



Mi Universidad

Super nota

<i>Nombre del Alumno</i>	<i>Marisol Hernández Santiago</i>
<i>Nombre del tema</i>	<i>Super nota</i>
<i>Parcial</i>	
<i>Nombre de la Materia</i>	<i>Farmacología I</i>
<i>Nombre del profesor</i>	<i>Felipe Antonio Morales Hernández</i>
<i>Nombre de la Licenciatura</i>	
<i>Cuatrimestre</i>	<i>Tercero</i>

DEFINICIONES

Farmacología

La farmacología (del griego, pharmacon (φάρμακον), fármaco, y logos (λόγος), ciencia) es la ciencia que estudia el origen, las acciones y las propiedades que las sustancias químicas ejercen sobre los organismos vivos.

Medicamentos

Combinación de uno o más fármacos con otras sustancias farmacológicamente inactivas llamadas excipientes s; los medicamentos se identifican por la denominación común internacional (DCI) o nombre genérico del fármaco que contienen y mediante un nombre comercial o de marca

Droga

Mezcla bruta de compuestos, de los cuales por lo menos uno tiene actividad farmacológica, pero se desconoce tanto el tipo como la composición de la mezcla, es decir no se conoce la identidad de otros componentes ni mucho menos su concentración

DEFINICIONES

Fármaco

Sustancia con composición química exactamente conocida y que es capaz de producir efectos o cambios sobre una determinada propiedad fisiológica de quien lo consume

Excipiente

Sustancias farmacológicamente inactivas que sirven para darle volumen a la presentación farmacéutica y que facilitan la producción, el transporte, el almacenamiento, la dispensación y la administración de los fármacos.

Vehículo

El vehículo, al igual que el excipiente, es una sustancia líquida inerte que se usa en las formulaciones farmacéuticas para diluir el complejo total hasta un volumen o peso determinado.

RAMAS DE LA FARMACOLOGÍA

Farmacocinética: “Lo que el organismo le hace al fármaco”
Disciplina de la farmacología que estudia el curso temporal de las concentraciones y cantidades de los fármacos y sus metabolitos en el organismo y su relación con la respuesta farmacológica, valora o predice la acción terapéutica o tóxica de un fármaco.

Farmacodinamia: “Lo que el fármaco le hace al organismo”. Estudia los mecanismos de acción de los fármacos y los efectos bioquímicos y fisiológicos que estos producen en el organismo.

Farmacometría: ciencia que desarrolla y aplica métodos estadísticos y matemáticos para comprender y predecir la farmacocinética, farmacodinamia y la actuación en cuanto a resultados que pueden ser observados como biomarcadores de un determinado fármaco; establece cuánto y cada cuándo es necesario administrar un fármaco para obtener el efecto deseado, además, permite evaluar y comparar la seguridad y efectividad de los fármacos.

RAMAS DE LA FARMACOLOGÍA

Farmacología molecular: Estudia las características bioquímicas y biofísicas de las interacciones entre los fármacos y los blancos de la célula. Estudia los mecanismos de acción de los medicamentos, pero en relación a las interacciones entre las moléculas del fármaco y las de nuestro organismo.

Farmacogenética: Busca entender como las diferencias en los genes y su expresión, afectan la respuesta del organismo a la medicación y utiliza información genética para explicar las diferencias entre individuos en el metabolismo de los fármacos y su respuesta fisiológica, identificando a personas que responden o no a los fármacos.

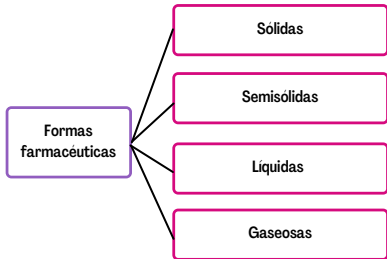
Farmacogenómica: estudio de las variaciones del ADN o ARN en relación a la respuesta de los fármacos. Estudia las bases moleculares y genéticas de las enfermedades para desarrollar nuevas vías de tratamiento.

*La farmacogenómica estudia el conjunto de variaciones en muchos genes asociados a una respuesta farmacológica, mientras que la farmacogenética se enfoca al estudio de un gen a la vez.

FORMAS FARMACÉUTICAS

La forma farmacéutica es la **forma física** como finalmente se presenta el medicamento, con el fin de facilitar la ADMINISTRACION y DOSIFICACIÓN del principio activo (fármaco) y su LIBERACION en el momento y sitio adecuados para que se logre una correcta acción (local o sistémica).

Según su estado físico, las podemos dividir en: **Sólidas, semisólidas, líquidas y gaseosas.**



FORMAS SÓLIDAS

POLVOS

Consisten en la mezcla del principio activo más excipientes finamente molidos y homogenizados. Se pueden administrar directamente o ser mezclados con agua para formar una solución o una suspensión



GRANULADOS

Mezcla de polvos medicamentosos y azúcar, repartida en pequeños granos



TABLETAS/ COMPRIMIDOS

Sólidos, generalmente discoidea, obtenida por compresión; es la forma farmacéutica más utilizada



FORMAS SÓLIDAS

PASTILLAS

Similares a las tabletas salvo que, de mayor tamaño, por lo general no se pueden deglutir, se dejan disolver lentamente en la cavidad oral, buscando efectos locales



GRAGEAS

Comprimido al cual se le coloca una capa de azúcar resultando una forma farmacéutica más agradable a su ingestión; el recubrimiento tiene además protege al principio activo de factores externos como la luz y la humedad.



GRAGEAS DE CUBIERTA ENTÉRICA

Grageas a las que se les ha colocado un recubrimiento externo resistente al ácido clorhídrico del estómago, presentándose la desintegración y liberación del principio activo solo al llegar a la intestino delgado.



CÁPSULAS

Similares a las tabletas salvo que, de mayor tamaño, por lo general no se pueden deglutir, se dejan disolver lentamente en la cavidad oral, buscando efectos locales



FORMAS SEMISÓLIDAS

GELES

Son preparados lavables transparentes y generalmente incoloros.



CREMA

Son suspensiones de aceite en agua, que poseen acción secante, muy útiles en procesos húmedos.



PASTA

Son pomadas que contienen una fuerte preparación de polvos insolubles en la base para aplicación cutánea.



POMADA

Preparados para uso externo, de consistencia blanda, untuosos y adherentes a la piel y mucosas que contienen el principio activo junto con una base oleosa (vaselina, petrolato, lanolina, etc) que les da masa y consistencia, prácticamente libres de agua.



FORMAS LÍQUIDAS

SOLUCIONES

Son mezclas líquidas homogéneas obtenidas por disolución de un fármaco soluble en agua, destinadas al uso interno o externo



INYECTABLES

Son formas de dosificación estériles, libres de pirógenos, que han sido diseñadas para administración parenteral; pueden ser soluciones, suspensiones o emulsiones. A veces son drogas sólidas en polvo a las que se les agrega un vehículo en el momento que se va a ocupar



JARABE

Son soluciones que además contienen una proporción de azúcar con el fin de mejorar el sabor de los fármacos; usualmente se les adiciona además agentes saborizantes



ELÍXIRES

Son soluciones hidroalcohólicas con o sin azúcar de fármacos poco solubles en agua y a las que se adiciona el alcohol tratando de mejorar su solubilidad.



EMULSIÓN

Son formas líquidas de aspecto lechoso o cremoso formadas por un líquido oleoso disperso en pequeñas gotas en un vehículo acuoso.



SUSPENSIONES

Son mezclas líquidas de aspecto turbio o lechoso, formadas por la dispersión de partículas muy finas de un sólido insoluble en un vehículo acuoso



COLIRIOS

Son soluciones estériles e isotónicas destinadas al uso oftálmico; se presentan en frascos goteros de pequeño volumen (no más de 10 mL).



AEROSOLES O SPRAYS

Son generalmente soluciones empacadas en dispensadores bajo presión capaces de formar pequeñas gotas de 100 m μ de diámetro o mayores y que se pueden utilizar tópicamente en la piel, mucosa nasal o mucosa de la cavidad orofaríngea



VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

A la ruta mediante la cual el medicamento es introducido en el organismo se denomina **vía de administración**, estas se pueden clasificar en:

- Enterales
- Parenterales
- Otras

Enterales

- Oral
- Sublingual
- Rectal

Paraterales

- Intradérmica
- Intravenosa
- Intramuscular
- Subcutánea

Otras

- Oftálmica
- Ótica
- Nasal
- Vaginal
- Intraocular
- Inhalatoria
- Tópica
- Transdérmica

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

El medicamento se administra por la boca. Es la vía más habitual, ya que es una forma cómoda y sencilla de tomar la medicación. Las formas farmacéuticas que se toman por vía oral son los comprimidos, cápsulas, grageas, jarabes, soluciones, suspensiones y granulados.



Vía sublingual

El comprimido se coloca debajo de la lengua, una zona de absorción rápida, y se deja disolver. Así se evita la acción de los jugos gástricos y la inactivación hepática. No se traga y no es necesario tomar líquidos. Es una vía de urgencia en algunos casos.



Vía tópica

El medicamento se aplica directamente en la zona a tratar, puesto que normalmente se busca una acción local. La intención es acceder a la dermis por lo que es algo muy influenciado por el estado de la piel.



VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Vía transdérmica

Se colocan sobre la piel, pero a diferencia de la vía tópica, el medicamento llega a la circulación sanguínea produciendo una acción a nivel general. Ej, parches de estrógeno o nitroglicerina.



Vía oftálmica

Los medicamentos se aplican directamente en el ojo. Se busca una acción local. La biodisponibilidad es baja, pero esta vía permite alcanzar concentraciones de principio activo elevadas. Existe absorción a nivel de la córnea.



Vía ótica

El medicamento se aplica directamente en la zona a tratar, puesto que normalmente se busca una acción local. La intención es acceder a la dermis por lo que es algo muy influenciado por el estado de la piel.



VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Vía nasal

El medicamento actúa en la mucosa nasal, aunque también pueden actuar a nivel sistémico. Se suele aplicar en forma de pomada o soluciones (gotas y nebulizadores).



Vía rectal

Se administra el medicamento a través del ano. La absorción por vía rectal es buena al ser una zona muy vascularizada por las venas hemorroidales. Además, se evita el paso por el hígado. Suele ser útil en pacientes en estado de inconsciencia y en niños. Ej, supositorios y enemas.



Vía vaginal

El medicamento se introduce en la vagina y la absorción se lleva a cabo a través de la membrana lipoidea. Normalmente se buscan efectos locales. Por esta vía se utilizan pomadas, comprimidos y óvulos vaginales; así como el anillo vaginal.



VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Vía inhalatoria

La absorción del principio activo tiene lugar a través de la mucosa. Los efectos son locales o sistémicos. El medicamento se administra mediante nebulizadores o inhaladores. Los inhaladores permiten el uso de polvo o de líquido.



Vía parenteral

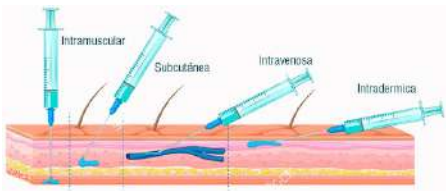
El medicamento se administra mediante una inyección. Las vías de administración parenteral más importantes son la intravenosa, intramuscular y subcutánea, pero existen otras menos utilizadas como la intraarticular, intracardiaca, intraarterial, intratecal, etc. Dependiendo del lugar donde se aplique se puede clasificar en:

- **Intravenosa:** El medicamento se inyecta directamente en una vena. Se utilizan venas superficiales o cutáneas para inyectar solamente líquidos. La distribución es muy rápida al llegar el fármaco directamente a la sangre.
- **Intramuscular:** El medicamento se inyecta en un músculo. El tejido muscular está muy vascularizado, por lo que el líquido inyectado difunde entre las fibras musculares y se absorbe rápidamente.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

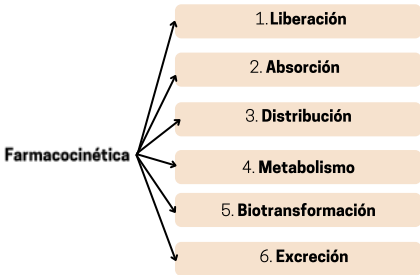
Vía parenteral

- **Subcutánea:** El medicamento se inyecta bajo la piel. Normalmente en el abdomen. No es una zona muy vascularizada, por lo que la absorción es lenta. Se pueden inyectar pequeñas cantidades de medicamento (en torno a los 2 ml) en forma de suspensión o solución.



FARMACOCINÉTICA

Rama de la farmacología encargada del estudio de los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y excreción. **Estudia el movimiento de los fármacos en el organismo desde su administración hasta su eliminación.**



FARMACOCINÉTICA

Liberación

Constituye la *separación* del principio activo de los componentes de la forma farmacéutica que le sirve como vehículo.

Formas farmacéuticas de liberación convencional: La liberación del principio activo no cuenta con una formulación particular y su disolución dependerá principalmente de las características de esta preparación.

Formas farmacéuticas de liberación modificada: Son preparaciones modificadas de manera que la velocidad y el lugar de liberación sean distintos a las de liberación convencional.

- **Forma farmacéutica de liberación retardada:** preparaciones modificadas con el objetivo de retrasar la liberación del principio activo. Por ejemplo, las preparaciones gastro resistentes que se diseñan para que resistan el jugo gástrico y liberen el principio activo en la porción intestinal.

FARMACOCINÉTICA

- **Forma farmacéutica de liberación prolongada:** son preparaciones modificadas para la liberación lenta del principio activo, respecto a los convencionales, asegurando niveles plasmáticos del fármaco durante un periodo de tiempo extenso.
- **Forma farmacéutica de liberación pulsátil:** son modificadas de tal manera que proporcionan una la liberación secuencial del principio activo
- **Forma farmacéutica de liberación sostenida:** El principio activo se libera a una velocidad constante, con el objeto de conseguir una velocidad de absorción también constante y así disminuir las fluctuaciones de los niveles plasmáticos.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Generalmente, es necesario que el fármaco **atraviese** varias membranas biológicas para así llegar a la circulación general y posteriormente a su sitio de acción. Estas membranas tienen una función de **barrera**, representando cierto grado de *selectividad* al momento de permitir el paso de los fármacos a través de ellas, facilitando el de ciertos fármacos o impidiendo el de otros.

Los procesos de absorción de los fármacos a través de las membranas comprenden los siguientes mecanismos:

Difusión pasiva

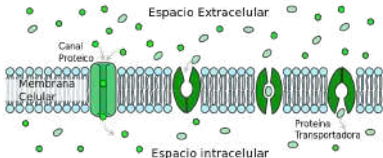
Mecanismo de transporte de fármacos *más frecuente*. El avance de la molécula a través de la membrana se ve impulsado por su gradiente de concentración, es decir, constituye la difusión simple desde una zona con alta concentración a una zona con baja concentración sin gasto de energía.



FARMACOCINÉTICA

Difusión facilitada

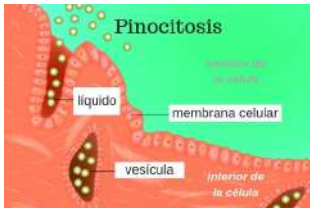
Transporte en el cual las moléculas atraviesan la membrana facilitadas por un **portador o proteína transportadora**, a favor de un gradiente de concentración, *sin la necesidad del consumo de energía*. Estos transportadores son saturables y pueden sufrir fenómenos de competición ante la presencia de otras sustancias que pueden combinarse con estas proteínas y provocar una inhibición del transporte del sustrato original.



FARMACOCINÉTICA

Pinocitosis

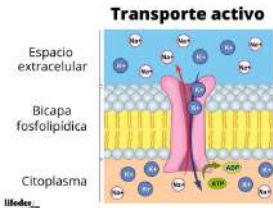
Se le llama así al englobamiento de partículas o líquido por la célula que permite el transporte hacia su interior. Este mecanismo permite la entrada al interior de la célula de macromoléculas. Comienza con la invaginación de la membrana celular, lo que permite el encierro de la molécula, posteriormente la membrana vuelve a fusionarse dando lugar a una vesícula que se libera hacia el interior de la célula; estas vesículas pueden también atravesar el citoplasma hasta llegar a la membrana y fusionarse con ella para permitir la salida de las mismas.



FARMACOCINÉTICA

Transporte activo

Consiste en el paso de sustancias facilitada por *transportadores localizados en la membrana celular*. Estos transportadores cumplen con ciertas características como son su selectividad y su independencia del gradiente de concentración, ya que puede llevarse a cabo incluso en contra de éste. La energía es proporcionada generalmente por la hidrólisis del **ATP**, por lo que estos transportadores están acoplados a una fuente de energía. También es característica la ocurrencia de fenómenos de **saturabilidad y competitividad**. Frecuentemente el paso de moléculas se acompaña del transporte de otros iones que pueden ir hacia el interior de la célula o en dirección contraria. Un ejemplo de este tipo de transporte es la Bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$.



FARMACOCINÉTICA

Cinética de absorción

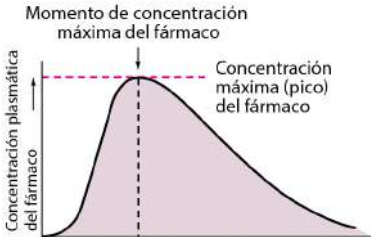
La cinética de absorción se encarga de cuantificar la entrada de fármaco en la circulación sistémica y del estudio de la velocidad de absorción y aquellos factores que pudieran afectarla.

- **La velocidad de absorción** se refiere al número de moléculas farmacológicas que son absorbidas en un tiempo determinado. Esta dependerá de la constante de absorción y el número de moléculas que se encuentran disponibles en la superficie de absorción.
- **La constante de absorción (K_a)** representa la probabilidad que tiene una molécula de absorberse en una unidad de tiempo. Por ejemplo, una K_a de 0.03 h indica que en una hora se absorberá 3% de las moléculas que están disponibles para absorberse.
- **La semivida de absorción ($t_{1/2a}$)** se refiere al tiempo que se necesita para que las moléculas disponibles para su absorción se reduzcan a la mitad. Mientras mayor sea $t_{1/2a}$, menor será la velocidad con que se absorba el fármaco, y mientras menor sea la semivida, más rápida será la absorción y mayor su constante de absorción

FARMACOCINÉTICA

Biodisponibilidad

Se entiende por biodisponibilidad a la cantidad y la velocidad con la cuales un fármaco ingresa al organismo (se absorbe) y llega a estar disponible en el sitio de acción. Como el sitio de acción no siempre está bien definido y la mayoría de las veces es de difícil acceso, entonces se acepta que el término biodisponibilidad hace referencia a la **cantidad y la velocidad a la cual un fármaco es liberado de su forma farmacéutica, se absorbe y llega a estar disponible en la circulación general.**



FARMACOCINÉTICA

Factores fisiológicos que pueden altera la absorción

Infancia: La absorción cutánea generalmente se encuentra incrementada debido al menor espesor y la mayor permeabilidad de la piel de los niños.



Embarazo: Existe una disminución en la velocidad del vaciamiento gástrico y en el tránsito intestinal que puede disminuir el ritmo de absorción, pero a su vez, aumentar la cantidad de fármaco absorbida. La absorción extraintestinal también puede verse modificada; por ejemplo, en fármacos inhalados se produce un incremento de su absorción debido al aumento del flujo sanguíneo pulmonar.

Ancianos: Puede presentarse una disminución del flujo sanguíneo, de la motilidad gastrointestinal, de la velocidad del vaciamiento gástrico y una reducción de la superficie de absorción, que traen como consecuencia una menor capacidad de absorción gastrointestinal.



FARMACOCINÉTICA

Factores patológicos que pueden altera la absorción

Enfermo renal: la insuficiencia renal produce un desequilibrio ácido-base y retraso del vaciamiento gástrico, a su vez pueden presentarse síntomas como náuseas, vómitos y diarreas que conllevarán a una disminución de la absorción por vía gastrointestinal.



Enfermo hepático: Se produce un aumento en la biodisponibilidad oral de algunos fármacos, sobre todo aquellos que tienen un gran efecto de primer paso hepático. La mayor repercusión es en el sistema de biotransformación hepática.

Enfermo cardiovascular: La reducción del gasto cardiaco que se produce en pacientes con insuficiencia cardiaca implica una disminución en la perfusión sanguínea de diferentes tejidos, con importantes implicaciones farmacocinéticas. Las variaciones del flujo sanguíneo intestinal y la disminución de su motilidad reducen la velocidad de absorción de algunos fármacos.



FARMACOCINÉTICA

Distribución

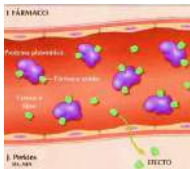
La distribución estudia el transporte del fármaco dentro del compartimiento sanguíneo y su posterior penetración en los tejidos

Transporte de los fármacos en la sangre

Generalmente los fármacos viajan a través del plasma de manera libre, por medio de la fijación a proteínas plasmáticas (como la albúmina) o incorporados en células (principalmente eritrocitos). Posteriormente, comenzará a distribuirse a través de la circulación. Su acción en las células dianas dependerá de su concentración, su afinidad por los sitios de unión y el número de éstos, así como por su capacidad de unión a proteínas plasmáticas.

Si bien la unión a las proteínas evita que el fármaco ejerza su efecto biológico, permite su transporte por la sangre para llegar a los diversos tejidos.

FARMACOCINÉTICA



Esta información es útil para el mantenimiento de la dosis terapéutica en los tratamientos, ya que podemos establecer la fracción libre que puede tener acción farmacológica y calcular una dosis de mantenimiento.

Depósitos tisulares y redistribución de los fármacos.

A pesar de que los fármacos pasen por la circulación, a menudo se van a concentrar en los tejidos en una mayor cantidad a la del plasma. Contrario a lo que podría pensarse, no siempre corresponderá esto al órgano o tejido diana al que va dirigido el fármaco. Su afinidad por cierta clase de estirpe tisular corresponderá a sus características fisicoquímicas.

Los principales tejidos de depósito son:

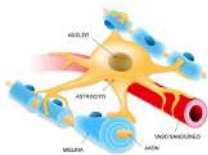
- **La grasa neutra** (para fármacos lipofílicos).
- **Hueso** (tetraciclinas, iones metálicos divalentes por unión a la superficie cristalina e incorporados a la trama cristalina).
- **Hígado y pulmón** (amiodarona).
- **Piel** (griseofulvina).

FARMACOCINÉTICA

Barreras

El término barrera, desde el punto de vista farmacológico, hace alusión a una estructura limitante que evitará el paso de un fármaco con facilidad. De esta manera no cualquier sustancia podrá pasar por ella y se creará una especie de “selectividad” respecto a las que pasen por la misma.

Barrera hematoencefálica



Las células endoteliales de estos vasos están estrechamente unidas y no permiten el paso de cualquier sustancia. Además, este paso también está regulado por células gliales y astrocitos que rodean a los capilares, y que se interpondrán en el paso de los fármacos hacia el tejido intersticial nervioso. Las características del fármaco también influyen en esta distribución, ya que los medicamentos altamente liposolubles tendrán la capacidad de atravesar esta barrera.

FARMACOCINÉTICA

Volumen de distribución

Este concepto define al parámetro cuantificable que relaciona la concentración del fármaco en el organismo. Para facilitar este cálculo, se podría considerar que todos los fármacos se distribuyen de manera uniforme en todo el organismo. Sin embargo, no todos los medicamentos se distribuyen de manera similar y el cálculo del volumen de distribución (Vd) no permite entender la cinética de la distribución de un medicamento en el organismo y sus diferentes compartimentos. El cálculo del Vd en un modelo monocompartimental se da por el medio de la utilización de la siguiente fórmula:

$$Vd = \frac{\text{Dosis administrada (mg)}}{\text{Concentración sanguínea (mg/L)}}$$

Debe entenderse que éste no es un valor preciso, sólo refleja un análisis del plasma y la concentración del fármaco en este, al momento de la medición. Debido a lo complejo que es realizar una medición precisa es que se maneja el volumen aparente de distribución, que es útil para entender cómo se distribuye un medicamento en los diversos compartimentos.

FARMACOCINÉTICA

Metabolismo

En el transcurso de la evolución, el ser humano y los animales superiores han adquirido la capacidad de metabolizar sustancias exógenas para poder utilizarlas de mejor manera o eliminarlas de una forma más eficiente. **El hígado** es el órgano más importante implicado en la eliminación de estos xenobióticos lipofílicos, transformándolos a sustancias más hidrofílicas para una excreción más sencilla ya sea por **vía biliar o renal**, todo esto por medio de una serie de reacciones denominadas en conjunto biotransformación, disminuyendo así su toxicidad.

Una vez que los xenobióticos entran al organismo son absorbidos y distribuidos a través de la sangre para alcanzar a sus tejidos diana, donde ejercerán su acción farmacológica específica.

Sólo una ínfima parte del fármaco alcanzará su célula diana mientras que el resto será metabolizado y finalmente eliminado



FARMACOCINÉTICA

Etapas del metabolismo

FASE 1

Incluye reacciones como oxidación, oxigenación, reducción, hidrólisis, alquilaciones y desalogenaciones, con lo cual se hacen modificaciones basadas en la obtención de grupos funcionales. Estas reacciones se dan gracias a enzimas catabolizantes presentes en la fracción microsomal de las células, principalmente en el hepatocito.

FASE 2

Normalmente las sustancias generadas en la fase uno, tienen la capacidad de unirse covalentemente a sustancias endógenas como ácido glucorónico, glutatión, sulfato y aminoácidos, dando lugar a conjugados. Para ello se requiere de la participación de transferasas que catalizan la conjugación de los xenobióticos con las moléculas anteriormente mencionadas.

FARMACOCINÉTICA

Enzimas implicadas en el metabolismo

CITOCROMO P450

El citocromo P450 es el resultado de un complejo multienzimático del sistema de las monooxigenasas.

Podemos encontrar dicho sistema en tejidos tales como el **pulmón, riñón, piel, intestino y placenta**, entre otros, pero es especialmente activo en el hígado. Se caracteriza por ser muy sensible a la inducción por fármacos. Esto es relevante puesto que aproximadamente la **mitad de los fármacos utilizados son metabolizados por este citocromo**. La expresión y actividad de este conjunto enzimático está influenciada por la edad, sexo, dieta, especie, tejido y hormonas, en contraste con el resto de las enzimas que son muy específicas para su sustrato.

Varias isoformas de cyp tienen una gran similitud en su secuencia de aminoácidos, y existen más de **160 formas** catalogadas por una nueva nomenclatura surgida a partir de ese parecido, que se dedujo a partir de sus cadenas complementarias de ADN.

FARMACOCINÉTICA

Enzimas implicadas en el metabolismo

De las enzimas cyp que están presentes en el humano aproximadamente **50%** pertenecen a las familias denominadas como 1, 2, 3, que son las encargadas de la biotransformación de la mayoría de los xenobióticos.

Tabla 8.2
Enzimas de la familia de citocromo P450 en humano

Enzima		Sustratos (in vivo o in vitro)	Inhibidores
Familia CYP1			
Subfamilia 1A	1A2	7-etioxicoualina (sustrato de toda la subfamilia 1A), cafeína, terfenadina, flecainida (O-desetilación)	Fluorfenil 7- β -benzotriazolona Metoclopramida
Familia CYP2			
Subfamilia 2A	2A6	Cumetilo (7-hidroxilación), nicotina	Dietildicarbamato Metoclopramida
Subfamilia 2B	2B6	7-benzotrioxocoualina, 5-Metoxisquina (N-desmetilación)	Fluorfenil Serravalina
Subfamilia 2C	2C8	Paracetamol, talbutamida (sustrato de toda la subfamilia 2C)	Sulfametoxil
	2C9	Diclofenaco, Warfarina	Sulfametoxil Fluorfenil
	2C19	5-Metoxisquina (4-hidroxilación)	Dietildicarbamato
Subfamilia 2D	2D6	Bupropión (3-hidroxilación), dextrometorfán (O-desmetilación), deslorazepam	Quinidina Paracetamol Fluorfenil
Subfamilia 2E	2E1	Clorazepato (6-hidroxilación), anilina, acetaminofén, p-nitrofenol	Dietildicarbamato Difluorfenil Isotiazol
Familia CYP3			
Subfamilia 3A	3A4	Diazepam (sustrato de toda la subfamilia 3A), nifedipina, Flurazepam, dextrometorfán (N-desmetilación), testosterona	Troleandomicina Ketoconazol Fluorfenil Ciprofloxacina

FARMACOCINÉTICA

Factores que alteran la biotransformación

FISIOLÓGICOS:

Edad: La capacidad de biotransformación de los adultos mayores sufre alteraciones. Dentro de estos cambios observamos una reducción en la capacidad metabólica debido a una disminución en la masa celular hepática y la carga enzimática, además los inductores enzimáticos pierden capacidad para reaccionar ante ciertos compuestos y también hay una disminución en el flujo sanguíneo del hígado.



Dieta: La proporción en la ingesta de ciertos nutrimentos puede ejercer una acción significativa en el metabolismo de los fármacos. Ejemplo de esto es la alta ingesta de proteínas, que aumenta el proceso oxidativo; al contrario de una ingesta baja de proteínas alternada con una alta ingesta de carbohidratos, que disminuye el metabolismo microsomal.



FARMACOCINÉTICA

Factores que alteran la biotransformación

FISIOLÓGICOS:

Factores genéticos: Otro detalle importante son las mutaciones que ocurren por proceso hereditario, causando en ocasiones algún defecto funcional en la biotransformación.



Sexo: Se han hecho múltiples estudios que han arrojado como resultado la observación de diferencias entre los niveles plasmáticos de los fármacos entre hombres y mujeres. Esto se asocia a la mayor cantidad de tejido adiposo presente en la mujer, que provoca una mayor captación del fármaco y por lo tanto una mayor disponibilidad del mismo en el organismo, ya que la capacidad metabólica de este tejido es muy pobre.

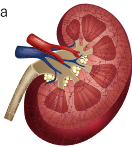


FARMACOCINÉTICA

Excreción

Una vez que el fármaco ha pasado por los diferentes procesos metabólicos correspondientes, el **paso final** que le corresponde es la excreción. Se **eliminará** tanto la **sustancia** en sí como los **metabolitos** que haya producido, yendo de la sangre y los tejidos hacia el exterior del organismo. **La vía renal es la encargada de excretar la mayoría de los fármacos**, representa uno de los principales órganos encargados de la filtración de la sangre de diversos metabolitos. Los **pulmones** son la principal vía de **eliminación de gases y sustancias volátiles**, que serán excretados en la espiración. Las sustancias que se eliminan por las heces generalmente no son absorbibles o son productos metabólicos en la bilis que no se reabsorben en el tubo intestinal.

También existen otras vías de menor relevancia como las *glándulas salivales*, *el estómago*, *el intestino*, *el colon*, *las glándulas lagrimales*, *glándulas sudoríparas*, *las mamas*, *el pelo* y *la piel*.



FARMACOCINÉTICA

Excreción renal

El riñón es la **principal vía de eliminación** del organismo, recibe un gran aporte sanguíneo, representando hasta 25% del gasto cardiaco. Es un órgano especializado en esta función, y es generalmente la vía por la cual se eliminan los fármacos de forma inalterada o como **metabolitos activos**. Esto se puede observar clínicamente en la medición de las concentraciones del fármaco en la orina, que será mayor comparada con las que encontramos en el plasma, demostrando la gran capacidad de filtración que tiene.

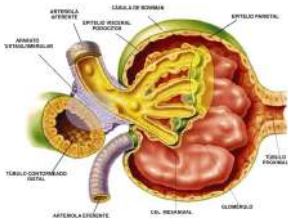
Este proceso de filtración tiene lugar en los **glomérulos** por los que transita el plasma sanguíneo, pasando de los capilares hacia la luz de la nefrona. Y en caso de no haberse filtrado en su paso por la circulación glomerular, la arteriola eferente que está en contacto con el túbulo puede significar un medio de eliminación por secreción pasiva o activa.



FARMACOCINÉTICA

Excreción renal

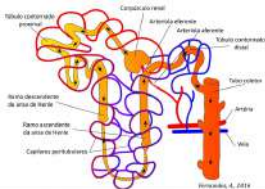
1. **Filtración glomerular:** Los capilares que conforman el glomérulo tienen abundantes poros intercelulares que semejan una coladera. Todo fármaco que se encuentre en el plasma y que además no esté unido a proteínas, con un peso menor a 70,000 daltons, puede ser filtrado con facilidad, es decir, pasan de los capilares a la capsula de Bowman, regidos principalmente por su concentración libre dentro del plasma. Algunos factores como la edad o patologías propias del riñón pueden cambiar la cantidad de fármaco excretado



FARMACOCINÉTICA

Excreción renal

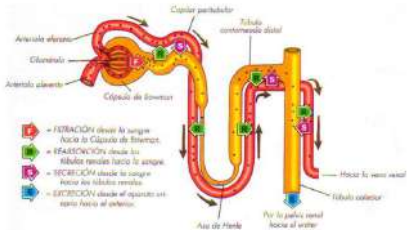
2. Secreción tubular: Las células de los túbulos renales tienen la capacidad de excretar a la luz del túbulo los fármacos que se encuentren en el espacio peritubular. El transporte activo de los fármacos usa las mismas vías de excreción que las sustancias endógenas y está regulado por diversos factores que condicionarán su filtración. Aquellos fármacos que se excretan por secreción tubular serán extraídos del plasma rápidamente y en su totalidad, siempre y cuando su unión a proteínas sea reversible. Así, una vez que la fracción libre de fármaco es excretada, la que está unida a proteínas es disociada rápidamente para ser excretada; sin embargo, esta capacidad de transporte puede ser saturada si la cantidad de sustrato es alta.



FARMACOCINÉTICA

Excreción renal

3. Reabsorción tubular: Una vez que los fármacos son filtrados por el glomérulo, pueden ser reabsorbidos por las mismas células tubulares y regresar a la circulación sistémica. Generalmente esta reabsorción se genera en los túbulos distales y proximales por medio de difusión simple. Todo depende del coeficiente de partición lípido/agua de cada fármaco, ya que las células tubulares son en realidad una membrana lipófila



FARMACOCINÉTICA

Otras vías de excreción



La **pulmonar** es la vía más relevante para los anestésicos inhalados. Estos fármacos siguen las leyes de los gases para su eliminación. Una vez disueltos en el plasma, los gases tienden al equilibrio con la tensión parcial encontrada en el aire alveolar.



El sistema **hepatobiliar** es el segundo en importancia, sólo superado por el riñón. Una característica importante de los fármacos eliminados por la bilis es que poseen un peso molecular alto. Esto se debe a que en su mayoría son derivados de la conjugación ocasionada por el metabolismo hepático. Sabemos que los fármacos pueden llegar a la bilis por dos mecanismos: activos y pasivos (si son pequeñas moléculas liposolubles).

FARMACOCINÉTICA

Otras vías de excreción

El **estómago, intestino y colon**, siguen las reglas generales de membranas para la excreción de los fármacos. Las mucosas excretan fármacos de manera pasiva o activa, pero, de igual manera, una vez en la luz intestinal pueden ser reabsorbidas, esto condiciona que la excreción por este medio sea muy lenta.



La excreción que se da por medio de **saliva, sudor y lágrimas**, no es significativa, depende totalmente de la difusión de la forma liposoluble no ionizada que pasa a través de las células epiteliales de cada una de las glándulas. Los fármacos son excretados por la saliva, principalmente por difusión pasiva, por lo cual pueden representar muy bien las concentraciones encontradas en el plasma



FARMACODINAMIA

La farmacodinamia es el estudio de los **efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción**. La comprensión de la farmacodinámica puede proporcionar las bases para el uso terapéutico racional de un medicamento y el diseño de nuevos y mejores agentes terapéuticos. Dicho de una manera simple, la farmacodinámica se refiere a los **efectos del fármaco en el organismo**.

Acción y efecto de los fármacos

Acción: denota el resultado de la interacción entre el fármaco y las estructuras moleculares en las que actúa, desencadenando cambios estructurales y funcionales que modifican los procesos bioquímicos y fisiológicos del organismo.

Acción local: Se refiere a la acción del fármaco que tiene lugar en el sitio de aplicación directa sin que ingrese a la circulación sistémica.

FARMACODINAMIA

Acción y efecto de los fármacos

Acción sistémica: Para que el fármaco pueda alcanzar su célula diana debe ser primeramente absorbido hacia la circulación sistémica. Cabe mencionar que, al viajar un fármaco por el torrente sanguíneo, cualquier célula que presente receptores con los cuales pueda interactuar el fármaco, pueden ser susceptibles de sus efectos y generar efectos colaterales.

Efecto o respuesta: Es la expresión de los cambios estructurales y funcionales que genera un fármaco en su sitio de acción, que se manifiestan de manera macromolecular y que pueden ser observados y cuantificados, sean estos químicos y/o fisiológicos

Órgano blanco: También conocido como “célula diana”, es la célula o componente orgánico que tiene los receptores específicos para el fármaco en sus componentes estructurales, y que permiten que se generen los cambios físico-químicos para desencadenar el efecto del fármaco

FARMACODINAMIA: RECEPTORES

Cuando un fármaco es administrado, absorbido y distribuido por la circulación, se espera que tenga un efecto específico. **¿Cómo le hace el fármaco para realizar el efecto esperado en las células que deseamos?** Durante el paso por la circulación sistémica, el fármaco se encuentra en contacto continuo con miles de células y sin embargo no interactuara con ellas, ya que sólo lo hará con aquellas que presenten los receptores específicos.

Este receptor es una proteína expresada en la membrana, el citoplasma o el núcleo de la célula diana que tiene afinidad por algunas moléculas y, al entrar en contacto con éstas, provoca cambios fisicoquímicos en el receptor lo que desencadena una secuencia de eventos dentro de la célula que modifican su fisiología.

Afinidad: Capacidad de formación del complejo fármaco - receptor a concentraciones muy bajas del fármaco o ligando (que se une).

Especificidad: Capacidad del fármaco para discriminar entre una molécula de ligando de otra pese a que éstas puedan ser muy similares



FARMACODINAMIA: RECEPTORES

FÁRMACOS AGONISTAS

Sustancia que tiene la capacidad de acoplarse a un receptor y cuya estructura tridimensional activa la función del mismo y las vías de señalización químicas intracelulares; es decir induce una respuesta celular máxima en el receptor.

FÁRMACOS AGONISTAS PARCIALES

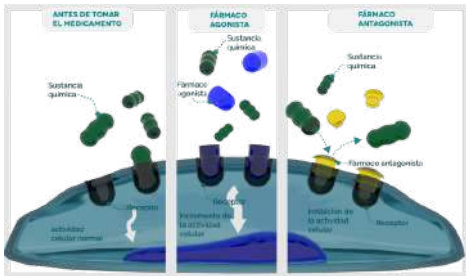
Fármacos que se unen y activan un dado receptor, pero que tienen sólo una eficacia parcial en el receptor con respecto a un agonista completo. También es posible considerarlos ligandos que muestran tanto efectos agonistas como antagonistas.

FÁRMACOS ANTAGONISTAS

Sustancia que tiene una afinidad por receptores específicos, pero carece de actividad; es decir, su estructura molecular concuerda con el receptor, pero no induce una respuesta bioquímica intrínseca. Estos fármacos se pueden acoplar a receptores activados o inactivados sin cambiar su estado, pero al unirse fuertemente a él evitan la unión de las sustancias activadoras.

FARMACODINAMIA: RECEPTORES

Fármacos agonistas y antagonistas



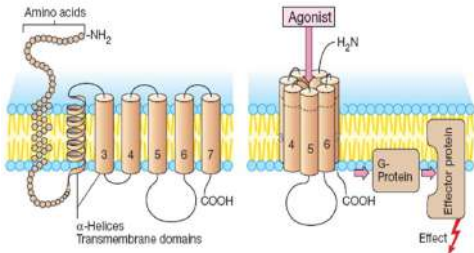
FAMILIAS DE RECEPTORES

Tabla 16-1 Tipos de receptores

Clase de Receptor	Estructura del receptor	Ligandos
Canales iónicos activados por ligandos (receptores ionotrópicos)	Hemo o Heteroméricas	GABA Glicina ACh: músculo y nervio 5-HT Glutamato ATP (apertura)
Receptores acoplados a Proteínas G, heterodímeros ($\alpha\beta\gamma$)	Una cadena polipeptídica con 7 segmentos transmembrana.	Pequeñas moléculas transitorias ACh Norepinefrina Apolipoproteína Oxalacina Hormona paratiroidea Neuropeptido Y Gastrina Colicistquinina Ciertas citocinas, lípidos y moléculas relacionadas
Receptores Catalíticos	Cadenas polipeptídicas: unipol que cruzan la membrana 1 vez. Pueden ser dímeros o dimerizarse luego de la activación.	ANG, TGF- β EGF, PDGF, FGF, Insulina, IGF-1/L-3, IL-5, IL-6, EPO, LIF, CNTF, GH, PNI- α , IFN- β , IFN- γ , GM-CSF, CD45
Receptores intracelulares o Nucleares	Homodímeros cada uno con múltiples dominios funcionales Heterodímeros cada uno con múltiples dominios funcionales	Alomoneras Esteroides: Mineroalcorticoides, Glucocorticoides, Andrógenos, Estrógenos, Progestágenos Otros: Hormonas Tiroideas, Ácido Retinoico, Vitamina D, Prostaglandinas

RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNA G

Constituyen la familia más numerosa de receptores de membrana, con más de 1000 miembros descritos hasta la actualidad, aunque para muchos de ellos aún se desconocen sus agonistas ("receptores huérfanos"). Se le conocen también como "receptores metabotrópicos". Este tipo de receptores son capaces de regular respuestas al interactuar con distintas moléculas de señalización como glicoproteínas, neurotransmisores, hormonas, etcétera.



RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNA G

Estructura

Están compuestos por una única cadena polipeptídica que atraviesa siete veces la membrana (**siete dominios transmembrana**), un dominio amino - terminal extracelular y un dominio carboxilo-terminal hidrofílico intracelular. No tienen actividad catalítica intrínseca, sino que funcionan indirectamente a través de un intermediario que activa o inactiva canales iónicos o enzimas asociados a la membrana. Este intermediario es una proteína con un sitio de unión de alta afinidad para GDP/GTP, denominada **proteína G**. Su forma activa es la unida a GTP, mientras que cuando esa molécula es hidrolizada, la proteína G pasa al estado inactivo.

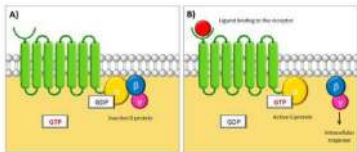


RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNA G

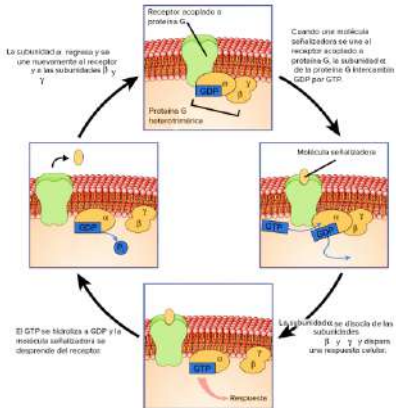
Función

Las **proteínas G** heterodiméricas son las **intermediarias** entre los receptores acoplados a proteína G y sus diversos efectores intracelulares, como la AC (Adenilato ciclasa) y la PLC (Fosfolipasa C). Están compuestas por una **subunidad α** , una **β** y una **γ** .

Cuando el ligando se une al receptor se produce un cambio conformacional que facilita el intercambio de **GDP por GTP**, *disociándose la subunidad α de las $\beta\gamma$* . Tanto la subunidad α activada (unida a GTP) como las subunidades $\beta\gamma$ libres pueden interactuar con uno o más efectores y generar **segundos mensajeros** que participan de la cascada de señalización intracelular. Cuando la subunidad α hidroliza el GTP vuelve a asociarse a subunidades $\beta\gamma$



RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNA G



RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNA G

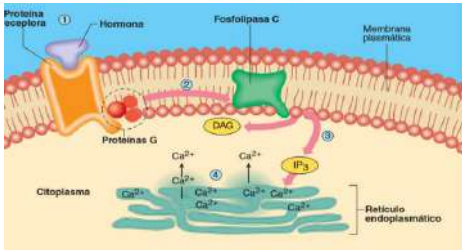
El efecto de la proteína G es dependiente del ligando y receptor con el que interactúan. Existe cierta carencia de selectividad de estos receptores, ya que son capaces de activar diversos tipos de proteína G. Debido a la estimulación o inhibición de las proteínas G sobre determinadas enzimas y la similitud y función de sus subunidades α , puede ser clasificada en tres familias:

Proteínas Gq

Activan la fosfolipasa C (**PLC**), hidrolizando el enlace éster del fosfatidilinositol 1-2,5 bifosfato (**PIP2**), lo cual da origen a segundos mensajeros: el diacilglicerol (**DAG**) y el inositol 1,4,5 trifosfato (**IP3**), el cual se une a su receptor en el retículo endoplásmico liberando Ca^{2+} al citoplasma, siendo considerado como un *segundo mensajero*, ya que está involucrado en la activación de algunas enzimas como la calmodulina. El DAG y el Ca^{2+} en conjunto activan otras cinasas como la protein cinasa dependiente de Ca^{2+} (**PKC**), la cual fosforila a otros canales, receptores y enzimas.

RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNA G

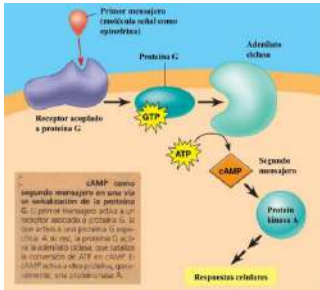
Proteínas Gq



RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNA G

Proteínas Gs

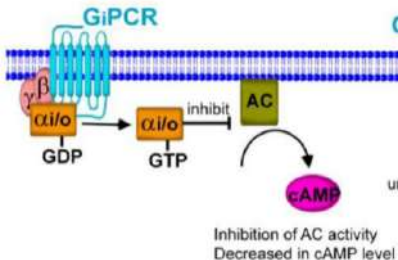
Considerada como estimuladora gracias a su efecto sobre la actividad de la adenilato ciclasa, catalizando la desfosforilación. De ATP a AMP cíclico el cual se une a las regiones reguladoras de la proteína cinasa A (PKA), llamada también como cinasa dependiente de AMP cíclico (AMPC) lo que libera a las subunidades catalíticas de la PKA que fosforilan a determinados sustratos.



RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNA G

Proteínas Gi

Esta clase de proteína posee un efecto inhibidor sobre la adenilato ciclasa y la cascada de AMPc derivada de esta agregando una disminución de la entrada de Ca^{2+} . Las subunidades BYi se unen causando la apertura de canales de K^{+} y la salida del mismo estabilizando la polarización de membrana celular disminuyendo la posibilidad de despolarización.



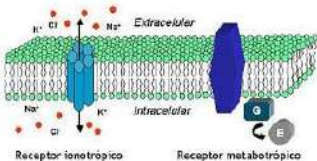
RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNA G

Tabla 16-2 Principales proteínas G

Subfamilia de proteína G	Subunidad α	Efecto	Receptor asociado
Gs	α_s	↑ adenilato ciclasa	Receptor β -adrenérgico; Receptor Glucagón
	α_{olf}	↑ adenilato ciclasa	Receptor olfatorio
Gi	α_i	↓ adenilato ciclasa	M2, Receptor α_2 -adrenérgico
	α_t	↑ fosfodiesterasa de GMPc	Receptor de rodopsina
Gq	α_q	↑ PLC $\beta_1, \beta_2, \beta_3$	M1, Receptor α_1 -adrenérgico
	α_{11-15B}	↑ PLC $\beta_1, \beta_2, \beta_3$	

RECEPTORES IONOTRÓPICOS

Se encuentran formados por un canal iónico y se ubican en la membrana celular. Al unirse el ligando al receptor se ocasiona cambios en el potencial transmembranal, generando una despolarización o repolarización, permitiendo la apertura o cierre de este canal. Uno de los ejemplos más conocido de esta clase de receptores ionotrópicos es el receptor nicotínico. Este receptor es un canal catiónico formado por dos subunidades α , una subunidad β , una γ y una δ . Cuando la acetilcolina se une al receptor nicotínico este cambia de conformación y permite el ingreso de cationes (fundamentalmente sodio) al interior celular y despolariza la membrana. Su denominación se debe a que la nicotina del tabaco actúa como ligando de este receptor, induciendo su apertura y alterando el potencial de membrana

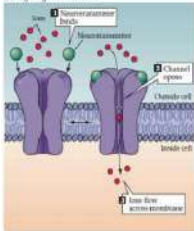


RECEPTORES IONOTRÓPICOS Y METABOTRÓPICOS

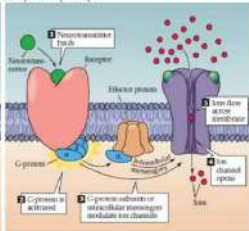
Ionotrópicos

Metabotrópicos

(A) Ligand-gated ion channels

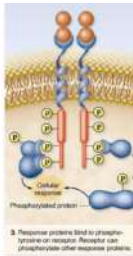
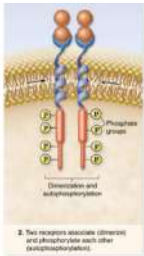
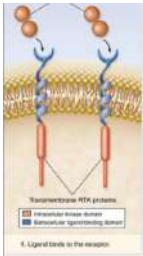


(B) G-protein-coupled receptors



RECEPTORES CATALÍTICOS

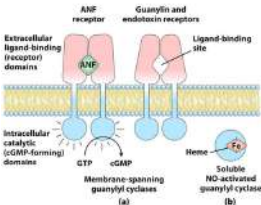
Se localiza en la membrana celular y está formado por dos elementos: una región a la que el ligando se fija y otro dominio efector que posee la actividad enzimática propia. La unión del ligando al dominio de fijación extracelular causa los cambios necesarios para que el dominio intracelular desencadene su efecto específico. Muchas hormonas y factores de crecimiento se unen a receptores de la membrana plasmática que tienen actividad enzimática en el lado citoplásmico.



RECEPTORES CATALÍTICOS

Receptores con actividad de guanilato – ciclasa

Son receptores con un dominio transmembrana con la capacidad de generar GMPc a partir de GTP. Los receptores de los péptidos natriuréticos (péptido natriurético atrial, cerebral y C) pertenecen a esta clase.) La unión del péptido natriurético induce un cambio de conformación del receptor que provoca la dimerización y activación del receptor. Se produce entonces GMPc, que activa a una PKG que fosforila proteínas en ciertos residuos de serina y treonina.

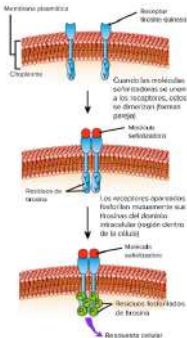


La unión del ligando al dominio extracelular estimula la síntesis intracelular del segundo mensajero GMPc

RECEPTORES CATALÍTICOS

Receptores con actividad de tirosina cinasa intrínseca

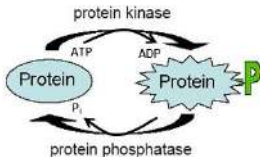
Están constituidos por una proteína que atraviesa una sola vez la membrana y posee en su fragmento citosólico la actividad catalítica. Cuando se une el ligando a la porción extracelular del receptor se produce un cambio conformacional que facilita su dimerización y activación, fosforilándose mutuamente ambos monómeros y permitiendo la incorporación de fosfato a residuos de tirosina de otros efectores citosólicos. Los residuos de tirosina fosforilados unen con gran afinidad otras moléculas intracelulares. Ejemplos: factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento fibroblástico, etc., el de insulina y el del péptido similar a insulina



RECEPTORES CATALÍTICOS

Receptores con actividad de serina-treonina cinasa

La unión del ligando al receptor induce la fosforilación de residuos serina o treonina del mismo receptor. Diferentes factores que controlan el crecimiento y la diferenciación celular poseen este tipo de receptores, como, por ejemplo, el receptor del TGF- β . Este receptor es una glicoproteína con un único dominio transmembrana y actividad catalítica intrínseca. El ligando se une inicialmente al receptor de tipo II, lo que induce la formación de un complejo ternario (receptor de tipo I, de tipo II y ligando) catalíticamente activo.



RECEPTORES INTRACELULARES

Se encuentran formados por un canal iónico y se ubican en la membrana celular. Al unirse el ligando al receptor se ocasiona cambios en el potencial transmembranal, generando una despolarización o repolarización, permitiendo la apertura o cierre de este canal. Uno de los ejemplos más conocido de esta clase de receptores ionotrópicos es el receptor nicotínico. Este receptor es un canal catiónico formado por dos subunidades α , una subunidad β , una γ y una δ . Cuando la acetilcolina se une al receptor nicotínico este cambia de conformación y permite el ingreso de cationes (fundamentalmente sodio) al interior celular y despolariza la membrana. Su denominación se debe a que la nicotina del tabaco actúa como ligando de este receptor, induciendo su apertura y alterando el potencial de membrana.

