



Nombre de alumnos: Marina García Morales

Nombre del profesor: claudia Figueroa López

Nombre del trabajo: farmacocinética y farmacodinámica la dosificación racional y el curso de tiempo de la acción del fármaco

Materia: farmacología clínica

Grado: 3er cuatrimestre

Grupo: "A"

Farmacocinética y farmacodinámica la dosificación racional y el curso de tiempo de acción del fármaco

El objetivo es lograr el efecto beneficioso deseado con efectos adversos mínimos cuando se ha seleccionado un fármaco para un paciente el clínico debe determinar la dosis que mas se acerca a este objetivo un enfoque racional el objetivo combina los principios de la farmacocinética con la farmacodinámica para aclarar la relación la farmacodinámica regula la parte de concentración efecto de la interacción mientras que la farmacocinética se ocupa de la aparte de dosis ,concentración los proceso de farmacocinéticos de absorción distribución y eliminación determina n rápidamente y por cuanto tiempo actuará el fármaco em el órgano blanco , los conceptos farmacodinámicos de respuesta máxima y sensibilidad determinan a la magnitud del efecto en una concentración particular ;

Un fármaco es beneficioso cuando produce el efecto deseado (eficacia) con un nivel aceptable de efectos secundarios (seguridad) la eficacia hace referencia al buen funcionamiento de un tratamiento en ensayos clínicos o estudios de laboratorio. la efectividad por otra parte hace referencia el grado de buen funcionamiento de la practica una vez que esta disponible de forma generalizada, una vez que se obtiene las moléculas que tiene la actividad farmacología potencial que actuara para incrementar o inhibir las funciones en un sitio de acción se deben considerar aspectos como absorción distribución excreción y metabolismo los investigadores esperan poder corregir algunas deficiencias , se analizan los fármacos en busca toxicidad con pruebas biológicas primero se realizan en animales un aves aceptado el fármaco se procede a la experimentación con humanos regulada por la FDA,

FDA es una agencia reguladora que pertenece a los U.S, una de las responsabilidades de la es proteger al publico de medicamentos nocivos para demostrar la eficacia , la FDA requiere la realización de investigaciones adecuadas y controladas por lo general interpretadas por medio de dos estudios clínicos que dupliquen los resultados y que habitualmente son realizados con asignación al azar doble ciego y con grupo testigo que recibió placebo , el concepto de seguridad farmacológica es quizá aun más complejo pero ningún fármaco es por completo seguro todos los produce efectos indeseables en algunas personas con la misma dosis muchos efectos graves e indeseables ocurren con baja frecuencia de forma que permanecieran sin detección en poblaciones pequeñas

La farmacocinética estudia procesos de absorción o biotransformación y excreción en el organismo del medicamentos liberado de la forma medicamentosa (LADME) es decir estudia que hace que el organismo sobre los fármacos después de su administración permite predecir la acción terapéutica o toxica de los fármacos las cuales son las cuatro propiedades farmacocinéticas determina la rapidez del inicio de acción del fármaco la intensidad del efecto y la duración de este la liberación ,el principio activo es liberado del fármaco y asimilado por el organismo absorción ; desde el sitio que se administra permite el ingreso del agenté terapéutico en el plasma , distribución ; salir de manera reversible del torrente sanguíneo y distribuirse en los líquidos intersticial e intracelular , metabolismo ; biotransformación por transformación química en hígado u otros tejidos , eliminación; fármaco y o sus metabolitos (orina heces bilis) ,

La farmacodinamia estudia la acciones y los efectos de fármaco sobre los distintas aparatos órganos y sistema y su mecanismo de acción bioquímico o molecular también requiere métodos cuantitativos y análisis matemáticos para comparar los efectos de los fármacos farmacocinética vías de administración de los fármacos , vías enterales , vías oral la más económica y cómoda reducen el número de infección sistémicas que podrían complicar el tratamientos no se puede utilizar en paciente con vomito disfagia o que estén inconscientes algunas formas farmacéutica para administrar vía oral capsula ; fármaco más cubierta comprimidos ; los más comunes compresión de ,os fármacos excipientes , grageas ; un núcleo más una capa de azucares , jarabes ; fármaco más azucares y agua , suspensión ; fármaco insolubles o parcialmente solubles en agua agitarse bien antes de la administración, polvos: formas solidas que deben disolverse en agua para su admisntracion . vías enterales ; vías sublingual los fármacos deben situarse debajo de la legua o bien entre la encía y la mejilla alcanzan directamente la circulación sistémica y evitan efecto del primer paso difusión pasiva , sus desventajas su uso es limitado porque solo está disponible para algunos medicamentos ocurre irritación de la mucosa bucal vía incomoda `para los pacientes por el sabor de los medicamentos , vías parenterales; vía intravenosa la introducción de un fármaco directamente en el torrente sanguíneo a través de un acceso venos periférico o central pueden causar algunos inconvenientes por ejemplo reacciones adversas rápidas un vez introducido el compuesto farmacológico no se puede retirar de la circulación es imposible revertir la acción farmacológica ofrece dificultad técnicas mayor que las otras vías parenterales sobre todo si hay carencia de venas accesibles también como para la rápida e infalible para concentraciones exactas de fármaco efectos inmediatos , corregir balances de líquidos electrolitos nutrición parenteral infusión continua ; para el reemplazamiento o mantenimientos de líquidos o electrolitos como vehículo para al admisntracion de fármacos ,infusión intermitente ; para administrar fármacos cada cierto periodo establecido y para trasfusión sanguínea ; vía intramuscular la absorción de fármacos en solución acuosa es rápida permite la inyección de sustancias levemente

irritantes permite la inyección de líquidos oleoso con acciones más lentas y sostenidas la inyección en el nervio asiático por error puede producir parálisis y atrofia de los muslos en el miembro inferior vía administración subcutánea ; la absorción ; vía oral vía intramuscular ejerce efectos constantes lentos y sostenidos los lugares mas frecuentes son la cara externa del brazo o del muslo o la cara anterior del abdomen las soluciones que no sean neutras o isotónicas pueden ocasionar irritación dolor o necrosis ala igual manera pueden haber otras vías , vías intraperitoneal se realiza para efectuar el método de diálisis peritoneal en insuficiencia renal eliminación de urea y de potasio en exceso y en las intoxicaciones por barbitúricos y salicilatos ventajas sencillos no hay necesidad de equipo desventajas posibilidad de hemorragia peritonitis infección y formación de adherencias , vía intracardiaca es la inyección de soluciones dentro del corazón que se realiza mediante una guja de 10 cm de largo en el cuarto espacio intercostal sobre el borde izquierdo el esternón uso de adrenalina ventajas de actuar directamente sobre el miocardio en los casos de graves urgencias , vía subaracnoidea o intratecal ; introducción de drogas dentro del canal raquídeo para efectos locales sobre la medula espinal meninges cerebrospinales y raíces raquídeas , ventajas efectos locales rápidos desventajas la barrera hematoencefálica suele demorar o impedir la absorción de fármacos por el sistema nervioso central sobreinfecciones hemorragias y parálisis . vía rectal, absorción errática se utiliza en casos de vomito cuando no se puede ingerir lo medicamentos o si el paciente esta inconsciente, evita parcialmente el primer paso hepático. paciente en decúbito lateral izquierdo con las rodillas flexionadas evita la desnutrición del ácido gástrico. desventajas es incomoda para ciertas personas la presencia de heces en la ampolla rectal dificultad la absorción puede haber irritación rectal por las drogas lesiones como fisura anal o hemorragia inflamadas dificultan e incluso impiden el empleo de esta vía no se puede emplear en los casos de diarrea , vía tópica ; útil para efecto local del fármaco en la piel económico y de técnica sencilla , acción escasa o nula sobre las capas profundas de la piel efectos tóxicos por absorción cutánea si la piel esta lesionada , vía oftálmica a través de la mucosa conjuntival o la cornea puede absorberse distintos fármacos para efecto locales , vía inhalatoria para introducir gases o líquidos volátiles fármaco a través de la gran superficie de las mucosas de las vías respiratorias y del epitelio pulmonar , no hay efecto de primer paso , cómoda para el paciente costosa , efecto local y sistémica rápida ;

Los mecanismos de absorción de farmacocinética que son difusión pasiva ;cinética de primer orden ley de Fick utilizado por la mayoría de los fármacos disolución en la bicapa lipídica a favor de gradiente de concentración y sin gasto energético (atp) fármaco no ionizado liposoluble , difusión a través de poros o filtración poros canales acuosos situados en la membrana para sustancias con bajo peso molecular y con carga negativa , el paso de sustancias con carga positiva transporte activo la velocidad de filtración es igual al tamaño de los poros ,transporte activo ; macro proteínas que trasladan el fármaco de un lado a otro de la membrana como el transporte activo con gasto energético la barrera hematoencefálica (BEH)el tubo digestivo el tubo renal , las vías biliares o la placenta , transporte pasivo (transporte facilitado (sin gasto energético puede saturarse y al velocidad de paso deja de aumentar puede darse competición con otras sustancias , endocitosis /exocitosis ; célula endocitosis invaginación vacuola , exocitosis fusión con la membrana , hormonas y neurotransmisoras , factores que alteran la absorción ; factores fisiológicos edad embarazo presencia de alimentos , factores patológico ;diarrea vómitos alteraciones de la absorción , factores iatrogenicos interacciones incorrecto administración de los preparados , la biodisponibilidad; es la fracción activa del fármaco que accede a la circulación sistémica y que se encuentre por lo tanto en condiciones de producir efecto y la absorción bioequivalentes si alcanzan la misma concentración en sangre en el mismo tiempo , y la bioequivalencia es la concentración en sangre de un fármaco en función del tiempo, la concentración mínima eficaz (CME), es para producir el efecto en concentración toxica , margen terapéutico , concentración subterapeutica , concentración mínima toxica (CMT) concentración a partir de la cual se origina efectos tóxicos,CMT ;concentración mínima toxica CME; concentración mínima efectiva ,IE ; intervalo terapéutico , Cmax;concentracion máxima que se alcanza en el plasma, periodo de latencia ; es el tiempo que transcurre desde la administración del fármaco hasta que se alcanza la CME , AUC; área bajo la curva o fracción de absorción biodisponible

La distribución de los fármacos , fármaco abandona reversiblemente el torrente sanguíneo , penetra en el espacio intersticial ,que son las células de los tejidos, los factores son , flujo sanguíneo , permeabilidad capilar su estructura y naturaleza química del fármaco BHE y la unión de los fármacos a proteínas y los tejidos , son proteínas plasmáticas , reversibles no difusibles fijación no selectiva albumina plasmática reservorio , proteínas tisulares acumularse unión de lípidos proteínas o ácidos nucleicos , transportados de modo activo a los tejidos , hidrofobicidad ; disolverse en membranas lipídicas cruzar m biológicas , volumen de distribución ; volumen de liquido requerido para contener la entrada del fármaco al organismo a la misma medida del plasma los compartimentos acuosos en el organismo son C. plasmático 6% del peso corporal pm unió a proteínas gran tamaño heparina , líquido extracelular; 20 % del peso agua plasmática más liquido intersticial PM hidrolitos AB aminoglucósidos , agua corporal total; 60 % del peso PM hidrófobo (liquido intracelular) etanol ,

Los efectos del VD sobre la vida media de un fármaco ; Vd grande _parte que se halla en ele espacio extrapalsmatico y no estará a disposición de los órganos excretores , cualquier factor que , el Vd la vida media y prolongada la acción del fármaco secuestro considerable del fármaco en algún tejido o compartimento , la eliminación comienza una vez que el fármaco ingresa en el organismo plasmática , como por ejemplo el metabolismo hepático , eliminación en la bilis , eliminación en la orina la depuración (DP) estimada cantidad del fármaco eliminada del organismo por unidad del tiempo como la cinética del metabolismo son cinética de primer orden (lineal) la velocidad del metabolismo del fármaco es directamente proporcional a la del fármaco libre se metaboliza una fracción constante del fármaco por unidad de tiempo , la cinética de orden cero (no lineal) la enzima se satura por una elevada del fármaco libre y la velocidad de metabolismo permanece constante se metaboliza una cantidad constante del fármaco por unidad de tiempo la velocidad de eliminación es constante y no depende de la del fármaco ,los metabolismo de los fármaco son agentes los liposolubles deben ser metabolizados a sustancias hidrófilas en el hígado mediante dos tipos de reacciones fase 1 , introducir o poner al descubierto un grupo funcional polar como OHO _ NH2 puede o dejar inalterada la actividad farmacológica del compuesto , las reacciones de la fase 1 que utilizan en el sistema p450 (oxidadas mocosomales de función mixta) como la biotransformación de los fármacos , como los inductores , xenobióticos ciertos fármacos como (fenobarbital , rifampicina y carbamazepina) son capaces de la síntesis de una o mas isoenzimas CYP, de la biotransformación de los fármacos y puede significativamente las plasmáticas de los fármacos metabolizados por estas enzimas la pérdida del efecto farmacológico , inhibidores , como la competencia por la misma isoenzima , interacciones farmacológicas los inhibidores mas importantes de CYP son la eritromicina el ketoconazol y el ritonavir debido a que cada uno de ellos inhibe varias isoenzimas CYP. Las reacciones de fase 1 sin intervención del sistema p450 , son oxidación de aminas (oxidación delas catecolaminas o de las histaminas) deshidrogenación del alcohol oxidación del etanol) , enterasas (metabolismo de la pravastatina en el hígado) , hidrólisis , (procaína) , la fase 2 la glucurodación es la reacción de conjugación más común e importante las reacciones si el metabolismo resultante de la fase es suficientemente polar puede ser excretado por el riñón , muchos metabolismo de fase 1 son demasiados lipófilos àra ser retenidos en los túbulos renales conjugación con un sustrato endógeno como ácido glucurónico ácido sulfúrico ácido acético o un compuesto polares habitualmente más hidrosolubles terapéuticamente inactivas , la eliminación renal de los fármacos es la filtración glomerular que el fármaco libre atraviesa las hendiduras capa liares y llega al espacio de Bowman como parte del filtrado la liposolubilidad y el ph no influyen la variación en la velocidad de FG (125 ml /min) y en la unión plasmática de los fármacos puede afectar este proceso , y en la secreción tubular proximal son dos sistemas de transporte activo aniones 8 formas desprotonadas de bases débiles) cada sistema de transporte presenta baja especificidad y pueden transportar muchos compuestos también pueden ocurrir competencia entre los fármacos la reabsorción tubular distal es el fármaco está en carga eléctrica puede difundir fuera de la luz de la nefrona y volver a la circulación sistémica y el ph de la orina la forma ionizada del fármaco en la luz (minimiza la cantidad de difusión retrograda y la eliminación) como los ácidos débiles pueden ser eliminados por alcalinización de la orina, y la eliminación de las bases débiles si se acidifica la orina y el atrapamiento iónico; la farmacodinamia estudia las acciones y los efectos de los fármacos sobre los distintos aparatos órganos y sistemas y su mecanismo de acción bioquímico o molecular también requiere métodos cuantitativos y análisis matemáticos para copara los efectos fármacos las interacciones fármaco receptor y farmacodinamia describe las acciones de un fármaco en el organismo y la influencia de las concentraciones plasmáticas en la magnitud de la respuesta efecto por interacción con receptores también se inicia una serie de modificaciones en la actividad bioquímica o biofísica de una célula mediante un proceso (traducción de señales)la farmacodinamia es fármaco (señal) , receptores (de lectores de señales) reacciones-respuesta intracelular específica , fármaco más receptor es el complejo fármaco receptor , efecto biológico especialidad del receptor por un determinado ligando , no todos los fármacos ejercen su efecto interactuando con un receptor, los esto de los receptores son ; inactivos (R) activo (R) en equilibrio reversible entre si el equilibrio favorece el estado inactivo , receptor son las moléculas biológica a la que se une un fármaco y provoca una respuesta mediante (enzimas) y proteínas estructurales) conocidas como las 4 familias por ejemplo canales iónicos activados por ligandos , receptores acoplados a proteína G m receptores ligados a enzimas receptores intracelulares , ligandos hidrófilos , interactúan con receptores que se hallan sobre la superficie celular , ligandos hidrófobo , pueden penetrar en las células a través de la bicapa para interactuar con receptores intracelulares , los canales iónicos activados por ligandos son flujos de iones a través de membranas , respuestas rápidas , duración miliseg los receptores acoplados a proteína G son compuestos por un solo péptido helicoidal con 7 reg, transmembrana unidos a una proteína h con una subunidad que se une al _GTP) y las subunidades BY la unión de ligando con la reg, extracelular del R activa la proteína G el GTP reemplaza al DGP en la subunidad A se disocia la proteína G y tanto la subunidad a DGP como la doble BY interaccionan después con otras efectores celulares _enzima o un canal iónico) estos efectos modifican las de 2 mensajeros responsables de acciones en el interior de la célula los segundos mensajeros GS activación de la adenilato ciclasa por las subunidades a DGP es la producción de _(AMPc)regula la fosforilación de proteínas la fosfolipasa C inositol 1, 4,5 trifosfato y diacilglicerol responsables de la regulación de las intracel de calcio libre. los receptores ligados a enzimas poseen actividad enzimática en el citosol como parte integral de su estructura o función, la unión de un ligando a un dominio intracel activa o inhibe esta actividad enzimática factor de crecimiento

epidérmico, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, péptido natriurético auricular, insulina. poseen una actividad tirosinasa como parte de su estructura los receptores intracelulares el ligando ha de difundir hacia el interior de la célula para interactuar con el receptor los liposolubles se transportan en el organismo unidos a proteínas del plasma como la albumina por ejemplo hormonas esteroideas el receptor se activa por la disociación de un pequeño péptido represor así con el complejo activado ligando al receptor emigra al núcleo donde se une a secuencias específicas de ADN y da lugar a la regulación de la expresión genética otros blancos de ligandos intracelulares son proteínas intracelulares enzimas RNA y ribosomas. las relaciones dosis respuestas graduales es, potencia medida de cantidad del fármaco necesaria para producir un efecto de una determinada magnitud concentración efectiva 50 o CE50 eficacia, capacidad para producir una respuesta fisiológica cuando interactúan con un receptor depende del número de complejos fármaco receptor que se forman y de la eficiencia del acoplamiento del receptor activado a las respuestas celulares un fármaco con mayor eficacia es más benéfico terapéuticamente que otro que sea más potente, agonistas completos, un fármaco que se une a un receptor y produce una respuesta biológica máxima que imita la respuesta al ligando endógeno, fármaco que se une a un receptor estabilizándolo en su estado conformacional activo posee una fuerte afinidad por su receptor y una buena eficacia, los agonistas parciales tienen eficacia (actividad intrínseca) mayor de cero pero menor que la de un agonista completo incluso si todos los receptores están ocupados no pueden producir una E_{max} de la misma magnitud que la de la agonista completo puede tener mayor, menor o equivalente a la de un agonista completo puede actuar como antagonista completo, agonistas inversos los receptores no unidos suelen ser inactivos y requieren de interacción con un agonista para asumir una conformación activa algunos receptores pueden ser activo sin necesidad que este presente un agonista estabilizan la forma R inactiva revierten la actividad constitutiva de los receptores y tiene el efecto farmacológico opuesto de los agonistas receptores los antagonistas competitivos impide que un agonista se una a un receptor y mantenerla al receptor en su estado conformacional inactivo, los irreversibles el antagonista puede unirse de modo covalente o con muy alta afinidad al sitio activo del receptor reduce la cantidad de receptor disponibles para el agonista antagonista alostérico impide que el receptor sea activado aunque el agonista se una al sitio activo reducen la eficacia del agonista

La dosificación se entiende como la pauta sistematizada de administración de la dosis, cada paciente deberá tener su propia dosis y régimen de dosificación para calcular esto debemos conocer la semivida del fármaco a emplear para iniciar se debe seleccionar la vía de administración dosis e intervalo de dosificación otros factores que intervienen son la edad, género, peso, y talla del paciente la administración puede ser de dosis única o en régimen de dosis la administración continua producen la acumulación del medicamento que llega a un equilibrio esto se da cuando la velocidad de eliminación y administración del medicamento es igual es decir la concentración plasmática y tisular es relativamente constante, la concentración plasmática después de la infusión i.v en equilibrio es directamente proporcional a la velocidad de infusión la inversamente proporcional a la depuración del medicamento el tiempo necesario para alcanzar la concentración en equilibrio del medicamento la velocidad constante para el equilibrio es igual a la de la eliminación el esquema de dosis fija horario fijo la administración respetiva y regular aumenta la concentración hasta alcanzar el equilibrio, el medicamento se acumula hasta el ritmo de eliminación se iguala con la velocidad de administración y se logra el equilibrio al igual como la administración de medicamentos de por vía oral se especifica la dosis de dos a tres veces al día se absorbe con lentitud y su concentración plasmática está influenciada por la velocidad de absorción y eliminación del medicamento, dosis del medicamento cuando normalmente se requiere cuatro o cinco semividas para lograr una concentración específica es importante la velocidad de administración y eliminación, como la eficiencia de dosificación puede determinarse si conoce CP ; concentración plasmática deseada CL ; depuración F fracción absorbida frecuencia de dosificación $= (CP)(CL)/F$, la dosis de carga para alcanzar la dosis plasmática deseada seguida de una dosis de mantenimiento, dosis de carga (V_d) por concentración plasmática en equilibrio deseada $) F$ para infusión i.v la biodisponibilidad es de 100% y la ecuación es $dosis\ carga = (V_d) \times (C_1)$ cantidad de medicamentos inicialmente en el organismo (V_d) (C_2) cantidad de medicamentos en el organismo necesaria para alcanzar la concentración deseada la diferencia entre los dos valores es la dosis adicional necesaria $= V_d (C_2 - C_1)$

