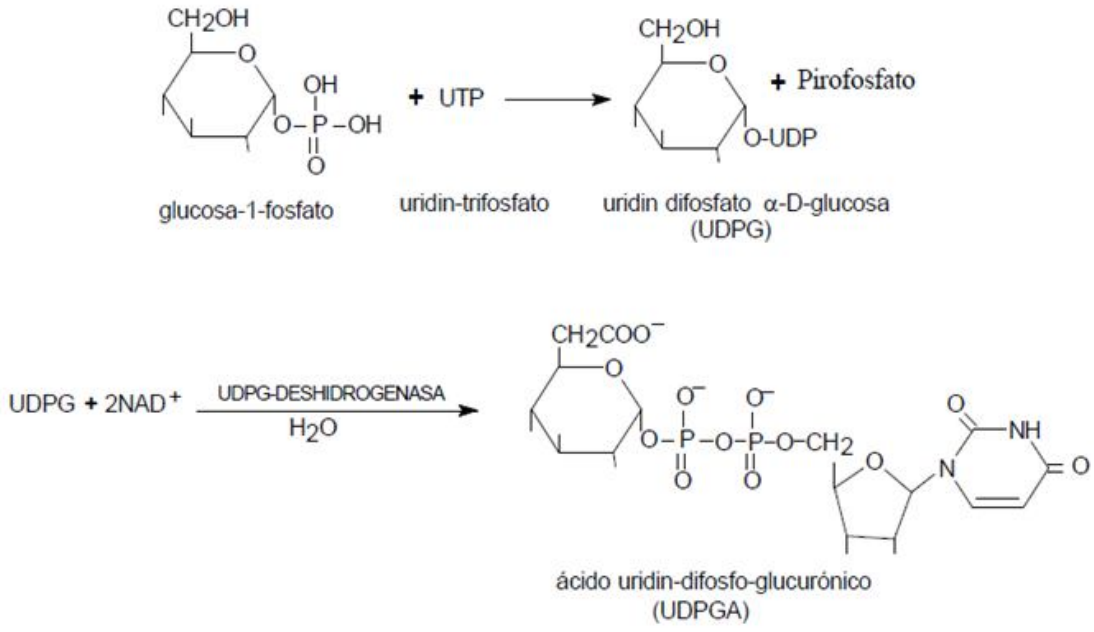


Fig. Formación del ácido uridin difosfo glucurónico (UDPGA).

La conjugación del UDPGA con los xenobióticos involucra un ataque nucleofílico de estos compuestos a través de los átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre al carbono C-1 del ácido glucurónico, y se observa una inversión de dicho enlace ya que pasa de forma a a b, como se puede observar en la Figura siguiente, donde se ilustra el ataque nucleofílico del fenol sobre el ácido uridín difosfo glucurónico.

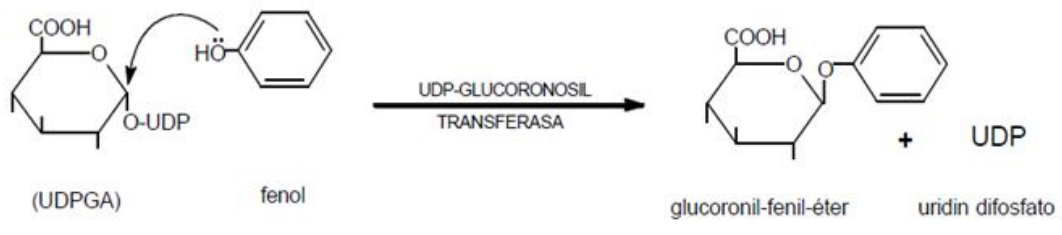


Fig. Inversión del enlace a a b en la formación del glucurónido.

La enzima responsable de la catálisis del proceso de conjugación con UDPG, es la UDP-glucuronosil-transferasa, la cual se encuentra en la fracción microsomal de

varios tejidos como hígado, riñón, piel, intestino y cerebro, siendo cuantitativamente de mayor importancia en el hígado. En sí, la glucuronidación es el principal proceso de conjugación de las reacciones de fase II, tanto para compuestos endógenos como exógenos, y el resultado es la obtención de conjugados polares solubles en fase acuosa, que puedan ser eliminados del organismo a través de la orina o bilis. Debido a la amplitud de substratos que pueden ser aceptados y la suficiente disponibilidad del donador (UDPGA), hace que la conjugación con ácido glucurónico tanto cualitativa como cuantitativamente sea la más importante reacción de conjugación; así, en la Figura siguiente se muestran los principales tipos de glucurónidos que se pueden formar a partir de diferentes grupos funcionales de los agentes xenobióticos.

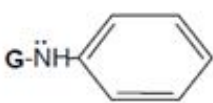
GRUPO FUNCIONAL (G)		TIPO DE GLUCURONIDO
ALCOHOL: alifático alicíclico bencílico fenólico	$G-\ddot{O}H$	éteres glucurónidos
ACIDO: alifático aromático α - β -insaturado	$G-C \begin{matrix} \nearrow O \\ \searrow \ddot{O}H \end{matrix}$	ésteres glucurónidos
ARILAMINAS: alifático	$G-\ddot{N}H$ 	N-glucurónidos
N-HIDROXIL: alifático aromático	$(G)_2-N-\ddot{O}H$	O-glucurónidos
TIOLES: alifático aromático	$G-\ddot{S}H$	S-glucurónidos

Fig. Principales tipos de glucurónidos donde se muestra el grupo nucleofílico.

Aunque el proceso de conjugación generalmente disminuye la actividad biológica del agente xenobiótico original o biotransformado, hay casos excepcionales en donde se observa también una bioactivación, como es la glucuronidación del acetilamino fluoreno, (Figura siguiente).

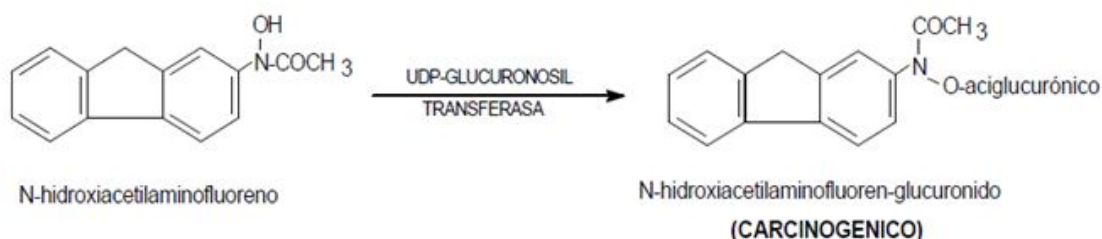


Fig. Glucuronidación del N-hidroxiaceilaminofluoreno.

Sulfatación.

En los mamíferos, una importante conjugación para varios tipos de grupos hidroxilo es la formación de ésteres de sulfato. Esta misma reacción también se puede presentar con grupos amino; así, pueden ser substratos de esta conjugación: alcoholes alifáticos, aminas aromáticas, fenoles y compuestos endógenos tales como esteroides y carbohidratos. En este proceso de conjugación el donador del compuesto endógeno (sulfato) es el 3'-fosfoadenosin-5'-fosfosulfato (PAPS), el cual a su vez requiere ATP para su formación, como se observa en la Figura siguiente. El sulfato inorgánico precursor del PAPS puede ser agotado cuando concentraciones significativas son requeridas para este proceso de conjugación.

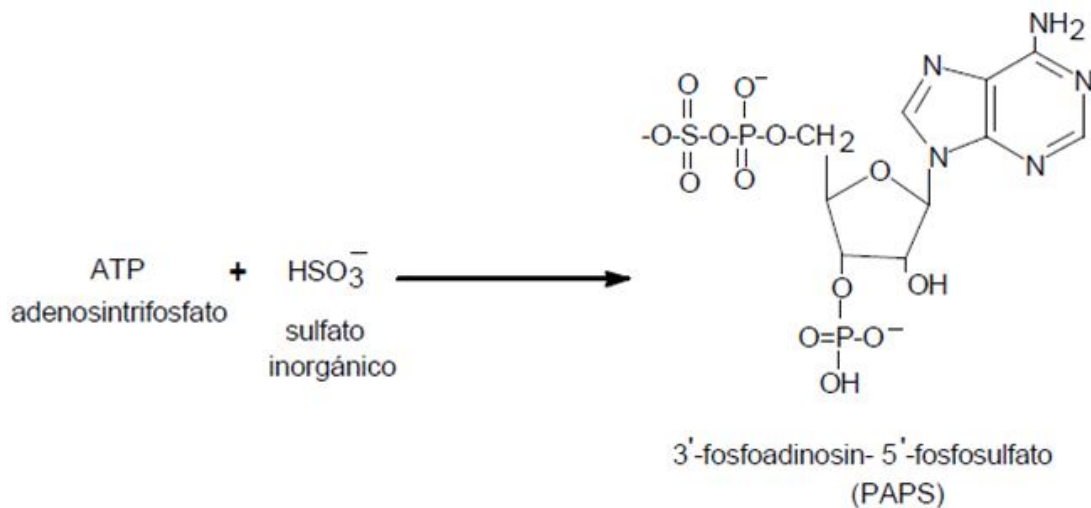


Fig. Formación del fosfoadenosin-fosfosulfato (PAPS).

El proceso de sulfatación es un efectivo proceso de detoxificación, ya que los conjugados formados, son sulfatos orgánicos ionizados que son relativamente fáciles de excretar, principalmente a través del riñón. Sin embargo, debido a que el sulfato inorgánico requerido para la síntesis del PAPS parece provenir de la cisteína, este aminoácido es un factor limitante de dicho proceso de conjugación; así, tenemos que la sulfatación de fenoles o aril-alcoholes tiene una baja capacidad y por consiguiente la mayor alternativa para este tipo de compuestos es la glucuronidación.

Para llevar a cabo la conjugación con sulfato se requiere de la participación de una sulfotransferasa, de la cual hay una amplia variedad para diferentes substratos y estas se encuentran en la fracción soluble de las células de varios tejidos, particularmente del hígado, mucosa intestinal y riñón. En la Figura siguiente se tiene ilustrado la sulfatación de alcoholes aromáticos y alifáticos.

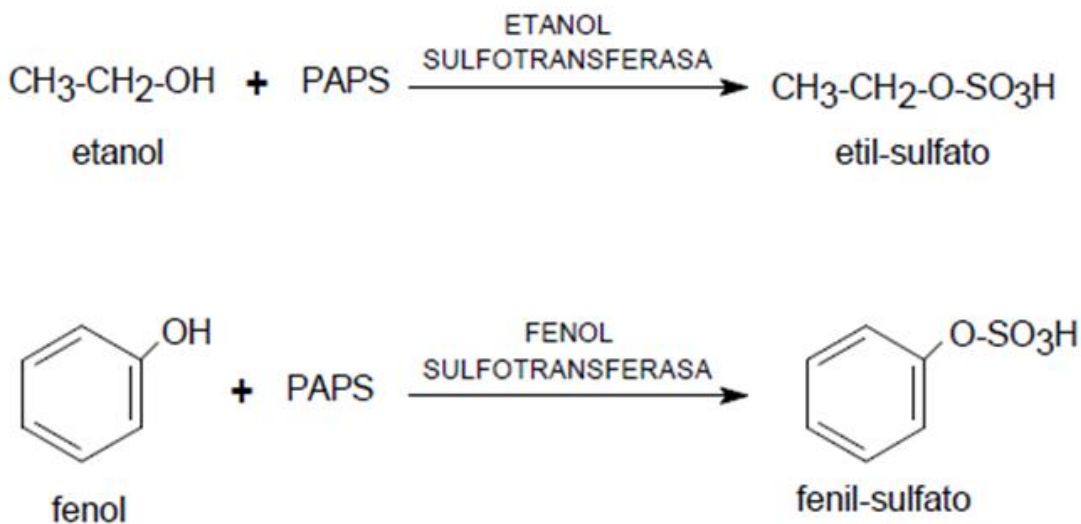


Fig. Formación de conjugados de sulfato para etanol y fenol.

Conjugación con glutatión.

Cierto tipo de compuestos xenobióticos son excretados como conjugados de N-acetil cisteína (conjugados del ácido mercaptúrico). Estos conjugados, generalmente son el resultado de la ruptura enzimática de los conjugados con glutatión. La conjugación inicial con glutatión para los diferentes substratos (ya sean alifáticos o aromáticos), requiere de una variedad de enzimas del tipo glutatión-transferasas. Estas enzimas son localizadas en la fracción soluble de las células.

En la Figura siguiente se muestra esquemáticamente el proceso completo de conjugación con glutatión, en donde en primera instancia está la participación de la glutatión-transferasa para el substrato respectivo; a continuación se lleva a cabo la ruptura metabólica de los residuos glutamilo y glicínico del glutatión y por último la acetilación del conjugado con cisteína para formar el correspondiente derivado del ácido mercaptúrico. En este proceso generalmente el grupo sulfhidrilo (tiol) del glutatión actúa como un nucleófilo, atacando el centro electrofílico reactivo del componente extraño.

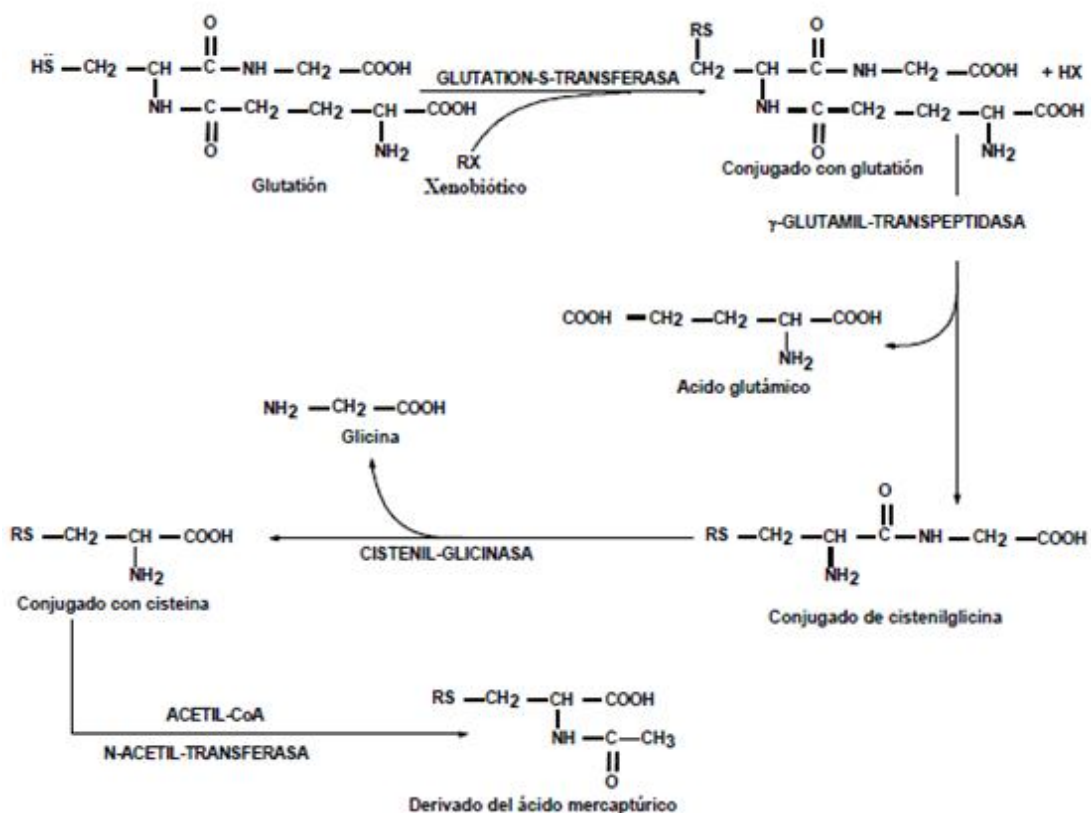


Fig. Conjugación con glutatión hasta la formación del derivado de ácido mercaptúrico.

La conjugación con glutatión, es con frecuencia un proceso muy importante en la detoxificación de diferentes compuestos. Sin embargo, debido al amplio rango de substratos que se pueden conjugar, el mecanismo de formación de conjugados puede variar un poco; así, los hidrocarburos aromáticos, los haluros de alquilo, los haluros de arilo, los aril-epóxidos, los alquil epóxidos y los nitroaromáticos, pueden todos ellos ser conjugados con glutatión y excretados como derivados del ácido mercaptúrico. No obstante que la eliminación vía conjugación con glutatión es por medio del ácido mercaptúrico, en ocasiones conjugados del propio glutatión o de cisténil-glicina pueden ser excretados por la bilis.

Precisamente a través de la conjugación con glutatión se pueden eliminar los epóxidos, como es el ejemplo clásico de la conjugación del naftaleno que es un

hidrocarburo aromático, y que se observa en la Figura siguiente. También, la conjugación con glutatión se ha observado que se presenta con los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las aflatoxinas.

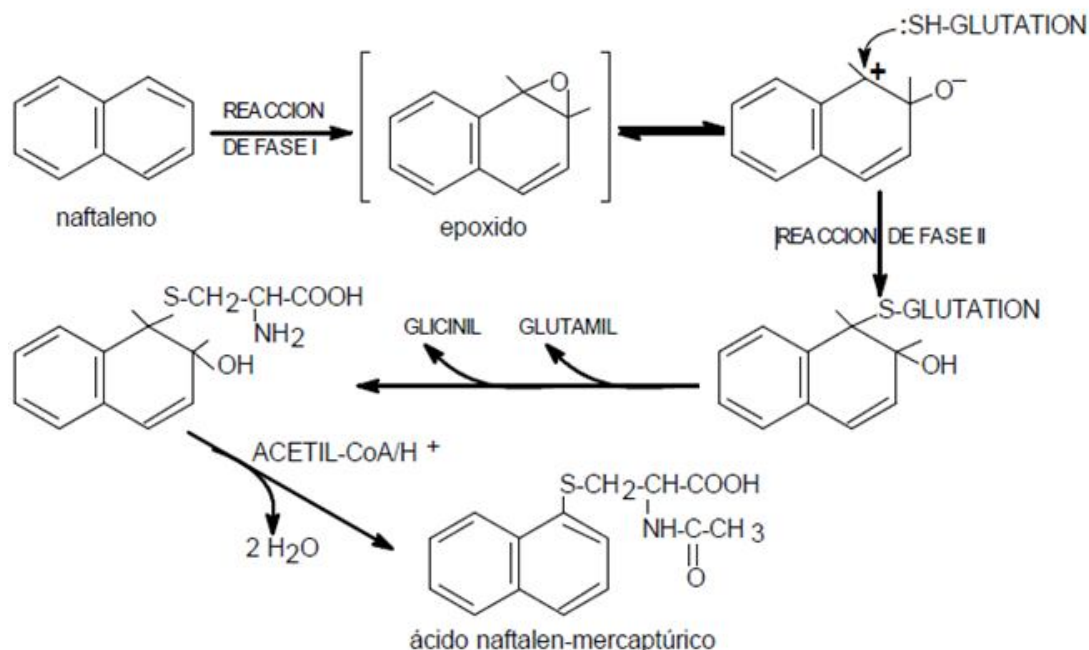


Fig. Conjugación con glutatión del naftalen 1,2-óxido (epóxido).

Otros procesos de conjugación

Hay otros procesos de conjugación; sin embargo, la conjugación con ácido glucurónico es la de mayor capacidad en los animales superiores. Dentro de otros procesos de conjugación cabe destacar la acetilación, ya que es un proceso importante en el metabolismo de las aminas aromáticas, sulfonamidas e hidracinas. Las enzimas que cataliza la acetilación de aminas se designa como Acetil CoA: amina N-acetil-transferasa, teniendo como cofactor a la acetil coenzima A. La enzima responsable de esta conjugación se encuentra en el citosol de las células de diversos tejidos; un dato importante es que los perros y especies relacionadas, son deficientes

en este sistema de conjugación y por lo tanto son incapaces de acetilar a un amplio número de sustratos. En la figura siguiente se ilustra el tipo de aminas que pueden sufrir la acetilación.

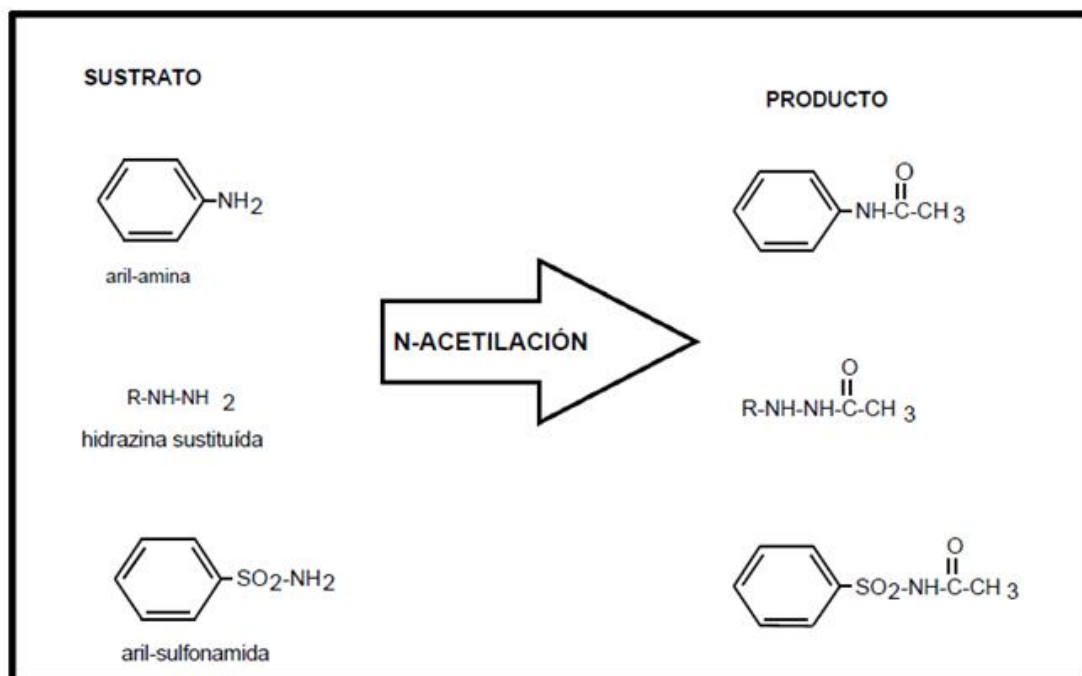


Fig. N-acetilación de algunos compuestos aminados.

Otra reacción importante de fase II, es la conjugación de compuestos con un grupo carboxilo; en este caso, hay una amplia variedad de aminoácidos para llevar a cabo la conjugación, y consecuentemente son excretados como péptidos. El aminoácido más comúnmente utilizado es la glicina, pero también se observan conjugados con ornitina, taurina y glutamina. La reacción involucra la acilación del grupo amino del aminoácido por parte del compuesto extraño; a su vez, el grupo carboxilo del compuesto xenobiótico tiene que formar un derivado con la coenzima A, como puede observarse en la Figura siguiente donde se ilustra la conjugación del ácido benzoico con glicina.

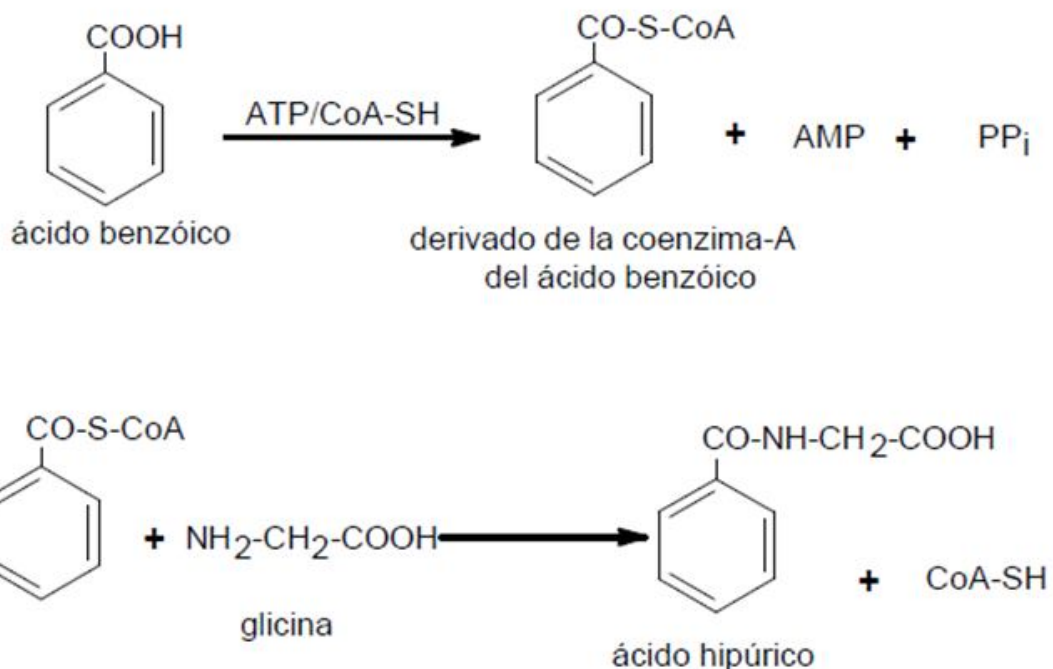


Fig. Conjugación del ácido benzoico con glicina.

Metabolismo extrahepático

Además del hígado otros tejidos contienen enzimas capaces de metabolizar fármacos, aunque su papel en la disposición de los mismos es menos conocido.

El lugar más importante de metabolismo extrahepático es el tracto gastrointestinal y los procesos de biotransformación a este nivel están mediados por la flora intestinal o por los sistemas enzimáticos localizados en las células epiteliales de la pared intestinal o por los sistemas enzimáticos localizados en la pared intestinal.

La epidermis puede llevar a cabo varias reacciones metabólicas, incluyendo la conjugación con glucurónico. En la piel se han identificado distintos tipos de enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos como oxidasas de función mixta,

reductasas, esterasas, glutatión-S-transferasas. Los compuestos esteroideos como testosterona e hidrocortisona sufren metabolismo a nivel cutáneo.

En los últimos tiempos se ha producido un considerable interés por el estudio de procesos metabólicos extrahepáticos, y el pulmón ha sido uno de los órganos más analizados por varias razones. Ya que los pulmones reciben la totalidad del flujo sanguíneo, aunque su actividad metabólica sea pequeña, la contribución a la disposición global del fármaco puede ser importante.

Otros lugares implicados en el metabolismo extrahepático de fármacos son la sangre, el riñón e incluso el cerebro.

4.4.2 Sustancias inductoras e inhibidores de la biotransformación de los fármacos.

En el curso de la evolución, el hombre y otras especies de mamíferos han ido desarrollando la capacidad de metabolizar gran cantidad de sustancias químicas, de modo que la exposición crónica a un contaminante ambiental o a un fármaco provoca en diversos tejidos un incremento en la actividad metabolizante de la fracción microsómica.

Este aumento es consecuencia de una estimulación específica de la síntesis de ciertos sistemas enzimáticos, fenómeno denominado inducción enzimática. Las enzimas cuya síntesis es inducible pertenecen a las familias de las monooxigenasas citocromo P-450, las glucuroniltransferasas y las glutatión-transferasas.

Las **sustancias inductoras** alteran la expresión de enzimas individuales, aumentando de manera selectiva la capacidad de metabolizar los fármacos. Aunque este aumento del metabolismo de determinadas sustancias es una respuesta del organismo para facilitar su destoxificación y eliminación, algunas sustancias químicas son metabolizadas produciendo compuestos tóxicos, por lo que el proceso de inducción enzimática puede aumentar la toxicidad de dichas sustancias. Aunque el fenómeno de inducción enzimática tiene lugar fundamentalmente en el hígado, no

está restringida únicamente a este órgano; la inducción extrahepática es especialmente importante para los inductores del tipo hidrocarburos aromáticos policíclicos, especialmente los relacionados con el 3-metilcolantreno.

Inhibición enzimática. Las enzimas biotransformantes pueden ser inhibidas por diversos productos, incluidos los fármacos, de acuerdo con las leyes de la inhibición de enzimas:

- a) *Inhibición competitiva.* El agente inhibidor reduce la velocidad de metabolización del sustrato porque: a) es un compuesto que se comporta también como otro sustrato de la enzima (p. ej., metacolina y colinesterasa) o bien b) es un compuesto que ocupa los centros activos de la enzima aunque no llega a ser metabolizado por ésta (p. ej., la anfetamina no es metabolizada por la monoaminoxidasa pero inhibe la acción metabolizante de ésta sobre la tiramina). Este tipo de inhibición puede ser superada, aumentando la concentración del sustrato.

- b) *Inhibición no competitiva.* El agente inhibidor forma un complejo con la enzima mediante el cual hace imposible (parcial o totalmente) la interacción de la enzima con su sustrato. La formación del complejo puede ser reversible o irreversible, pero, en todo caso, la inhibición no es vencible, aun cuando aumente la concentración de sustrato.

La consecuencia clínica es un incremento en la semivida del fármaco cuyo metabolismo es inhibido: en la mayoría de los casos comportará un aumento de la actividad farmacológica. La inhibición cobrará mayor importancia en los fármacos que presenten una cinética de inactivación de orden 0 por saturación de la enzima.

La ***inhibición del metabolismo de productos endógenos*** o de fármacos relacionados con ellos constituye un caso especial en el que los fármacos inhiben las

enzimas metabolizantes de sustancias endógenas activas. Por lo tanto, la administración del fármaco inhibidor produce las respuestas farmacológicas correspondientes a la acumulación de tales productos endógenos (p. ej., inhibidores de la acetilcolinesterasa, de la monoaminoxidasa) o las correspondientes a la falta de formación del producto.

4.4.3 Factores que pueden afectar la biotransformación de un fármaco.

Concepto

De los cuatro procesos cinéticos, es la biotransformación la que más sometida se encuentra a la acción modificadora de factores muy diversos: a) temporales, como la edad; b) genéticos, como el sexo y el control genético de la dotación enzimática; c) fisiológicos, como el embarazo; d) ambientales, en función de la exposición a contaminantes ambientales; e) dietéticos, en función del tipo de dieta consumida y de los contaminantes alimentarios; f) estados patológicos, como la insuficiencia hepática, y g) interacciones con otros fármacos capaces de modificar el metabolismo. Así se explica que sean los procesos de biotransformación los principales responsables de las variaciones interindividuales en los niveles plasmáticos tras una misma dosis y de las variaciones en el curso del tratamiento en un mismo enfermo.

Edad

Ya a las 8 semanas de la concepción se aprecia la presencia del P-450 y los procesos de oxidación en el microsoma hepático del embrión humano. La capacidad biotransformante del feto va aumentando a lo largo de la vida intrauterina y es susceptible de ser influida por agentes estimulantes o inhibidores. Este aumento sigue un curso irregular, no sólo en relación con el tipo de reacción metabólica, sino, dentro de una misma reacción, con el tipo de sustrato y el órgano estudiado.

En el momento del parto, la capacidad biotransformante es todavía claramente inferior a la del adulto, aunque las diferencias varían según el tipo de reacción y el tipo de sustrato estudiado. En el prematuro, la inmadurez metabólica es todavía mayor, pero las enzimas son ya inducibles.

En las primeras semanas de vida extrauterina continúa aumentando la capacidad biotransformante, pero, de nuevo, el aumento no es homogéneo para todos los sistemas. A la inmadurez metabólica se debe sumar la inmadurez renal, por lo que el riesgo de intoxicación es evidente (p. ej., kernicterus por insuficiente glucuronidación de la bilirrubina, síndrome del niño gris por insuficiente glucuronidación del cloranfenicol).

En el anciano hay también una menor capacidad biotransformante debida, en parte, a la disminución de la dotación enzimática en el hígado y, en parte, a la reducción del flujo hepático. A ello se debe sumar la clara reducción en la función renal que existe en la mayoría de los ancianos. Ambos factores contribuyen a aumentar la vida media biológica del fármaco y el riesgo de acumulación tóxica.

Sexo y factores genéticos

Aunque las diferencias no llegan a tener un valor claramente práctico, se advierten cada vez con mayor frecuencia diferencias en los niveles plasmáticos y las semividas de fármacos entre varones y mujeres. Esta variabilidad se debe a las peculiaridades de los diversos procesos farmacocinéticos. Por lo que al metabolismo se refiere, el estado hormonal influye sobre la actividad de ciertas enzimas microsómicas, a las cuales puede provocar o inhibir (v. más adelante). Algunos ejemplos: la testosterona reduce la vida media de la antipirina por provocar su metabolismo; los anabolizantes aumentan los niveles de oxifenbutazona por inhibición de la glucuronidación; los anticonceptivos orales inhiben el metabolismo de la antipirina y de la fenilbutazona; los gestágenos provocan el metabolismo de la testosterona.

Al igual que sucede con otras proteínas, el conjunto de enzimas biotransformantes depende de la dotación genética del individuo. Los estudios realizados con gemelos homocigotos demuestran que el metabolismo de los fármacos está bajo la influencia predominante de la genética.

Alteraciones patológicas

Los procesos de metabolización son profundamente alterados en situaciones en que el hígado se ve intensamente afectado, si bien el grado de alteración varía según el tipo de reacción metabólica.

Dieta

La influencia de la dieta sobre el metabolismo de fármacos depende de varias causas: a) la presencia de contaminantes que tengan capacidad de provocar o de inhibir enzimas biotransformantes (insecticidas o benzopireno); b) el equilibrio de los principios inmediatos en la dieta que puede influir sobre la flora digestiva y su capacidad de metabolizar ciertos fármacos, y c) el tipo o hábito de dieta, que influye sobre la capacidad biotransformante de una particular dotación enzimática de un individuo.

4.5 Excreción o Eliminación de los fármacos.

Se entiende por **eliminación o excreción** de un fármaco a los procesos por los cuales los fármacos son eliminados del organismo, bien inalterados (moléculas de la fracción libre) o bien modificados como metabolitos a través de distintas vías. El riñón es el principal órgano excretor, aunque existen otros, como el hígado, la piel, los pulmones o estructuras glandulares, como las glándulas salivales y lagrimales. Estos

órganos o estructuras utilizan vías determinadas para expulsar el fármaco del cuerpo, que reciben el nombre de **vías de eliminación**.

4.5.1 Vías de eliminación

Las principales vías de eliminación son la renal y la biliar, pero también se eliminan fármacos por vía pulmonar, salival y láctea.

Vía renal. La mayoría de los fármacos se excretan por esta vía. Todas las sustancias de peso molecular inferior a 69 000 daltons se filtran a través del glomérulo y pasan a la orina. Esto quiere decir que sólo pasa el fármaco libre, ya que el unido a proteínas tiene un peso superior al límite de filtración. Algunos fármacos se eliminan a través del riñón por secreción tubular activa. En este proceso el fármaco pasa desde la arteriola eferente hacia la luz del túbulo proximal. Es un proceso activo que necesita la presencia de un transportador y, por lo tanto, puede producirse saturación del sistema y competencia por el transportador. En las células del túbulo proximal existe un transportador para bases y otro para ácidos.

A lo largo de los túbulos renales se puede producir reabsorción de los fármacos o de los metabolitos anteriormente filtrados o secretados. Esto sucede cuando las sustancias eliminadas son liposolubles. Es un proceso pasivo que realiza a favor de un gradiente de concentración.

Vía biliar. Muchos fármacos, especialmente los que tienen un alto peso molecular y han sufrido reacciones de conjugación, son eliminados a través de esta vía. Los medicamentos, metabolizados o no, salen al intestino y son excretados por las heces. Algunos metabolitos al llegar al intestino son atacados por los sistemas enzimáticos de la mucosa o la flora intestinal, volviendo a sufrir un proceso de metabolización que los convierte en sustancias liposolubles que regresan de nuevo en el medio interno. Esto se conoce con el nombre de circulación enterohepática.

Vía pulmonar. Algunos fármacos se excretan a través de los pulmones con el aire espirado. Utilizan este mecanismo de excreción sustancias volátiles como alcohol, cloruro amónico, anestésicos gaseosos, cumarina y paraldehído.

Únicamente se necesita una presión parcial capilar/alvéolo positiva para que se produzca su eliminación por difusión pasiva.

Vía láctea o mamaria. Hay sustancias que se excretan a través de la leche materna. El mecanismo de transporte suele ser el de difusión pasiva, aunque también puede existir el transporte activo. El paso de fármaco a la leche materna depende del pKa del fármaco, de la diferencia de pH entre la leche y el plasma, de la cantidad de fármaco en sangre materna y del coeficiente de reparto del fármaco no ionizado.

Vía salival. Esta excreción es poco importante desde el punto de vista cuantitativo, y además, la mayor parte del fármaco excretado por la saliva pasa al tubo digestivo desde donde puede reabsorberse de nuevo. Los fármacos pasan a la saliva principalmente por difusión pasiva, por lo que la concentración salival es parecida a la concentración libre del fármaco en el plasma. Este hecho permite valorar la velocidad de eliminación de fármacos como la antipirina o la cafeína, que sirven para valorar la función hepática. También permite intuir las concentraciones libres de algunos fármacos, como la fenitoína, la carbamazepina o la teofilina.

Pero debe tenerse en cuenta que hay fármacos que pasan a la saliva por transporte activo, en los que la concentración salival es mayor que la plasmática y otros cuyo paso a la saliva depende críticamente del pH salival (como el fenobarbital). Además, la concentración salival de los fármacos puede variar con el flujo salival, el volumen de saliva obtenido, el momento de obtención de las muestras y el método utilizado para obtener la muestra de saliva.

Otras vías secundarias de excreción. Existen otros órganos que contribuyen a la excreción de fármacos, como es el sistema gastrointestinal por sus secreciones; así, los fármacos administrados por vía intravenosa se excretan en el estómago con el jugo gástrico (nicotina y quinina). También pueden excretarse en el intestino

fármacos solubles en el agua y formas ionizadas de electrolitos débiles de manera similar a la excreción de fármacos en el estómago. Este fenómeno se produce (y también se podría predecir) por difusión desde la sangre al tracto gastrointestinal, proceso reversible, cuando el gradiente de concentración es favorable tras la administración de una dosis parenteral. La difusión puede dar como resultado una transferencia neta hacia el tracto gastrointestinal.

4.5.2 Mecanismos de excreción que siguen los fármacos por las diferentes vías de excreción.

En la siguiente tabla se pueden apreciar las vías de excreción y los principales mecanismos de transporte para la eliminación de diversos medicamentos.

VIAS	MECANISMO	MEDICAMENTO
Orina	Filtración glomerular Secreción tubular activa	La mayoría de los medicamentos en forma libre (no ligados a proteínas) Ácido salicílico (ion), penicilina, diuréticos orgánicos mercuriales.
Bilis	Transporte activo Difusión pasiva Pinocitosis	Compuestos de amonio cuaternario, quinina, penicilina, tetraciclina.
Intestino	Difusión pasiva y secreción biliar no reciclada	Ácidos orgánicos ionizados
Saliva	Difusión pasiva Transporte activo	Penicilina, tetraciclinas, etanol, tiamina
Pulmón	Difusión pasiva	Alcanfor, aceites esenciales,

		bicarbonato sódico
Sudor	Difusión pasiva	Ácidos y bases orgánicas débiles, tiamina.
Secreción láctea	Difusión pasiva Transporte activo	Bases orgánicas débiles, ácidos menos débiles, anestésicos

4.5.3 Factores fisiológicos, patológicos que afectan la excreción de los fármacos.

Los factores que modifican la excreción renal tienen una notable importancia terapéutica considerando que los cambios en la función renal pueden incidir significativamente en la farmacocinética de un principio activo con alteración de sus niveles plasmáticos y tisulares, lo que puede modificar su respuesta terapéutica y obliga a realizar reajustes a la posología del fármaco en dichas situaciones.

Edad. El niño recién nacido se caracteriza por una función renal inmadura que se va desarrollando hasta equipararse con la del adulto durante el primer año de vida. Cuantitativamente, la función renal del niño recién nacido suele estar entre el 20 y 40% de la función renal de niños mayores y adultos. Al nacer, la filtración glomerular suele estar más desarrollada que la excreción tubular, y la descompensación entre la filtración glomerular y la excreción tubular puede persistir hasta los seis meses de edad.

Por otra parte, los niños prematuros se caracterizan por una inmadurez en la función renal más acusada que en los niños recién nacidos.

Los ancianos experimentan una pérdida progresiva de funcionalidad renal. El riñón experimenta diversos cambios anatómicos y fisiológicos como consecuencia de la edad. El tamaño del riñón disminuye entre el 10 y 20% entre los 40 y 80 años de edad y se produce una disminución en el tamaño y el número de nefronas. En los

ancianos disminuye el flujo sanguíneo renal, lo que condiciona una reducción en la eficacia de los procesos de filtración glomerular y excreción tubular.

Sexo. El aclaramiento renal de las mujeres suele ser un 10% inferior al de los hombres, aunque esta diferencia no tiene trascendencia clínica.

Dieta. Dietas ricas en proteínas incrementan el flujo sanguíneo renal y el flujo de filtración glomerular, y tienden a incrementar el tamaño y el peso del riñón.

Estados patológicos. Existen diversas patologías que por mecanismos directos o indirectos pueden modificar la excreción renal de los fármacos.

Insuficiencia renal. Las enfermedades renales, pueden provocar una pérdida de la funcionalidad del riñón, en algunos casos terminal, que se traduce en una disminución en el aclaramiento renal de las sustancias que se eliminan a través del riñón.

Independientemente de la causa, la insuficiencia renal tiende a ser una enfermedad progresiva en la cual la función renal va disminuyendo hasta llegar a una situación terminal.

Fallo cardíaco. La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico caracterizado por una anomalía del corazón, con un perfil hemodinámico característico y una respuesta renal, neural y hormonal específica.

A nivel del riñón, la insuficiencia cardíaca produce una reducción del gasto cardíaco que genera una hipoperfusión renal. En los fármacos con baja tasa de extracción renal y cuyo aclaramiento depende fundamentalmente de los procesos de filtración glomerular, los cambios de flujo sanguíneo que experimentan estos pacientes no suelen influir de forma significativa en el aclaramiento renal. Por el contrario, los fármacos con alta tasa de extracción renal que se suelen excretarse por excreción tubular pueden experimentar modificaciones en su aclaramiento renal, en este tipo de pacientes, como consecuencia de los cambios de flujo sanguíneo.

Obesidad. Los pacientes obesos se caracterizan por un aumento en el peso del riñón y en la eficacia de las nefronas funcionales que se traduce en un aumento de la funcionalidad del riñón, lo que contribuye a incrementar el aclaramiento renal de los fármacos.

En pacientes obesos se produce un incremento significativo en los procesos de filtración glomerular, lo que contribuye a incrementar el aclaramiento renal de los fármacos que se eliminan a través del riñón mediante procesos de filtración, como los antibióticos aminoglucósidos o la vancomicina.

Este incremento en la tasa de filtración glomerular que se produce en pacientes obesos condiciona un significativo aumento del aclaramiento de creatinina en este tipo de pacientes.

Fibrosis quística. La fibrosis quística constituye una enfermedad de origen genético que supone la causa principal de enfermedades respiratorias en niños. Estos, pacientes, el aclaramiento de creatinina se encuentra aumentando al igual que el aclaramiento renal de fármacos que se excreta mayoritariamente a través del riñón, como los antibióticos aminoglucósidos, la furosemida, la ticarcilina, la teofilina entre otros. Este incremento en la eliminación renal de fármacos parece estar asociado con el estado hipermetabólico que caracteriza a estos pacientes.

Autoevaluación.

Conteste lo que se le pide a continuación, anotando la respuesta, subrayándola o completando la oración según sea el caso

1. Se le conoce así al proceso en el que el fármaco pasa del medio externo al medio interno.

2. Mencione que se necesita para que el fármaco pueda ser absorbido

3. ¿Qué preguntas se deben responder para elegir la vía de administración?

4. La mayoría de los fármacos se absorben por un proceso de:
 - a. Difusión facilitada
 - b. Difusión pasiva
 - c. A través de los poros de la membrana celular
 - d. Pinocitosis
 - e. Transporte activo

5. La difusión facilitada es:
 - a. En contra de gradiente
 - b. Saturable y puede presentarse inhibición competitiva
 - c. Con gasto de energía
 - d. No usa transportador
 - e. Específica para fármacos ácidos

6. Una de las siguientes características es propia de la difusión facilitada:
 - a. No hay gasto de energía
 - b. Solo la utilizan los iones
 - c. Solo la utilizan las sustancias hidrosolubles
 - d. No usa un transportador

- e. Es muy errática e imprevisible
7. La absorción oral de los fármacos no está influida por:
- a. Tamaño de las moléculas del fármaco
 - b. Patologías gastrointestinales
 - c. Resistencia del fármaco a los jugos gástricos
 - d. Liposolubilidad del fármaco
 - e. Grado de unión a las proteínas del plasma
8. Se le llama fármaco libre, a la porción del fármaco que:
- a. No se absorbe por vía oral
 - b. No necesita salir del torrente sanguíneo para ejercer su efecto
 - c. Atraviesa todas las barreras biológicas
 - d. Es poco liposoluble
 - e. Circula en sangre sin estar unida a las proteínas plasmáticas
9. Cuando un fármaco se une intensamente a las proteínas plasmáticas puede ocurrir uno de los siguientes fenómenos:
- a. Se acelera su metabolismo
 - b. Se incrementa el paso a través de la barrera hematoencefálica
 - c. Aumenta su actividad farmacológica
 - d. Desplaza a otro de la unión a esas proteínas
 - e. Se excreta por vía biliar
10. Consiste en el englobamiento de partículas mediante la formación de invaginaciones en la membrana celular.
- a. Pinocitosis
 - b. Transporte activo
 - c. Difusión facilitada
 - d. Difusión pasiva
 - e. Transporte a través de canales iónicos

11. Mecanismo de transporte en el que las moléculas pasan del exterior al interior a favor de un gradiente de concentración. No necesita aporte de energía.
12. Mecanismo de transporte que se realiza en contra de un gradiente de concentración, necesitando aporte de energía y la existencia de una molécula especializada que actúa de transportador que traslada al fármaco de un polo a otro de la membrana.
13. Mecanismo de transporte que se realiza a favor de un gradiente de concentración, por lo que no se utiliza energía, pero necesita de la presencia de un transportador.
14. Es el proceso en el que la porción de fármaco libre sale a torrente sanguíneo
15. Es el volumen de agua corporal en el que se distribuye el fármaco.
16. Fármacos con volumen de distribución de 3L:
 - a. Salen de la sangre y se distribuyen por el espacio extracelular.
 - b. Penetran en el interior de las células.
 - c. Salen de la sangre, se distribuyen por el espacio extracelular y además penetran en el interior de las células
 - d. No salen del torrente circulatorio
17. Fármacos con un volumen de distribución de 15L:
 - a. Salen de la sangre y se distribuyen por el espacio extracelular.
 - b. Penetran en el interior de las células.
 - c. Salen de la sangre, se distribuyen por el espacio extracelular y además penetran en el interior de las células
 - d. No salen del torrente circulatorio

18. Fármacos con un volumen de distribución próximo o superior a 36L:
- Salen de la sangre y se distribuyen por el espacio extracelular.
 - Penetran en el interior de las células.
 - Salen de la sangre, se distribuyen por el espacio extracelular y además penetran en el interior de las células
 - No salen del torrente circulatorio
19. La barrera _____ está formada por las células endoteliales de los capilares cerebrales, y por las células de la ____ que envuelven estos capilares.
20. Los fármacos _____ son capaces de atravesar la BHE.
21. Se le conoce así a las transformaciones químicas que sufren los fármacos en el organismo:
- Distribución
 - Absorción
 - Biotransformación
 - Eliminación
 - Liberación
22. Principal órgano de biotransformación de fármacos
- Riñón
 - Pulmón
 - Intestino
 - Hígado
 - Corazón
23. Se les denomina reacciones de biotransformación de fase I

24. En estas reacciones el producto de biotransformación procedente de las reacciones de fase I se une a moléculas endógenas.

25. Los inductores enzimáticos son:

26. Los inhibidores enzimáticos son:

27. Se le conoce así al fenómeno en el que el fármaco pasa por el hígado antes de pasar a circulación sanguínea

- a. Primer paso hepático
- b. Fenómeno extraño
- c. Eliminación
- d. Biotransformación

28. La mayoría de los fármacos dan lugar a este tipo de productos de biotransformación

- a. Inactivos y atóxicos
- b. Activos
- c. Tóxicos

29. Es el paso del fármaco desde el medio interno hacia el exterior.

- a. Distribución
- b. Eliminación
- c. Liberación
- d. Biotransformación

30. La mayoría de los fármacos se excretan por esta vía:

- a. Renal
- b. Pulmonar
- c. Gingival
- d. Leche materna

31. Sigue en importancia a la renal. Muchos fármacos especialmente los que tienen un alto peso molecular y han sufrido reacciones de conjugación, son eliminados a través de esta vía.

- a. Renal
- b. Pulmonar
- c. Biliar
- d. Gingival

32. La circulación entero hepática la sufren los fármacos:

- a. Muy liposolubles
- b. Que se excretan por la bilis
- c. De peso molecular reducido
- d. Muy hidrosolubles
- e. De carácter ácido

RESPUESTAS

1. Absorción

2.

- ✓ Producirse la liberación del mismo desde la forma farmacéutica en que se ha administrado, a la forma absorbible (pasar a solución en el lugar en el que ha de ser absorbido).
- ✓ Que los fármacos atraviesen una serie de barreras biológicas, formadas por membranas celulares.

3.

- ✓ ¿Cuál es la urgencia?
- ✓ ¿En qué estado se encuentra el paciente (sin conocimiento, etc.)?

4. B
5. B
6. A
7. E
8. E
9. D
- 10.A
11. Difusión pasiva
12. Transporte activo
13. Difusión facilitada
14. Distribución
15. Volumen de distribución
16. D
17. A
18. C
19. Hematoencefálica, glía
20. Muy liposolubles
21. C
22. D
23. Reacciones no sintéticas (oxidaciones, reducciones, hidrólisis y desahalogenaciones)
24. Reacciones sintéticas o de conjugación
25. Fármacos que aumentan el mecanismo de biotransformación de otro cuando se administran conjuntamente.
26. Fármacos que disminuyen el proceso de biotransformación.
27. A
28. A
29. B
30. A
31. C
32. B

Capítulo 5 Farmacocinética cuantitativa

5.1 Descripción de los modelos farmacocinéticos de uno y dos compartimientos.

Modelo monocompartimental

El modelo compartimental más sencillo es el que representa al organismo, a efectos de distribución, constituido por un solo compartimiento o conocido como *modelo monocompartimental*. Este modelo fue propuesto en 1924 por E. Widmark y J. Tanberg. Sin embargo fue hasta los años 50's que fue tomado en cuenta cuando F.H. Dost desarrolló su teoría con mayor amplitud.

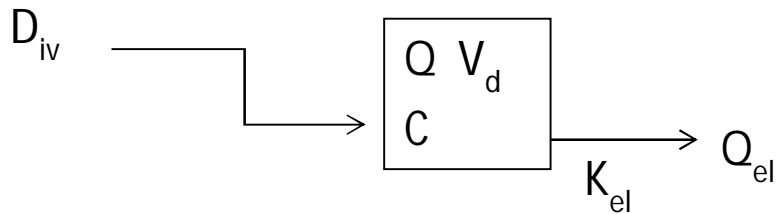
El modelo considera al organismo como un compartimiento único de carácter fundamentalmente acuoso. Así, tras una administración intravenosa rápida, las moléculas del fármaco sufrirán una distribución instantánea a aquellas zonas del organismo a las que el fármaco accede.

Ejemplos:

Supóngase el caso de un fármaco que por sus características fisicoquímicas no es capaz de atravesar los endotelios capilares, quedando su distribución restringida al torrente circulatorio. En este caso, el compartimiento único de este modelo representaría dicho torrente sanguíneo, asumiéndose, además, que la distribución del fármaco es instantánea en todo su volumen tras la administración.

Otro ejemplo podría ser el de un fármaco que, tras su administración intravenosa, se distribuya también al líquido intersticial; el compartimiento del modelo representa en este caso tanto el torrente circulatorio como el líquido intersticial. Incluso el caso de un fármaco capaz de acceder al interior celular de algunos tejidos, siempre y cuando su distribución, tras la administración intravenosa, sea lo suficientemente rápida como para poderla considerar instantánea. La principal característica de este modelo, es que considera instantánea la distribución del fármaco.

La representación esquemática del modelo es la siguiente:



Siendo D_{iv} la dosis de fármaco administrada por vía intravenosa, V_d el volumen de distribución del fármaco, C la concentración del fármaco en el compartimiento a un tiempo dado y Q la cantidad de fármaco en el compartimiento a ese mismo tiempo, K_{el} la constante de eliminación (de primer orden) y Q_{el} la cantidad de fármaco eliminada.

La ecuación de velocidad de desaparición (eliminación) del fármaco es la siguiente:

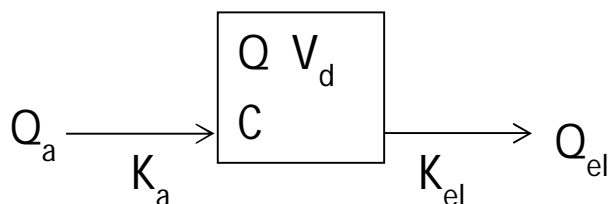
$$\frac{dQ}{dt} = -K_{el} \cdot Q$$

Dividiendo entre V_d en ambos miembros, se obtiene la expresión de velocidad en función de la concentración del fármaco en el compartimiento:

$$\frac{dC}{dt} = -k_{el} \cdot C$$

La velocidad de entrada del fármaco en el compartimiento (organismo) es instantánea (inyección intravenosa rápida) y, por tanto, no se indica.

Cuando la administración no es intravenosa rápida, sino extravasal, existe una fase o período durante el cual se absorbe el fármaco. El modelo es, en este caso, el siguiente:



Siendo Q_a la cantidad de fármaco remanente en el lugar de absorción a un tiempo dado tras la administración. La constante K_a representa la constante de absorción, que se supone de primer orden.

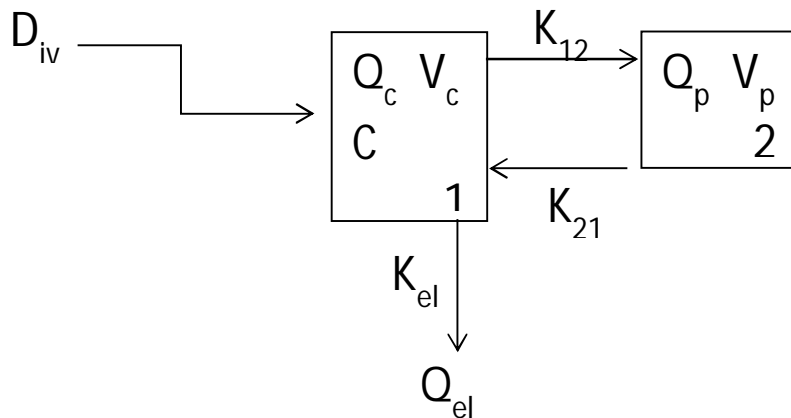
La ecuación que rige la variación de la cantidad de fármaco en el organismo es, en este caso, la siguiente:

$$\frac{dQ}{dt} = k_a \cdot Q_a - k_{el} \cdot Q$$

En la expresión anterior, $k_a \cdot Q_a$ representa la velocidad de absorción del fármaco y $k_{el} \cdot Q$ su velocidad de eliminación.

Modelo bicompartimental

La mayoría de los fármacos requiere un modelo algo más complejo que el modelo monocompartimental para su tratamiento farmacocinético. El modelo siguiente en orden de complejidad, es el modelo bicompartimental, que fue introducido por T. Teorell en 1937. Este modelo intenta reflejar el hecho de que la distribución del fármaco en el organismo no es un proceso instantáneo. Es evidente que aquellos tejidos con un mayor aporte sanguíneo relativo recibirán en los momentos inmediatamente posteriores a la administración intravenosa del fármaco un mayor aporte relativo de éste, que se concretará en el hecho de que el equilibrio en la distribución del fármaco entre dichos tejidos y el plasma se alcanzará rápidamente, al contrario de lo que sucederá con aquellos tejidos con un menor aporte sanguíneo relativo. De acuerdo con esta idea, se podría dividir al organismo en dos compartimientos, uno que corresponde a los tejidos en los que se alcanza un rápido equilibrio en la distribución del fármaco (que puede considerarse instantánea) y otro que corresponde a los tejidos en los que el equilibrio en la distribución precisa un tiempo más o menos más largo para alcanzarse. El primer compartimiento reseñado recibe el nombre de “compartimiento central” y el segundo el de “compartimiento periférico”. El esquema del modelo es el siguiente:

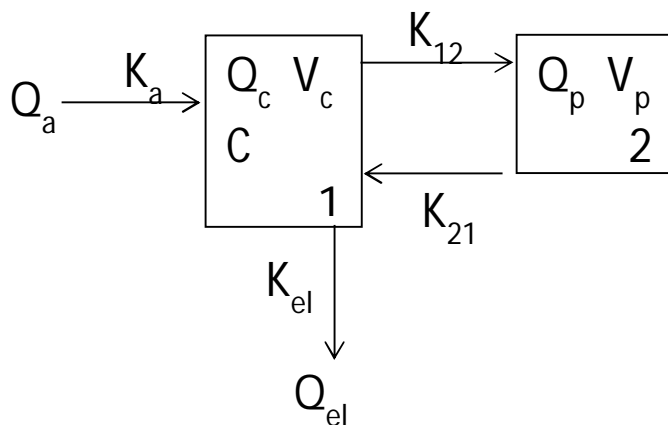


En el esquema anterior, Q_c representa la cantidad de fármaco en el compartimiento central, V_c es el volumen de dicho compartimiento, Q_p es la cantidad de fármaco en el compartimiento periférico, V_p es el volumen del compartimiento periférico, K_{12} es la constante de distribución de fármaco desde el compartimiento central (compartimiento 1) al periférico (compartimiento 2), K_{21} es la constante de retorno de periférico a central y K_{el} es la constante de eliminación del fármaco.

La ecuación que rige la variación de la cantidad de fármaco en el compartimiento central es la siguiente:

$$\frac{dQ_c}{dt} = k_{21} \cdot Q_p - k_{12} \cdot Q_c - k_{el} \cdot Q_c$$

Si la administración del fármaco se efectúa por vía extravasal y la absorción es de primer orden, el modelo es el siguiente:



La ecuación de velocidad es la siguiente:

$$\frac{dQ_c}{dt} = k_a \cdot Q_a + k_{21} \cdot Q_p - k_{12} \cdot Q_c - k_{el} \cdot Q_c$$

5.2 Cálculo de las constantes de absorción y eliminación, interpretación matemática y farmacológica

Bolus intravenoso modelo monocompartimental

Constante de eliminación

La constante de velocidad de eliminación equivale al valor absoluto de la inclinación de la recta que relaciona los logaritmos neperianos de las concentraciones plasmáticas frente a los tiempos, obtenida por regresión lineal simple:

$$\ln C = -k_{el} \cdot t + \ln C_0$$

En la cual C es la concentración plasmática al tiempo t y k_{el} la constante de eliminación, siendo C_0 la concentración plasmática inicial.

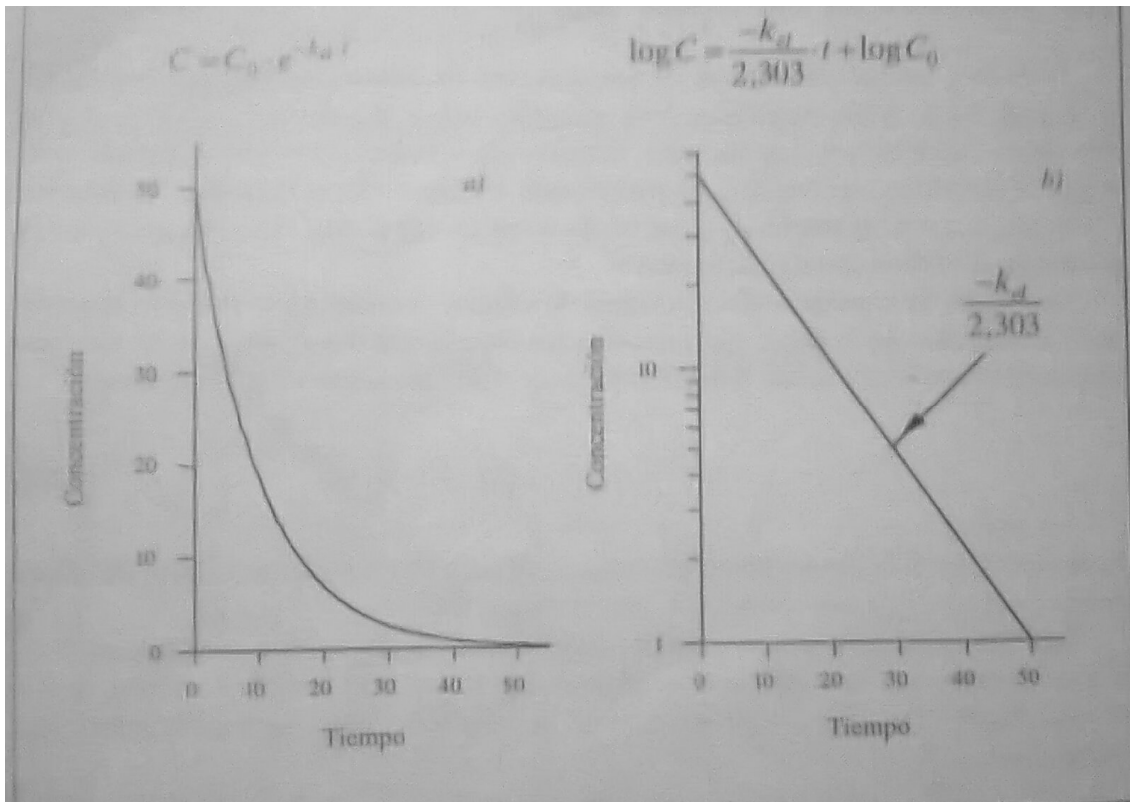
Teniendo presente que el logaritmo neperiano de 10 vale, aproximadamente: $\ln 10 = 2.303$ y que su logaritmo decimal es la unidad: $\log 10 = 1$, de ello se deduce que: $2.303 \cdot \log 10$, es posible generalizar dicha expresión para cualquier número N:

$$2.303 \cdot \log N = \ln N$$

Si la gráfica de la recta representativa del proceso de eliminación del fármaco se realiza sobre un papel semilogarítmico (papel en el cual en las abscisas las distancias desde su origen son proporcionales a los valores que representan, mientras que en las ordenadas lo son respecto a sus logaritmos decimales), la ecuación:

$\ln C = -k_{el} \cdot t + \ln C_0$, se transforma en:

$$\log C = -\frac{k_{el}}{2.303} \cdot t + \log C_0$$



Representación gráfica y ecuaciones correspondientes a la evolución temporal de los niveles plasmáticos de un fármaco monocompartimental tras una administración intravenosa. a) Representación sobre papel numérico b) representación sobre papel semilogarítmico $C_0 = D/V_d$ concentración inicial a tiempo cero.

Por otro lado, dado que la concentración de fármaco en el momento de su administración intravenosa, es decir, a tiempo cero, equivale a $C_0 = D/V_d$ puede expresarse el tránsito del fármaco en función de su concentración en cualquier instante según la siguiente expresión:

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

Expresión exponencial representativa del tránsito del fármaco a través del organismo, tras su administración por vía intravenosa y con un compartimiento farmacocinético monocompartimental.

5.3 Tiempo de vida media

Se define como el tiempo que tarde en reducirse a la mitad la concentración del fármaco. Es un proceso cinético de orden 1, es un valor constante e independiente de la dosis administrada y de la concentración inicial considerada.

Siendo la C_0 igual a la dosis, D , dividida entre el volumen de distribución, V_d la semivida equivaldrá al tiempo en el que dicha concentración se ha reducido a la mitad: $D/2 \cdot V_d$.

Para el cálculo del $t_{1/2}$ tenemos:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}} = \frac{0.693}{k_{el}}$$

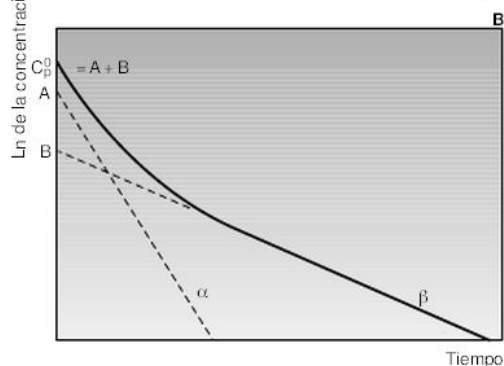
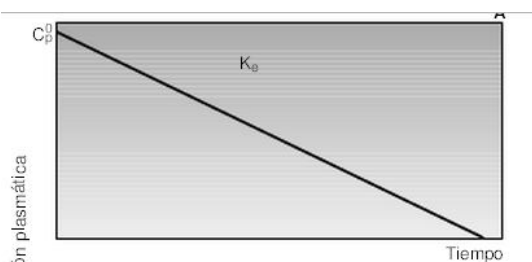
El cálculo del tiempo de vida media de un fármaco es importante desde el punto de vista de dosificación, ya que como se sabe, para que el fármaco ejerza efecto, debe encontrarse en una concentración mínima terapéutica, de tal modo que, conociendo el $t_{1/2}$, podremos saber a qué tiempo se alcanza la misma y así poder realizar la siguiente dosificación, además de que se puede mantener el efecto terapéutico también se evita una posible toxicidad por el exceso de fármaco en el organismo (dosis tóxica).

5.4 Descripción de las características de las curvas de administración intravascular y extravascular.

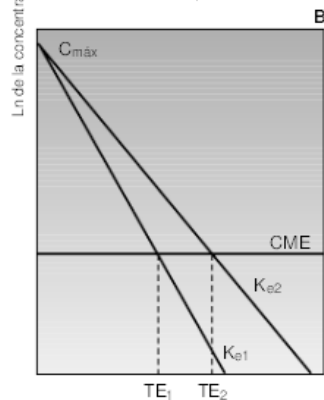
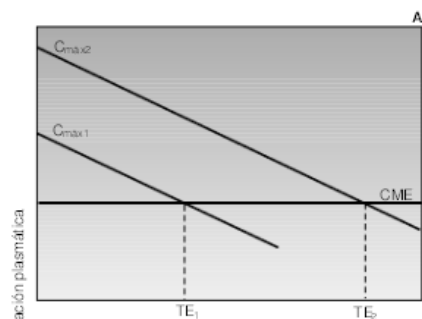
5.4.1 Características de curva de administración intravascular

En la administración intravascular no hay absorción, por lo que la fracción de absorción biodisponible es igual a 1 y por lo tanto, la cantidad absorbida es igual a la administrada (D). Además la penetración en el organismo es instantánea, por lo que la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) coincide con la concentración teórica en

el tiempo cero (C_p0). Así pues, la concentración máxima que se alcanza es directamente proporcional a la dosis.



Inyección intravenosa rápida: curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco con distribución monocompartimental (A) y bicompartmental (B). Las líneas discontinuas indican los procesos extrapolados de disposición α v β .



Inyección intravenosa rápida en el modelo monocompartimental: influencia del cambio en la dosis (A) y la constante de eliminación (B) sobre la concentración máxima y la duración del efecto.

Por lo tanto, la dosis inicial sólo deberá modificarse cuando haya factores que alteren el volumen de distribución, pero no de los que alteran el aclaramiento. El curso temporal de la concentración plasmática (C_p), es decir, su caída desde ese máximo, dependerá solamente de la constante de eliminación (K_e):

$$C_p = \frac{D}{V_d} \cdot e^{-K_e \cdot t}$$

Por lo tanto, la duración del efecto o tiempo eficaz (TE), es decir, el tiempo que tarda en disminuir la concentración plasmática desde la concentración máxima inicial (D/V_d) hasta la concentración mínima eficaz (CME) depende directamente del logaritmo de la dosis:

$$\frac{TE_2}{TE_1} = \frac{\ln C_{p2} - \ln CME}{\ln C_{p1} - \ln CME}$$

e inversamente de la constante de eliminación del fármaco:

$$TE = \frac{\ln(D/V_d) - \ln CME}{K_e}$$

La duración del efecto depende también del logaritmo de la dosis, es decir, podrá aumentarse la duración del efecto al doble aumentando la dosis aproximadamente al cuadrado, pero este procedimiento sólo es utilizable en fármacos muy poco tóxicos (p. ej., las penicilinas), con los que puedan alcanzarse una alta concentración inicial sin riesgo de toxicidad.

El área bajo la curva (AUC) de las concentraciones plasmáticas, tanto en el modelo monocompartimental como bicompartimental, depende de la dosis y del aclaramiento, pero es independiente de la velocidad de absorción, de la constante de eliminación o del volumen de distribución:

$$AUC = D/Cl$$

5.4.2 Características de curva de administración extravascular

Cuando la administración sistémica se lleva a cabo por cualquier otra vía que no sea la intravascular, habrá un proceso de absorción regido por la constante de absorción (K_a) y es muy posible que la fracción de absorción biodisponible (f) sea inferior a 1. A diferencia de la administración intravenosa, la concentración inicial es baja; mientras la absorción es mayor que la eliminación, aumenta hasta un máximo, momento en que la absorción iguala a la eliminación, y disminuye después por predominio de la eliminación sobre la absorción. Cuando la absorción ha finalizado, el descenso de la concentración plasmática depende ya exclusivamente del proceso de eliminación.

En el modelo monocompartimental, el curso temporal de los niveles plasmáticos depende de los procesos de absorción y eliminación:

$$C_p = B \cdot e^{-K_e \cdot t} - A \cdot e^{-K_a \cdot t}$$

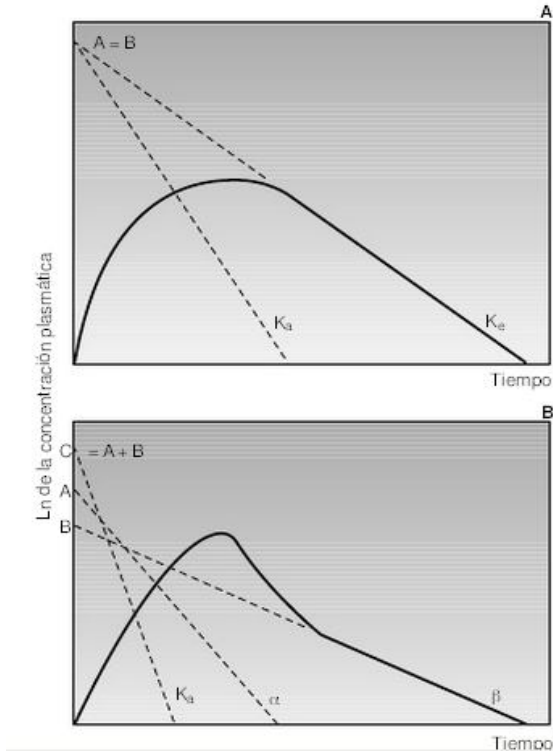
donde A y B son las ordenadas en el origen de ambos procesos.

La concentración máxima depende directamente de la dosis y de la fracción de absorción e inversamente del volumen de distribución, pero está condicionada también por las constantes de absorción y eliminación:

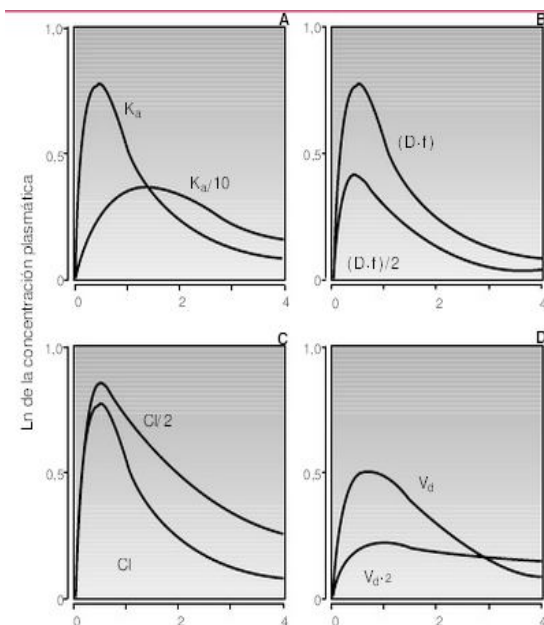
$$C_{m\acute{a}x} = \frac{D \cdot f}{V_d} \cdot \left(\frac{K_a}{K_e} \right)^{K_e / (K_e - K_a)}$$

A su vez, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima depende de las constantes de absorción y eliminación, pero no de la dosis o de la fracción de absorción:

$$t_{m\acute{a}x} = \frac{1}{K_a - K_e} \cdot \ln \frac{K_a}{K_e}$$



Administración de una dosis única por vía extravascular: curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco con distribución monocompartimental (A) y bicompartimental (B). Las líneas discontinuas indican los procesos extrapolados de absorción, de disposición α y β



Administración de una dosis única por vía extravascular: influencia de una disminución en 10 veces de la constante de absorción (A), de una disminución de la dosis o la fracción de absorción a la mitad (B), de una disminución a la mitad del aclaramiento (C) y de un aumento al doble del volumen de distribución (D) sobre la concentración máxima, el tiempo en que se alcanza, la velocidad con que disminuye la concentración plasmática y el área bajo la curva.

5.5 Intervalos de dosis

Dosis efectiva (DE). Dosis mínima capaz de producir el efecto deseado del fármaco.

Dosis efectiva 50. La dosis que produce el efecto deseado en el 50% de la población, o por sus siglas en inglés ED-50.

Dosis letal. También conocida por sus siglas en inglés *LD* (lethal dose), aquella cantidad de fármaco que ocasiona la muerte.

Dosis letal 50. Indica los miligramos de una sustancia necesarios por kilogramo de peso de para matar al 50% de la población.

Dosis letal máxima (DL100). Aquella que ocasiona la muerte en el 100% de la población.

Dosis terapéutica. Es aquella que por lograr la suficiente concentración plasmática, tisular y en el sitio de acción produce un efecto farmacológico benéfico deseado en el paciente.

Dosis mínima o umbral. Es la menor cantidad de fármaco que produce el efecto terapéutico, límite inferior de la dosis terapéutica, en general, la cantidad mínima efectiva inductora de una respuesta farmacológica (todo o nada).

Dosis máxima. Se refiere a la mayor cantidad de fármaco que puede ser tolerada sin la aparición de efectos adversos o tóxicos, límite superior de la dosis terapéutica.

Dosis única. Es la administración de una cantidad terapéutica de un medicamento en una sola ocasión por lo común con fines paliativos (analgésicos), diagnósticos (sustancias radio opacas), profilácticos (vacunas), etc.

Dosis múltiple. Alude a la administración intermitente (enfermedades crónicas) repetida, de dosis terapéuticas de un medicamento necesarias para mantener las concentraciones efectivas en el sitio de acción.

Dosis de impregnación o saturación. Cantidad de medicamento suficiente para alcanzar una concentración de saturación inicial efectiva a nivel receptor o sitio de acción, en un tiempo corto, habitualmente mayor que la dosis subsecuente o de mantenimiento.

Dosis de mantenimiento. Cantidad administrada a ciertos intervalos de tiempo que permite mantener la concentración plasmática eficaz entre la ventana terapéutica delimitada por la concentración mínima efectiva y la máxima tolerada o permitida.

Dosis tóxica. Cantidad que produce efectos indeseables que perjudican al paciente, es superior a la dosis terapéutica máxima.

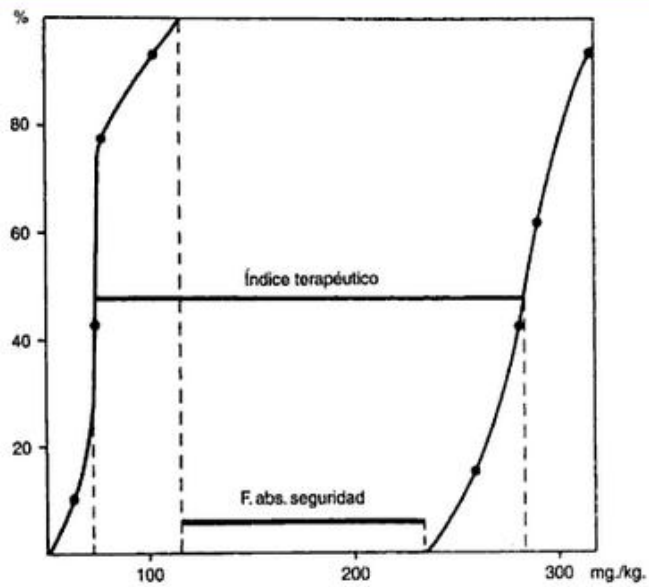
Dosis crítica. Hace alusión a la dosis umbral teratógena.

Dosis media. Cantidad de un fármaco que es capaz de producir un efecto farmacológico en el 50% de la población.

Índice terapéutico (I.T). Constituye una medida del margen de seguridad de un medicamento. Se expresa numéricamente como:

$$IT = \frac{DL_{50}}{DE_{50}}$$

donde el número 50 significa el 50% de la población. El margen de seguridad es tanto mayor cuanto mayor es el valor del índice siendo extremadamente reducido y por tanto muy peligroso el consumo del medicamento cuando el valor se aproxima a 1.



Gráfica que relaciona las curvas de acción terapéutica con dosis eficaz media (DE50) (izquierda) y acción tóxica con su dosis letal media (DL50) (derecha). Nótese el índice terapéutico y el factor absoluto de seguridad.

Autoevaluación.

1. Se inyecta por vía intravenosa una dosis de 100 mg de cierto fármaco; luego se midió en repetidas ocasiones su concentración plasmática (en miligramos por litro). Se hizo una gráfica de los logaritmos de los niveles en función de los tiempos (horas) en que se midieron las concentraciones de la sustancia. Los puntos graficados terminan una recta con pendiente de -0.0751 , por extrapolación, se halla que su ordenada al origen es de 1.3 . Determinar $t_{1/2}$, volumen de distribución y en cuánto tiempo la cantidad de fármaco en la sangre es de 12.5 mg.

$$m = -k/2.303$$

$$k = 2.303(-0.0751) = 0.173h^{-1}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k} = \frac{0.693}{0.173h^{-1}} = \mathbf{4 \text{ horas}}$$

$$C_0 = 10^{1.3} = 20 \text{ mg/L}$$

$$Vd = \frac{\text{dosis}}{C_0} = \frac{100 \text{ mg}}{20 \text{ mg/L}} = \mathbf{5 \text{ litros}}$$

Cantidad de fármaco en sangre	Tiempos de vida media
100 mg	0
50 mg	1
25mg	2
12.5mg	3

Entonces, se tiene que en tres tiempos de vida media la cantidad de fármaco en sangre será de 12.5 mg, es decir, en 12 horas, ya que:

1 tiempo de vida media ----- 4 horas

3 tiempos de vida media----- X

$$X = \mathbf{12 \text{ horas}}$$

2. Un paciente tratado con digoxina ha desarrollado una intoxicación. El valor plasmático de digoxina es de 4 ng/mL. La función renal es normal y el $t_{1/2}$ para la digoxina en este paciente es de 1.6 días. ¿Cuánto tiempo deberá suspenderse la digoxina para alcanzar un nivel más o menos inofensivo y quizá todavía terapéutico de 1 ng/mL?

Si se tiene que $t_{1/2} = 1.6$ días, entonces:

Concentración de fármaco en sangre	Tiempos de vida media
4 ng/mL	0
2 ng/mL	1
1 ng/mL	2

Entonces, se necesita dejar pasar dos tiempos de vida media, es decir, 3.2 días para que la concentración del fármaco sea de 1 ng/mL, puesto que:

1 tiempo de vida media----- 1.6 días

2 tiempos de vida media----- X

X= 3.2 días

3. El señor Feliciano es internado en el hospital general con neumonía causada por bacterias Gram negativas. Se ordena el antibiótico tobramicina. La depuración plasmática y el volumen de distribución en el señor Feliciano son de 80 mL/min y 40 L, respectivamente. Contestar lo siguiente:
- ¿Qué dosis de conservación debe administrarse por vía intravenosa cada 6 horas para obtener finalmente concentraciones plasmáticas promedio constantes de 4 mg/L?

Dosificación= Concentración plasmática x Depuración

Dosificación= 4 mg/L × 0.08 L/min
 = 0.32 mg/ min
 = 0.32 mg/min (60 min/h)(6h)
=115.2 mg/ dosis cuando se administra a intervalo de 6 horas

- b. Si se desea administrar al señor Feliciano una dosis para alcanzar con rapidez una concentración plasmática terapéutica de 4 mg/mL. ¿Cuánto deberá darse?

$$Vd = \frac{\text{dosis}}{\text{Concentración plasmática}}$$

$$\text{dosis} = Vd \times Cp = 40 L \times 4 \frac{mg}{L} = \mathbf{160 mg}$$

4. Un voluntario normal recibirá un fármaco nuevo en la primera fase de un estudio clínico. La depuración y el volumen de distribución en este sujeto son de 1.386 L/h y 80 L, respectivamente. ¿cuál será la vida media del fármaco en ese individuo?

$$t_{1/2} = Vd \times \frac{0.693}{\text{depuración}} = 80 L \times \frac{0.693}{1.386 L/h} = 80L \times 0.5 \frac{h}{L} = \mathbf{40 h}$$

5. Un paciente con infarto de miocardio tiene una arritmia cardiaca importante, el médico decide administrar lidocaína para corregir la arritmia.
- a. A las 8:00 a.m. se inicia una venoclisis continua de lidocaína, 1.92 mg/minuto. Los parámetros farmacocinéticos promedios de lidocaína son: Vd, 77 L; Depuración, 640 mL/minuto; vida media, 1.8 horas. ¿Cuál es la concentración plasmática esperada?

Dosificación = concentración plasmática × depuración

$$1.92 \frac{mg}{min} = Cp \times D$$

$$C_p = \frac{\text{dosificación}}{D}$$

$$C_p = \frac{1.92 \frac{\text{mg}}{\text{min}}}{640 \frac{\text{mL}}{\text{min}}} = \frac{0.003 \text{mg}}{\text{mL}} \text{ ó } 3 \frac{\text{mg}}{\text{L}}$$

- b. El paciente ha estado recibiendo lidocaína por ocho horas y el médico decidió obtener una medición de la concentración plasmática. Al recibir los resultados se observa que el valor plasmático es exactamente la mitad de lo esperado. ¿Cuál podría ser la explicación más probable?

Dado a que la concentración plasmática está relacionada con la depuración, para que se obtenga una concentración plasmática de la mitad a la esperada, la depuración de la lidocaína del paciente, tendría que ser el doble del promedio o de la esperada.

6. Se inyecta por vía intravenosa 500 mg de un fármaco cuya vida media biológica es de 7 horas y cuyo comportamiento farmacocinético puede describirse de acuerdo a un modelo monocompartimental. Calcular la cantidad de fármaco presente en el organismo 18 horas después de la inyección.

Respuesta: **84 mg**

7. Para un medicamento que presenta una $t_{1/2}$ de 4 h y un V_d de 25 L (en un individuo de 70Kg), calcular la dosis requerida para que al ser administrado por vía intravenosa rápida alcance una concentración de 2,4 mg/L a las 6 h después de su administración.

Respuesta: **170 mg**

8. La aminofilina presenta una variabilidad interindividual alta, de forma tal que el $t_{1/2}$ que aparece en la literatura sólo puede servir como referencia. A un paciente se le inyecta por vía intravenosa rápida una dosis de aminofilina que genera inmediatamente después de la

dosis una C_p de teofilina de $20 \mu\text{g/mL}$. Al cabo de 6 horas la C_p es de $5 \mu\text{g/mL}$. Calcule la vida media de teofilina en este paciente.

Respuesta: **3 h**

9. En procedimientos quirúrgicos prolongados, se administra succinilcolina por infusión intravenosa para lograr la relajación muscular. La dosis inicial habitual es 20 mg seguida por una infusión continua de $0,5 \text{ mg/min}$. La infusión debe ajustarse individualmente por la gran variación interindividual en el metabolismo. Estimar la vida media de eliminación de la succinilcolina en pacientes que requieren $0,5 \text{ mg/min}$ y $5,0 \text{ mg/min}$ para mantener 20 mg en el organismo.

Respuesta: **$1,5 \text{ h}^{-1}$ y 15 h^{-1}**

Capítulo 6 Farmacodinamia

6.1 Definiciones

Farmacodinamia. Es el estudio de los efectos bioquímicos, fisiológicos y los mecanismos de acción de los fármacos, así como la relación entre la concentración del fármaco y el efecto de éste sobre un organismo. Dicho de otra manera, es el estudio de lo que le sucede al organismo por la acción de un fármaco.

Acción farmacológica. La acción farmacológica es aquella modificación, cambio o proceso que se pone en marcha en presencia de un fármaco. Puede ser un proceso bioquímico, una reacción enzimática, un movimiento de cargas eléctricas, un movimiento de Ca^{2+} a través de las membranas.

Efecto farmacológico. Es la manifestación observable o detectable que se produce de la acción farmacológica de un fármaco, por ejemplo la acción de estimulación sobre los receptores beta del corazón, se **manifestará** con el aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia).

Mecanismo de acción. Se refiere a la interacción molecular inicial del fármaco que genera la acción y luego el efecto.

Biofase. Lugar donde los fármacos interaccionan con el organismo para producir la acción farmacológica.

Receptor. Estructuras moleculares específicas situadas en la biofase que pueden estar en la superficie o interior de la célula, suelen ser macromoléculas proteicas o glucoproteínas con una configuración complementaria a la de los grupos químicos especiales de los fármacos.

Sitio de acción o blanco. El organismo tiene tejidos susceptibles de ser afectados por un fármaco. Este sistema, órgano o tejido se denomina susceptible o "blanco" de dicho fármaco.

6.2 Tipos de acción farmacológica

Existen cinco tipos de acción farmacológica que se reflejan en las funciones de los seres vivos, puede presentarse solas, combinadas, o agrupadas.

Estimulación. Es el aumento de las funciones del organismo o sistema. Ejemplo el fármaco GABA, su acción es aumentar la función cerebral y su efecto es mayor capacidad de concentración.

Depresión. Es la disminución de las funciones del organismo o sistema. Ejemplo El fármaco OMEPRAZOL, su acción es efectuar una depresión de la producción de ácido clorhídrico y su efecto es disminuir la acidez.

Irritación. Es una estimulación violenta que produce una reacción inflamatoria y la exfoliación (caída) del tejido del organismo o sistema. Ejemplo Los Queratolíticos su acción es irritante lo que produce una reacción inflamatoria y caída de la capa cornea y efecto es la disminución de la hiperqueratosis.

Reemplazo. Se denomina reemplazo a la sustitución de una hormona o un compuesto que falta en el organismo o sistema Ejemplo La acción de la insulina reemplaza o cubre la insulina faltante en el organismo y su efecto es producir glicemias normales.

Antiinfecciosas. Estos fármacos introducidos al organismo o sistema son capaces de eliminar o atenuar los microorganismos parásitos que producen enfermedades, sin provocar efectos importantes en el hospedero. Ejemplo la acción del antibiótico es eliminar microorganismos y su efecto es tender a la recuperación del organismo o sistema (bajar Fiebre, recuperar apetito, etc.)

6.3 Interacción fármaco - receptor.

La mayor parte de los fármacos ejercen sus efectos por que se unen a macromoléculas específicas, de carácter lipoproteico, que se encuentran en las células y que se conocen con el nombre de **receptores**. El fármaco reconoce la

configuración química de su receptor y se une a él. Las variaciones de la configuración química de los fármacos alteran su unión a los receptores. Dicho de otro modo, para que un fármaco se una a un determinado receptor ha de tener una estructura química determinada que permita su unión a l mismo, apareciendo entonces el complejo **fármaco-receptor**.

Este complejo actúa produciendo en las células una serie de cambios y, como consecuencia de ellos surge el efecto. El fármaco suele unirse a su receptor

Por medio de enlaces de baja energía, que pueden romperse con facilidad. Por esta razón la unión fármaco receptor es casi siempre reversible una vez que el fármaco ha realizado su efecto.

6.3.1 Mecanismo de la interacción fármaco receptor

Los dos requisitos básicos de un receptor farmacológico son la afinidad elevada por «su» fármaco, con el que se fija aun cuando haya una concentración muy pequeña de fármaco, y la especificidad, gracias a la cual puede discriminar una molécula de otra, aun cuando sean parecidas.

La **especificidad** con que un fármaco o ligando se une a su receptor permite analizar las características de su fijación mediante técnicas de marcaje radiactivo del ligando. De este modo se consigue detectar su localización en tejidos, células y estructuras subcelulares, cuantificar su densidad, precisar la afinidad entre fármaco y receptor, intentar su aislamiento, purificación y cristalización y analizar su estructura.

La **afinidad** se debe a la formación de enlaces entre fármaco y receptor; el más frecuente es el iónico, pero puede reforzarse con otros enlaces: fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógeno o interacciones hidrófobas. Excepcionalmente se pueden formar enlaces covalentes que son los más firmes y que suelen originar interacciones irreversibles.

6. 4 Diferentes tipos de unión entre los fármacos y los receptores en el organismo.

Las fuerzas que gobiernan la interacción entre los átomos y entre las moléculas son la base de las interacciones entre los fármacos y sus receptores.

Se describe cuatro tipos de enlace:

Fuerzas de Van der Walls

Son fuerzas débiles de enlace, presentes en innumerables compuestos y que actúan entre todos los átomos que están en cercanía mutuamente. La fuerza de atracción de estas uniones es inversamente proporcional a la séptima potencia de la distancia de separación entre átomos o moléculas.

Cuando el fármaco y su receptor pueden estar en estado común, esas fuerzas adquieren enorme importancia. Cuanto más específica es la molécula, mayor es la contribución de estas fuerzas.

Uniones de hidrógeno

Muchos átomos de hidrógeno poseen una carga positiva parcial en la superficie, y forman enlaces con átomos de oxígeno y de nitrógeno cargados negativamente. Al actuar a mayores distancias que las fuerzas de Van der Walls no es importante un acercamiento de las moléculas para lograr su efecto.

Estos enlaces junto con las fuerzas de Van der Walls, constituyen la masa de casi todas las interacciones entre fármaco y receptor.

Uniones iónicas

Los enlaces de este tipo se forman entre iones con carga opuesta, por ejemplo acetilcolina positivo y cloruro negativo. Su importancia puede apreciarse claramente en el caso de los agentes bloqueadores neuromusculares de enlaces iónicos que actúan a una velocidad muy grande.

Estos tipos de enlace se disocian reversiblemente a temperatura del cuerpo.

Uniones covalentes

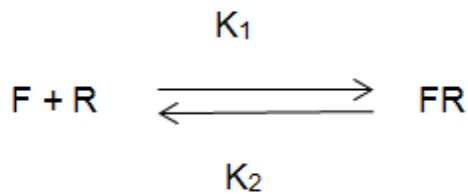
Estos enlaces se forman cuando un mismo par de electrones es compartido por átomos adyacentes y de ellos depende la cohesión de las moléculas orgánicas. No son comunes en farmacología. Debido a su fuerza y a la dificultad de reversión o de ruptura que los caracteriza, los fármacos con este tipo de mecanismos poseen efecto prolongado. La cloroquina, los anticolinesterásicos, organofosforados, son ejemplos de sustancias que forman estos enlaces. Estos compuestos tienden a ser tóxicos.

6.5 Teorías que interpretan los mecanismos de acción de los fármacos

Teoría de la ocupación de los receptores

Clark (1885-1941) aplicó al estudio cuantitativo de la interacción droga-receptor y su manifestación mensurable, el efecto farmacológico, la ley de acción de masas, fundando la llamada teoría de la ocupación de los receptores. En ella, la combinación de la droga con su receptor y su consecuencia, el efecto biológico, son analizados en base al modelo de cinética enzimática desarrollado por Michaelis-Menten, de manera parecida a la unión de un sustrato con la enzima para producir un producto. Así, para el caso de la interacción droga-receptor, la magnitud de la respuesta biológica se considera directamente proporcional al porcentaje de los receptores ocupados por las moléculas de la droga, con un máximo equivalente a la ocupación total (saturación) de los sitios receptores (esto último se reconsideró posteriormente al postularse la reserva de receptores).

Así, si una droga D se combina con un receptor R:



Donde

k_1 indica la constante de velocidad de asociación del complejo fármaco-receptor

k_2 es la constante de velocidad de disociación del mismo.

La magnitud de la respuesta biológica o efecto (EF) del fármaco agonista será proporcional a la concentración de complejos fármaco-receptor (FR):

$$EF = k_3 [FR]$$

Como se observa, el efecto del fármaco depende de [FR], esto es la cantidad de fármaco que se fija al receptor (en relación con la afinidad química de la misma) y de k_3 , que es una constante de proporcionalidad que vincula el efecto a la concentración de complejos fármaco-receptor y se llama *actividad intrínseca o eficacia intrínseca*. Se considera a esta forma de unión fármaco-receptor, que es capaz de generar un efecto, forma activada del receptor (FR*). De ella, en una etapa ulterior, se despega el fármaco, pudiendo quedar el receptor activado por un tiempo (R*), para luego, a través de un estado no-receptivo o de regeneración (R), dar paso a la forma receptiva inicial que permitió la combinación o fijación de la droga (R).

Teoría de las velocidades relativas de asociación-disociación (rate theory, Patton)

Trata de explicar la efectividad de una droga para inducir una respuesta biológica como una consecuencia del número de encuentros o interacciones de la droga con el receptor en la unidad de tiempo y por consiguiente, de las velocidades relativas de asociación y disociación entre droga y receptor. Así, se explica la acción de los agonistas como drogas con alto grado de asociación y disociación. Los antagonistas,

por su parte se disocian lentamente pero se asocian rápido. Esta teoría, sin embargo, deja sin explicación el efecto de muchos agonistas que se fijan fuertemente y la mayor parte de los resultados obtenidos en los estudios de aislamiento y caracterización de receptores, que se describen más adelante. Explica, en cambio, por qué algunos antagonistas (por ejemplo: propanolol) tienen una duración de efecto no explicable por sus propiedades farmacocinéticas.

Teoría de los cambios conformacionales inducidos (induced-fit theory)

No es incompatible con la de ocupación de los receptores y se basa en estudios físicos y químicos de cinética enzimática, particularmente en el estudio de las estructuras secundarias, terciarias y cuaternarias de las enzimas, estudiadas con procedimientos biofísicos (análisis de difracción de rayos X) y la naturaleza de sus sitios activos. Estos no necesariamente deben ser complementarios de los sitios de fijación de las drogas o substratos, ya que estos últimos, son capaces de inducir cambios conformacionales en las enzimas o moléculas receptoras que llevan a la complementariedad y - en el caso de las enzimas - resultan a su vez, en una orientación activa de los grupos catalíticos. Como consecuencia, cambia la forma y tamaño, esto es el volumen, tanto de la enzima como del substrato y estos cambios en el sitio activo inducen alteraciones en otros lugares de la molécula enzimática o receptora, los sitios alostéricos (que operan como sitios regulatorios de enzimas con mecanismos de retroalimentación). Cuando la droga y el receptor se disocian, retornan a las conformaciones anteriores.

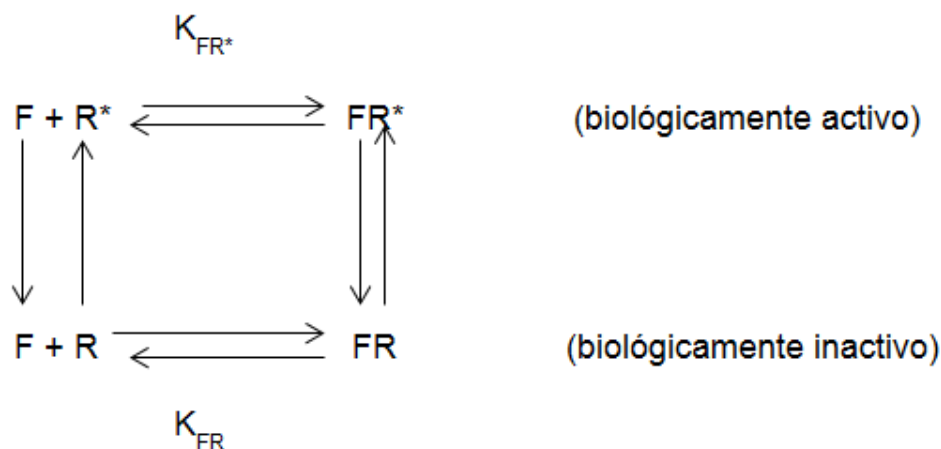
Esta teoría se adecua a muchas de las interpretaciones modernas de los mecanismos de interacción droga-receptor.

Teoría del receptor en dos estados

Una etapa nueva se inicia, en la evolución del concepto de receptor, con el postulado de Changeux y Karlin (1967), quienes postulan una teoría del receptor en dos

estado, basada en los modelos teóricos de Monod, en el que coexisten, aún en ausencia de un fármaco, un equilibrio entre receptores en dos estado: activo (R^*) e inactivo (R).

En su modelo más simple, los receptores en estado conformacional R^* (activo) muestran gran afinidad en su sitio de fijación por los agonistas y los que se encuentran en estado inactivo (R) muestran un sitio de gran afinidad sólo por los antagonistas competitivos:



La eficacia o actividad intrínseca de un fármaco depende del cociente K_{FR^*} / K_{FR} . Dado que los agonistas prefieren la conformación activa del receptor (R^*) el cociente para los mismos será alto y desvían el equilibrio hacia FR^* ($R^* \leftarrow R$). Por el contrario, los antagonistas competitivos, al preferir la conformación R del receptor, desvían el equilibrio hacia FR ($R^* \rightarrow R$). Se comprende que los agonistas y los antagonistas competitivos actúan en diferentes sitios de fijación, a pesar de que una sola población de receptores exista. Los agonistas parciales, con una estructura química intermedia entre agonistas y antagonistas puros, tienen afinidad por ambos sitios de fijación, por lo cual, aún en concentraciones saturantes (máximas) sólo una parte de la población de receptores se encuentra en estado activo y por ende, la respuesta no es máxima.

Esta interacción entre dos formas del receptor, permite explicar los fenómenos de cooperatividad cuando se aumenta la concentración de la droga (obteniéndose curvas sigmoideas). Así, la conformación inactiva del receptor (R) puede fijar un fármaco y, siendo una subunidad de R*, influir sobre la fijación del fármaco (F) a la forma activa (R*) del receptor.

El cambio de una conformación a otra del receptor (y por consecuencia, las constantes de afinidad por agonistas y antagonistas) depende del medio en el cual se encuentra el receptor, la composición iónica, la polimerización o despolimerización de las subunidades del receptor, su fosforilación, etc. Asimismo, para el caso de los receptores de membrana, el estado fisicoquímico de la membrana lipídica en las vecindades de la proteína receptora es fundamental en la determinación de la conformación preponderante en un momento determinado. Es justamente por cambios en el medio ambiente circundante al receptor que en los procedimientos de aislamiento y purificación de receptores, el equilibrio queda congelado entre los estados R y R* y se manifiesta como dos poblaciones separadas del receptor. En este caso, los agonistas sólo desplazan a otros agonistas en su fijación al receptor, pero no a los antagonistas, y viceversa, dentro de los rangos “fisiológicos” de concentración.

6.6 Factores que modifican la farmacodinamia de los fármacos.

- Factores relacionados con el fármaco
- Factores relacionados con el paciente

Factores relacionados con el fármaco

Administración de los fármacos. Según su formulación, el sistema de administración del fármaco puede permitir la orientación selectiva hacia un lugar

tisular o evitar la administración farmacológica sistémica. Incluso la absorción de un fármaco a través de la piel también puede utilizarse para producir efectos sistémicos:

El parche cutáneo de escopolamina para evitar la cinetosis.

El parche cutáneo de fentanilo para el dolor crónico intenso.

El parche cutáneo de nicotina para ayudar a la persona a dejar de fumar.

Vías para administrar fármacos. Debemos de considerar los parámetros siguientes, teniendo en consideración que muchos fármacos (incluso, la mayoría) se administran por vía oral:

- Si el fármaco es inestable o se inactiva rápidamente en el tracto gastrointestinal.
- La eficacia de absorción farmacológica en el tracto gastrointestinal si es incierta, como consecuencia de una eliminación presistémica variable debida al metabolismo en el intestino o en el hígado, vómito o una situación patológica que pueda afectar a la absorción del fármaco.

Vías distintas de la oral.

1. *Vía sublingual:* la absorción del fármaco a partir de la mucosa bucal o sublingual elude la exposición al tracto gastrointestinal y al hígado y es útil para fármacos muy activos con sabor desagradable (La nitroglicerina sublingual para aliviar un episodio agudo de agina de pecho).
2. *Vía subcutánea:* la implantación subcutánea de un fármaco puede prolongar su efecto farmacológico. Este abordaje se emplea para la contracepción utilizando implantes subdérmicos de progestágenos.
3. *Vía parenteral:* la vía de administración más directa consiste en inyectar el fármaco en el torrente circulatorio sanguíneo. La absorción desde estos lugares es por lo general rápida y elude la eliminación presistémica en el tracto gastrointestinal

superior. Por otra parte, la absorción del fármaco desde el sitio de inyección puede hacerse más lenta utilizando:

- Un vehículo que tienda a ligar el fármaco.
- Un vasoconstrictor en el vehículo con el fin de reducir la perfusión en el sitio de inyección (por ejemplo el uso de un agonista alfa adrenérgico, con un anestésico local para prolongar el efecto anestésico local mediante la reducción del flujo sanguíneo en el sitio de la inyección).

4. *Vía rectal*: los fármacos pueden administrarse por medio de supositorios. El metabolismo hepático de primer paso es menos intenso en esta vía gastrointestinal porque el retorno venoso que atraviesa el hígado procedente del tracto gastrointestinal inferior es menor. No obstante, la absorción rectal puede ser errática.

5. *Mucosa nasal*: Es un sitio útil para la absorción de fármacos que experimentan una eliminación presistémica importante al ser administrados por vía oral. Pueden utilizarse nebulizaciones nasales para administrar fármacos potentes por sus efectos sistémicos (por ejemplo algunas hormonas y los fármacos analgésicos opiáceos para el control del dolor crónico intenso). Sin embargo, la absorción en la mucosa nasal es irregular.

6. *Inhalación*: los vapores y los gases (por ejemplo los anestésicos generales) se absorben bien al ser inhalados. Además, si el pulmón es el órgano diana de la farmacoterapia, la inhalación suele ser un método adecuado de administración farmacológica. Los efectos sistémicos indeseables de las formas orales de fármacos empleados para tratar la broncoconstricción reversible pueden aminorarse en gran parte si el fármaco es inhalado, porque la dosis total puede reducirse y es menor la dosis administrada que llega a la circulación sistémica.

Absorción. En la absorción de los fármacos influyen factores tanto químicos como fisiológicos, a saber:

1. La velocidad de difusión suele determinar la velocidad de absorción del fármaco.
2. El lugar de administración del fármaco puede modificar la velocidad de absorción farmacológica.
3. La velocidad de difusión de moléculas no ionizadas a través de la bicapa lipídica de la membrana es función del tamaño y de la solubilidad de la molécula en los lípidos.
4. El acceso del fármaco a la circulación sistémica puede estar restringido por la vía de administración.
5. La velocidad de absorción farmacológica tras una dosis oral puede ser modificada alterando la velocidad del vaciamiento gástrico.

Distribución. El tamaño molecular de la mayoría de los fármacos comúnmente usados es muy pequeño y esos fármacos pueden abandonar la circulación con rapidez mediante filtración por los capilares, aunque esto puede ser modificado por el grado de unión a proteínas plasmáticas como la albúmina.

1. La obesidad puede influir en la distribución de un fármaco inmediatamente después de una dosis y en el equilibrio.
2. Si se sospecha una sobredosis, el lugar más adecuado para tomar muestra e identificar el fármaco depende de las características químicas del fármaco.
3. Los factores anatómicos y fisiológicos contribuyen a la distribución del fármaco hacia espacios biológicos diferentes.
4. A menos que se demuestre lo contrario, todos los fármacos atraviesan la placenta y pasan a la leche materna.

5. El espacio farmacocinético en el que se distribuye un fármaco es el volumen aparente de distribución.

Metabolismo de los fármacos. La mayoría de los fármacos son metabolizados antes de ser eliminados del organismo.

- Los metabolitos de los fármacos son generalmente más polares que el compuesto progenitor.
- La especificidad de las enzimas metabolizadoras de los fármacos es más relativa que absoluta.
- La expresión de las enzimas metabolizadoras de fármacos difiere entre los tejidos.
- La ingestión simultánea de dos o más fármacos puede afectar a la velocidad del metabolismo de uno o más de ellos.

Excreción de los fármacos.

- La excreción renal y la fecal son las vías más importantes de eliminación de los fármacos.
- Algunos conjugados son hidrolizados de nuevo en el tracto gastrointestinal a su compuesto progenitor y se reabsorben en un proceso denominado circulación enterohepática, lo cual alarga la duración de la acción farmacológica.
- Para algunos fármacos, la fracción de la dosis administrada que se excreta sin alteración por el riñón dependen del pH urinario.
- El aclaramiento de creatinina puede emplearse para valorar cualquier perturbación renal e indica si las dosis del fármaco tienen que ser reducidas

cuando la excreción renal es un componente importante en la eliminación del fármaco.

Farmacocinética.

- La mayoría de los fármacos se eliminan del cuerpo en una fracción constante de su concentración plasmática (proceso de primer orden).
- El tiempo transcurrido hasta el estado estacionario depende solamente de la velocidad de eliminación del fármaco.
- Las dosis repetidas conducen a una importante acumulación de fármaco cuando las tomas son más frecuentes que el doble de la semivida de biodisponibilidad terminal.
- La cantidad de fármaco que existe en el cuerpo en el estado estacionario depende de la frecuencia de ingestión y de la dosis.
- Si cambia el volumen aparente de distribución, la semivida plasmática de un fármaco no refleja la capacidad metabólica.

Variabilidad de la disposición del fármaco.

- La mayor probabilidad de deterioro en la velocidad de biodisponibilidad del fármaco tiene lugar en personas muy jóvenes o muy ancianas.
- Las diferencias raciales en la expresión genética de las enzimas metabolizadoras de fármacos complican la individualización de la farmacoterapia.
- La ingestión simultánea de varios fármacos aumenta la probabilidad de interacciones farmacológicas debido a la mayor posibilidad de inducir o inhibir los sistemas enzimáticos responsables de metabolizar los fármacos.
- Las dosis farmacológicas deben modificarse si el paciente tiene una enfermedad que deteriora la función de órganos con un papel importante en el metabolismo y/o la excreción del fármaco.

Factores relacionados con el paciente

A continuación se describen brevemente algunos de los factores de índole farmacocinético o farmacodinámico relativos al paciente capaces de modificar el efecto farmacológico:

Errores de medicación y cooperación del paciente. En la realidad, pocos pacientes siguen correctamente las instrucciones de administración de un medicamento recomendadas por el médico. Quizás el factor más importante que determina la cooperación del paciente sea la relación que establece con su médico. La confianza del paciente es necesaria, pues a medida que ésta aumente, así también aumentará la responsabilidad del médico para proveer su ayuda profesional.

Efectos placebo. Estos se asocian con la toma de cualquier fármaco, inerte o no, y se manifiestan frecuentemente con alteraciones del estado de ánimo y cambios funcionales relacionados con el sistema nervioso autónomo. Es necesario en este aspecto hacer algunas distinciones: placebo puro es cualquier sustancia esencialmente inerte (por ejemplo, cápsulas de lactosa, inyecciones de solución salina); placebo impuro se refiere a una sustancia con propiedades farmacológicas bien establecidas pero que se emplea a dosis insuficientes para producir un efecto propio.

Edad. Es indispensable tomar precauciones especiales con los niños, en particular al administrar hormonas u otros fármacos que influyan el crecimiento y desarrollo. Dadas las diferencias entre los volúmenes relativos de fluidos biológicos, menor unión a las proteínas plasmáticas, inmadurez de las funciones renal y hepática, etc., de niños prematuros o muy pequeños es forzoso ajustar las dosis. Los ancianos pueden tener respuestas anormales por incapacidad para inactivar o eliminar fármacos o por alguna patología agregada.

Sexo. En ocasiones las mujeres son más susceptibles a los efectos de una dosis dada del fármaco, quizá por tener menor masa corporal. Durante el embarazo,

particularmente en el primer trimestre, debe evitarse todo tipo de fármacos que puedan afectar al feto.

Horarios de administración. De particular importancia en la administración oral son los irritantes en las comidas, los sedantes o estimulantes en relación con el ciclo sueño-vigilia y los ritmos biológicos en general. En este contexto, la cronofarmacología, nueva rama de la farmacología, estudia la interacción entre los ritmos biológicos y la respuesta farmacológica. Pueden existir diferencias hasta del 100% en la intensidad del efecto medicamentoso a una misma dosis, dependiendo del horario en la que el fármaco se administre.

Tolerancia. Se refiere a la disminución del efecto farmacológico después de la administración repetida de una misma dosis, o a la necesidad de aumentar la dosis para obtener el mismo efecto farmacológico que se consigue al iniciar el tratamiento. Cuando ésta aparece puede existir también tolerancia cruzada, relativos a los efectos de fármacos semejantes que interactúan con el mismo sitio receptor.

Variables fisiológicas. El balance hidroelectrolítico, el equilibrio ácido-básico, la temperatura corporal y otras variables fisiológicas son capaces de alterar el efecto farmacológico.

Factores patológicos. La existencia de alguna enfermedad puede modificar la respuesta farmacológica. Desde los casos evidentes de disfunción hepática o renal, en los que el peligro de toxicidad por acumulación es claro, hasta casos más sutiles como las deficiencias nutricionales (frecuentes en nuestro medio), hormonales, etcétera.

En los casos de **alergia medicamentosa** es crítico realizar un interrogatorio cuidadoso del paciente y sus familiares para detectar oportunamente esta posibilidad y evitar la administración del alérgeno (sustancia que produce la alergia). Aunque en algunas ocasiones es posible una desensibilización, ésta sólo puede intentarse para un caso preciso y sabiendo que los efectos son rara vez permanentes (la alergia

puede reaparecer). En caso de sospechar alergia es necesario tener a la mano antihistamínicos, antiinflamatorios y adrenalina.

Entre los casos de **idiosincrasia farmacológica** (reactividad anormal a un fármaco genéticamente determinada), encontramos varios tipos de respuestas: efectos irregularmente prolongados, mayor sensibilidad al fármaco, efectos totalmente nuevos, capacidad de respuesta disminuida, distribución anormal del agente en el organismo, etc. La base genérica de estas alteraciones incluye las deficiencias enzimáticas, la producción de proteínas anormales, moléculas transportadoras alteradas o receptores modificados estructuralmente.

Los casos de **resistencia adquirida** (estado de insensibilidad o sensibilidad disminuida a fármacos que en general producen inhibición del crecimiento o muerte celular) que se observan frecuentemente con antibióticos, en particular en el medio hospitalario, deben ser tratados en forma especial.

Finalmente, mencionemos la tolerancia y la **dependencia física** que se advierte en casos de agentes que afectan la función cerebral y mental (los llamados psicotrópicos) y que pueden asociarse a cuadros de abstinencia potencialmente peligrosos para el sujeto.

6.7 Relaciones dosis-respuesta

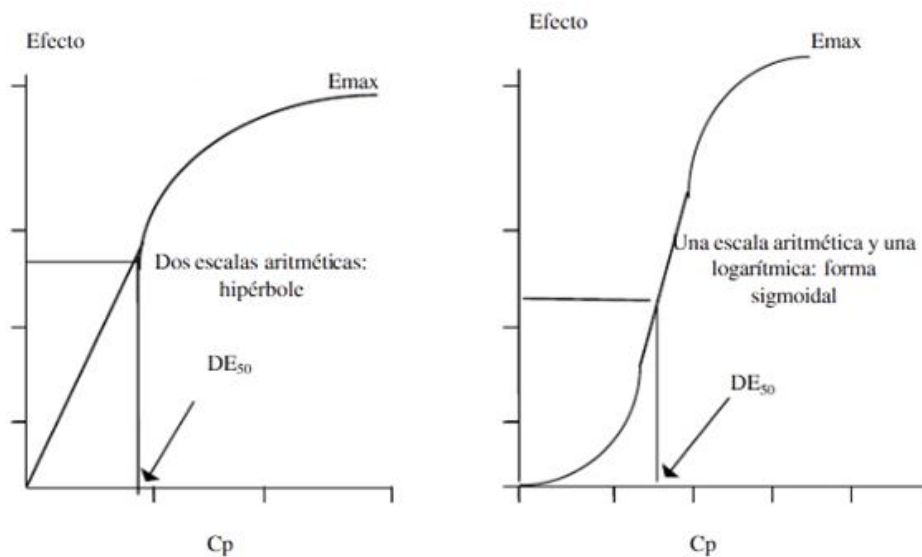
La magnitud del efecto de un fármaco es función de la dosis administrada y el tiempo que necesita el fármaco en llegar a su sitio de acción. Como es muy complejo analizar simultáneamente las relaciones dosis-tiempo-efecto, se han creado las curvas dosis-efecto (dosis-respuesta) eliminando el factor tiempo. Para ello, la medición de la respuesta farmacológica se hace durante el tiempo en el cual la droga produce un efecto máximo (curvas dosis-respuesta en "equilibrio").

6.8 Tipos de curvas dosis respuesta

Los fármacos pueden producir dos tipos de respuestas: Graduales y Cuánticas.

6.8.1 Curvas dosis-respuestas graduales

Las respuestas a muchas drogas aumentan gradualmente al ir incrementándose la dosis de la droga administrada a un individuo o a un tejido aislado. De esta manera se genera una curva dosis - respuesta gradual, la cual tiene una forma hiperbólica y se construyen colocando la dosis en la abscisa (eje de las X) y el efecto de la droga en la ordenada (eje de las Y), estando ambos ejes en escala aritmética. Sin embargo, las curvas dosis-respuestas son preferentemente representadas con escalas logarítmicas colocando de la dosis en la abscisa (eje de las X) y el efecto de la droga en la ordenada (eje de las Y) generándose una curva sigmoideal



Curva dosis respuesta de forma hiperbólica y sigmoideal

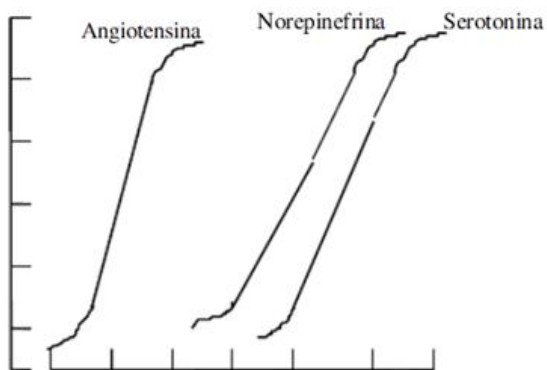
Según las curvas anteriores, podemos deducir que: A cierta dosis, el efecto de un fármaco alcanzará su magnitud máxima (Efecto máximo). Emax que una medida de la eficacia relativa del fármaco.

1.- La eficacia es independiente de la pendiente o la posición de la curva dosis-respuesta.

2.- Drogas con efectos farmacológicos similares pueden tener diferentes niveles de eficacia.

3.- La eficacia de una droga es crucial para tomar decisiones terapéuticas.

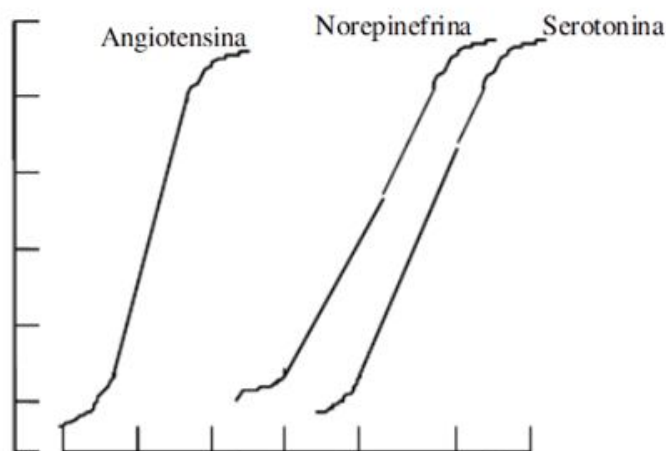
4.- La eficacia de una droga está limitada desde el punto de vista terapéutico por la tendencia a producir efectos tóxicos a altas dosis. De esta manera, en un sistema in vitro la eficacia se refiere a la respuesta máxima que las drogas pueden lograr. En terapéutica, la eficacia se refiere al efecto terapéutico máximo que es posible lograr en el paciente sin efectos tóxicos serios.



Agonistas β -adrenérgicos. Eficacia relativa: Isoproterenol > Pirbuterol > Prenalterol

La potencia, es una medida comparativa que se refiere a la dosis que se administra de un fármaco para producir un efecto. En relación a la potencia es importante mencionar:

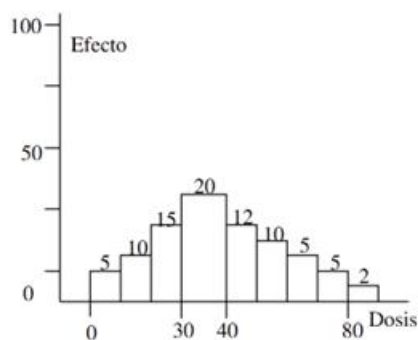
1. Solo pueden ser comparadas las potencias de drogas que producen curvas dosis-respuesta de pendientes y eficacia similares.
2. Los fármacos con un mismo mecanismo de acción pero con diferentes potencias, usualmente muestran curvas dosis-respuestas paralelas.
3. La constante de disociación (K_d) y la dosis efectiva 50 (DE50) son medidas de la potencia de los fármacos. Ambas medidas se expresan en unidades de concentración o dosis: nM, mg/kg., mg/ml, mg, etc. La K_d es la concentración de la droga a la cual la mitad de los receptores están ocupados. La DE50 es la dosis a la cual se produce el 50 % del efecto máximo. Mientras más potente sea un fármaco menor es su K_d y DE50 y mayor la afinidad por su receptor. La afinidad es la avidez que tiene el f por su receptor y es cuantificada experimentalmente como el inverso de la K_d ; por ejemplo entre menor es la K_d mayor es la afinidad. La eficacia intrínseca es la capacidad de la droga de estimular el receptor. En otras palabras la afinidad es la capacidad de unirse al receptor mientras que la eficacia es la capacidad de excitar el receptor.
4. En terapéutica, la potencia de un fármaco administrada a un paciente también depende de su capacidad para alcanzar receptores apropiados, y por lo tanto, también dependerá de la vía de administración, absorción, distribución y eliminación, así como de su sitio de acción.



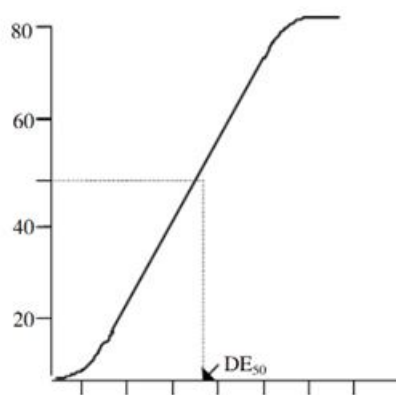
Potencia: Angiotensina > Norepinefrina > Serotonina

6.8.2 Curvas dosis-respuestas cuánticas

1. Son respuestas todo-o-nada y se relacionan con la frecuencia con la cual un fármaco produce una respuesta específica en una población (Por ejemplo: la dosis a la cual un barbitúrico produce la muerte en ratones o la dosis a la cual un antihipertensivo normaliza la presión arterial en pacientes hipertensos).
2. La más pequeña cantidad de una droga que producirá una respuesta cuántica no es la misma para todos los individuos de una población. Si la frecuencia de la respuesta es trazada en función de una dosis mínima necesaria para producir una respuesta, el resultado es una curva de distribución de frecuencias parecida a una distribución Gaussiana.
3. La curva dosis-respuesta cuántica es un gráfico acumulativo de una curva de distribución de frecuencias.
4. En las curvas dosis-respuesta cuánticas la DE₅₀, es la dosis o la concentración del fármaco que produce el efecto deseado en el 50 % de los individuos.



Curva de Distribución de frecuencias



Curva dosis-respuesta cuántica

Autoevaluación.

Relacione la columna de la izquierda con la de la derecha anotando dentro del paréntesis la letra que le corresponda.

1. Es el resultado del acoplamiento y de la interacción molecular que se produce entre el fármaco y el receptor, esta puede ser de: estimulación, depresión, inhibición o reemplazo. ()	A. Farmacodinamia
2. Es el lugar del organismo en el que un fármaco ejerce su acción. ()	B. Acción farmacológica
3. Macromolécula que pueden estar localizada en la membrana celular o en el espacio intracelular, y se combina con el fármaco para producir una reacción química cuya consecuencia es que modifica la función celular. ()	C. Efecto farmacológico
4. Estudia las acciones y los efectos de los fármacos sobre los distintos aparatos, órganos y sistemas, y su mecanismo de acción bioquímico o molecular. Se ocupa de qué hacen los fármacos sobre el organismo. ()	D. Biofase
5. Serie de eventos o modificaciones	E. Receptor

biológicas o fisiológicas, generalmente visibles, que se producen en el organismo como consecuencia de una acción farmacológica. ()	
6. Sustitución de una hormona o un compuesto que falta en el organismo o sistema. ()	F. Depresión
7. Es la disminución de las funciones del organismo o sistema ()	G. Irritación
8. Es una estimulación violenta que produce una reacción inflamatoria y la exfoliación (caída) del tejido del organismo o sistema ()	H. Reemplazo
9. Se encarga de los efectos de todo o nada ()	I. Curva dosis-efecto gradual
	J. Curva dosis-efecto cuantal

RESPUESTAS

1. B
2. D
3. E
4. A
5. C
6. H
7. F
8. G
9. I

Conteste brevemente lo que se le pide

1. Para que el efecto biológico aparezca, debe ocurrir primero la unión de:
2. El enlace más fuerte es:
3. La magnitud de una respuesta está determinada por el número de:
4. Tendencia de un fármaco a establecer un complejo o unión estable con el receptor:
5. Describe la eficacia biológica del complejo fármaco-receptor:
6. Anuncia la Teoría de la Ocupación de los Receptores, en la que se dice que el efecto del fármaco depende de su unión con el fármaco y esta unión depende de la concentración de los receptores:
7. Observó la gran afinidad de ciertos colorantes por los tejidos. Ahí nació la idea que las sustancias extrañas del organismo tienen sitios específicos para actuar:
8. Modificó la teoría de Clark:
9. Mencione la principal diferencia de las curvas dosis respuesta cuantales y graduales:

RESPUESTAS

1. Fármaco-receptor
2. Covalente
3. Receptores ocupados
4. Afinidad
5. Actividad intrínseca
6. Clark
7. Ehrlich
8. Ariens
9. En la respuesta gradual se mide la magnitud del efecto. En la respuesta cuantales, es decir, de todo o nada, se mide el número de casos

Capítulo 7 Reacciones adversas

7.1 Definición

Según la OMS, se define una reacción adversa a medicamentos (RAM), como aquel efecto perjudicial o indeseado que aparece con las dosis de un fármaco o un medicamento habitualmente utilizadas para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento.

Esta definición excluye los fallos terapéuticos, la intoxicación intencional o accidental y el abuso de drogas; no incluye los efectos nocivos derivados de errores en la administración de drogas o del no cumplimiento de la terapia farmacológica; muchos casos de sobredosis no se ajustan tampoco, ya que muchos casos implican la administración de dosis que no debieran usarse.

Un término algo más reciente es el de Evento Adverso Medicamentoso (EAM), que sería “cualquier daño resultante de la administración de una droga”; la definición de este concepto, a diferencia de la de RAM, sí incluiría aquellos efectos adversos derivados de errores de administración.

Ya que la clasificación más usada de los efectos adversos de las drogas no distingue entre RAM y EAM, se usará el término Reacción Adversa Medicamentosa de una manera que incluye quizás algunos casos más clasificables como Eventos Adversos Medicamentosos.

7.2 Factores que condicionan la aparición de una reacción adversa a medicamentos

Existen factores determinantes:

- **Factores dependientes del fármaco:** propiedades farmacológicas, dosis, velocidad y vía de administración.

- **Factores dependientes del paciente:** los niños y los ancianos tienen un mayor riesgo de presentar una reacción adversa a medicamentos. También tienen mayor riesgo los pacientes con problemas del hígado, del riñón, los desnutridos y los pacientes con inmunodeficiencias.
- **Factores extrínsecos:** administración conjunta de varios fármacos y el consumo de alcohol.

7.3 Tipos de reacción adversa a medicamentos

Las RAM pueden clasificarse de diversos modos, según el punto de vista desde el que se enfoque el problema. Las clasificaciones más usadas son:

Según el mecanismo de producción

Hay 5 tipos:

1. *Reacciones de tipo A Reacciones previsibles.*
2. *Reacciones de tipo B o Reacciones imprevisibles.*
3. *TIPO C o efectos a largo plazo*
4. *TIPO D o efectos de latencia larga*
5. *Reacciones de Tipo E (End of use)*

Reacciones de tipo A Reacciones previsibles. Debidas a efectos farmacológicos en el que el sistema inmunológico no está involucrado.

Estas reacciones adversas son las más frecuentes, constituyendo el 70-80% de las reacciones adversas a medicamentos, son reacciones previsibles y generalmente son leves. Entre ellas encontramos los efectos colaterales, los efectos secundarios, las interacciones entre los fármacos y las reacciones dependientes de la alteración de los mecanismos farmacológicos dentro de cada organismo. Éstas no son reacciones alérgicas: el sistema inmunológico no se ve involucrado. Como ejemplos, pueden producirse reacciones no alérgicas debido a:

- *Intolerancia a ciertos medicamentos.* Por ejemplo, muchas personas encuentran que un antibiótico les causa síntomas gastrointestinales como molestias o diarrea.
- *Menor habilidad para descomponer un fármaco en un plazo de tiempo normal.* Esto puede deberse a problemas de hígado o riñones.
- *Interacción de drogas:* Se hace referencia a la modificación del efecto de una droga por otra administrada antes, durante o después de la primera. Estas modificaciones pueden ser farmacocinéticas, farmacodinámicas o farmacéuticas (interacción física y/o química de las drogas al estar presentes en el mismo preparado). Aparte de las interacciones droga-droga, también ocurren interacciones droga-enfermedad o droga-alimentos. Un ejemplo de estas RAM es el de la inducción enzimática causada por drogas como el fenobarbital: Toda droga con metabolismo hepático importante y que se administre de manera concomitante tendría potencialmente una menor vida media y, por ende, un menor (y/o menos duradero) efecto farmacológico. No todas las interacciones son indeseables, de hecho, muchas resultan terapéuticamente útiles.
- *Presencia de dos o más fármacos en el cuerpo al mismo tiempo, que compiten para descomponerse mediante la misma vía y aprovecharse.* Esto puede producir que uno de los dos fármacos tarde más tiempo en descomponerse y, por tanto, permanezca con un nivel más alto en la sangre dando lugar a los efectos secundarios consiguientes.
- Una deficiencia de la enzima responsable de metabolizar el fármaco (éste es un problema que ocurre rara vez).
- Una toma de dosis muy grande. Las sobredosis pueden ser tóxicas y desencadenar síntomas, especialmente si se dan en plazos prolongados. La RAM se asocia con la acción terapéutica primaria en el blanco primario de su acción: por ejemplo, la hemorragia por uso de anticoagulantes o la bradicardia por uso de beta-bloqueantes. El daño proveniente de prescripción y/o administración de dosis demasiado altas de una droga no constituye RAM; las únicas “sobredosis” en esta categoría son relativas, producidas por factores

farmacocinéticos, o “Alteraciones LADEM” (alteraciones de la liberación, absorción, distribución y eliminación de los medicamentos), por ejemplo si el paciente presentara eficiencia menor a la usual para la eliminación de la droga administrada.

- Efecto colateral: La RAM se relaciona con la acción terapéutica primaria en un sitio diferente del blanco primario de acción: Por ejemplo, el sangramiento digestivo que puede producirse con el uso de aspirina.
- Efecto secundario: La RAM se relaciona con una acción farmacológica diferente de la acción terapéutica primaria de la droga: Por ejemplo, la sequedad de mucosas producida por los antidepresivos tricíclicos.

Reacciones de tipo B o Reacciones imprevisibles. Entre las que se encuentran las reacciones por idiosincrasia y las reacciones alérgicas.

Estas reacciones son independientes de la dosis del medicamento, tienen una baja incidencia aunque suelen ser graves, representando el 20-30% de las reacciones adversas a fármacos. Estas pueden ser:

- **Intolerancia.** Presencia de un umbral particularmente bajo de reacción ante una droga, que puede tener una base genética o representar el extremo de la distribución poblacional de efectos en una curva cuantal dosis-respuesta. Conceptualmente, la intolerancia no difiere de la hipersensibilidad, siendo clave la ausencia primaria de manifestaciones inmunológicas. La intolerancia excluye también las reacciones asociadas a liberación no inmunológica de mediadores inmunes (pseudoalergia). Los Antiinflamatorios no Esteroideos (AINEs), aún con su estructura tan variada, causan el síndrome Asa-Triada (asma intrínseca, rinitis con/sin poliposis; la intolerancia a AINEs aparece como broncoespasmo y/o clínica nasconjuntival). Aunque la intolerancia sugiere un efecto aumentado por mecanismos farmacodinámicos, su falta de relación con la dosis se contradice con la farmacodinámica de la droga a las dosis habituales.

- **Idiosincrasia verdadera.** "Idiosincrasia" procede del griego ideos, propio y sincrasia, constitución. Se produce por causas genéticas, cuando hay una divergencia respecto a lo que se considera "normal" por ser estadísticamente mayoritario en nuestra especie.

La más estudiada es el déficit de una enzima denominada glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocitaria, que favorece la anemia en pacientes que usan antioxidantes (el metabolismo alterado de la glucosa modifica los niveles de glutatión reducido en los eritrocitos); otro ejemplo es el desencadenamiento de una crisis en pacientes con porfiria que usan barbitúricos. Otros ejemplos son la acetilación lenta de la isoniacida que puede aumentar la incidencia de polineuritis, la incapacidad para desalquilar la acetofenetidina o para hidroxilar la difenilhidantoína etc.

No hay diferencia clara entre las reacciones idiosincrásicas y la intolerancia, aunque se asume que en la segunda los efectos pueden ocurrir *potencialmente* en cualquier individuo (dada la dosis suficiente), mientras que las reacciones "idiosincrásicas" por ser cualitativamente diferentes ocurren solo en individuos particulares. Aunque se clasifica aparte, la hipersensibilidad puede considerarse hasta cierto punto como una reacción idiosincrásica, pues también es impredecible, ocurre en un bajo porcentaje de la población y no depende de la dosis.

- **Idiosincrasia adquirida o alergia.** Las reacciones o alteraciones no guardan relación con la dosis, son impredecibles e infrecuentes pero pueden poner en peligro la vida del paciente. Reacciones de origen inmunológico ("inmunoalérgicas"), como por ejemplo, la anafilaxia por uso de penicilina. La "sensibilidad cruzada" es un fenómeno por el que una RAM se presenta no solo ante cierta droga, sino también con otras químicamente relacionadas (esto es distintivo de los casos de hipersensibilidad, pero puede ocurrir en otras RAM de tipo B). Aunque teóricamente podría determinarse la propensión genética de un individuo, desde el punto de vista práctico tal cosa sería imposible toda vez que cada individuo podría tener el potencial de producir

millones de anticuerpos diferentes. Aunque no es imposible su ocurrencia con la primera administración, la hipersensibilidad suele requerir de cierto tiempo de sensibilización (“latencia”) a una droga, como se desprende de sus cuatro mecanismos básicos:

- a. Tipo I: Reacciones alérgicas inmediatas, mediadas por IgE.
 - b. Tipo II: Reacciones alérgicas dependientes de complemento y células efectoras (citotóxicas).
 - c. Tipo III: Reacciones del tipo “Enfermedad del Suero”, mediadas por IgG.
 - d. Tipo IV: Alergia mediada por células.
-
- **Pseudoalergia (no inmunológica).** Este tipo de reacciones simula una reacción alérgica pero no implica un mecanismo inmunitario. Por ejemplo, ciertos relajantes musculares usados en anestesia general inducen liberación no-inmunológica de histamina desde los basófilos y mastocitos, con manifestaciones clínicas muy semejantes a las de tipo alérgico. El diagnóstico final suele depender de los niveles de Inmunoglobulina E, que aumentan sólo en las reacciones realmente anafilácticas.

 - **Patogenia.** Además sería de interés considerar algunos factores a la hora de contemplar a los fármacos como generadores de reacciones de tipo alérgico:
 - Los excipientes y solventes pueden ser responsables de producir reacción alérgica.
 - La capacidad alergénica puede relacionarse con la administración de derivados de un grupo farmacológico y se pueden producir reacciones cruzadas entre los del mismo grupo.
 - La introducción de radicales puede comportarse como alergénico.

- Vía de administración: determinados fármacos pueden producir reacciones de hipersensibilidad por alguna vía de administración específica. Ejemplo: la penicilina por vía tópica.
- Terapéutica asociada: el hecho de estar tomando un medicamento puede predisponer para que al tomar otro se produzca una reacción alérgica. Por ejemplo, al parecer la ampicilina presenta mayor incidencia de rash cuando el paciente está tomando alopurinol.

TIPO C o efectos a largo plazo

Relacionadas con el uso prolongado de un fármaco. Entre estas, se pueden clasificar la dependencia a ansiolíticos, la nefropatía por analgésicos o la discinesia tardía por antipsicóticos. Generalmente son bastante predecibles. Son aquellas RAM que pueden ser debidas a mecanismos adaptativos, como la tolerancia farmacocinética o farmacodinámica. Es el caso de la discinesia tardía por neurolépticos. También se puede incluir el fenómeno de rebote, que puede aparecer al suspender algún tratamiento, como son las crisis hipertensivas al retirar bruscamente un tratamiento hipotensor.

TIPO D o efectos de latencia larga

Aparecen después de haber suspendido el tratamiento, meses e incluso años. Se incluyen los trastornos de la fertilidad, la teratogénia y la carcinogénesis.

Según la incidencia

- Muy frecuente: se producen con una frecuencia igual o superior a 1 caso de cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento. (Se expresa $\geq 1/10$)
- Frecuente: menos de 1/10 pero más que 1/100
- Infrecuente: menos de 1/100 pero más de 1/1000

- Rara: menos de 1/1000 pero más de 1/10000
- Muy rara menos de 1/10000.

Según la gravedad

Con varios grupos:

- Grave: cualquier RAM que sea mortal, suponga amenaza vital, ingreso hospitalario o prolongación del mismo, discapacidad o invalidez persistente, malformación congénita.
- No grave: las que no cumplan los criterios anteriores.

Algunos autores consideran dentro de las *Graves* un subepígrafe para las que acarrear la muerte, así como también contemplan el epígrafe de *Moderadas* para las que precisan de baja laboral, aunque está cayendo en desuso.

Según el grado de conocimiento de la RAM

Conocida: aquella que se explica por su perfil farmacológico, de la que existen estudios epidemiológicos válidos o antecedentes bibliográficos conocidos.

Poco conocida: hay referencias bibliográficas ocasionales a su existencia y no existe aparente relación con el mecanismo de acción del medicamento.

Desconocida: no existe ninguna referencia y no se explica por el perfil farmacológico.

Contraria al mecanismo de acción: y además no descrita.

La importancia de esta clasificación estriba en que una RAM será tanto más improbable cuanto más desconocida sea, pero también en que será mucho más interesante estudiarla en profundidad en ese caso.

Reacciones de Tipo E (End of use)

Asociadas al cese de uso; suceden como reaparición (“rebote”), usualmente magnificada, de una manifestación clínica que ya se había abolido o atenuado por el tratamiento; estas reacciones dependen del ajuste “fisiológico” del organismo a la administración del fármaco. Un ejemplo de estas reacciones puede darse al tratar la insuficiencia adrenal con esteroides: La retroalimentación negativa aumenta la supresión adrenal, por lo que el cese brusco de la terapia puede originar un cuadro clínico que puede ser mucho más grave que el original.

También se incluyen en estas reacciones ciertos casos de aparición de síntomas que no existían antes del inicio de la terapia farmacológica; como la presentación de “convulsiones de rebote” al cesar bruscamente el tratamiento de pacientes no epilépticos con carbamazepina; en este caso, el tratamiento prolongado con este anticonvulsivante genera una retroalimentación que disminuye el umbral convulsivo normal del paciente.

7.4 Fármacos frecuentemente asociados a RAM

Dos factores determinan la tasa de RAM para cada grupo farmacológico: La toxicidad intrínseca y la frecuencia de uso. Los antibióticos son muy usados y ocupan el primer lugar de la lista mostrada, mientras que en el segundo están los quimioterápicos, poco usados pero muy tóxicos. Los cuatro primeros grupos se asocian a más o menos la mitad de todos los casos de RAM.

Antibióticos	Analgésicos
Antineoplásicos	Antiasmáticos
Anticoagulantes	Sedantes-Hipnóticos
Agentes cardiovasculares	Antidepresivos
Anticonvulsivantes	Antipsicóticos
Hipoglucemiantes	Antiulcerosos
Antihipertensivos	

7.5 Manifestaciones clínicas frecuentemente derivadas de RAM

No hay manifestaciones patognomónicas de RAM, pero algunas suelen presentarse asociadas a las mismas, siendo raras en otros casos. Las siguientes manifestaciones suelen relacionarse con RAM:

- | | |
|---|----------------------------------|
| 1. Mielodepresión | 5. Trastornos metabólicos |
| 2. Sangramiento | 6. Trastornos cardíacos |
| 3. Trastornos del SNC | 7. Trastornos gastrointestinales |
| 4. Reacciones alérgicas / Reacciones cutáneas | 8. Trastornos Renales |
| | 9. Trastornos Respiratorios |

Nótese que este listado no significa que la mielodepresión, por ejemplo, sea una RAM muy frecuente, sino que es raro que la misma se produzca por otras causas; conforme se avanza en el listado, aumenta el solapamiento entre la posibilidad de RAM y otras causas patológicas de las manifestaciones citadas.

7.6 Factores de riesgo relacionados.

No hay medicamentos exentos de riesgos y todos tienen efectos secundarios, algunos de los cuales pueden ser mortales. Los RAM afectan a personas de todos los países del mundo. En algunos casos los costos asociados a las RAM, por ejemplo, en relación con la hospitalización, la cirugía y la pérdida de productividad, sobrepasan el costo de los medicamentos. Al menos el 60% de las RAM son evitables, y sus causas pueden ser las siguientes:

- Diagnóstico erróneo.

- Prescripción del medicamento equivocado o de una dosis equivocada del medicamento correcto.
- Trastornos médicos, genéticos o alérgicos subyacentes que pueden provocar una RAM.
- Automedicación con medicamentos que requieren prescripción.
- Incumplimiento del tratamiento prescrito.
- Reacciones con otros medicamentos (incluidos los medicamentos tradicionales) y determinados alimentos.
- Uso de medicamentos de calidad inferior a la norma, cuyos ingredientes y composición no se ajustan a las especificaciones científicas apropiadas, y que pueden resultar ineficaces y a menudo peligrosos.
- Uso de medicamentos falsificados sin ingredientes activos o con ingredientes equivocados, que pueden ser peligrosos y hasta mortales.

Incluso cuando se evitan las situaciones mencionadas, todos los medicamentos tienen efectos secundarios, algunos de los cuales pueden ser perjudiciales. No se pueden predecir con una certeza absoluta los efectos de ningún tratamiento con medicamentos. Todo medicamento supone un compromiso entre los beneficios y los posibles perjuicios. Estos pueden reducirse al mínimo asegurando la buena calidad, seguridad y eficacia del medicamento, y su prescripción y uso racionales.

7.7 Factores que modifican el riesgo de RAM

Son múltiples los factores que pueden modificar el riesgo de RAM, aumentándolo o disminuyéndolo.

De manera general, estos son dependientes del paciente y/o del fármaco. Aunque deben ser conocidos, muchos de estos factores no son modificables, por lo que su presencia debe asociarse a mayor grado de vigilancia del personal de salud. En condiciones normales, puede haber variación individual de efectos hasta en un factor de 10, con igual participación de aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Aparte de los riesgos poco predecibles propios de las reacciones tipo B, la variabilidad relacionada con el paciente se deriva sobre todo de alteraciones farmacocinéticas, siendo más raros los determinantes farmacodinámicos. Entre las características que permiten suponer posibles modificaciones de este tipo se encuentran la edad (especialmente las extremas), las patologías y el sexo. Entre los factores relacionados con el fármaco se encuentran sus propiedades fisicoquímicas (peso molecular, estructura química), la vía de administración (mayor riesgo con las parenterales) y los aspectos relacionados con el esquema terapéutico usado (dosis, duración e intervalo del tratamiento). El uso simultáneo de varios fármacos (polimedicación o polifarmacia) aumenta significativamente el riesgo de RAM.

7.8 Manejo general de las RAM

La clave para reconocer una RAM es el continuo reconocimiento de su posible presentación. Casi toda manifestación de enfermedad incluye entre sus diagnósticos diferenciales el de RAM.

El enfoque diagnóstico de las RAM está dado fundamentalmente por el sentido común, al igual que el enfoque terapéutico. Aparte del tratamiento específico de las manifestaciones que se presenten, el manejo de las RAM generalmente depende del tipo:

Tipo A	Con mucha frecuencia el simple ajuste de dosis es suficiente para eliminar o atenuar la RAM (además, el alivio al cambiar la dosis confirmaría el diagnóstico). No obstante, en algunos casos puede requerirse el retiro del fármaco.
Tipo B	Por su poca dependencia con la dosis, en la mayor parte de los casos de RAM de este tipo se debe retirar por completo el fármaco causante, siendo reemplazado en lo posible por otro con el que se presente poca o ninguna relación química.

De manera general, un buen uso del arsenal farmacológico disponible implica que la indicación de cualquier medicamento se haga solo cuando sea absolutamente necesaria.

Cada fármaco tiene efectos adversos y aunque algunos pueden incluso amenazar la vida, no siempre pueden impedirse. No obstante, la morbilidad y la mortalidad asociadas con las RAM pueden limitarse considerablemente, siempre que los clínicos mantengan un hábito de educación continua acerca de los grupos farmacológicos que se utilicen con más frecuencia en su práctica. Dado que nunca se conoce del todo el perfil de toxicidad de un fármaco cuando este ha sido apenas aprobado, es de vital importancia que la prescripción de los agentes de reciente mercadeo se limite al máximo, de preferencia solo a aquellos usos para los que no haya alternativas actuales o para los que haya evidencia importante de que superan las ventajas de las alternativas ya existentes.

7.9 Importancia de su estudio.

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte, hasta el punto de que en algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad. Al margen del peligro intrínseco que pueda entrañar cada producto, en ocasiones hay pacientes que presentan una sensibilidad particular e impredecible a determinados medicamentos. Además, cuando se prescriben varios fármacos existe siempre el riesgo de que entre ellos se establezcan interacciones perjudiciales. Por ello, dado el vasto arsenal de medicamentos existentes, la elección y utilización del o de los más apropiados y seguros para cada persona exige una considerable habilidad por parte del facultativo que los prescribe.

Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de farmacovigilancia.

7.10 Farmacoepidemiología.

Dado que muchos casos de RAM pueden no ser reconocidos y que una gran parte las mismas (especialmente, las menos graves) no son reportadas, el verdadero impacto de las RAM suele subestimarse. Dependiendo del tipo de estudio y de la población investigada, la incidencia de RAM oscila entre 1 y 30 %. Se cree que pueden causar hasta 2-3 % de las consultas generales, 3-7% de las hospitalizaciones y al menos 0,3 % de las muertes hospitalarias.

La Farmacoepidemiología, es el estudio de la utilización de los medicamentos y sus efectos en grandes poblaciones. Sus fundamentos proceden de la farmacología clínica y de la epidemiología. Mejor dicho, aplica los métodos epidemiológicos para analizar el uso de los medicamentos.

La Farmacoepidemiología comenzó a desarrollarse en los EEUU en la década de 1960 con los programas de monitorización de reacciones adversas a los medicamentos en los hospitales como el *John Hopkins Hospital and the Boston Collaborative Drug Surveillance Program* que consistieron en estudios de cohortes que exploraron los efectos a corto plazo de medicamentos en los hospitales.

Los farmacoepidemiólogos deben tener una fuerte base en métodos epidemiológicos. Los estudios epidemiológicos pueden tener múltiples diseños: Informes de casos, series de casos, ecológicos, casos y controles, cohortes y por último, los estudios experimentales o ensayos clínicos aleatorizados. Según como se recojan los datos los estudios epidemiológicos pueden ser: retrospectivos, prospectivos y transversales.

Autoevaluación.

Elija la respuesta correcta

1. Reacciones perjudiciales e inesperadas a medicamentos administrados a las dosis habituales con fines terapéuticos
 - a. Efectos secundarios
 - b. Reacciones adversas medicamentosas
 - c. Efecto terapéutico
 - d. Mecanismo de acción

2. El tipo de RAM farmacológica entra en esta clasificación
 - a. Según el mecanismo de producción
 - b. Según la incidencia
 - c. Según la gravedad
 - d. Según el grado de conocimiento

3. Este tipo de RAM's guardan relación con la dosis, generalmente son predecibles, relativamente frecuentes y rara vez fatales
 - a. Idiosincrática
 - b. Efectos a largo plazo
 - c. Farmacológica
 - d. Efecto de latencia larga

4. Son aquellas RAM que pueden ser debidas a mecanismos adaptativos, como la tolerancia farmacocinética o farmacodinámica.
 - a. Idiosincrática
 - b. Efectos a largo plazo
 - c. Farmacológica
 - d. Efecto de latencia larga

5. Aparecen después de haber suspendido el tratamiento, meses e incluso años
 - a. Idiosincrática
 - b. Efectos a largo plazo
 - c. Farmacológica
 - d. Efecto de latencia larga

6. Cualquier RAM que sea mortal, suponga amenaza vital, ingreso hospitalario o prolongación del mismo, discapacidad o invalidez persistente, malformación congénita.
 - a. Frecuente
 - b. Muy rara
 - c. Grave
 - d. Farmacológica

7. Se producen con una frecuencia igual o superior a 1 caso de cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento.
 - a. Grave
 - b. Conocida
 - c. Infrecuente
 - d. Muy frecuente

8. Hay referencias bibliográficas ocasionales a su existencia y no existe aparente relación con el mecanismo de acción del medicamento.
 - a. Poco conocida
 - b. Rara
 - c. Idiosincrática

d. Terapéutica

9. Las siguientes son causas de las RAM, excepto:

a. Automedicación

b. Reacciones con otros medicamentos

c. Diagnóstico correcto

d. Incumplimiento del tratamiento prescrito

10. Es el estudio de la utilización de los medicamentos y sus efectos en grandes poblaciones

a. Farmacovigilancia

b. Farmacoepidemiología

c. Farmacia

d. Farmacoterapéutica

RESPUESTAS

1. B

2. A

3. C

4. B

5. D

6. C

7. D

8. A

9. C

10. B

Capítulo 8 Interacción farmacológica

8.1 Definición

Se conoce como interacción farmacológica a la modificación del efecto de un fármaco causado por la administración conjunta de otros fármacos, alimentos, estados fisiológicos determinados, estados patológicos, etc. Esta acción puede ser de tipo sinérgico (cuando el efecto aumenta) o antagonista (cuando el efecto disminuye). Si un paciente que toma dos fármacos ve aumentado el efecto de uno de ellos se puede caer en una situación de sobredosis y, por tanto, de mayor riesgo de que aparezcan efectos secundarios. A la inversa, si ve su acción disminuida se puede encontrar ante falta de utilidad terapéutica por infradosificación. Las interacciones pueden ser buscadas para conseguir un mejor efecto terapéutico. Son ejemplos ilustrativos la asociación de la codeína al paracetamol para aumentar su efecto analgésico o la combinación de ácido clavulánico y la amoxicilina para evitar la resistencia de las bacterias al antibiótico. Igualmente hay que considerar que existen interacciones que aunque desde el punto de vista teórico estén presentes, en la práctica clínica no tienen repercusión de interés.

Por su naturaleza, las interacciones farmacológicas tienen interés especial en medicina animal y humana, sobre todo las interacciones que conllevan efectos negativos para el organismo. El riesgo de aparición de una interacción farmacológica aumenta en función del número de fármacos administrados al mismo tiempo a un paciente.

En ocasiones la interacción no es entre dos fármacos, sino entre un fármaco y otra sustancia presente en el organismo (ej. alimentos, alcohol), o incluso con una situación especial del mismo, como puede ser una deshidratación.

8.2 Factores predisponentes

Las interacciones medicamentosas pueden ser buscadas de forma consciente para aprovechar sus resultados positivos. Sin embargo, son sus efectos negativos los que más interesan, por la trascendencia patológica que pueden suponer y también porque en muchas ocasiones no son esperados y a veces ni siquiera diagnosticados. Estudiar las condiciones que favorecen la aparición de interacciones ayudará a estar alerta para prevenirlas o al menos diagnosticarlas a tiempo. Entre estas condiciones o factores que predisponen o favorecen la aparición de interacciones se encuentran:

- **Ancianos:** En una interacción pueden entrar en juego factores de la fisiología humana que van cambiando con la edad. Así, el metabolismo hepático, el funcionamiento renal, la transmisión nerviosa o el funcionamiento de la médula ósea, son ejemplos de funcionalismo que se ve disminuido en las personas de edad avanzada. Otro factor a tener en cuenta es el hecho de que en los ancianos hay una disminución sensorial y sensitiva, que favorece los errores a la hora de la administración de los fármacos.
- **Polimedicados:** Cuantos más fármacos tome un paciente más posibilidad habrá de que algunos de ellos puedan interactuar entre sí.
- **Factores genéticos:** Los genes son los responsables de la síntesis de enzimas que actúan en el metabolismo de los fármacos. Algunas razas presentan variaciones respecto al genotipo que pueden hacer que tengan una disminución o un aumento de dichas enzimas. La consecuencia será en ocasiones una mayor predisposición para las interacciones farmacológicas y sobre todo para los efectos adversos. Es el caso de las variaciones en el genotipo respecto a las isoenzimas del citocromo P450.
- Enfermos **hepáticos** o **renales:** Para fármacos que se metabolizan en el hígado y/o se eliminan por el riñón, el mal funcionamiento de estos dos órganos puede alterar significativamente sus valores en sangre, normalmente aumentándolos.
- **Patologías** graves que no toleran un descenso en la dosis del medicamento.
- Factores dependientes de los fármacos:

- **Margen terapéutico estrecho:** La diferencia entre la dosis eficaz y la dosis tóxica es pequeña. Es el caso de la digoxina, por ejemplo.
- **Curva dosis-respuesta acentuada:** Pequeños cambios en las dosis producen grandes cambios en la concentración plasmática del fármaco.
- **Metabolismo hepático saturable:** Por encima de determinada dosis la capacidad de metabolizar el fármaco está muy disminuida.

8.3 Clasificación de las interacciones farmacológicas

Atendiendo a su naturaleza, las interacciones se pueden clasificar en:

8.3.1 Interacciones farmacéuticas

También conocidas como incompatibilidades farmacotécnicas, se refieren a incompatibilidades de tipo físico-químico que afectan a la liberación del principio activo, son reacciones químicas que se producen fuera del organismo al querer mezclar dos o más fármacos para su administración conjunta. Habitualmente la interacción es de tipo antagónico y casi siempre suele afectar a los dos fármacos. Ejemplos de este tipo de interacciones serían la mezcla de penicilinas y aminoglucósidos en el mismo bote de suero, que originan un precipitado insoluble, o de ciprofloxacino con furosemida. También podemos incluir aquí la interacción de algunos fármacos con el medio, que impide que por ejemplo ciertos fármacos puedan administrarse en botes de plástico porque se fijan a las paredes del mismo, perdiendo concentración.

8.3.2 Interacciones farmacodinámicas

En las interacciones farmacodinámicas toma relevancia la modificación de la respuesta del organismo ante la llegada del fármaco. Son extraordinariamente difíciles de clasificar dada la gran variedad de mecanismos de acción que existen y a que muchos fármacos pueden ejercer su efecto a través de varios mecanismos de

acción. Esta gran diversidad conduce también a que su desconocimiento, salvo los casos muy claros, es importante. Existe la sospecha muy fundada de que se desconocen muchas más interacciones de este tipo que las que se conocen.

Las interacciones farmacodinámicas se pueden producir:

1. **Sobre receptores farmacológicos:** Las interacciones sobre el receptor son las más claras de definir, pero también las menos frecuentes. Desde el punto de vista farmacodinámico, dos fármacos pueden considerarse:

- **Homodinámicos**, si actúan sobre el mismo receptor. A su vez, pueden ser:
 - Agonistas puros, cuando se unen al locus principal del receptor consiguiendo un efecto similar al del fármaco principal.
 - Agonistas parciales si, al enlazarse en un locus secundario del receptor, tienen el mismo efecto que el fármaco principal, pero con una intensidad más baja.
 - Antagonistas, si se enlazan directamente sobre el locus principal del receptor pero su efecto es contrario al del fármaco principal. A su vez, pueden ser:
 - *Antagonistas competitivos*, si compiten con el fármaco principal por ocupar el receptor. La cantidad de antagonista o de fármaco principal que nos encontremos unida al receptor dependerá de las concentraciones de cada uno de ellos en el plasma.
 - *Antagonistas no competitivos*, cuando el antagonista se une al receptor de forma irreversible, y no se desprende de él hasta que no es inutilizado. En un principio la cantidad de antagonista y agonista que se unen al receptor dependerá de las concentraciones, pero como el fármaco principal se suelta del receptor por la presencia del antagonista y éste no lo hace por mucha cantidad de fármaco principal que exista, terminan todos los receptores ocupados por el antagonista.

➤ **Heterodinámicos**, si actúan sobre distintos receptores.

2. **Sobre los mecanismos de transducción de la señal:** es decir, sobre los procesos moleculares que se ponen en marcha tras la interacción del fármaco con el receptor. Por ejemplo, se conoce que la hipoglucemia (glucosa baja en la sangre) produce en el organismo una descarga de catecolaminas, la cual por una parte pone en marcha mecanismos de compensación para aumentar la cantidad de glucosa en sangre, y por otra origina una serie de síntomas que el sujeto puede reconocer y le permite actuar en consecuencia (tomando azúcares). En el supuesto de que un paciente tome un fármaco como la insulina que sirve para disminuir la glucemia y a la vez tome otro fármaco como algunos beta bloqueantes por una patología cardíaca, los beta bloqueantes ejercen su acción bloqueando receptores de adrenalina, lo que hace que no se produzca la reacción originada por las catecolaminas en el caso de que se presente una hipoglucemia. Por tanto, no se adoptan mecanismos correctores del proceso y el riesgo de una reacción grave se eleva mucho con la toma coincidente de ambos fármacos.

3. **Sobre sistemas fisiológicos antagónicos:** Supóngase un fármaco A que ejerce su efecto sobre un órgano determinado. Este efecto se sabe que aumenta cuando hay mayor cantidad de una sustancia fisiológica S en el organismo. Supóngase, también, un fármaco B que actuando sobre otro órgano aumenta la cantidad de esa sustancia S. Si se toman los dos fármacos de forma simultánea, el A podrá originar una reacción adversa por el aumento del efecto originado indirectamente por el fármaco B. Un ejemplo concreto sería el uso concomitante de digoxina y furosemida. El primero actúa sobre las fibras cardíacas, pero su efecto se ve aumentado si hay poca cantidad de K (potasio) en el plasma. La furosemida es un diurético, que disminuye la tensión arterial, pero que favorece la pérdida de K⁺. Esto puede llevar a una

hipopotasemia (niveles bajos de potasio en la sangre) y como consecuencia a una mayor toxicidad de la digoxina.

8.3.3 Interacciones farmacocinéticas

Las modificaciones en el efecto se deben a diferencias en la absorción, transporte, distribución, metabolización o excreción de uno o los dos fármacos con respecto a las esperadas de cada fármaco si se toman de forma individual. Son, pues, modificaciones en la concentración de los fármacos. A este respecto dos fármacos pueden ser homoérgicos si tienen el mismo efecto en el organismo y heteroérgicos si sus efectos son diferentes.

- Interacciones en la absorción.
- Interacciones en el transporte y distribución.
- Interacciones en la metabolización.
- Interacciones en la excreción.

Interacciones en la absorción

Para que un fármaco ejerza su efecto terapéutico es necesario que alcance la circulación general. Este proceso está condicionado por la vía de administración, de manera que, salvo en aquellos casos en que se deposita en el torrente circulatorio o en el lugar de acción (administración intravenosa, intra-arterial, intra-raquídea), en el resto de las situaciones es necesario que el fármaco atraviese una o más membranas biológicas para alcanzar la circulación sistémica. A este paso a través de membranas se le denomina absorción.

En general, durante el proceso de absorción, el paso de los fármacos a través de las barreras biológicas tiene lugar por los siguientes mecanismos:

- *Difusión pasiva.*
- *Transporte mediado.*

- *Transporte por pares de iones.*
- *Transporte por endocitosis.*

Difusión pasiva.

Puede tratarse de una difusión a través de membranas lipídicas o bien a través de poros acuosos. En el primer caso, tiene lugar a favor de gradiente de concentración y depende, fundamentalmente, de la diferencia de concentración de fármaco a ambos lados de la membrana, de las características de la misma, del pH del medio biológico en cuyo seno se encuentra el principio activo y de características fisicoquímicas del agente terapéutico, como son su pKa y liposolubilidad.

Las moléculas polares e ionizadas no se absorben o lo hacen muy lentamente, mientras que moléculas lipófilas atraviesan las membranas muy rápidamente, como consecuencia de su disolución en las regiones apolares de la bicapa lipídica. Además, la forma no ionizada de algunos compuestos es capaz de difundir a través de la bicapa lipídica de la membrana, mientras que la forma ionizada no lo es, a no ser que su lipofilia sea elevada. Como la mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles parcialmente ionizados, es por lo que se absorben fundamentalmente por difusión pasiva a través de membranas lipídicas.

La difusión pasiva por poros se logra gracias a la existencia de unos canales o poros acuosos que atraviesan la membrana y comunican las partes acuosas que hay a ambos lados de la misma. En este tipo de transporte se produce una transferencia de agua a través de la membrana capaz de arrastrar a los solutos disueltos en ella, siempre que sean capaces de atravesar los poros. El paso tiene lugar a favor de gradiente y está condicionado por el tamaño de los poros, el cual varía en función del lugar de absorción que se considere.

El tamaño molecular de la mayoría de los fármacos sugiere que la difusión por poros es poco importante en la absorción por vía oral, al contrario de lo que ocurre cuando se administran por vía intramuscular o subcutánea.

Transporte mediado.

En el transporte mediado, el fármaco se une a un componente de la membrana (portador) que permite su paso a través de la misma. El portador es una proteína que forma parte de la membrana, de manera que, en primer lugar, se une el fármaco a la proteína, a continuación se produce un cambio conformacional en dicho portador y por último, se realiza el paso del fármaco al otro lado de la membrana al liberarse de su unión al portador.

Este tipo de transporte es selectivo, ya que el portador tiene afinidad por determinados compuestos y, además, es saturable, cuando la concentración de fármaco es muy elevada.

El transporte mediado puede ser activo o facilitado. En el transporte activo, el paso se realiza en contra de gradiente y por tanto, requiere de un consumo de energía que proviene de procesos metabólicos. Por el contrario, la difusión facilitada se realiza a favor de gradiente sin consumo energético.

Transporte por pares de iones.

Existen fármacos que son electrólitos fuertes o moléculas altamente ionizadas, que mantienen su carga a cualquier pH fisiológico. Estos principios activos, cuando se unen a compuestos de carga contraria, forman un par iónico cuya carga global es nula, de manera que el complejo neutro resultante difunde a través de la membrana, mediante transporte por par iónico.

Transporte por endocitosis.

En el proceso de endocitosis, la membrana forma una vesícula hacia el interior, englobando al fármaco y transportándolo a través de ella. Dentro de la endocitosis, si

el material transportado es sólido se llama fagocitosis y, cuando se captan moléculas solubles, pinocitosis.

De todos estos mecanismos señalados, la mayor parte de los fármacos se absorben por difusión pasiva a través de membranas lipídicas, el transporte por difusión a través de poros lo utilizan sustancias polares de tamaño pequeño, normalmente inferior a 250 daltones.

El transporte activo lo utilizan los antibióticos β -lactámicos, la levodopa, el baclofeno y algunos antitumorales. Las vitaminas, como la riboflavina y la tiamina, se absorben por difusión facilitada y, los compuestos con cargas positivas, como el propranolol y la quinina, por pares de iones. El mecanismo de endocitosis lo utilizan moléculas de gran tamaño como las vitaminas liposolubles.

Cuando el medicamento se administra por vía intramuscular o subcutánea, la absorción se realiza por difusión pasiva, prevaleciendo la difusión por poros. En la mucosa gástrica se produce difusión pasiva, aunque también los fármacos pueden absorberse por transporte activo. En intestino delgado, lugar idóneo de absorción, ésta se puede realizar por cualquiera de los mecanismos indicados. Por lo que se refiere a la absorción a través de las mucosas del intestino grueso y del recto, el proceso fundamental que interviene es la difusión pasiva y, en menor proporción, la pinocitosis. A través de piel y otras mucosas, como la bucal, sublingual, nasal, ocular y pulmonar, la absorción se realiza mayoritariamente por difusión pasiva.

De todas las vías de administración de medicamentos, las vías digestiva, intramuscular e intravenosa son las más utilizadas. En la vía intravenosa no existe proceso de absorción por tanto, no se producirán interacciones a este nivel. La vía intramuscular ofrece pocas posibilidades de interacción, ya que normalmente la modificación del proceso de absorción corresponde más bien a recursos farmacotécnicos orientados a modificar la absorción que a interacciones propiamente dichas.

Finalmente, hay que indicar que las interacciones que afectan al proceso de absorción se manifiestan fundamentalmente, tras la administración de los medicamentos por vía digestiva, siendo éstas las que van a ser tratadas a continuación.

Las interacciones farmacocinéticas que cursan con modificación de la absorción se pueden producir por uno o más de los mecanismos siguientes:

1. *Modificación del pH*
2. *Adsorción, adsorción- intercambio iónico y formación de complejos*
3. *Procesos de competición por un portador*
4. *Modificación de la motilidad gastrointestinal*
5. *Alteración de la membrana de absorción*
6. *Solubilidad del fármaco*
7. *Actuando sobre la glicoproteína P del enterocito*

1. Modificación del pH

La absorción de fármacos administrados por vía oral, tanto en formas sólidas como líquidas, depende de valor de pH que exista en el lugar de absorción. Los fármacos pueden presentarse bajo forma ionizada o no ionizada, dependiendo de su pKa (pH al cual el fármaco encuentra un equilibrio entre forma ionizada y no ionizada). Las formas no ionizadas de los fármacos suelen ser liposolubles, lo cual facilita su absorción por difusión pasiva. Evidentemente, al aumentar la absorción se aumenta la biodisponibilidad del fármaco y puede que su concentración máxima en sangre. Este conocimiento puede ser útil ante ciertos fármacos de difícil absorción oral, pero puede también convertirse en un factor negativo al disminuir la biodisponibilidad de otros fármacos. En líneas generales este principio afecta sobre todo a los ácidos y bases débiles, que tienen mayor tendencia a la disociación.

Algunos fármacos necesitan de un pH ácido en el estómago para su absorción. Otros necesitan del pH alcalino del intestino. Cualquier modificación del pH, la absorción puede verse comprometida por los siguientes motivos:

- *Modificación de la estabilidad del fármaco*

Algunos agentes terapéuticos sufren una descomposición no metabólica, pH dependiente, total o parcialmente, en contacto con los fluidos gástricos, debido a su reactividad química. Ello supone una modificación de la cantidad absorbida, dependiendo del pH en el lugar de absorción.

La biodisponibilidad oral de la ampicilina es del orden de 45 %, debido a que sufre descomposición parcial cuando se encuentra en medio ácido gástrico. Un incremento del pH en el lugar de absorción origina una disminución de la degradación de la ampicilina. Del mismo modo, la eritromicina, por ser un fármaco lábil en medio ácido, puede sufrir una menor degradación si se produce una discreta elevación del pH en el lugar de absorción. Por este motivo, la utilización de ésteres de eritromicina evita la degradación del fármaco en el medio gástrico y una vez que alcanza el intestino delgado, por acción de las esterasas se produce la liberación del antibiótico.

La didanosina sufre un proceso de degradación hidrolítica en medio ácido, de tal manera que cuando se administra con agentes modificadores del pH gastrointestinal, como son los antihistamínicos H₂, puede aumentar su absorción. Así, se ha observado un incremento de la biodisponibilidad en magnitud de un 14%, en pacientes que tomaban ranitidina, si bien la interacción no presenta relevancia clínica. Por ello, este compuesto antirretroviral se formula con agentes tamponantes, con objeto de mantener el pH tan alto como sea posible con el fin de minimizar la hidrólisis provocada por el ácido gástrico.

- *Modificación del coeficiente de solubilidad*

La solubilidad de fármacos de carácter ácido, tales como el ácido acetilsalicílico se puede incrementar al aumentar el pH, mientras que disminuye en aquellos que presentan carácter básico, como el meprobamato. Si únicamente es susceptible de absorberse el fármaco disuelto, se comprende que la modificación del pH puede modificar la cantidad absorbida.

El saquinavir presenta una biodisponibilidad por vía oral baja debido a su escasa solubilidad y a que sufre un efecto de primer paso intenso. Su biodisponibilidad oral puede aumentar cuando se administra con ciertos alimentos como zumo de pomelo y comidas con un alto contenido graso, que favorecen su disolución y posterior absorción. Además, la presencia de alimentos disminuye el efecto de primer paso, por lo que se recomienda administrar saquinavir con la dieta.

La administración de neutralizantes con preparados no micronizados de glibenclamida triplica la biodisponibilidad en magnitud de ésta e incrementa ligeramente su velocidad de absorción. Dicho aumento se debe a que la elevación del pH gástrico aumenta la solubilidad de los fármacos de carácter ácido y la velocidad de absorción.

El ketoconazol es una base poco soluble que debe transformarse en un clorhidrato fácilmente soluble. Sus niveles plasmáticos disminuyen notablemente cuando se administra con antiseoretos o neutralizantes del jugo gástrico, debido a que un aumento del pH gástrico disminuye la disolución y absorción del agente antifúngico. La solubilidad del ketoconazol depende por tanto, del pH, de manera que al aumentar éste disminuye su biodisponibilidad en más de un 90%.

- *Modificación de la liberación del principio activo a partir de su forma farmacéutica*

La liberación selectiva de fármacos en una zona determinada del tracto gastrointestinal puede modularse mediante la utilización de excipientes cuya solubilidad sea pH dependiente. Así ocurre con ciertos recubrimientos de formas

sólidas, fundamentalmente derivados celulósicos y acrílicos. Estos polímeros son insolubles a pH ácido y no liberan el principio activo, haciéndolo a partir de un determinado valor del mismo.

En estos casos, una modificación del pH en el lugar de absorción puede ser suficiente para modificar la liberación del principio activo y por consiguiente, su absorción.

- *Modificación de la fracción de fármaco no ionizada*

La absorción, para la mayor parte de los fármacos, tiene lugar como consecuencia de un proceso de transporte por difusión pasiva, donde el paso está claramente condicionado, entre otros factores, por el pH.

El pH que existe en cada tramo de la luz intestinal condiciona la mayor o menor ionización de los fármacos de carácter ácido o básico débil.

Los fármacos básicos de pKa del orden de 7,5 se ionizan alrededor de un 100% en el estómago, un 99% en las fracciones proximales del intestino delgado y, en cambio, en el íleon y el colon están ionizados tan solo en una proporción de aproximadamente, un 24%. La elevación del pH en el lugar de absorción conduce, en este tipo de fármacos, a una disminución de la fracción ionizada con aumento de la no ionizada, que es como se absorben los principios activos mediante procesos de difusión pasiva a través de membranas lipídicas.

El caso inverso es el de los fármacos ácidos débiles de pKa del orden de 4-5. Estos fármacos están ionizados en un 10% en estómago, un 70% en duodeno y en un 100% en íleon y colon. El aumento del pH en el lugar de absorción origina una disminución de la forma no ionizada, que tal como indicamos, es la forma en la que el fármaco se absorbe por difusión pasiva.

Los agentes antiácidos, antihistamínicos H₂, anticolinérgicos, así como los modificadores de la bomba de protones, incrementan el pH en el lugar de absorción

de la mayor parte de los fármacos, por tanto, son susceptibles de producir interacciones por modificación del proceso de absorción. De forma análoga, la ingesta de alimentos incrementa el pH, con la misma repercusión en los procesos de absorción.

2. Adsorción, adsorción- intercambio iónico y formación de complejos

- *Adsorción*

Interacción de tipo físico-químico en la que una sustancia exógena (adsorbente) administrada conjuntamente con un fármaco (adsorbato) es capaz de adsorberlo, produciendo una disminución de la cantidad absorbida.

Cuando se produce este tipo de interacción, la fracción de fármaco administrada no está disponible para absorberse, porque el sólido adsorbente- adsorbato es insoluble en los fluidos gástricos y/o intestinales, y por lo tanto, transitará por el tracto gastrointestinal y se eliminará a través de las heces, provocando una disminución de la biodisponibilidad en magnitud.

El agente adsorbente puede interactuar con el fármaco en las siguientes fases:

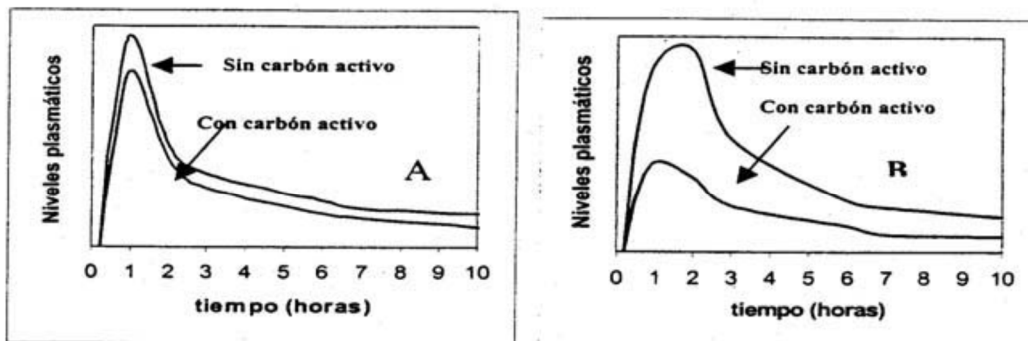
- Fase de absorción. Tras la administración de ambos agentes por vía oral (adsorbente y adsorbato), el efecto observado es una disminución de la cantidad absorbida.
- Fase de reabsorción. El fármaco implicado en este tipo de interacción debe sufrir ciclo entero-hepático y puede haber sido administrado por vía oral, parenteral o rectal. La interacción cursa con la ruptura del ciclo entero-hepático, de tal manera que se impide de nuevo la reabsorción, lo que cursa con disminución de la semi-vida plasmática, favoreciéndose su eliminación a través de las heces.

Entre las sustancias exógenas capaces de interactuar con los fármacos por un mecanismo de adsorción se encuentran, componentes de la dieta, excipientes de la formulación, así como otros fármacos.

Interacciones que cursan con este mecanismo son las que se producen cuando el carbón activo, la bentonita, el caolín o el caolín-pectina, que son potentes adsorbentes, fijan a fármacos tales como la lincomicina, carbamazepina, tolbutamida, ácido valproico, digoxina, fenitoína, ácido acetilsalicílico, fenobarbital, cloroquina, pirimetamina, etc.

Desde el punto de vista terapéutico, las consecuencias de este tipo de interacción son muy diversas. En ocasiones se observa una ineficacia terapéutica, mientras que en otras, este tipo de interacción resulta interesante por la posibilidad de paliar los efectos de ciertos fármacos después de una intoxicación.

El tiempo que media entre la administración de ambos agentes, así como la velocidad de absorción del fármaco son factores que condicionan este tipo de interacción. Así, la biodisponibilidad oral del fenobarbital se reduce a valores del orden del 10% con respecto a la situación control (sin agente adsorbente), cuando se administra carbón activo a los 5 minutos de la administración del fármaco y, al 70%, cuando el tiempo que transcurre entre ambas administraciones es de 1 hora. Si la absorción es rápida y el tiempo que media entre la administración del fármaco y el agente adsorbente es del orden de 1 hora, el fármaco se absorberá antes de que el agente adsorbente alcance el lugar de absorción y entonces, su efecto será casi imperceptible. En contraposición, si el fármaco se absorbe muy lentamente, el agente adsorbente coincidirá físicamente en el lugar de absorción con el remanente de fármaco no absorbido, impidiendo su absorción (Figura siguiente).



Simulación de niveles plasmáticos de dos fármacos con absorción rápida (A) y lenta (B) respectivamente, cuando se administran con y sin carbón activo.

Tal como se indicó anteriormente, este tipo de interacción puede ser interesante en el tratamiento de algunas intoxicaciones agudas por fármacos. Así por ejemplo, la eficacia del carbón activo es tanto mayor cuanto menor es el tiempo transcurrido entre la intoxicación y el tratamiento y, a igualdad de tiempo, resulta más eficaz cuanto más lentamente tenga lugar el proceso de absorción del fármaco.

Además, el agente adsorbente puede interaccionar con el fármaco impidiendo su reabsorción cuando se trate de fármacos que sufren ciclo entero-hepático. En estos casos, para que se produzca la rotura de dicho ciclo, el tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y el agente adsorbente habrá de ser de más de una hora.

- *Adsorción-intercambio iónico*

La colestiramina y el colestipol son agentes antihiperlipémicos, capaces de reducir los niveles de colesterol y ácidos biliares, disminuyendo la lipidemia y colesterolemia. Estas resinas, cuando se administran por vía oral, no se absorben,

pero son capaces de fijar sustancias de carácter aniónico que se encuentren en la luz intestinal, como los metabolitos del colesterol y los ácidos biliares, impidiendo la absorción de lípidos y disminuyendo los niveles de lípidos circulantes.

Por este mismo mecanismo, las resinas de intercambio iónico pueden interaccionar con numerosos fármacos como fenilbutazona, warfarina, digitoxina, digoxina, etc., originando una disminución de la cantidad de fármaco absorbido y/o una rotura del ciclo enterohepático, cuando la interacción se produzca con fármacos capaces de eliminarse significativamente a través de la bilis, sufriendo reabsorción posteriormente.

Esta interacción puede tener relevancia desde el punto de vista clínico ya que se origina una disminución de los efectos terapéuticos.

Las interacciones por adsorción-intercambio iónico se pueden prevenir y evitar cuando cursan con disminución de la cantidad absorbida, si la colestiramina o el colestipol, así como otras resinas de intercambio iónico, se administran una hora antes o al menos tres horas después de la administración del fármaco con el que interaccionan.

Las interacciones que obedecen a una modificación del ciclo entero- hepático y que podrían producirse con fármacos que se eliminan en un porcentaje importante por vía biliar y que necesitan de las secreciones biliares para su absorción, no son susceptibles de evitarse, si bien deben tenerse en cuenta por la posible significación clínica que pudieran tener. La administración de colestiramina y digitoxina provoca un aumento de la eliminación del cardiotónico por vía biliar debido a la rotura del ciclo entero-hepático. Dicha interacción puede tener significación clínica.

Si se produce este tipo de interacción al administrar conjuntamente warfarina y colestiramina, será necesario controlar el tiempo de protrombina y aumentar la dosis del agente anticoagulante, a no ser que se retrase la administración de la resina de 3 a 6 horas.

- *Formación de complejos*

En este tipo de interacción, una sustancia exógena y/o endógena puede unirse a un principio activo, originando un complejo. Si el complejo que se forma es más soluble que el fármaco que se administra, se puede aumentar su biodisponibilidad en magnitud. Mientras que, si es menos soluble, se puede producir una disminución de la cantidad de fármaco absorbida.

Dentro de este tipo de interacciones, se pueden citar aquellas en las que intervienen iones metálicos como calcio, hierro, magnesio, bismuto, aluminio, etc.

La presencia de cationes di o trivalentes origina una quelación de algunos fármacos, dificultando su absorción. Es frecuente entre algunos fármacos como la

Tetraciclina o las fluoroquinolonas y los derivados lácteos (por la presencia de Ca^{++}).

Una de las interacciones más conocidas que cursa con formación de complejos es la que se produce entre el calcio y la tetraciclina.

Ésta puede interaccionar, también, con todos los cationes di y trivalentes (hierro, cobre, níquel, zinc, magnesio, aluminio, etc.) siempre que ambos agentes se encuentren en cantidad suficiente para formar un complejo. La interacción con cobre, zinc y níquel carece de importancia, ya que estos metales se suelen encontrar en cantidades de trazas en el lugar de absorción.

No ocurre lo mismo con el calcio, hierro, magnesio o aluminio que pueden encontrarse en cantidades suficientes para formar un complejo.

Como consecuencia de esta interacción la tetraciclina no solo ve disminuida su absorción, sino que también se produce una disminución de sus efectos antibacterianos.

La ciprofloxacina, ofloxacina, penicilamina, son otros fármacos que también ven reducida su biodisponibilidad, cuando se administran con antiácidos que contienen

hidróxido de aluminio o magnesio u otros cationes divalentes (calcio y hierro), debido a la formación de complejos insolubles.

El sucralfato reduce de forma acusada la absorción de ciprofloxacina, enoxacina, levofloxacina, ofloxacina y norfloxacina, cuando se administran conjuntamente por vía oral. Así, se ha observado una disminución de la biodisponibilidad del 88% para la enoxacina y del 70% para la ciprofloxacina, debido a la formación de quelatos insolubles entre el hidróxido de aluminio del sucralfato y los grupos 4-ceto y 3-carboxilo de la quinolona en el tracto gastrointestinal.

Habitualmente, para disminuir los efectos de este tipo de interacción se recomienda espaciar la administración de ambos agentes como mínimo 2 horas.

En la mayoría de las ocasiones la interacción cursa con la formación de un complejo menos soluble que el fármaco aunque a veces, el complejo es más soluble. Así, anticoagulantes orales como dicumarol y warfarina, cuando se administran de forma conjunta con hidróxido de magnesio y trisilicato de magnesio, respectivamente, forman un complejo de quelación más fácilmente absorbible, ocasionando un incremento de los niveles plasmáticos y por tanto, del efecto terapéutico.

Una segunda posibilidad es la unión a proteínas. Algunos fármacos, como el sucralfato tienen la propiedad de unirse a proteínas, sobre todo si son de alta biodisponibilidad. Por ello está especialmente contraindicado en nutriciones enterales su uso en la misma sonda.

Finalmente, otra posibilidad es que el fármaco sea "secuestrado" en la luz intestinal, formando grandes complejos que impiden su absorción.

3. Procesos de competición por un portador

Los azúcares (glucosa), aminoácidos (leucina, arginina, metionina, alanina), vitaminas (tiamina, riboflavina, ácido ascórbico, piridoxina), así como algunos

biocatalizadores, como el hierro, requieren de la presencia de un portador para su absorción.

Determinados fármacos con analogía estructural a las sustancias naturales indicadas se absorben utilizando los mismos transportadores. Tal es el caso de levodopa, aminopenicilinas, corticosteroides, baclofeno, etc.

Si ambos agentes, fármaco y sustancia natural, se administran conjuntamente por vía oral y compiten por el mismo portador en su proceso de absorción, se puede producir una interacción farmacocinética con disminución de la biodisponibilidad del fármaco.

La levodopa es un agente antiparkinsoniano que, cuando se administra con una dieta rica en fenilalanina, puede producirse por competición por el mismo transportador una reducción considerable de la biodisponibilidad oral del antiparkinsoniano por ello, en los casos en que no sea posible administrar la levodopa distanciada de las comidas, la dieta debe estar prácticamente exenta de proteínas que contengan fenilalanina.

4. *Modificación de la motilidad gastrointestinal*

El proceso fisiológico que regula el paso del contenido gástrico hacia el duodeno a través del píloro se denomina vaciamiento gástrico. Dicho proceso puede condicionar la velocidad de absorción de los principios activos, ya que el intestino delgado es el lugar de absorción por excelencia para la mayor parte de los fármacos.

La presencia de alimentos y de ciertos fármacos puede modificar la velocidad de vaciamiento gástrico.

En general, se considera que la ingesta de alimentos disminuye la velocidad de vaciamiento gástrico. Por lo que se refiere al volumen de alimento, su influencia se traduce en un incremento de la semivida de vaciado. Así, las comidas frugales vacían más rápidamente que las copiosas.

La influencia del volumen administrado adquiere una significación especial para fármacos poco solubles, cuando se administran en ayunas con volúmenes variables de agua o líquidos acuosos. Si no se logra la disolución completa del fármaco en el estómago, consecuencia de haber ingerido un volumen insuficiente, su absorción puede estar condicionada por la disolución de éste a lo largo de su tránsito intestinal. Por el contrario, si el fármaco se ha disuelto completamente en el estómago, la absorción podrá ser inmediata, o por lo menos, mucho más rápida, pudiendo incluso hallarse limitada por la velocidad de vaciamiento gástrico si el fármaco es muy absorbible. Con el fin de favorecer la absorción, se recomienda ingerir un volumen de líquido (agua, zumos) no inferior a 100 ml por toma oral.

En función de la consistencia del alimento ingerido, el acceso del contenido gástrico al duodeno se produce de acuerdo al orden siguiente:

Fluidos > semisólidos > sólidos

Los componentes químicos de la dieta humana inhiben la velocidad de vaciamiento por dos mecanismos, nervioso y hormonal. Así, por mecanismo hormonal actúan los glúcidos, que se comportan como inhibidores moderados y los lípidos, que actúan como inhibidores potentes. Las proteínas, por mecanismo nervioso, producen una inhibición intermedia entre los dos anteriores.

Cuando el pH del contenido gástrico se mantiene dentro de los límites fisiológicos, su influencia en la velocidad de vaciamiento gástrico presenta poca relevancia. Sin embargo, en los estados de hiperclorhidria se produce retraso del vaciamiento gástrico, al igual que tras la administración de agentes antiácidos a dosis elevadas.

Otro de los factores que influyen en la velocidad de vaciamiento es la tonicidad del contenido gástrico. Iones como potasio, calcio, sulfato, etc., que son relativamente voluminosos, tienden a retrasar el vaciamiento tanto más cuanto mayor es su concentración en el medio, de la misma forma que ocurre con los azúcares (glucosa, sorbitol, etc.) En contraposición, iones como cloruro, sodio, bicarbonato,

etc., y algunos compuestos de bajo peso molecular (urea, glicerina), cuando se encuentran a concentraciones bajas lo activan, y lo retardan a concentraciones claramente hipertónicas. El agua potable y las aguas minerales, al ser soluciones hipotónicas de iones cloruro, bicarbonato y sodio, actúan como activadores del vaciamiento gástrico.

La temperatura influye también en la velocidad de vaciamiento gástrico, de tal manera que las comidas frías vacían más rápidamente que las calientes.

La posición del cuerpo condiciona también la velocidad de vaciamiento gástrico y así, la posición de decúbito supino lateral derecho, favorece el vaciamiento, mientras que la de decúbito supino lateral izquierdo lo retrasa.

Los agentes terapéuticos pueden, bien por su acción específica sobre el sistema nervioso autónomo o como consecuencia de sus efectos no específicos, modificar la velocidad de vaciamiento gástrico. De tal forma que los fármacos con actividad procinética, como los agentes colinérgicos y los simpaticolíticos, aumentan la velocidad de vaciamiento gástrico, mientras que los eucinéuticos, como son los anticolinérgicos, adrenérgicos, bloqueantes ganglionares o los analgésicos opiáceos, la disminuyen.

La metoclopramida y la propantelina son dos agentes terapéuticos con actividad antiemética y anticolinérgica, respectivamente y que tienen por tanto, efectos contrapuestos sobre el vaciamiento gástrico, de tal manera que son capaces de modificar la absorción de otros fármacos, como el paracetamol. La administración de metoclopramida y paracetamol da lugar a un aumento de la velocidad de absorción de este último, obteniéndose una concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) más alta que en la situación control (paracetamol solo) y una reducción del $t_{m\acute{a}x}$. La propantelina, como todos los anticolinérgicos, conduce a un efecto opuesto, aumenta el $t_{m\acute{a}x}$ y descende el $C_{m\acute{a}x}$. Sin embargo, en ambos casos, la cantidad total absorbida de paracetamol es del mismo orden.

La cisaprida es una ortopramida análoga a la metoclopramida que produce efectos similares a ésta en cuanto a la modificación de la velocidad de absorción de otros fármacos, cuando éstos se administran conjuntamente por vía oral. Así, puede aumentar la velocidad de absorción del diazepam y la disopiramida.

Los opioides y sus análogos actúan retrasando considerablemente el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal, pudiendo retrasar la velocidad de absorción de los agentes terapéuticos que se administren conjuntamente por vía oral.

El intestino delgado es el lugar idóneo para la absorción de fármacos administrados por vía oral y su aprovechamiento por tanto, dependerá del tiempo que éstos permanezcan en dicha zona. Si el fármaco transita rápidamente por el tracto intestinal su absorción puede ser incompleta, disminuyendo su biodisponibilidad en magnitud. En contraposición, una velocidad de tránsito demasiado lenta puede favorecer la exposición del fármaco a enzimas, secreciones, flora bacteriana, etc., capaces de degradarlo, antes de su absorción. De ahí, la gran importancia que tiene el conocimiento de los factores que condicionan la motilidad intestinal.

La motilidad intestinal puede verse modificada por la presencia de alimentos y determinados fármacos. Así, los alimentos suelen activarla dependiendo del volumen, viscosidad, composición y tonicidad del contenido.

El volumen de alimento, contrariamente a lo que sucede en el caso del vaciamiento gástrico, aumenta el tránsito, de forma que las comidas copiosas transitan más rápidamente que las ligeras. A su vez, la viscosidad del contenido intestinal puede retrasar la disolución de los fármacos que se encuentren en forma sólida y la difusión del principio activo disuelto hacia la membrana de absorción, disminuyendo su absorción.

La composición de la dieta es otro factor que modifica la motilidad intestinal, de tal manera que los hidratos de carbono la exaltan, las proteínas lo hacen en menor proporción y los lípidos apenas la modifican. Además, la presencia de cantidades elevadas de sal en los alimentos estimula la motilidad intestinal.

Como ya hemos indicado, algunos fármacos pueden modificar la motilidad intestinal así, los agentes colinérgicos la incrementan y los anticolinérgicos la retrasan.

Debido al efecto anticolinérgico que presentan los antidepresivos tricíclicos, pueden aumentar la absorción del dicumarol, debido probablemente a que se prolonga el tiempo durante el cual está disponible para su disolución y posterior absorción. Por el contrario, la absorción de la levodopa se ve disminuida al estar expuesta durante más tiempo a la acción enzimática de la mucosa intestinal

Si se produce un aumento en la motilidad intestinal, ésta puede tener las siguientes consecuencias:

- Absorción incompleta del fármaco, si el tránsito es demasiado rápido. Esta interacción puede afectar a los fármacos poco solubles (cuyo proceso de disolución puede ser incompleto), los hidrófilos (cuya baja constante de absorción no garantiza que ésta sea íntegra) y a aquellos que se absorben por mecanismos especializados de transporte en lugares muy específicos.
- Aumento de la absorción de fármacos poco solubles en el estómago, ya que al aumentar la motilidad intestinal se favorece su mezcla con las secreciones digestivas, en definitiva su disolución.

5. Alteración de la membrana de absorción

La integridad de la mucosa intestinal es indispensable para una correcta absorción de los fármacos, ya que si ésta se encuentra alterada, se puede producir una disminución en la absorción de los principios activos. Así, agentes antineoplásicos como: cisplatino, metotrexato, vincristina y daunorubicina alteran la membrana intestinal, dificultando la absorción de la carbamazepina o el ácido valproico.

6. Solubilidad del fármaco

Algunos fármacos disminuyen de forma importante su absorción si se administran de forma conjunta con alimentos ricos en grasas. Es el caso de los anticoagulantes orales y el aguacate.

7. Actuando sobre la glicoproteína P del enterocito

Parece ser que éste es uno de los mecanismos del zumo de pomelo para aumentar la biodisponibilidad de varios fármacos, al margen de su demostrada actividad inhibidora sobre el metabolismo de primer paso.

Interacciones en el transporte y distribución

El principal mecanismo de interacción es por competición en el transporte asociado a proteínas plasmáticas. En estos casos el fármaco que llega primero se acopla con las proteínas plasmáticas, quedando el otro fármaco en mayor medida disuelto en el plasma, lo que modifica su concentración. El organismo tiene mecanismos para contrarrestar estas situaciones (por ejemplo aumentando el aclaramiento plasmático), por lo que no suelen ser clínicamente relevantes.

Tras la administración de un fármaco y una vez que alcanza la circulación sistémica, va a ser distribuido rápidamente por el organismo. La mayoría de los fármacos se distribuyen disueltos completa o parcialmente en el agua plasmática, y unidos en cierta proporción, a macromoléculas de naturaleza proteica, fundamentalmente a seroalbúmina. Por consiguiente, el proceso de distribución supone una transferencia reversible de fármaco desde la sangre a los diferentes espacios extravasculares (órganos, tejidos y fluidos corporales) así como a los distintos componentes celulares sanguíneos.

La distribución de fármacos por el organismo está condicionada por los factores siguientes:

- Características físico-químicas del principio activo, tales como liposolubilidad y unión a macromoléculas.
- Factores fisiológicos, tales como edad, sexo y peso corporal.
- Factores patológicos, como son los que modifican el flujo sanguíneo a los tejidos corporales, los que alteran la permeabilidad de las membranas biológicas o los que ocasionan cambios en la relación de volúmenes entre los distintos componentes acuosos y no acuosos del organismo.

El paso de los principios activos desde la sangre a las estructuras tisulares está regido por tres factores fundamentales como son: el flujo sanguíneo que llega al tejido, la masa del tejido y la afinidad que presente éste por el fármaco. Así, en estructuras altamente profundidas como cerebro, hígado o riñón, el equilibrio tisular del fármaco se alcanza antes que en aquellos tejidos escasamente profundidos, incluso aunque éstos presenten una mayor afinidad por el agente terapéutico.

Por ejemplo, el efecto hipnótico del tiopental desaparece al disminuir rápidamente sus niveles en líquido cefalorraquídeo, mientras que su distribución a tejido adiposo, aunque siendo mucho más lenta, es mayoritaria. La captación tisular de fármaco se mantendrá hasta que se alcance el equilibrio entre sus niveles tisulares y plasmáticos.

La fracción libre de fármaco, no unida, es capaz de abandonar el espacio vascular durante el proceso de distribución, y así poder alcanzar los distintos órganos y tejidos donde se fijará, con mayor o menor intensidad, a proteínas u otros componentes tisulares.

Como el organismo es un sistema abierto y dinámico, el proceso de distribución se podría representar de acuerdo al esquema que se muestra en la Figura siguiente. En él aparecen tres compartimentos perfectamente diferenciados e interrelacionados entre sí: el espacio plasmático, que supone aproximadamente el 4% del peso corporal, el espacio intersticial y linfático, correspondiente al 12% del peso y, por último, los tejidos y el agua corporal, que representan el 42% del peso total de un

individuo. En los tres espacios señalados se establece un equilibrio entre la fracción de fármaco libre y la unida, teniendo en cuenta que en el torrente circulatorio la interacción más importante se produce con las proteínas plasmáticas.

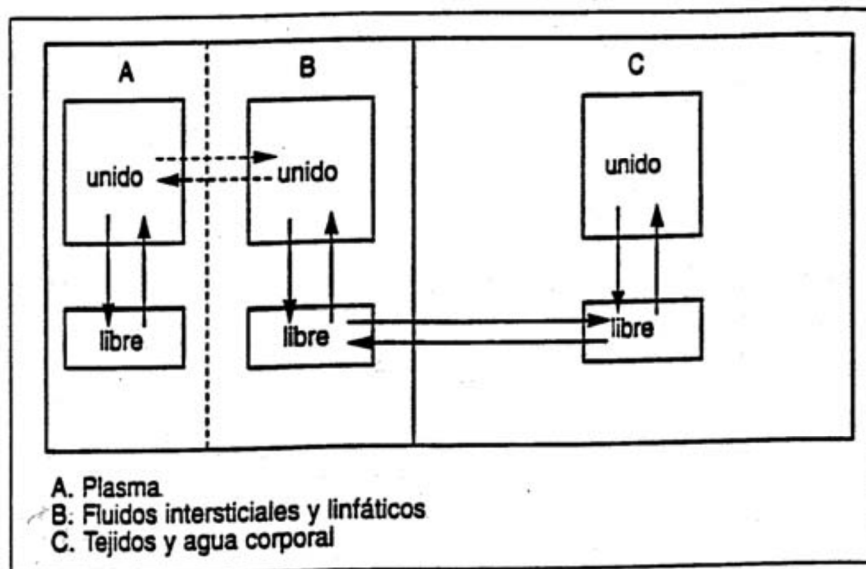


Figura. Compartimentos de agua en un organismo normal y distribución de la fracción libre y unida a proteínas de un fármaco.

Dentro de las proteínas plasmáticas, solamente un número reducido de ellas pueden ser consideradas proteínas de transporte. Algunas, aunque presentan una especificidad muy elevada, como por ejemplo la proteína de unión a la vitamina D, la globulina de unión al cortisol, la proteína de unión a hormonas sexuales o la globulina de unión a la tiroxina sin embargo, poseen la característica de saturarse con gran rapidez.

Existen otras proteínas de transporte, como son la albúmina, la α_1 -glicoproteína ácida, las lipoproteínas y las diversas globulinas, que presentan menor afinidad de unión a determinados ligandos y además, son mucho menos específicas por lo que puede haber competición de ligandos por los mismos puntos de unión.

Estas proteínas transportadoras son las más interesantes a efectos de posibles interacciones medicamentosas.

La unión a proteínas plasmáticas es reversible y se lleva a cabo mediante la formación de puentes de hidrógeno o por fuerzas débiles del tipo de Van der Waals, que unen los restos carboxilo, hidroxilo, etc., que poseen los aminoácidos de las proteínas. Con mucha menos frecuencia puede establecerse una unión irreversible, por formación de un enlace covalente entre el fármaco y la proteína. Este tipo de unión es responsable de ciertas manifestaciones de toxicidad, como puede ser el efecto cancerígeno de ciertas sustancias químicas o la hepatotoxicidad que se manifiesta como consecuencia de la administración de dosis elevadas de acetaminofeno, debida a la formación de metabolitos intermedios que interaccionan con las proteínas hepáticas.

Las proteínas transportadoras son moléculas grandes, si las comparamos con el tamaño de los fármacos, y pueden presentar, como ya hemos indicado, más de una clase de sitios de unión, con lo que podría ocurrir que un fármaco se uniera a distintos sitios con diferentes constantes de afinidad por cada uno de ellos. La representación gráfica de este comportamiento aparecería como un trazado hiperbólico, reflejo del carácter saturable que presenta la unión a proteínas.

A concentraciones bajas de fármaco, la mayoría de él puede fijarse a la proteína, sin embargo, si la concentración de fármaco es elevada, puede producirse la saturación de los sitios de unión a la proteína transportadora, con lo que se obtendría un rápido aumento en la concentración libre de fármaco.

Para fármacos con un elevado grado de fijación a proteínas, un pequeño cambio en el porcentaje unido supone grandes modificaciones en el porcentaje libre. Por ejemplo, si el porcentaje unido pasa del 99 al 98%, el porcentaje libre se duplicaría, pasando del 1 al 2%. El porcentaje de unión varía muchísimo de unos compuestos a otros y así nos encontramos con compuestos como el dicumarol que, a concentraciones de 0,05 mg/l, presenta solamente 4 de cada 1000 moléculas libres en circulación.

FÁRMACOS CON ELEVADA UNIÓN A PROTEÍNAS			
Dicumarol	99%	Clorotiazida	95%
Eritromicina	93%	Dexametasona	77%
Fenilbutazona	98%	Clofibrato	97%
Ácido salicílico	81%	Warfarina	99%
Furosemida	98%	Indometacina	97%
Clorpromazina	90%	Naproxeno	99%
Rifampicina	89%	Propranolol	93%
Fenitoína	93%	Tolbutamida	98%
Probenecid	93%	Imipramina	96%
Digitoxina	91%	Nortriptilina	95%
FÁRMACOS CON UNIÓN INTERMEDIA A PROTEÍNAS			
Penicilina G	52%	Betametasona	63%
Cloranfenicol	70%	Petidina	60%
Ácido acetilsalicílico	61%	Fenobarbital	50%
Quinidina	75%	Glutetimida	55%
Sulfadiazina	45%	Estreptomina	35%
Metotrexato	63%	Teofilina	59%
FÁRMACOS CON UNIÓN BAJA A PROTEÍNAS			
Ampicilina	13%	Tetraciclina	24%
Digoxina	29%	Anfetamina	22%
Oxitetraciclina	31%	Gentamicina	10%
Paracetamol	4%	Morfina	35%
Cefalexina	9%		
Tabla de Porcentajes de unión a proteínas plasmáticas de diversos fármacos			

La posible existencia de una interacción por desplazamiento de la unión a proteínas, se puede estudiar *in vivo* determinando el porcentaje de fármaco que circula unido a la proteína transportadora. En el proceso de distribución se establece un equilibrio entre la fracción libre y la unida, de manera que esta última se puede considerar como un reservorio de fármaco en el torrente circulatorio, siendo la fracción libre la única que es susceptible de extravasarse, alcanzar su biofase, metabolizarse y excretarse. A medida que disminuyen los niveles de fármaco libre, parte de las moléculas unidas se van liberando de la unión, para ejercer su acción farmacológica, antes de ser eliminadas.

El porcentaje de fármaco unido (o libre) va a depender de las concentraciones plasmáticas de fármaco y proteína, del número de sitios de unión en la molécula del portador y de la constante de asociación a dicha proteína transportadora. Así, un compuesto que presente una constante de asociación elevada a seroalbúmina, puede desplazar de sus puntos de unión a otros agentes cuya afinidad por la unión sea menor, originando un aumento de la fracción libre en plasma del fármaco desplazado, con las consecuencias que de ello se derivarían.

Además, hay que tener en cuenta que la unión fármaco-proteína puede tener carácter restrictivo o permisivo. En el primer caso, el fármaco está retenido casi exclusivamente en el compartimento donde se encuentra la proteína responsable de la unión. En esta situación, el volumen aparente de distribución es bajo, al ser más elevada la concentración total de fármaco en plasma.

El desplazamiento de sustancias endógenas unidas a proteínas por fármacos que compiten por los mismos puntos de unión puede ocurrir, si bien estas interacciones no presentan gran repercusión. Así por ejemplo, un pequeño desplazamiento de la hormona tiroidea o el cortisol, que se unen específicamente a proteínas plasmáticas, no suele tener consecuencias importantes, ya que los mecanismos fisiológicos de control contrarrestan la perturbación ocasionada.

En otras ocasiones, la interacción resulta más relevante desde el punto de vista clínico. Así ocurre con el desplazamiento de la bilirrubina unida a la seroalbúmina por la administración de fármacos como el sulfisoxazol, en la que se produce un incremento de la fracción libre de bilirrubina en plasma, que accede a distintos compartimentos. Este aumento de la fracción libre puede ocasionar retraso mental en niños e incluso la muerte, debido a la dificultad que presentan los recién nacidos para eliminar dicha sustancia endógena, como consecuencia de la escasa madurez de sus equipos enzimáticos.

La causa más frecuente de modificación de la fracción libre de un fármaco es la interacción por desplazamiento de los sitios de unión al administrarlo simultáneamente con uno o más fármacos. La consecuencia más importante de esta **interacción** es el aumento de la respuesta farmacológica y, probablemente, también de la toxicidad del agente que es desplazado. Sin embargo, hay que tener en cuenta que dicho aumento tiene carácter transitorio, debido a la acción compensatoria que supone su mayor aclaramiento metabólico y excreción renal.

Resumiendo lo indicado hasta ahora se puede considerar que para que una interacción por desplazamiento sea significativa, es necesario que concurren las siguientes circunstancias:

- Unión elevada a proteínas del agente que es desplazado.
- Competición de ambos fármacos por los mismos sitios de unión a la proteína transportadora.
- La adición de las concentraciones molares de ambos fármacos, desplazante y desplazado, debe aproximarse a la capacidad de fijación que presenta la proteína a la cual se unen.
- El compuesto desplazante debe presentar mayor afinidad por la unión que el desplazado y/o mayor concentración libre.

Se puede considerar que, normalmente, sólo los fármacos de carácter ácido cumplen esta última condición, ya que los compuestos básicos, en general, suelen tener

volúmenes de distribución más elevados, se administran a dosis más bajas y presentan concentraciones plasmáticas menores.

La mayoría de los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos se encuentran en el grupo de fármacos que reúnen las características adecuadas para dar lugar a interacciones por desplazamiento, ya que se trata de compuestos que circulan fuertemente unidos a proteínas y que además, presentan aclaramientos bajos. Por ejemplo, la fenilbutazona circula unida en un 98% a concentraciones terapéuticas, siendo capaz de desplazar de su unión a hipoglucemiantes orales y anticoagulantes orales, entre otros. Aunque, en general, las dos primeras interacciones no revisten importancia, sí que puede ser significativa la potenciación del efecto anticoagulante de la warfarina.

Las consecuencias de una interacción farmacocinética por desplazamiento dependerán de si el fármaco desplazado presenta o no aclaramiento restrictivo. Fármacos con aclaramiento restrictivo son aquellos que presentan una capacidad de extracción pequeña. Dentro de este grupo se encuentran compuestos como la warfarina, fenitoína, ácido valproico o diazepam, que se caracterizan porque su aclaramiento está condicionado por la unión a proteínas y, en consecuencia, cualquier modificación en la misma afectará a su eliminación. Si el fármaco es desplazado se producirá un aumento transitorio de la fracción libre en plasma ya que, al haber más fármaco disponible para su eliminación, esto se traducirá en un incremento proporcional de su aclaramiento.

Interacciones en la metabolización

Como se sabe el metabolismo de la mayoría de las drogas se realiza en el hígado a través de las oxidasas de función mixta dependientes del citocromo P450 (enzimas microsomales que forman una familia de isoenzimas).

El CYP450

El Citocromo P450 es una enorme familia de hemoproteínas que se caracterizan por su actividad enzimática y su participación en el metabolismo de numerosos fármacos. De las varias familias que lo componen en el ser humano, las más interesantes a este respecto son la 1, 2 y 3, y las enzimas concretas de mayor significación son las CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. La mayoría de las enzimas también intervienen en el metabolismo de sustancias endógenas, como pueden ser esteroides u hormonas sexuales, lo cual también es de interés a la hora de su interferencia. De cara a las interacciones estas enzimas pueden ser estimuladas en su función (inducción enzimática) o inhibidas (Inhibición enzimática).

Muchas veces ocurren interacciones entre drogas que estimulan su propio metabolismo o el metabolismo de otras drogas, así la eficacia terapéutica y/o la toxicidad de una droga puede modificarse por la administración de otra droga. Estos efectos pueden ocurrir por inducción de las enzimas metabolizadoras de las drogas o por inhibición de las mismas.

Características de las enzimas microsomales hepáticas

Los microsomas son estructuras subcelulares que se obtienen por homogenización y centrifugación diferencial en frío. Representan al retículo endoplásmico del hepatocito que constituye un 20% de la masa celular total. El retículo endoplásmico es el lugar de síntesis de las enzimas microsomales, estas enzimas poseen características que las hacen diferentes a las enzimas del metabolismo intermedio.

1. **La actividad** de las enzimas microsomales, está dirigida básicamente a la biotransformación de drogas o fármacos (xenobióticos) y no a sustancias del metabolismo intermedio.
2. **Son de baja especificidad**, pueden biotransformar una gran cantidad de fármacos incluso no similares químicamente, esto es importante, debido a que

sería imposible la existencia de una enzima para cada droga (a diferencia de las enzimas del metabolismo intermedio que son sustrato específicas).

3. **Son de baja velocidad de biotransformación** (probablemente por su baja especificidad), a diferencia de las enzimas del metabolismo intermedio como por ejemplo la acetilcolinesterasa que hidroliza la acetilcolina en milisegundos.
4. **Solo actúan o biotransforman fármacos muy liposolubles** que pueden atravesar fácilmente la membrana celular del hepatocito y las membranas del retículo endoplásmico.
5. **Las enzimas microsomales son inducibles** es decir que tienen la capacidad de ser estimuladas en su síntesis por los mismos agentes que sufren la biotransformación. La función principal de estas enzimas es metabolizar fármacos y algunas hormonas, por ejemplo hormonas esteroides, transformando estas sustancias y/o conjugación en compuestos más polares, menos liposolubles (o más hidrosolubles) es decir metabolitos que tienen menor actividad farmacológica o la han perdido completamente y que son fácilmente excretables por el riñón.

Inhibición enzimática

Tómese un fármaco A que es metabolizado por una enzima del citocromo P450. Por otra parte, un fármaco B que al actuar sobre dicha enzima la inhibe, es decir, que disminuye su actividad. En este caso lo que ocurrirá es que el fármaco A mantendrá durante más tiempo niveles elevados en plasma ya que su inactivación es más lenta. En consecuencia, la inhibición enzimática trae consigo un aumento del efecto del fármaco. Esta situación puede dar lugar a una amplia serie de reacciones adversas.

En ocasiones puede darse una situación paradójica y es que la inhibición enzimática conlleve una disminución del efecto del fármaco: Téngase un fármaco A que al ser metabolizado da lugar a un producto A2, el cual es el que realmente ejerce el efecto del fármaco. Si se inhibe la metabolización mediante un fármaco B, disminuimos la cantidad de A2 circulante y por tanto se disminuye el efecto final del fármaco.

Si la forma activa de una droga es aclarada principalmente por biotransformación hepática, la inhibición de su metabolismo por otra droga (inhibición enzimática) , lleva a una disminución de su aclaramiento (clearance), prolongación de su vida media ($t_{1/2}$) y acumulación de la droga durante el mantenimiento de la administración conjunta. La excesiva acumulación por inhibición del metabolismo puede producir efectos adversos severos.

Existen numerosos ejemplos demostrativos en los cuales algunas drogas pueden disminuir el metabolismo de otras, prolongando los efectos farmacológicos.

La **cimetidina**, agente antiulceroso antagonista de los receptores H₂ de la histamina, es un potente inhibidor del sistema enzimático microsomal hepático, es decir que tiene la capacidad de inhibir el metabolismo oxidativo de numerosas drogas por ejemplo: teofilina, warfarina, quinidina, nifedipina, lidocaína, fenitoína, benzodiazepinas, propranolol. Las reacciones adversas pueden ser severas como resultado de la administración conjunta de cimetidina con estas drogas.

La cimetidina es un potente inhibidor enzimático, además reduce el flujo sanguíneo hepático, en cambio ranitidina y famotidina, que son también agentes anti-H₂ no producen inhibición enzimática microsomal hepática o alteración del metabolismo de otras drogas apreciable en clínica. Aunque conservan la propiedad de enlentecer el flujo sanguíneo hepático.

La eritromicina (antibiótico macrólido) puede inhibir el metabolismo de numerosas drogas como por ejemplo: ciclosporina (inmunosupresor), warfarina (anticoagulante), carbamazepina (antiepiléptico), triazolam (benzodiazepina) y teofilina (antiasmático).

Se han observado numerosos efectos adversos, algunos muy severos, como consecuencia de estas interacciones.

La biodisponibilidad de estas drogas es alterada de acuerdo a la concentración plasmática, la dosis y la duración de la administración de la eritromicina por ejemplo.

El mecanismo de esta inhibición se debería a que la eritromicina se biotransforma a un metabolito nitroso que es capaz de unirse e inhibir al citocromo P450.

Inducción enzimática

Es un fenómeno que adquiere importancia en la actualidad por las implicancias terapéuticas que posee.

Téngase un fármaco A que es metabolizado por una enzima del citocromo P450. Y téngase un fármaco B que al actuar sobre dicha enzima la induce, es decir, que aumenta su actividad. En este caso lo que ocurrirá es que el fármaco A mantendrá durante menos tiempo sus niveles en plasma ya que su inactivación es más rápida. En consecuencia, la inducción enzimática trae consigo una disminución del efecto del fármaco.

El fenobarbital típico inductor enzimático. Es inductor de oxidasas de función mixta. La inducción enzimática prolongada va acompañada de una hipertrofia del retículo endoplásmico liso y rugoso del hepatocito que es el sitio de la síntesis enzimática microsomal.

Inducción tipo fenobarbital

El fenobarbital es el prototipo de los agentes inductores enzimáticos, induce la síntesis del citocromo P450, que es una oxidasa terminal y la más importante del sistema enzimático microsomal hepático (p=pigmento; 450 = 450 nanómetros en la banda de absorbancia), también induce la síntesis de la citocromo P450 reductasa y del sistema NADPH.

El sistema funciona a través de la activación oxígeno molecular por el citocromo P450 (semejante al transporte de electrones en la cadena respiratoria), para

incorporarlo a la droga que se transformará en un metabolito oxidado con pérdida de agua.

En realidad se produce un proceso de óxido reducción (función mixta), este es el sistema de enzimas que contiene citocromo P450, oxida las moléculas por una variedad de reacciones que incluyen hidroxilaciones aromáticas, N- desmetilaciones, O-desmetilaciones y sulfoxidaciones. Los productos de estas reacciones son más polares y más fácilmente excretados por el riñón.

El fenómeno de la inducción enzimática eleva la actividad metabolizante de los microsomas hepáticos, tiene un efecto anabolizante en el hígado (aumenta de peso) por aumento de la síntesis de enzimas microsomales.

No es infrecuente que en ocasiones un sujeto esté tomando dos fármacos que sean inductores enzimáticos, uno inductor y otro inhibidor o ambos inhibidores, lo cual complica mucho más el control de la medicación del individuo y el evitar las posibles reacciones adversas.

La inducción enzimática puede ser:

- a. DIRECTA O AUTOINDUCCION
- b. CRUZADA O HETEROINDUCCION

Autoinducción: se ha observado que algunas drogas administradas crónicamente tienen la propiedad de estimular su propio metabolismo a través del fenómeno de autoinducción enzimática, esta sería una forma de *tolerancia farmacológica* (necesidad de aumentar la dosis para obtener el mismo efecto farmacológico), debido a una más rápida biotransformación por incremento de las enzimas microsomales.

Entre las drogas que estimula su propio metabolismo (autoinducción) encontramos el fenobarbital, clorpromazina, hexobarbital, difenilhidantoína, fenilbutazona, rifampicina, difenhidramina, y muchos otros fármacos.

Heteroinducción: La administración continua de una droga puede inducir en los microsomas hepáticos las enzimas capaces de biotransformar otras drogas (inducción enzimática cruzada o heteroinducción). El efecto farmacológico, la eficacia terapéutica y/o la toxicidad de una droga pueden así modificarse si se administra conjuntamente con otra droga.

Cuando se inducen las enzimas que metabolizan una droga, ésta es metabolizada más rápidamente, disminuye la concentración plasmática de la misma y los metabolitos se forman con mayor rapidez.

El fenobarbital es uno de los más potentes inductores enzimáticos, es capaz de inducir su propio metabolismo (autoinducción) y el metabolismo de otras drogas (heteroinducción) con dosis tan pequeñas como 60 mg/día.

Es frecuente en el tratamiento de la epilepsia asociar fenobarbital + fenitoína, el fenobarbital acelera su propia biotransformación y la de fenitoína, disminuyendo a veces peligrosamente el poder antiepiléptico de estas drogas.

También es muy conocida la interacción (fenobarbital + dicumarol), el fenobarbital incrementa tanto el metabolismo del dicumarol (anticoagulante oral) que es necesario aumentar la dosis de este último para obtener un óptimo efecto anticoagulante.

Los barbitúricos (tipo fenobarbital) por el efecto de inducción enzimática disminuyen las acciones psicofarmacológicas de los agentes antidepresivos tricíclicos.

El fenobarbital estimula el metabolismo de la *digitoxina a digoxina*, con disminución de los niveles sanguíneos, de la vida media y de la acción farmacológica, lo cual obliga a aumentar la dosis del glucósido cardíaco digitoxina. Cuando se asocian fenitoína (antiepiléptico) con digitoxina se produce el mismo efecto descrito anteriormente.

El fenobarbital o cualquier otro inductor enzimático puede disminuir los niveles plasmáticos de muchas drogas, como por ej.: warfarina, digitoxina, quinidina, ketoconazol, metronidazol, ciclosporina, dexametasona, prednisona, analgésicos, tranquilizantes. Todas estas interacciones tienen significancia clínica.

Existen considerables “*variaciones individuales*” en cuanto a la inducción del metabolismo enzimático de drogas. En algunos pacientes el fenobarbital produce una marcada aceleración del metabolismo de otras drogas, mientras que en otros puede haber solo una pequeña inducción.

En el estudio de interacciones farmacológicas de ciertos medicamentos, se deben incluir también las posibles interacciones de algunas plantas medicinales. Las plantas medicinales deben ser consideradas a todos los efectos como medicamentos, ya que al ser administradas interactúan con el organismo dando lugar a una respuesta farmacológica. Esta respuesta puede ser modificada por otros fármacos, y de igual manera, las plantas pueden dar lugar a cambios en los efectos de otros principios activos. Existen pocos datos acerca de interacciones en las que se vean implicadas las plantas medicinales, debido a múltiples factores:

1. Falsa seguridad de las plantas medicinales. La interacción de una planta medicinal con otro fármaco suele ser pasada por alto debido a la creencia de la "seguridad de las plantas medicinales".
2. Variabilidad de la composición cualitativa y cuantitativa. La composición de una droga vegetal suele estar sometida en ocasiones a variaciones importantes por factores estacionales, edáficos, climáticos o por la existencia de plantas de una misma especie con distinta composición (variedades o razas químicas). En ocasiones, una interacción puede ser debida a un único principio activo, pero éste puede estar ausente en algunas variedades químicas o puede aparecer en muy baja cantidad, por lo que no produciría la interacción. Incluso pueden aparecer interacciones contrarias.

3. Ausencia de la utilización en grupos de riesgo, como los pacientes hospitalizados y polimedicados, que son los individuos en los que predominan las interacciones farmacológicas.
4. Limitado consumo de las plantas medicinales, lo que ha dado lugar a una falta de interés por este tema.

En este caso se han incluido dentro de los alimentos porque suelen tomarse como infusiones o complementos alimenticios, aunque cada vez más se toman las plantas medicinales bajo presentaciones galénicas más habituales entre los medicamentos: píldoras, grageas, cápsulas, etcétera.

Interacciones en la excreción

Excreción renal

Los fármacos presentes en el plasma sanguíneo pueden ser eliminados a través del riñón sólo en la fracción libre que va disuelta en plasma. Es decir, que los fármacos de alta unión a proteínas presentarán poco porcentaje de excreción renal, al menos en tanto no sean metabolizados, pudiendo entonces eliminarse en forma de metabolitos. El aclaramiento de creatinina, fórmula que se aplica para conocer el grado de funcionamiento renal, sólo orientará en aquellos casos en los que el fármaco se elimina de forma inalterada por la orina. La excreción a nivel renal de los fármacos tiene las mismas propiedades que las de cualquier otro soluto orgánico a nivel de la nefrona: filtración pasiva, reabsorción y secreción activa. Para ésta última se han encontrado mecanismos de secreción de fármacos sujetos a gasto energético y a las condiciones de saturabilidad del transportador y competencia entre sustratos. Por tanto estos son lugares clave en donde la interacción puede producirse. La filtración dependerá entre otros factores del pH de la orina, habiendo sido constatado que los fármacos que funcionan como bases débiles se eliminan en mayor medida conforme se acidifica el pH urinario, y a la inversa cuando se trata de ácidos débiles. Este mecanismo, de gran utilidad en el tratamiento de intoxicaciones (bien

acidificando o bien alcalinizando la orina), es también aprovechado por algunos fármacos y productos herbales para ejercer su interacción.

Excreción biliar

A diferencia de la excreción renal, la biliar se produce siempre con gasto energético, ya que se realiza por transporte activo en el epitelio biliar en contra de un gradiente de concentración. Este sistema de transporte también es saturable si las concentraciones plasmáticas de fármaco son elevadas. La excreción biliar se da sobre todo en fármacos de peso molecular superior a 300 y que presentan tanto grupos polares como lipofílicos. La glucuronidación del fármaco a nivel hepático también facilita la excreción biliar. Al depender de un receptor éste puede ser bloqueado por sustancias con propiedades físico-químicas similares, lo cual es de interés a la hora de valorar las interacciones. En ocasiones el fármaco excretado por la bilis puede ser reabsorbido a nivel intestinal (entrada en el circuito entero-hepático), punto este donde también se puede dar la interacción.

Autoevaluación.

Conteste lo que se le pide a continuación, anotando la respuesta, subrayándola según sea el caso

1. Se le denomina así a la modificación del efecto de un fármaco causado por la administración conjunta de otros fármacos, alimentos, estados fisiológicos determinados, estados patológicos, etc.
2. Conocidas también como incompatibilidades farmacotécnicas
3. Se llevan a cabo sobre los procesos moleculares que se ponen en marcha tras la interacción del fármaco con el receptor
 - a. Sobre mecanismos de transducción de señal
 - b. Sobre receptores farmacológicos
 - c. Sobre sistemas fisiológicos antagónicos
4. Dos fármacos se consideran Heterodinámicos si:
 - a. Si compiten con el fármaco principal por ocupar el receptor
 - b. Cuando el antagonista se une al receptor de forma irreversible,
 - c. Actúan sobre distintos receptores
 - d. Actúan sobre el mismo receptor
5. Dos fármacos son antagonistas si:
 - a. Actúan sobre el mismo receptor
 - b. Actúan sobre distintos receptores
 - c. al enlazarse en un locus secundario del receptor, tienen el mismo efecto que el fármaco principal, pero con una intensidad más baja
 - d. Si se enlaza directamente sobre el locus principal del receptor pero su efecto es contrario al del fármaco principal

6. Son factores que predisponen o favorecen la aparición de interacciones, excepto:
 - a. Medicamentos administrados por vía oral
 - b. Metabolismo hepático saturable
 - c. Polimedicación
 - d. Margen terapéutico estrecho
7. Se refiere a que por encima de determinada dosis la capacidad de metabolizar el fármaco está muy disminuida
 - a. Medicamentos administrados por vía oral
 - b. Metabolismo hepático saturable
 - c. Polimedicación
 - d. Margen terapéutico estrecho

RESPUESTAS

1. Interacción farmacológica
2. Interacciones farmacéuticas
3. A
4. C
5. D
6. A
7. B

ANÁLISIS DE RESULTADOS

La farmacología es una ciencia muy amplia cuyo estudio implica a diversos profesionales de las ciencias de la salud. El conocimiento de esta es sumamente importante y relevante para la terapéutica.

Es sumamente importante que los alumnos de la Licenciatura en Farmacia así como sus semejantes y carreras a fin, conozcan los principios básicos de la farmacología, para que en un futuro, puedan hacerle frente a asignaturas más específicas, enfocadas o relacionadas a la farmacología clínica, sobre todo si estos pretenden ejercer profesionalmente en esta área.

En el capítulo 1 Conocimientos Generales de Farmacología se habla de la Historia de la Farmacología en donde se presentan los acontecimientos que más influenciaron en el desarrollo de la Farmacología desde la prehistoria hasta la época actual.

Se presenta la clasificación de la Farmacología, que aunque son variados los enfoques que se le pueden dar a la clasificación de la Farmacología y numerosas las subdivisiones, se presenta una clasificación un poco extensa, para proporcionar una información más completa.

La farmacología es una ciencia fundamental descriptiva que utiliza la observación y la experimentación para analizar la acción de los productos químicos sobre la materia viva; recurre a la técnicas habituales de otras ciencias y de igual manera tiene puntos de contacto con otras ciencias, en este capítulo también se habla de dichas ciencias.

Por supuesto se presenta conceptos de vocabulario esencial para la Farmacología.

En el capítulo 2 Propiedades de los fármacos y su relación con la actividad farmacológica, se habla de sobre el origen de los fármacos es decir si son de origen natural, sintético o semisintético; en este capítulo se puede encontrar la clasificación de los fármacos en donde se incluye algunos ejemplos para hacer más clara la

clasificación. Se aborda también los factores que influyen sobre la acción de los fármacos.

Estos solo son ejemplos del contenido de un par de capítulos que integran este trabajo para dar una clara idea de cómo se fue integrando cada uno de los temas que comprenden los distintos capítulos.

En cada uno de los capítulos que comprenden este trabajo la información que se maneja fue seleccionada, ordenada y en algunos casos se presentan imágenes, esquemas, actividades y ejercicios que de tal manera se pudiera comprender con mayor claridad sin perder el enfoque que el estudiante de la Licenciatura en Farmacia debe de tener hacia la asignatura.

Los principales beneficiarios de este trabajo serán sin duda los estudiantes de la asignatura de Farmacología General, ya que tendrán información sobre los principales temas que se presentan en dicha clase, así como una sección de actividades y ejercicios de autoevaluación para la reafirmación de los conocimientos adquiridos y por supuesto, lo más importante, todo esto se encontrará en un solo sitio.

Los beneficios que obtuve fueron, primeramente la satisfacción de poder contribuir con un material que apoye a los alumnos de generaciones posteriores en su estudio de la asignatura, saber que, para ellos será un poco más fácil la comprensión de la misma, ya que encontrarán si no todas las respuestas a sus dudas, por lo menos a varias de ellas en este trabajo, ya que, como se mencionó anteriormente, este reúne información debidamente seleccionada basada en los temarios de Farmacología General.

Por otra parte, dado a que esta asignatura se encuentra impartida en el cuarto semestre de la carrera de Licenciatura en Farmacia, y en mi caso Químico Farmacéutico Biólogo en sexto semestre, hay ocasiones en las que se olvidan ciertas cosas, obviamente no todas ya que estas son base de muchas de las asignaturas subsecuentes, más sin embargo suele suceder y por ende, mediante la realización del mismo obtuve una reafirmación de estos temas, además de que los pude

observar desde más ángulos, vi una mayor relación con otras asignaturas y áreas que antes, se abrió más mi panorama hacia esta área.

CONCLUSIÓN

Mediante la realización de este trabajo, se logró realizar un material de autoestudio para la asignatura de Farmacología General, el cuál será un material de apoyo para los estudiantes de dicha asignatura y por tanto, la comprensión de la misma será mejor y más fácil de lograr, ya que los principales temas que se manejan en la asignatura se encuentran en un mismo sitio, además de los ya mencionados ejercicios y actividades de autoevaluación.

RECOMENDACIONES

Para obtener un mejor resultado en el estudio de la asignatura, se recomienda:

- Leer con atención y calma cada uno de los temas que aquí se presentan.
- Si el tema leído no es comprendido la primera vez que se ha leído es recomendable repetir la lectura.
- Dedicar tiempo exclusivo para el estudio de la asignatura.
- Tomar notas de los temas que resulten un poco más complicado de entender en comparación a los demás temas, para después aclararlos con el profesor o profesora de la asignatura.
- Para obtener un mejor resultado en cuanto al estudio, se aconseja realizar los diversos ejercicios propuestos y así autoevaluarse y ver en que se está fallando y de acuerdo a ello volver a revisarlo.
- Realizar cuadros sinópticos, mapas mentales, para confirmar los conocimientos adquiridos.

Los puntos mencionados anteriormente son solo como su título lo dice recomendaciones o sugerencias para un mejor estudio y comprensión de la asignatura.

GLOSARIO

Aclaramiento renal. El aclaramiento se define como el volumen de plasma sanguíneo (en ml), que por efecto de la función renal, queda libre de la sustancia X en la unidad de tiempo (en minutos). La sustancia X pasa a formar parte de la orina.

Es la cantidad de sangre que queda libre de una sustancia por su paso por el riñón en una unidad de tiempo.

Actividad biológica: Capacidad inherente de una sustancia, tal como un fármaco o una toxina, para alterar una o más funciones químicas o fisiológicas de una célula. Esta capacidad no sólo está relacionada con la naturaleza física o química de la sustancia, sino también con su concentración y con la duración de la exposición celular a esa sustancia.

Aflatoxinas. Las aflatoxinas son micotoxinas producidas por hongos del género *Aspergillus*, siendo los más notables *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus parasiticus*. También pueden ser producidas por hongos del género *Penicillium*, como *P. verrucosum*. Las aflatoxinas son tóxicas y carcinogénicas para animales, incluyendo humanos. Después de la entrada al cuerpo, las aflatoxinas se metabolizan por el hígado con un reactivo intermedio, la aflatoxina M.

Albúmina. La **albúmina** es una proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre, y una de las más abundantes en el ser humano. Es sintetizada en el hígado.

Alcohol alílico. El alcohol alílico o 2-eno-1-propanol es un compuesto orgánico. Es un líquido incoloro con un olor semejante al etanol en bajas concentraciones, y es soluble en agua. Este compuesto es tóxico, inflamable y en general peligroso. Es utilizado como pesticida y como materia prima para la síntesis de varios productos.

Puede obtenerse de la hidrólisis del 3-cloropropeno, por oxidación del óxido de propeno con Alumbre potásico a altas temperaturas, por deshidratación del propanol, o por reacción del glicerol con ácido fórmico.

Anagrama. Es una palabra o frase que resulta de la transposición de letras de otra palabra o frase. Por ejemplo:

LÁMINA - ANIMAL

ESPONJA - JAPONÉS

Como vemos, las palabras de cada pareja poseen las mismas letras, con la misma cantidad de apariciones, pero en un orden diferente. En la lengua española los anagramas no poseen relación gramática alguna, salvando, quizá, alguna coincidencia.

Antitusígeno: Un antitusígeno o **antitusivo** es un fármaco empleado para tratar la tos seca irritativa, no productiva. Los antitusígenos son compuestos que actúan sobre el sistema nervioso central o periférico para suprimir el reflejo de la tos. Puesto que este reflejo es necesario para expulsar las secreciones que se acumulan en las vías respiratorias, la administración de estos fármacos está contraindicada en casos de tos productiva. Estos últimos se tratan, generalmente, con expectorantes que aumentan el contenido hídrico del moco para facilitar su expulsión de las vías respiratorias.

Arilaminas. Nombre que se da a las aminas aromáticas nucleares, tales como la anilina.

Átomo. Parte más pequeña de un elemento capaz de tomar parte en reacciones químicas. Los átomos constan de un núcleo pequeño y denso cargado positivamente, compuesto de neutrones y protones, y electrones alrededor del núcleo.

Biofase. La fase biológicamente activa, es decir; es el lugar donde los fármacos interaccionan con el organismo para producir la acción farmacológica.

Cavas del corazón. Las **venas cavas** son las dos venas mayores del cuerpo. Existe una vena cava superior o *descendente*, que recibe la sangre de la mitad superior del

cuerpo, y otra inferior o *ascendente*, que recoge la sangre de los órganos situados debajo del diafragma. Ambas desembocan en la aurícula derecha del corazón.

Célula. Es la unidad morfológica y funcional de todo ser vivo. De hecho, la célula es el elemento de menor tamaño que puede considerarse vivo. De este modo, puede clasificarse a los organismos vivos según el número de células que posean: si sólo tienen una, se les denomina unicelulares (como pueden ser los protozoos o las bacterias, organismos microscópicos); si poseen más, se les llama pluricelulares. En estos últimos el número de células es variable: de unos pocos cientos, como en algunos nematodos, a cientos de billones (10^{14}), como en el caso del ser humano. Las células suelen poseer un tamaño de $10\ \mu\text{m}$ y una masa de $1\ \text{ng}$, si bien existen células más grandes.

Cinetosis: La **cinetosis** es el trastorno debido al movimiento, bien sea por mar, aire, coche, tren o el producido por algunas atracciones cuyos principales síntomas son vómitos, náuseas, falta de equilibrio, producidos por la aceleración y desaceleración lineal y angular repetitivas. Otra de sus manifestaciones es el síndrome de adaptación espacial.

Citocromo P-450. Así designado por que cuando se combina con monóxido de carbono absorbe luz a $450\ \text{nm}$, es una familia de hemoproteínas estrechamente relacionadas, habiéndose identificado múltiples formas o isoenzimas tanto en el hombre como en varias especies de animales.

Cónclaves: Reunión de varias personas para tratar un asunto.

Confluir. Coincidir varias cosas, como ideas o circunstancias, en un mismo lugar o momento.

Diana celular. Las dianas celulares; en un contexto amplio, se pueden definir como el lugar del organismo en el que un fármaco, alimento o tóxico ejerce su acción.

Discinesia. En medicina, es un término usado para designar los movimientos anormales e involuntarios en las enfermedades nerviosas.

Dilucidar. Aclarar y explicar un asunto

Edema. El edema es la acumulación de líquido en el espacio tisular intercelular o intersticial, además de las cavidades del organismo.

Efracción. Ruptura de un órgano, músculo o hueso.

Enzima MAO. Enzima monoamino oxidasa

Enzima DAO. Enzima Diamino oxidasa

Farmacología. Es la parte de las ciencias biomédicas que estudia las propiedades de los fármacos y sus acciones sobre el organismo.

Farmacocinética. Es la rama de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Trata de dilucidar qué sucede con un fármaco desde el momento en el que es administrado hasta su total eliminación del cuerpo.

Farmacodinamia. La farmacodinámica o farmacodinamia, es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción y la relación entre la concentración del fármaco y el efecto de éste sobre un organismo. Dicho de otra manera: el estudio de lo que le sucede al organismo por la acción de un fármaco.

Fluido transcelular. El fluido transcelular es la porción del total del agua corporal contenido dentro de los espacios epiteliales. Es el componente más reducido del fluido extracelular, que también incluye el líquido intersticial y el plasma sanguíneo. Normalmente no se calcula como una fracción del fluido extracelular, pero está entre el 2,5% del total del agua corporal. Ejemplos de este fluido son el fluido cerebroespinal, el humor acuoso, el fluido sinovial y la orina.

Gen. Un gen es una secuencia ordenada de nucleótidos en la molécula de ADN (o ARN, en el caso de algunos virus) que contiene la información necesaria para la

síntesis de una macromolécula con función celular específica, habitualmente proteínas pero también ARNm, ARNr y ARNt.

Gestágenos. Los progestágenos (también escrito como gestágenos) son un grupo de hormonas en el que se incluye la progesterona. Los progestágenos son uno de las cinco clases principales de hormonas esteroides, además de los estrógenos, andrógenos, mineralocorticoides, y glucocorticoides. Todos los progestágenos están por su esqueleto básico 21-carbono, llamado esqueleto pregnano (C21). De manera similar, todos los estrógenos poseen un esqueleto estrano (C18) y los andrógenos un esqueleto andrano (C19).

Los progestágenos son nombrados por su función de mantener el embarazo (progestacional), aunque también están presentes en otras fases del ciclo estral y menstrual. La clase de hormonas progestágeno incluye a todos los esteroides con un esqueleto pregnano, ambos los naturales y sintéticos. Las hormonas exógenas o sintéticas son normalmente referidas como progestinas.

Globulinas. Grupo de proteínas insolubles en agua, pero solubles en soluciones neutras de algunas sales. Generalmente contienen glicina y se coagulan por el calor. En la sangre se encuentran tres tipos de globulinas: α , β , y γ . La α y la β son elaboradas en el hígado y sirven para transportar material no proteínico. Las globulinas (gammaglobulinas) se producen en los tejidos reticuloendoteliales por los linfocitos y las células del plasma.

Gradiente de concentración. Diferencia en la concentración de moléculas entre una región y otra. Si se aplica a la membrana celular se refiere a la diferencia en las concentraciones de iones entre ambos lados de la misma.

Hipoperfusión. Disminución del flujo de sangre que pasa por un órgano.

Interacción Farmacológica. Se conoce como interacción farmacológica a la modificación del efecto de un fármaco por la acción de otro cuando se administran conjuntamente. Esta acción puede ser de tipo sinérgico (cuando el efecto aumenta) o antagonista (cuando el efecto disminuye).

Intratecal. Describe el espacio lleno de líquido entre las capas delgadas de tejidos que cubren el cerebro y la médula espinal. Se pueden inyectar medicamentos dentro del líquido o se puede extraer una muestra del líquido para someterla a prueba.

Lisosomas. Los lisosomas son orgánulos relativamente grandes, formados por el retículo endoplasmático rugoso y luego empaquetados por el complejo de Golgi, que contienen enzimas hidrolíticas y proteolíticas que sirven para digerir los materiales de origen externo (*heterofagia*) o interno (*autofagia*) que llegan a ellos. Es decir, se encargan de la digestión celular. Son estructuras esféricas rodeadas de membrana simple. Son bolsas de enzimas que si se liberasen, destruirían toda la célula. Esto implica que la membrana lisosómica debe estar protegida de estas enzimas. El tamaño de un lisosoma varía entre 0.1–1.2 μm .

En un principio se pensó que los lisosomas serían iguales en todas las células, pero se descubrió que tanto sus dimensiones como su contenido son muy variables. Se encuentran en todas las células animales. No se ha demostrado su existencia en células vegetales.

Locus: En biología (y, por extensión, en computación evolutiva para identificar posiciones de interés sobre determinadas secuencias), un **locus** (en latín, lugar; el plural es *loci*) es una posición fija en un cromosoma, como la posición de un gen o de un marcador (marcador genético). Una variante de la secuencia del ADN en un determinado locus se llama alelo. La lista ordenada de locus conocidos para un genoma particular se denomina mapa genético, mientras que se denomina cartografía genética al proceso de determinación del locus de un determinado carácter biológico.

Membrana celular. La membrana celular es una bicapa lipídica que rodea a la célula, se llama **bicapa lipídica** porque se encuentra formada por una doble capa de fosfolípidos, éstos se encuentran constituidos por una cabeza hidrofílica (compatible con agua) y una cola hidrofóbica (no compatible con agua). Además de los fosfolípidos, la membrana tiene otros componentes como: las proteínas de membrana, el colesterol y los carbohidratos.

La membrana celular permite el paso de sustancias al interior de la célula y la expulsión de las moléculas que ya no necesita. Este proceso se conoce como transporte por la membrana y puede ser activo o pasivo.

Metabolito. Los productos que aparecen como consecuencia del metabolismo se llaman metabolitos; es decir, un metabolito es una sustancia que interviene en una reacción metabólica, bien sea como reactivo o como producto. Algunos se sintetizan dentro del propio organismo, mientras que otros se suministran en la alimentación.

Micotoxina. Las micotoxinas (del griego antiguo *μύκης* (*mykes, mukos*), «hongo» y el latín *toxicum* («veneno»)) son metabolitos secundarios tóxicos, de composición variada, producidos por organismos del reino fungí, que incluye setas, mohos y levaduras. El término suele referirse principalmente a las sustancias tóxicas producidas por hongos que afectan a animales vertebrados en bajas concentraciones, sin incluir a las que afectan exclusivamente a las bacterias (por ejemplo, la penicilina) o a las plantas. También se excluyen, de manera un tanto arbitraria, las toxinas presentes en las setas venenosas.

Microsomas. Fragmento de retículo endoplasmático y aparato de Golgi en forma de vesículas que se producen durante la homogeneización de las células y se aíslan mediante centrifugación a alta velocidad. Los microsomas del retículo endoplasmático rugoso se recubren de ribosomas.

Mitocondria. Las mitocondrias son orgánulos celulares encargados de suministrar la mayor parte de la energía necesaria para la actividad celular (respiración celular). Actúan, por lo tanto, como centrales energéticas de la célula y sintetizan ATP a expensas de los carburantes metabólicos (glucosa, ácidos grasos y aminoácidos). La mitocondria presenta una membrana exterior permeable a iones, metabolitos y muchos polipéptidos. Eso es debido a que contiene proteínas que forman poros llamados porinas o VDAC (canal aniónico dependiente de voltaje), que permiten el paso de moléculas de hasta 10 kDa y un diámetro aproximado de 2 nm.

Molécula. La **molécula** es la **partícula más pequeña** que presenta **todas las propiedades físicas y químicas de una sustancia**, y se encuentra formada por dos o más átomos. Los átomos que forman las moléculas pueden ser iguales (como ocurre con la molécula de oxígeno, que cuenta con dos átomos de oxígeno) o distintos (la molécula de agua, por ejemplo, tiene dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno).

Músculo. Tejido formado por células alargadas (fibras musculares) que contienen fibrillas muy contráctiles.

Ocratoxina. Las ocratoxinas son un grupo de siete micotoxinas de las cuales la ocratoxina A es la más tóxica y, por lo tanto, es la que ha sido mejor estudiada. Son metabolitos de hongos de las especies ***Aspergillus*** (*ochraceus*, *sulphureus*, *melleus*, *sclerotiorum* y *alliaceus*) y ***Penicillium*** (*cyclopium*, *vindicatum*, *commune*, *variabile*, *purpurescens* y *palitans*), los cuales afectan principalmente las cosechas de maíz, sorgo, cebada, trigo, avena, café, soya y cacao. Al igual que los hongos que producen aflatoxinas, estos prefieren temperaturas mayores de 22° C (72° F) y humedad mínima del 16%; por lo tanto, las ocratoxinas frecuentemente contaminan granos producidos en lugares de climas cálidos.

Orgánulos. En biología celular, se denomina orgánulos (o también organelas, organelos, organoides o mejor elementos celulares) a las diferentes estructuras contenidas en el citoplasma de las células, principalmente las eucariotas, que tienen una forma determinada. La célula procariota carece de la mayor parte de los orgánulos.

No todas las células eucariotas contienen todos los orgánulos al mismo tiempo, aparecen en determinadas células de acuerdo a sus funciones.

Paratión. Nombre (IUPAC) sistemático *O, O-Dietil-O-4-nitro-feniltiofosfato*, es un plaguicida organofosforado prohibido en todas sus formulaciones y usos por ser dañino para la salud humana; animal y el ambiente. El paratión inhibe la actividad de la colinesterasa en todas las especies que han sido sometidas a estudio.

p.c.: Peso corporal.

Período de latencia: El período de latencia de un fármaco es el tiempo que transcurre desde el momento de su administración, hasta el momento en que se inicia el efecto farmacológico.

Profilaxis. Está conformada por todas aquellas acciones de salud que tienen como objetivo prevenir la aparición de una enfermedad o estado "anormal" en el organismo. Se refiere al uso de medicamentos con efecto antimicrobiano (antibacterianos, antimicóticos, antiparasitarios y antivirales) con el objetivo de prevenir el desarrollo de una infección.

Putrescina. La putrescina o putresceína, más exactamente 1,4-diaminobutano, es una diamina que se crea al pudrirse la carne, dándole además su olor característico.

Reacciones Adversas Medicamentosas. Cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas.

Radical. Grupo de átomos en una molécula.

Radical libre. Átomo o grupo de átomos con un electrón desapareado. Los radicales libres se producen al romper un enlace covalente. Los radicales libres son extremadamente reactivos y solamente se pueden estabilizar y aislar bajo condiciones especiales.

Retinopatía. Es un término genérico que se utiliza en medicina para hacer referencia a cualquier enfermedad no inflamatoria que afecte a la retina, es decir a la lámina de tejido sensible a la luz que se encuentra en el interior del ojo.

La retinopatía no es por lo tanto una enfermedad única, sino que se designa con este nombre a un conjunto de afecciones diferentes, cada una de las cuales tiene unas características específicas.

Las retinopatías más comunes son la retinopatía diabética que es una complicación de la diabetes, la retinopatía hipertensiva complicación de la hipertensión arterial y la retinosis pigmentaria que es una enfermedad de origen genético. Todas ellas pueden producir en sus fases avanzadas un deterioro considerable de la capacidad visual.

Vía de administración. Se entiende por vía de administración de un fármaco al camino que se elige para hacer llegar ese fármaco hasta su punto final de destino: la diana celular. Dicho de otra forma, la forma elegida de incorporar un fármaco al organismo.

Vislumbra: Ver con dificultad por la distancia o la falta de luz.

Xenobiótico. La palabra xenobiótico deriva del griego *xeno* ('extraño') y *bio* ('vida'). Suelen ser contaminantes (concentración en exceso) de determinados ambientes y generalmente ejercen algún tipo de efecto sobre los seres vivos, aunque no tengan toxicidad aguda. Un xenobiótico es un compuesto ajeno al cuerpo. Las principales clases de xenobióticos de importancia médica son los fármacos, carcinógenos químicos y varios compuestos que han llegado a nuestro ambiente de una u otra manera, como bifenilos policlorinados (PCB) y ciertos insecticidas.

REFERENCIAS

1. Lorenzo, P., Moreno, A., Leza, J. C., Lizasoain, I., Moro, M. A. y Portales, A. (2008). Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. (18ª ed.). Buenos Aires, Madrid: Médica Panamericana.
2. Velasco, M. (2001). Compendio de Farmacología General. Madrid: Díaz de Santos.
3. Lüllmann, H., Hein, L., Mohr, K. (2010). Farmacología: Texto y Atlas. (6ªed.). Madrid, España: Médica Panamericana.
4. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998). pp. 6. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5075307&fecha=22/12/2008
5. Baños, E. y Farré, M. (2002). Principios de farmacología clínica (bases científicas de la utilización de medicamentos). Barcelona, España: MASSON.
6. Page, C. P., Curtis, M. J. y Sutter, M. (1998). Farmacología Integrada. España: Elsevier.
7. Mendoza, N. (2008). Farmacología médica. México: Médica Panamericana.

8. Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J. M. y Flower, R.J. (2008). Farmacología. (6ª ed.). España: Elsevier.
9. De Ahumada, J. I., Santana, M. L. y Serrano, J. S. (2003). FARMAOLOGÍA PRÁCTICA para diplomaturas de ciencias de la salud: (Enfermería, Fisioterapia, Podología). España: Ediciones Díaz de Santos.
10. Galbis, J. A. (2004). Panorámica actual de la química Farmacéutica. (2ª ed.). Sevilla, España: UNIVERSIDAD DE SEVILLA.
11. Juan, C. y Llorens, C. (2006). Técnicas básicas de enfermería. España: Paraninfo.
12. Betes, M., Durán, M., Mestres, C. y Nogues, M. R. (2009). Farmacología para Fisioterapeutas. (1ª ed.). Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.
13. Katzung, B. G. farmacología Básica y Clínica. (9ª ed.). México: El manual Moderno.
14. Brunton, L. L., Lazo, J. S. y Parker, K. L. (2006). Goodman y Gilman, Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editorial McGraw Hill.
15. Sáenz, D. (1993). Principios de Farmacología general y Administración de Fármacos. Costa Rica: Universidad de Costa Rica.

16. Aronow, L., Goldstein, A. y Walman, S. (1979). Farmacología. México: Limusa.
17. Doménech, J., Martínez, J. y Plá, J. M. (1998). BIOFARMACIA Y FARMACOCINÉTICA Volumen II Biofarmacia. España: SINTESIS.
18. Gibaldi, M. y Perrier, D. (1982). Pharmacokinetics. (2ª ed.). Nueva York: Marcel-Dekker.
19. <http://phar.kftox.com/file01.pdf>. Fecha de consulta: 22 de octubre de 2012
20. Costillo, P. A. (2004). Atención Farmacéutica: Bases Farmacológicas. Lima, Perú: UNMSM-Fondo editorial.
21. Morillo, L. E. y Ruíz, A. (2004). Epidemiología Clínica: Investigación Clínica Aplicada. Médica Panamericana.
22. Pelta, R. y Vivas, E. (1992). REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS: Valoración Clínica. España: Díaz de Santos.
23. Hernández, G., Moreno, A., Zaragoza, F. y Porras, A. (2010). Tratado de Medicina Farmacéutica. Médica Panamericana.

24. Dawson, J. S. y Taylor M. (2003). Lo esencial en Farmacología. (2ª ed.). España: Elsevier.
25. Barcia, E., y Negro, S. (2001). Curso de interacciones de los medicamentos. Fundación de Estudios y Formación Sanitaria. Vigo.
26. Cadórniga, R. (1999). Interacciones medicamentosas (y otros factores modificadores de la respuesta). Fundación S.B. Madrid.
27. Rowland, M. (1995). Clinical pharmacokinetics: concepts and applications. 3rd ed. Lea & Febiger. Baltimore.