

**Licenciatura en Medicina Humana**

Materia:

**Terapéutica Farmacológica**

Trabajo:

**Reporte de Investigación**

Docente:

**Dr. Alfredo López López.**

Alumno:

**Carlos Alfredo Solano Díaz.**

Semestre y Grupo:

**4° "A"**

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas a; 26 de Agosto de 2020.

## LA INVENCION DE FÁRMACOS Y LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Un fármaco puede definirse, en términos generales, como algún agente químico que afecte al protoplasma vivo, y pocas sustancias escaparían de su inclusión según esta definición.

Las propiedades básicas de las interacciones entre los fármacos y los sistemas biológicos: farmacodinámica, farmacocinética (incluidos el transporte y el metabolismo de fármacos) y farmacogenómica, con una breve incursión en la toxicidad y envenenamiento por fármacos. En las secciones siguientes se revisa el empleo de los fármacos como agentes terapéuticos en sujetos humanos.

El uso del término invención para describir el proceso por el cual un nuevo fármaco es identificado y traído a la práctica médica, en lugar del término más convencional de descubrimiento, es intencional. Hoy en día, fármacos útiles son rara vez descubiertos escondidos en algún lugar esperando ser encontrados. El término invención enfatiza el proceso por el cual los fármacos son esculpidos y creados sobre la base de la experimentación y la optimización de muchas propiedades independientes; existe poca probabilidad de que esto ocurra por casualidad.

### Orígenes de los fármacos

#### Las moléculas pequeñas son la tradición

Con la excepción de unas pocas hormonas naturales (p. ej., la insulina), la mayoría de los fármacos eran moléculas orgánicas pequeñas (por lo común <500 Da), hasta que la tecnología de DNA recombinante permitió la síntesis de proteínas por varios organismos (bacterias, levaduras) y células de mamíferos.

## **Farmacocinetica: dinamica de la Absorcion, Distribucion, Metabolismo y Eliminacion de los farmacos.**

El cuerpo humano restringe el acceso a moléculas extrañas; por tanto, para alcanzar su blanco dentro del cuerpo y tener un efecto terapéutico, las moléculas del fármaco deben cruzar una serie de barreras que condicionan el camino hacia su sitio blanco. Posterior a su administración, el fármaco debe ser absorbido y luego distribuido, generalmente a través de los vasos de los sistemas circulatorio y linfático; además de atravesar las barreras de la membrana, el fármaco debe sobrevivir al metabolismo (principalmente hepático) y a la eliminación (por riñón, hígado y heces).

La absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco implican el paso a través de numerosas membranas celulares. Los mecanismos por los cuales los fármacos las atraviesan, así como las propiedades fisicoquímicas de las moléculas y las membranas que influyen en esta transferencia son fundamentales para comprender la disposición de los fármacos en el cuerpo humano.

### **Paso de los fármacos a través de las barreras de membrana**

#### **La membrana plasmática es selectivamente permeable**

La membrana plasmática consiste en una bicapa de lípidos anfipáticos con sus cadenas de hidrocarburos orientadas hacia el interior del centro de la bicapa para formar una fase hidrofóbica continua, y sus cabezas hidrófilas orientadas hacia fuera.

#### **Modos de penetración y transporte**

La difusión pasiva domina el movimiento a través de la membrana de la mayoría de los fármacos.

### **Difusión pasiva**

En el transporte pasivo, las moléculas del fármaco generalmente penetran por difusión a lo largo de un gradiente de concentración gracias a la solubilidad en la bicapa lipídica. Tal transferencia es directamente proporcional a la magnitud del gradiente de concentración a través de la membrana, al coeficiente de reparto lípido-agua del fármaco, y al área de superficie de la membrana expuesta al fármaco.

### **Influencia del pH en los fármacos ionizables**

Muchos fármacos son ácidos o bases débiles que en solución acuosa están en forma ionizada y no ionizada. Esta última forma tiene solubilidad en lípidos y difunde a través de la membrana, mientras que la forma ionizada es relativamente insoluble en lípidos y escasamente difunde en la membrana.

### **Transporte de membrana mediado por transportador**

Las proteínas en la membrana plasmática median los movimientos a través de la membrana de muchos solutos fisiológicos; estas proteínas también median los movimientos de los fármacos de un lado a otro de la membrana y pueden ser blancos de la acción del fármaco.

Difusión facilitada. La difusión facilitada es un proceso de transporte mediado por transportadores, en el que la fuerza impulsora es simplemente el gradiente electroquímico del soluto transportado; por tanto, estos transportadores pueden facilitar el movimiento del soluto, ya sea hacia dentro o hacia fuera de las células, dependiendo de la dirección del gradiente electroquímico.

Transporte activo. El transporte activo se caracteriza por: requerimiento directo de energía, capacidad para mover el soluto contra un gradiente electroquímico,

saturabilidad, selectividad, y por la inhibición competitiva entre los compuestos cotransportados.

### **Transporte paracelular**

En el compartimento vascular, el paso paracelular de los solutos y el líquido a través de los espacios intercelulares es suficientemente grande como para que la transferencia pasiva a través del endotelio de los capilares y de las vénulas poscapilares generalmente esté limitada por el flujo sanguíneo.

## **Absorción, biodisponibilidad y vías de administración de los fármacos**

### **Absorción y biodisponibilidad**

La absorción es el traslado de un fármaco desde su sitio de administración hasta el compartimento central

La biodisponibilidad describe la magnitud fraccionaria de una dosis administrada de fármaco que alcanza su sitio de acción o un fluido biológico (generalmente la circulación sistémica), desde el cual el fármaco tiene acceso a su sitio de acción.

### **Vías de administración**

#### **Administración oral**

La ingestión oral es el método más común de administración de fármacos. También es el más seguro, conveniente y económico.

Los fármacos que son destruidos por las secreciones gástricas y el pH bajo o que causan irritación gástrica, a veces se administran en formas de dosificación con recubrimiento entérico para prevenir la disolución en los contenidos gástricos ácidos.

Administración sublingual. A pesar de que el área de la superficie de absorción de la mucosa oral es pequeña, para ciertos fármacos tiene especial significado. El

drenaje venoso de la boca se dirige a la vena cava superior, eludiendo así la circulación portal.

### **Inyección parenteral**

La inyección parenteral (es decir, no vía el tracto GI) tiene ventajas que la distinguen de la vía de administración oral. En algunos casos, la administración parenteral es esencial para conservar el fármaco en su forma activa, como es el caso de los anticuerpos monoclonales.

Las principales vías de administración parenteral son: intravenosa, subcutánea e intramuscular. La absorción desde los sitios subcutáneos e intramusculares se produce por difusión simple a lo largo del gradiente establecido desde la zona donde se deposita el fármaco hasta el plasma.

Intravenosa. Los factores que limitan la absorción en otras vías de administración son evadidos cuando se inyectan los fármacos en solución acuosa por vía intravenosa, porque la biodisponibilidad por esta vía es completa ( $F = 1.0$ ) y la distribución es rápida.

Subcutánea. La inyección en un sitio subcutáneo sólo puede realizarse con fármacos que no irritan del tejido; de lo contrario, puede haber dolor intenso, necrosis y escara de tejido.

Intramuscular. Después de la inyección intramuscular, la absorción de fármacos en solución acuosa depende de la velocidad del flujo sanguíneo en el sitio de la inyección y puede ser relativamente rápida.

Intraarterial. Algunas veces se inyecta un medicamento directamente en una arteria para limitar su efecto en un tejido u órgano particular, como en el tratamiento de tumores hepáticos y cáncer de cabeza y cuello

Intratecal. La BBB y la barrera sangre-CSF a menudo impiden o lentifican la entrada de fármacos en el CNS, lo que refleja la actividad de la glucoproteína P (MDR1) y otros transportadores que exportan xenobióticos del CNS

### **Aplicación tópica**

Membranas mucosas. Los fármacos se aplican a las membranas mucosas de la conjuntiva, nasofaringe, orofaringe, vagina, colon, uretra y vejiga urinaria principalmente para producir efectos locales.

### **Administración rectal**

Aproximadamente 50% del fármaco que se administra y absorbe por vía rectal, evita pasar por el hígado, lo que reduce el metabolismo del primer paso hepático. Sin embargo, la absorción rectal puede ser irregular e incompleta, y ciertos fármacos pueden causar irritación de la mucosa rectal.

### **Distribución de fármacos**

#### No todos los tejidos son iguales

Después de la absorción o administración sistémica en el torrente sanguíneo, un fármaco se distribuye en los líquidos intersticiales e intracelulares en función de sus propiedades fisicoquímicas, de la velocidad de distribución del fármaco a órganos y compartimentos individuales y de las diferentes capacidades de esas regiones para interactuar con el fármaco.

#### Transferencia placentaria de los fármacos

La transferencia de los fármacos a través de la placenta es de gran importancia porque muchos fármacos pueden causar anomalías en el desarrollo del feto; por tanto, el peso del uso de fármacos basado en la evidencia en el embarazo es primordial.

## **Metabolismo de fármacos**

### **Algunos principios del metabolismo y la eliminación**

La mayoría de los agentes terapéuticos que son liposolubles no pasan fácilmente al entorno acuoso de la orina.

### **Profármacos; farmacogénicos**

Los profármacos son compuestos farmacológicamente inactivos que se convierten a sus formas activas por el metabolismo. Este enfoque puede maximizar la cantidad de especies activas que alcanzan su sitio de acción.

### **Excreción de fármacos**

Los fármacos se eliminan del cuerpo sin cambios o como metabolitos. Los órganos excretores, excluidos los pulmones, eliminan los compuestos polares de manera más eficiente que las sustancias con alta solubilidad en lípidos. Por tanto, los fármacos solubles en lípidos no se eliminan fácilmente hasta que se metabolizan a compuestos más polares.

### **Excreción renal**

La excreción de los fármacos y los metabolitos en la orina involucra tres procesos distintos: filtración glomerular, secreción tubular activa y reabsorción tubular pasiva

### **Excreción biliar y fecal**

Los transportadores presentes en la membrana canalicular del hepatocito secretan activamente fármacos y metabolitos en la bilis. Por último, fármacos y metabolitos presentes en la bilis se liberan en el tracto GI durante el proceso digestivo.



### Excreción por otras vías

La excreción de fármacos por el sudor, saliva y lágrimas es cuantitativa- mente poco importante. Debido a que la leche es más ácida que el plasma, los compuestos básicos pueden estar ligeramente concentrados en este líquido; en contraste, la concentración de compuestos ácidos en la leche es menor que en el plasma.

### FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

La farmacocinética clínica relaciona los efectos farmacológicos de un fármaco y su concentración en un compartimento corporal accesible (p. ej., en sangre o plasma) como éstos cambian con el tiempo.

#### La farmacocinética clínica intenta proporcionar

- Una relacion cuantitativa entre la dosis y el efecto, y
- Un marco de trabajo dentro del cual interpreta las mediciones de la concentración de los fármacos en los fluidos biológicos y su ajuste a través de cambios en la dosificación para el beneficio del paciente.

Los siguientes son los cuatro parámetros más importantes que rigen la disposición de los fármacos:

1. *Biodisponibilidad*, definida como la fracción del fármaco absorbido como tal en la circulación sistémica.
2. *Volumen de distribución*, una medida del espacio aparente en el cuerpo disponible para contener el fármaco en función de cuánto se administra contra lo que se encuentra en la circulación sistémica.
3. *Aclaramiento o depuración*, una medida de la eficiencia del cuerpo para eliminar el fármaco de la circulación sistémica.

4. *Tiempo de vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ )*, una medida de la velocidad de eliminación del fármaco de la circulación sistémica.

### **Aclaramiento**

El *aclaramiento o depuración* es el concepto más importante a considerar cuando se diseña un régimen racional para la administración de medicamentos a largo plazo.

Conocer el aclaramiento o depuración de un fármaco es útil porque su valor para un determinado fármaco por lo general es constante en el rango de concentraciones encontradas clínicamente.

### **Distribución**

#### ***Volumen de distribución***

El volumen de distribución  $V$  relaciona la cantidad de fármaco en el cuerpo con la concentración que tiene  $C$  en la sangre o en el plasma, dependiendo del fluido medido.

#### ***Tasas de distribución***

En muchos casos, grupos de tejidos con proporciones similares de perfusión/partición se equilibran esencialmente a la misma velocidad de manera que sólo se observa una fase aparente de distribución (disminución inicial rápida en la concentración de fármaco inyectado por vía intravenosa).

### **Vida media**

El tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ) es el tiempo que lleva reducir la concentración plasmática del fármaco al 50%.

***Vida media, volumen de distribución y aclaramiento***

Cuando se utiliza la farmacocinética para calcular la dosificación del fármaco en la enfermedad, nótese que el  $t_{1/2}$  cambia en función del aclaramiento y el volumen de distribución

***Vida media terminal***

Con una dosificación prolongada (o con altas concentraciones de fármaco), un fármaco puede penetrar más allá del compartimento central, en compartimentos corporales “profundos” o secundarios que se equilibran sólo lentamente con el plasma.

**Grado y tasa de absorción*****Biodisponibilidad***

Es importante distinguir entre la cantidad de fármaco que se administra y la cantidad de fármaco que finalmente alcanza la circulación sistémica. La disolución y absorción del fármaco puede ser incompleta; algunos fármacos pueden destruirse antes de ingresar a la circulación sistémica, especialmente por el metabolismo hepático de primer paso.

**Farmacocinética no lineal**

La farmacocinética no lineal (es decir, cambios en los parámetros de aclaramiento, volumen de distribución y el  $t_{1/2}$  como una función de la dosis o concentración del fármaco) generalmente es causada por saturación de la unión a proteínas, el metabolismo hepático o el transporte renal activo del fármaco.

### ***Dosis de mantenimiento***

ción de fármaco se ajusta de modo que la velocidad de entrada sea igual a la de pérdida. Esta relación se expresa aquí en términos de la concentración deseada.

En la mayoría de las situaciones clínicas, los fármacos se administran en una serie de dosis repetidas o en infusión continua para mantener una concentración de fármaco en estado estable o en equilibrio asociado con la ventana terapéutica.

Farmacodinamica: mecanismos moleculares de la accion de los farmacos.

### **Conceptos farmacodinámicos**

La *farmacodinámica* es el estudio de los efectos bioquímicos, celulares y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción. Los efectos de la mayoría de los fármacos son el resultado de su interacción con los componentes macromoleculares del organismo.

El término *receptor* de fármaco o *blanco* de fármaco se refiere a la macromolécula celular o el complejo macromolecular con el cual el fármaco interactúa para obtener una respuesta celular o sistémica.

### **Receptores fisiológicos**

Muchos receptores de fármacos son proteínas que normalmente sirven como receptores para ligandos reguladores endógenos. Estos blancos de fármacos se denominan *receptores fisiológicos*.

### **Especificidad de las respuestas a los fármacos**

La fuerza de la interacción reversible entre un fármaco y su receptor medida por la **constante de disociación** se define como la *afinidad* de uno por el otro. (Por tradición, sólo en raras ocasiones se usará el inverso de la constante de

disociación, es decir, la constante de asociación, aunque ambos contienen la misma información). Tanto la *afinidad* de un fármaco por su receptor como su *actividad intrínseca* están determinadas por su *estructura química*.

### **Aspectos cuantitativos de las interacciones de los fármacos con los receptores**

La teoría de la ocupación del receptor asume que la respuesta a un fármaco emana de un receptor ocupado por el fármaco, el cual es un concepto que tiene su base en la ley de acción de masas.

### **Mecanismos de acción de los fármacos**

#### **Receptores que afectan las concentraciones de ligandos endógenos**

Una gran cantidad de fármacos actúan alterando la síntesis, almacenamiento, liberación, transporte, o el metabolismo de ligandos endógenos como los neurotransmisores, las hormonas y otros mediadores intercelulares.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Brunton, L., Hilal, R., & Knollmann, B. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica (13a Edición. ed.). Mexico: Mc Graw Hill.