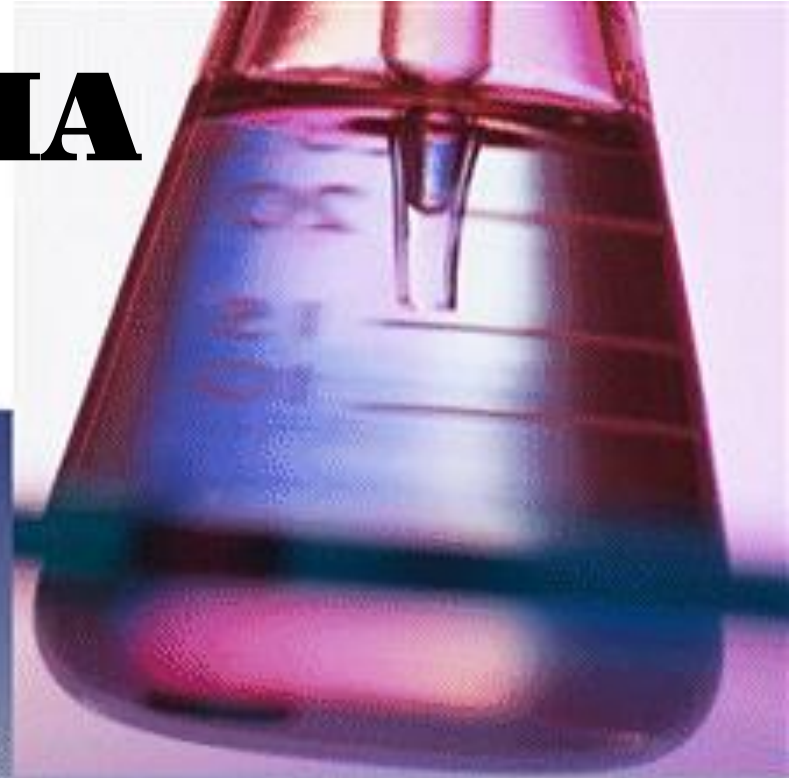


# FARMACOLOGIA

ENFERMERIA



DRA NIRIA GARCÍA JIMÉNEZ

# 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.
- La farmacología tiene aplicaciones clínicas cuando las sustancias son utilizadas en el diagnóstico, prevención, tratamiento y alivio de síntomas de una enfermedad.
- La farmacología abarca el conocimiento de la historia, origen, propiedades físicas y químicas, asociaciones, efectos bioquímicos y fisiológicos, mecanismos de absorción, biotransformación y excreción de los fármacos para su uso terapéutico o no

# FARMACOLOGÍA

- La farmacología es una de las ciencias farmacéuticas principales, siendo una aplicación química de una mezcla entre biología molecular, fisiología/fisiopatología, biología celular y bioquímica. Aunque la farmacología destaque sobre las otras ciencias farmacéuticas, no es más importante que las otras (química farmacéutica, farmacognosia, botánica farmacéutica, fitoquímica...).

- **Fármaco**
- **Fármaco** (del griego *φάρμακον*) es toda sustancia química purificada utilizada en el tratamiento, cura, prevención o el diagnóstico de una enfermedad, o para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado.
- debe administrarse al cuerpo de manera exógena y con fines médicos

# Formas farmacéuticas

- Se entiende por forma farmacéutica al estado final bajo el cual se presenta un medicamento para su uso práctico, para la consideración del máximo beneficio terapéutico para el individuo y minimizando los efectos secundarios indeseables
- **Líquidas:**  
Solución, jarabe, tintura, infusiones, aerosoles, colirio, inyectables- e infusión parenteral, extracto, emulsión, enema y gargarismos
- **Sólidas:**  
Polvos, granulados, tabletas, grageas, cápsula, píldoras o glóbulo homeopático



# Formas farmacéuticas

- Semisólidas:

Suspensión, emulsión, pasta, crema o pomada, ungüento, geles, lociones, supositorios, óvulos, jaleas y cremas anticonceptivos y linimentos.

- Otras:

Nanosuspensión, emplasto, dispositivos transdérmicos, aspersores, inhaladores e implantes



# Categorías terapéuticas

- Analgésico (contra el dolor)
- Anestésico (para adormecer a los pacientes en cirugía)
- Ansiolítico (contra la ansiedad)
- Antibiótico (contra las infecciones bacterianas)
- Anticolinérgico (con efectos sobre el sistema nervioso)
- Anticonceptivo (para prevenir el embarazo)
- Anticonvulsivo (contra las convulsiones y otros síntomas de la epilepsia)
- Antidepresivo (contra la depresión)
- Antihelmíntico (contra las infecciones intestinales provocadas por gusanos y lombrices (helmintiasis))
- Antineoplásico (contra los tumores (neoplasias))
- Antiparkinsoniano (contra los síntomas de la enfermedad de Parkinson)
- Antimicótico (contra los hongos)
- Antipirético (contra la fiebre)



# Categorías terapéuticas

- Antipsicótico (contra los síntomas de diferentes tipos de psicosis y de otros padecimientos mentales/emocionales)
- Antídoto (contra los efectos de los venenos)
- Broncodilatador (para dilatar los bronquios; útiles en el tratamiento del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC))
- Cardiotónico (para fortalecer el músculo cardíaco)
- Citostático (o citotóxico o quimioterápico) (para interrumpir la división celular; de utilidad en el tratamiento del cáncer)
- Hipnótico (para obtener relajación, sedación, tranquilidad o sueño en pacientes con ansiedad o con problemas para dormir)
- Hormonoterápico (para resolver desequilibrios en el funcionamiento hormonal)
- Quimioterápico (para el tratamiento de tumores cancerosos)
- Relajante muscular (para la relajación y el alivio de dolores musculares)



# Ramas de la farmacología

- **Farmacodinamia**: ciencia que estudia el mecanismo de acción de los fármacos.
- **Farmacognosia**: estudia todas las drogas desde el punto de vista farmacéutico.
- **Química farmacéutica**: estudia los fármacos desde el punto de vista químico.
- **Farmacotecnia**: rama encomendada a la preparación de las drogas según administración individualizada.
- **Toxicología**: el estudio de los efectos nocivos o tóxicos de los fármacos
- **Biofarmacia**: el estudio de la **biodisponibilidad** de los fármacos
- **Posología**: el estudio de la dosificación de los fármacos
- **Farmacocinética**: el estudio de los procesos fisico-químicos que sufre un fármaco cuando se administra o incorpora a un organismo. Estos procesos serían LADME.





# Ramas de la farmacología

- **Farmacología clínica**: evalúa la eficacia y la seguridad de la terapéutica por fármacos
- **Farmacovigilancia**: el estudio de las reacciones adversas que provocan los fármacos sobre el organismo
- **Cronofarmacología**: El estudio de la correcta administración de medicamentos conforme al ciclo circadiano del ser humano.
- **Terapéutica**: el estudio de las interacciones beneficiosas de los fármacos con el organismo
  - Otras terapéuticas:
  - **Farmacognosia**: estudio de plantas y drogas que de ellas se derivan
  - **Farmacobotánica**: estudio de plantas medicinales
  - **Fitoterapia**: tratamiento de enfermedades con plantas medicinales.
  - **Homeopatía**: administración de sustancias de origen animal, vegetal o mineral; en dosis infinitesimales de dilución, produciría una sintomatología opuesta a la generada por la utilización de la sustancia en estado puro.



# Margen e índice terapéutico

- La evaluación más simple y sencilla es la conocida como *Margen Terapéutico*, que es el margen de dosis que oscila entre la dosis mínima y la dosis máxima terapéutica.
- se puede dosificar un medicamento dentro de este margen, no teniendo sentido alguno el administrar una dosis superior a la máxima terapéutica, ya que con ella no obtendríamos un efecto superior, y nos acercamos a aquella dosis que puede ser tóxicas.



# Farmacodinámica



- La farmacodinámica o farmacodinamia es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción y la relación entre la concentración del fármaco y el efecto de éste sobre un organismo.
- Desde este punto de vista es opuesto a lo que implica la farmacocinética: lo que le sucede al fármaco por la acción del organismo.
- La farmacodinámica puede ser estudiada a diferentes niveles, es decir, sub-molecular, molecular, celular, a nivel de tejidos y órganos y a nivel del cuerpo entero, usando técnicas *in vivo*, *post-mortem* o *in vitro*

# Tipos de efectos farmacológicos



- **Efecto primario**: es el efecto fundamental terapéutico deseado de la droga.
- **Efecto placebo**: son manifestaciones que no tienen relación con alguna acción realmente farmacológica.
- **Efecto indeseado**: cuando el medicamento produce otros efectos que pueden resultar indeseados con las mismas dosis que se produce el efecto terapéutico;
  - **Efecto colateral**: son efectos indeseados consecuencia directa de la acción principal del medicamento.
  - **Efecto secundario**: son efectos adversos independientes de la acción principal del fármaco.
  - **Efecto tóxico**: por lo general se distingue de los anteriores por ser una acción indeseada generalmente consecuencia de una dosis en exceso. Es entonces dependiente de la **dosis**, es decir, de la cantidad del medicamento al que se expone el organismo y del tiempo de exposición.<sup>4</sup>
- **Efecto letal**: acción biológica medicamentosa que induce la muerte

# Dosis

- **La dosis es la cantidad de una droga que se administra para lograr eficazmente un efecto determinado.**
- **Dosis subóptima o ineficáz:** es la máxima dosis que no produce efecto farmacológico apreciable.
- **Dosis mínima:** es una dosis pequeña y el punto en que empieza a producir un efecto farmacológico evidente.
- **Dosis máxima:** es la mayor cantidad que puede ser tolerada sin provocar efectos tóxicos.



# Dosis

- **Dosis terapéutica**: es la dosis comprendida entre la dosis mínima y la dosis máxima.
- **Dosis tóxica**: constituye una concentración que produce efectos indeseados.
- **Dosis mortal**: dosis que inevitablemente produce la muerte.
- **DL50**: denominada *Dosis Letal 50* o **Dosis Mortal 50%**, es la dosis que produce la muerte en 50% de la población que recibe la droga. Así también se habla con menos frecuencia de DL20, DL90 y DL99.
- **DE50**: denominada **Dosis Efectiva 50** es la dosis que produce un efecto terapéutico en el 50% de la población que recibe la droga.



# Receptores

- La mayoría de las drogas ejercen su acción sobre una célula por virtud de su reconocimiento de receptores sobre la superficie celular, específicamente por tener la configuración molecular que se ajusta al dominio de unión del receptor
- Algunos fármacos se unen a un solo tipo de receptores, mientras que otros tienen la facultad bioquímica de unirse a múltiples tipos de receptores celulares.
- Las interacciones entre el fármaco y su receptor vienen modelados por la ecuación de equilibrio:



- donde  $L$ =ligando (droga),  $R$ =receptor (sitio de unión)



# Receptores

- Cuando una droga, una hormona, etc., se une con un receptor, es llamado un ligando, los cuales se clasifican en dos grupos, los agonistas y los antagonistas
- **Agonista**: Es una droga que produce un efecto combinándose y estimulando al receptor, estos pueden ser clasificados como:
- **Agonistas Completos**: los que producen la máxima respuesta posible.
- **Agonistas Parciales**: son los agonistas que no logran alcanzar el Emax de los agonistas completos.
- **Agonistas Inversos**: los que logran efectos opuestos a los producidos por los agonistas completos y parciales





# Receptores

- **Antagonista**: Es una droga que produce efecto farmacológico bloqueando al receptor y por lo tanto es capaz de reducir o abolir el efecto de los agonistas.
- 1. **Antagonistas competitivos**: Son aquellos que bloquean el efecto de los agonistas compitiendo por el mismo sitio de fijación en el receptor. Hay dos tipos básicos:
  - 1.1.- **Antagonistas reversibles**: que pueden ser desplazados del receptor por dosis crecientes del agonista (antagonismo superable). Los antagonistas competitivos reversibles desplazan la curva dosis-respuesta de los agonistas hacia la derecha (es decir aumentan la DE50 y reducen la afinidad) sin afectar la Emax y eficacia del agonista.
  - 1.2. **Antagonistas irreversibles**: que no pueden ser desplazados del receptor por dosis crecientes del agonista (antagonismo insuperable). Los antagonistas competitivos irreversibles reducen la Emax y la eficacia del agonista.
- 2. **Antagonistas no competitivos**: Son aquellos que bloquean el efecto de los agonistas uniéndose al receptor en un sitio distinto al sitio de fijación del agonista. Estos antagonistas reducen el Emax ( la eficacia ). Pueden ser a su vez:
  - 2.1 **Reversibles**: Los cuales se disocian fácilmente del receptor al suspender su administración en el paciente o el lavado del tejido aislado.
  - 2.2.- **Irreversibles**: que se fijan permanentemente o modifican covalente el receptor el cual queda permanentemente inutilizado y tiene que ser reemplazado por uno nuevo.



# RECEPTORES FARMACOLÓGICOS

- Son macromoléculas proteicas intracelulares o de membrana que, en general, median la comunicación celular de compuestos endógenos

- **AFINIDAD:**

**Capacidad de formar el complejo *fármaco-receptor* a concentraciones muy bajas del fármaco.**

- **ESPECIFICIDAD:**

**Capacidad del *receptor* de discriminar una molécula de otra pese a ser estructuralmente muy similar.**



# TIPOS DE RECEPTORES FARMACOLOGICOS

- **RECEPTORES INTRACELULARES**

- a) **Fármacos esteroideos** tales como:

- Glucocorticoides (Betametasona, Prednisona)

- Mineralocorticoides (Oxicorticosterona, Espirolactona)

- Esteroides gonadales (Fluoximesterona, Norgestrel)

- Vitamina D.

- b) **Hormonas tiroideas** T3 y T4

- (Yodotironina, Liotironina)

- c) **Sustancias inductoras del metabolismo de otros fármacos**

- (fenobarbital, tetraclorobenzodioxano).



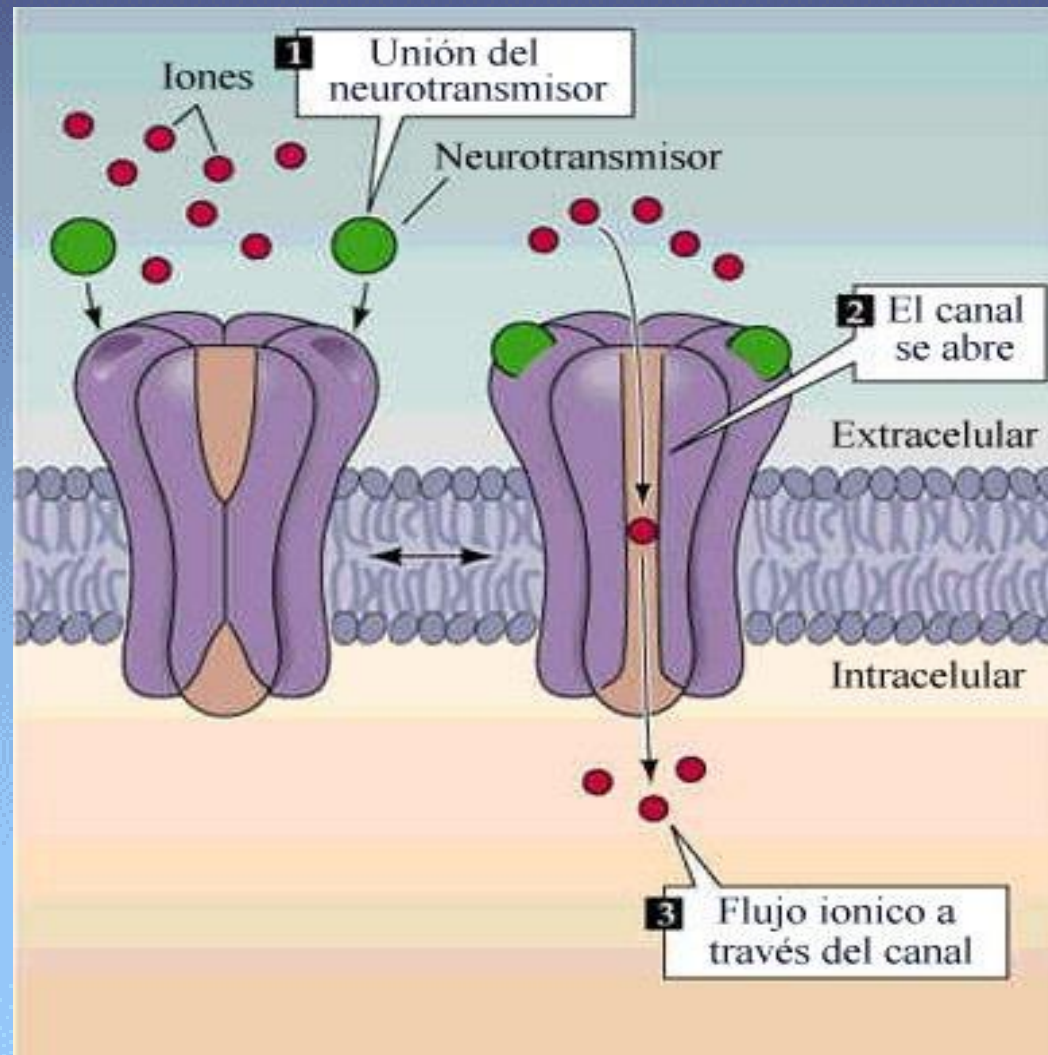
# TIPOS DE RECEPTORES FARMACOLOGICOS

- Receptores relacionados al transporte iónico:
- Canales iónicos voltaje-dependientes:  $\text{Ca}^{+2}$ ;  $\text{K}^{+}$ ;  $\text{Na}^{+}$
- Canales iónicos asociados a receptor
- Receptor-Canal: GABAA: Cloruro; ACh- $\text{Na}^{+}$
- Receptor separado del canal: ACh- $\text{K}^{+}$ ; NA- $\text{Ca}^{+2}$ (L)
- Enzimas transportadoras activas:  
( $\text{Na}^{+}$ - $\text{K}^{+}$ )ATPasa;  $\text{H}^{+}$ (ATPasa)
- Receptores asociados a proteína G  
Adrenérgicos, Muscarínicos, Histaminérgicos
- Proteínas Transportadoras: Sistemas de Recaptación de aminas biógenas.



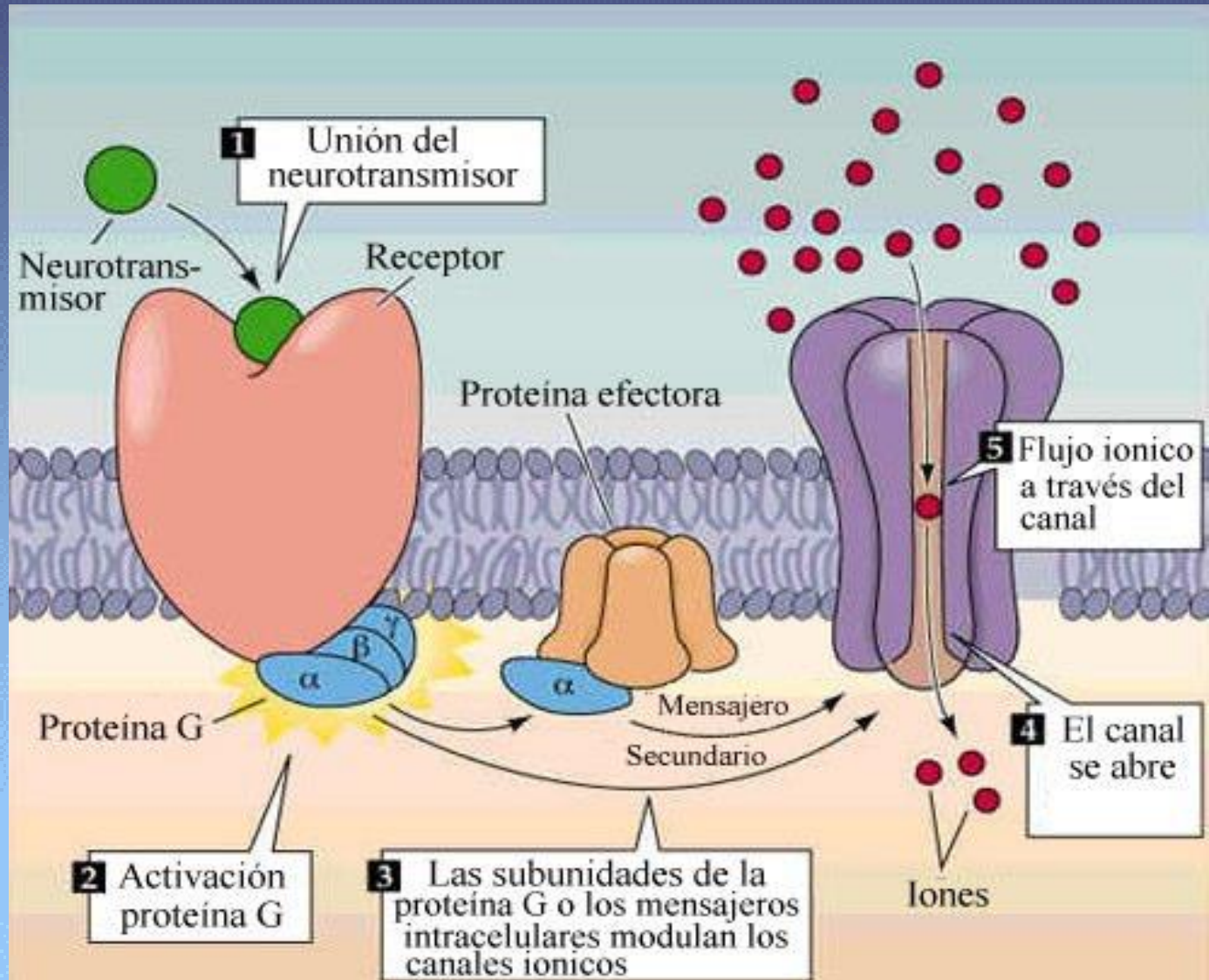
# SISTEMAS DE TRANSDUCCIÓN

- CANALES IONICOS REGULADOS POR LIGANDO



# SISTEMAS DE TRANSDUCCIÓN

- RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNA G





## Actividad enzimática intrínseca

- Cuando una droga se une a su receptor tiende a ejercer control directo sobre la **fosforilación** de proteínas celulares, modificando la estructura conformacional de la proteína, activando o inactivándola
- Algunos medicamentos atraviesan la membrana plasmática y actúan directamente sobre el **núcleo celular** y sobre receptores intracelulares, revirtiendo la represión del **ADN** y aumentando la transcripción y síntesis protéica

# Modificación de la acción de una droga



- Los principales factores o parámetros que modifican las acciones de los fármacos incluyen:
- Fisiológicos: edad, sexo, raza, genética, peso corporal, etc.
- Patológicos: estrés, factores endocrinos, insuficiencia renal, cardiopatías, etc.
- Farmacológicos: dosis, vías de administración, posología, tolerancia, taquifilaxia, etc.
- Ambientales: condiciones meteorológicas, fenómenos de toxicidad de grupo, etc.



# La farmacocinética

- es la rama de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Trata de dilucidar qué sucede con un fármaco desde el momento en el que es administrado hasta su total eliminación del cuerpo.
- el estudio detallado de los sucesivos pasos que atraviesa el fármaco en el organismo, se agrupan bajo el anagrama LADME:
  - *Liberación* del producto activo,
  - *Absorción* del mismo,
  - *Distribución* por el organismo,
  - *Metabolismo* o inactivación, al ser reconocido por el organismo como una sustancia extraña al mismo, y
  - *Eliminación* del fármaco o los residuos que queden del mismo.



# 1: Liberación

- Es el primer paso del proceso en el que el medicamento entra en el cuerpo y libera el contenido del principio activo administrado. El fármaco debe separarse del vehículo o del excipiente con el que ha sido fabricado, y para algunos autores comprende tres pasos: desintegración, disgregación y disolución.
- **Disolución**  
En una situación típica, al ingerir una tableta pasa por el esófago al estómago. Por razón de que el estómago tiene un ambiente acuoso, es el primer lugar donde la tableta se disolverá. La velocidad de disolución es un elemento clave en el control de la duración del efecto del fármaco



# 1: Liberación

- ***Ionización***

Las membranas celulares presentan una resistencia al paso de moléculas ionizadas superior a la que presenta a las sustancias no ionizadas y liposolubles. Este hecho es de importancia sobre todo con sustancias que son anfotéricamente débiles. El pH ácido del estómago y la posterior alcalinización del mismo en el intestino, modifican los grados de ionización de ácidos y bases débiles, dependiendo del pKa de cada sustancia

- pKa es la fuerza que tienen las moléculas de disociarse (es el logaritmo negativo de la constante de disociación de un ácido débil).

- 

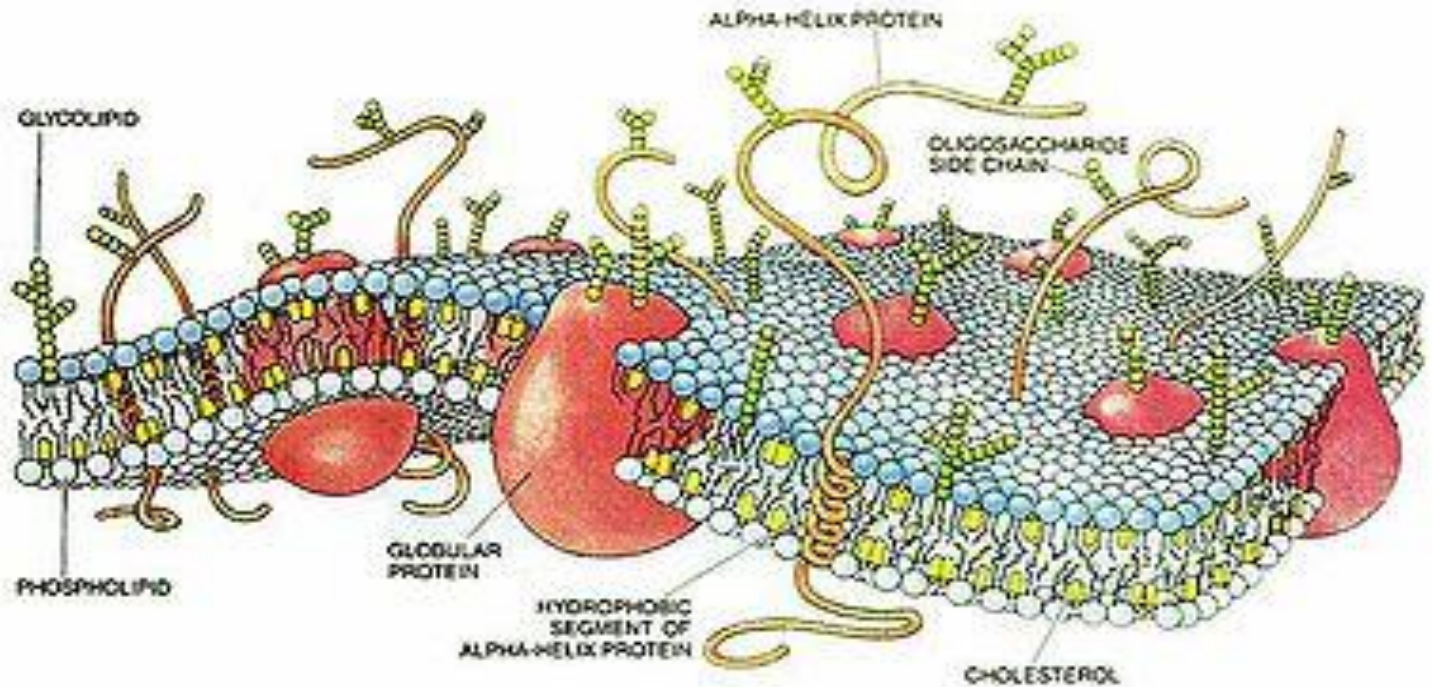
$$pK_a = -\log K_a$$

Un ácido será más fuerte cuanto menor es su pKa y en una base ocurre al revés, que es más fuerte cuanto mayor es su pKa.



## 2: Absorción

- La absorción significa atravesar algún tipo de barrera, diferente según la vía de administración usada, pero que en último término se puede reducir al paso de barreras celulares. O la interacción de la molécula con una membrana biológica, donde las características fisicoquímicas, tanto del fármaco como de la membrana, determinarán el resultado del proceso



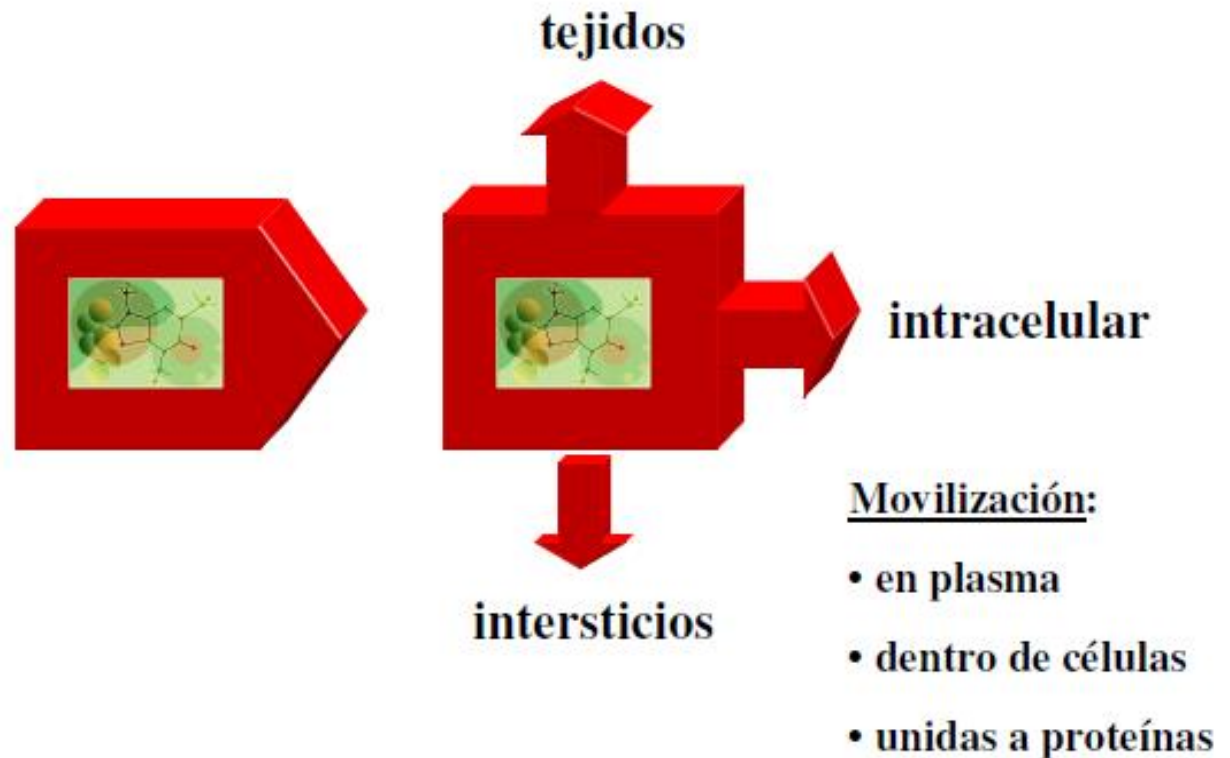
## 2: Absorción

- la estructura de la membrana citoplasmática consiste en una capa bimolecular de lípidos, con moléculas de proteínas intercaladas, que adquiere un espesor de 75 a 80 Å (angstrom)
- Los fosfolípidos son responsables de las características de permeabilidad aproximadamente un 40% a 45% de los componentes de la membrana.
- las proteínas constituyen alrededor del 50% de los constituyentes de las membranas,
- podemos encontrar entre un 7% y un 10% de hidratos de carbono (glucolípidos y glucoproteínas) que actúan como modulador de las proteínas receptores



### 3: *DISTRIBUCIÓN Y FIJACIÓN DE FÁRMACOS*

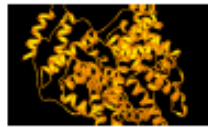
#### DISTRIBUCIÓN



# 3: *DISTRIBUCIÓN*

## DISTRIBUCIÓN

### Fijación a Proteínas Plasmáticas



**ALBUMINA**

Ácidos débiles

**SITIO I** Anticoagulantes orales

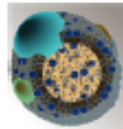
AINEs

Anticonvulsivantes

**SITIO II** Benzodiazepinas

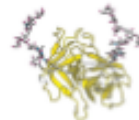
AINEs

Hipoglicemiantes



**LIPOPROTEINAS**

**$\alpha$ -GLICOPROTEINAS**



Bases débiles, no ionizables,  
liposolubles

Heparina, imipramina

# 3: *DISTRIBUCIÓN*

## DISTRIBUCIÓN

### Fijación a Proteínas Plasmáticas

#### Consecuencias:

#### 1. Intensidad del efecto farmacológico

- Porcentaje de unión: < 80% - escaso  
> 80% - importante
- Volumen de distribución (< 0,15 L/Kg, pequeño)

## DISTRIBUCIÓN

### Fijación a Proteínas Plasmáticas

#### Consecuencias:

#### 2. Duración del efecto farmacológico

- Eliminación restrictiva - F libre  
(excr renal lenta, fracc extr hep < 0,3)
- Eliminación no restrictiva - F unido PP  
(excr renal rápida, fracc extr hep > 0,7)



# 3: *DISTRIBUCIÓN*

## DISTRIBUCIÓN

### Fijación a Proteínas Plasmáticas

### Factores que alteran unión PP:

- Descenso concentración PP
- Cambios en la afinidad de PP
- Desplazamiento competitivo

### Importancia clínica, si:

- (a) Afecta la PP a la que se une el F
- (b) Afecta al mismo sitio de unión
- (c) UPP > 80%
- (d) Vd < 0,15 L/Kg

### Distribución regional:

- Flujo sanguíneo regional (< tejido graso, > hígado, riñones)
- Afinidad tisular (tetraciclina-hueso, griseofulvina-piel)
- Patologías (artrosis, osteomielitis - hueso)

### Distribución espacio intersticial:

- Peritoneo
- Pleuras
- Articulaciones

### Depende:

- UPP
- Alteraciones patológicas (inflamación)

# 3: DISTRIBUCIÓN

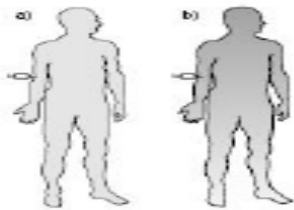
## Distribución a áreas especiales:

- **Secreciones exocrinas** (lágrimas, leche, saliva, bilis, líquido prostático, etc.)

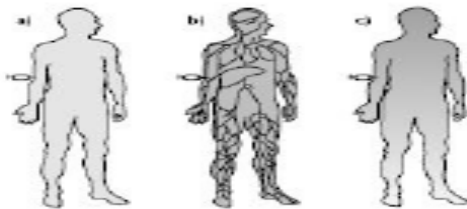
**Mecanismo de paso:** > transporte activo  
< difusión simple

## Distribución intracelular:

- **Difusión simple**
- **UP Celulares no implica efecto farmacológico**



Modelo monocompartimental



Modelo bicompartimental



Modelo tricompartmental

## DISTRIBUCIÓN

### Compartimentos

- **Central** Territorios bien irrigados
- **Periférico Superficial** Irrigación pobre (piel, grasas, huesos, músculos)
- **Periférico Profundo** Depósitos tisulares (U fuerte, liberación lenta)

### Modelos Compartimentales

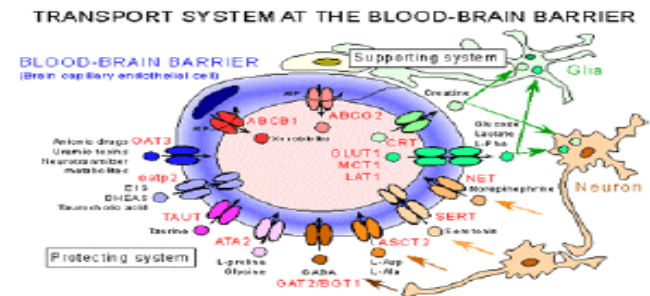
- **Monocompartimental**
- **Bicompartimental**
- **Tricompartimental**

# 3: DISTRIBUCIÓN

## DISTRIBUCIÓN

### BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

- Distribución selectiva a fármacos
- Difusión simple < transporte activo
- Aumento permeabilidad procesos mórbidos:
  - isquemia, anoxia
  - tarumatismos, neoplasias, citotóxicos
  - infecciones, hipertensión endocraneal
  - convulsiones



### BARRERA PLACENTARIA

#### Los Fármacos:

- Se distribuyen en función de su capacidad de difusión simple.
- Bases débiles se acumulan en circulación fetal por > acidez

# 4: *Metabolización*

## (o BIOTRANSFORMACIÓN DE FÁRMACOS)

### BIOTRANSFORMACIÓN

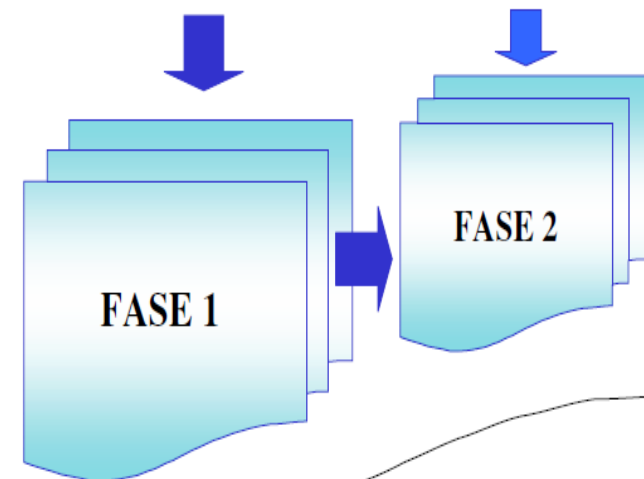
Modificación que sufre todo xenobiótico en su paso a través del organismo.

**Resultado:** transformación en compuestos solubles que puedan ser excretados.

La biotransformación genera metabolitos:

- inactivos más polares
- con mayor actividad biológica
- con propiedades tóxicas

### BIOTRANSFORMACIÓN



# 4: *Metabolización*

## FASE 1

### FUNCIONALIZACIÓN

INTRODUCEN O EXPONEN UN GRUPO  
FUNCIONAL DEL FÁRMACO ORIGINAL

- REDUCTASAS
- OXIDASAS
- HIDROLASAS

## EJEMPLOS FASE 1

### ENZIMAS DE FUNCIONALIZACIÓN

- ALCOHOLDESHIDROGENASA
- ALDEHIDODESHIDROGENASA
- ALDEHIDO-OXIDASA
- MONO-OXIDASA FAD
- MONOAMINO-OXIDASA
- MIELO-OXIDASA
- TIO-OXIDASA
- XANTINO-OXIDASA
- AMIDASA
- ARILESTERASA
- CARBOXILESTERASA
- COLINESTERASA
- EPOXIHIDRATASA
- AZOREDUCTASA
- NITROREDUCTASA
- N-OXIDO REDUCTASA
- CYP-P450

# 4: *Metabolización*

## **FASE 2**

**BIOSINTESIS**

**TRANSFIEREN GRUPOS FUNCIONALES AL FÁRMACO ORIGINAL O PROVENIENTE DE LA FASE 1**

- **TRANSFERASAS**

## **EJEMPLOS FASE 2**

### **ENZIMAS TRANSFERASAS**

- **URACILDIFOSFATO-GLUCURIL-TRANSFERASA**
- **SULFO-TRANSFERASA**
- **N-ACETIL-TRANSFERASA**
- **GLUTATION-TRANSFERASA**
- **NITRO-TRANSFERASA**
- **OXI-TRANSFERASA**
- **TIO-TRANSFERASA**
- **METIL-TRANSFERASA**

# SISTEMA DE MONOOXIGENASA DEL CITOCROMO 450

FASE 1

- CONJUNTO DE HEMOPROTEINAS (NÚCLEO Fe) CON UNA ABSORCIÓN MÁXIMA A 450 nm
- QUIMICAMENTE RELACIONADAS A LAS NADPH-REDUCTASAS





**NADPH-citocromo P450 reductasa** (CPR) es la proteína de los donantes de electrones para varias enzimas oxigenasa encuentra en el retículo endoplasmático de la mayoría de las células eucariotas. Oxygenases

**Citocromos P450**, una familia de enzimas que intervienen en el metabolismo de muchos fármacos y sustancias dietéticos, y en la síntesis de hormonas esteroideas y otras moléculas de señalización extracelular de lípidos; heme oxigenasa, un hemeprotein que cataliza el primer paso en la degradación del hemo de la bilirrubina, y escualeno monooxigenasa, la segunda enzima en la vía para cometidos biosíntesis de esteroides.





SISTEMA DE MONOOXIGENASA  
DEL CITOCROMO 450

FASE 1

---

• **GRAN CONSERVACIÓN EVOLUTIVA:**

- BACTERIAS
- LEVADURAS
- PLANTAS
- ANIMALES

• **FUNCIÓN: METABOLIZACIÓN DE XENOBIOTICOS**

SISTEMA DE MONOOXIGENASA  
DEL CITOCROMO 450

FASE 1

---

**MAMÍFEROS:**

**FAMILIA P450 - SÍNTESIS ESTEROIDES (CYP-4)**

**FAMILIAS (similitud secuencia AA - 40%):**

**CYP-1, CYP-2, CYP3, CYP-4**


**SUBFAMILIAS (55% homología AA):**

**CYP-2E**

**ENZIMA INDIVIDUAL:**

**NUMERO ASIGNA FUNCIÓN ESPECÍFICA**

**CYP-2E8**

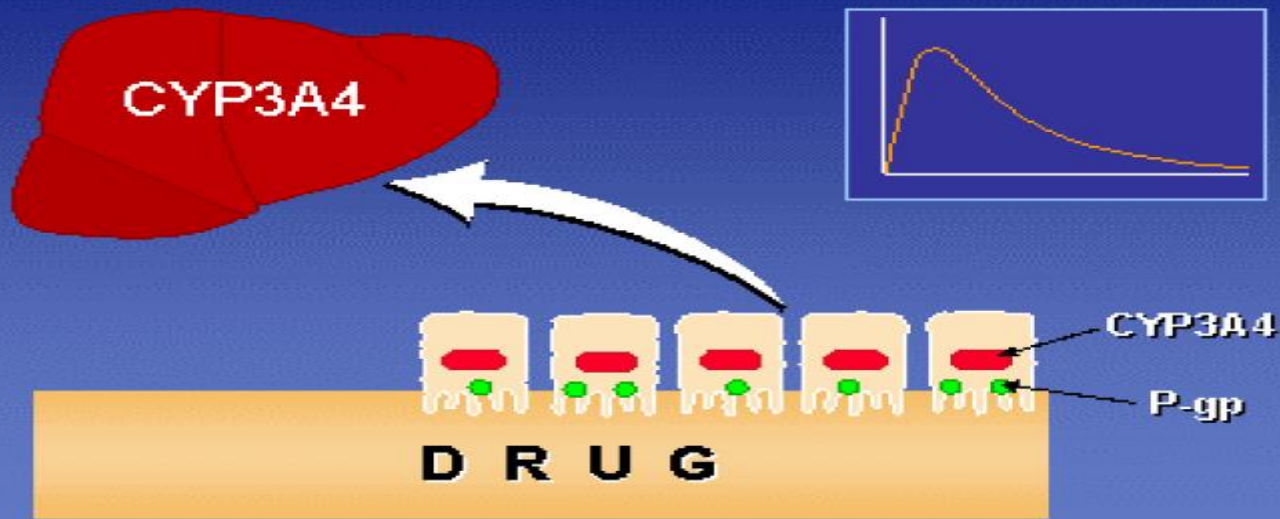


# SISTEMA DE MONOOXIGENASA DEL CITOCROMO 450 LOCALIZACIÓN E INDUCTIBILIDAD

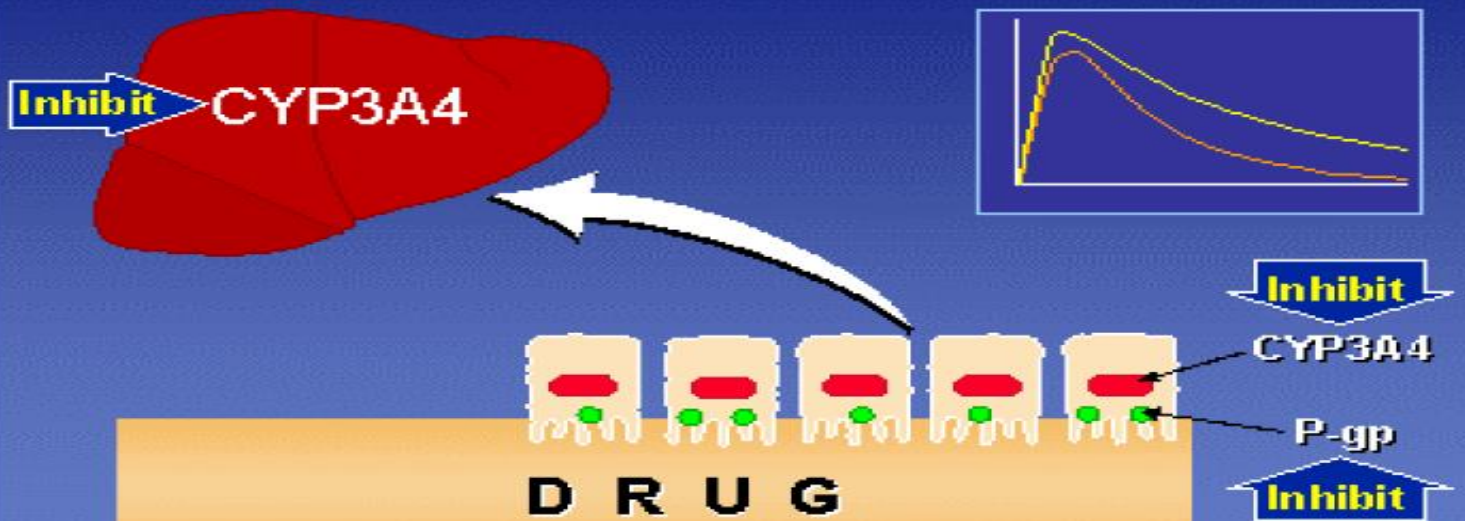
Tabla 5-2. Citocromos P-450 humanos

P-450	Tejido	Inducibilidad	Sustratos
CYP1A1	Varios	Sí	Benzo[a]pireno
CYP1A2	Hígado	Posible	Aflatoxina B <sub>1</sub> Cafeína Arlaminas heterocíclicas Fenacetina
CYP2A6	Hígado	Posible	Cumarina Dietilnitrosamina
CYP2A7	Hígado	Posible	Ciclofosfamida
CYP2B6	Hígado		
CYP2B7	Pulmón		
CYP2C8	Hígado Intestino	Posible	Tolbutamida R-Mefentofna R-Mefentofna Tolbutamida Warfarina
CYP2C9	Hígado Intestino		
CYP2C17	Hígado		
CYP2C18	Hígado	Posible	Bufuralol Debrisoquina Espirtefna Tetracloruro de carbono Etanol Dimetilnitrosamina
CYP2C19	Hígado		
CYP2D6	Hígado Intestino Rinón		
CYP2E1	Hígado Intestino Leucocitos	Sí	—
CYP2F1	Pulmón	Sí	Aflatoxina B <sub>1</sub> Ciclosporina Nifedipino Testosterona
CYP3A3	Hígado		
CYP3A4	Tracto gastrointestinal Hígado	Sí	Aflatoxina B <sub>1</sub> Ciclosporina Nifedipino Testosterona
CYP3A5	Hígado	Posible	Ciclosporina Nifedipino Testosterona Aflatoxina B <sub>1</sub> Testosterona
CYP3A7	Hígado (fetal)		
CYP4B1	Pulmón	Posible	Testosterona

# First Pass Effect

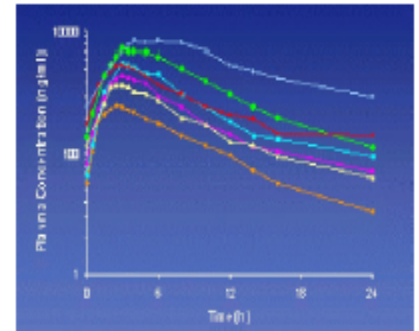


# Inhibition of First Pass Metabolism



# VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL

## FARMACOGENÉTICA



- AMPLIA DIFERENCIA INTERINDIVIDUAL EN LA CAPACIDAD DE METABOLIZAR FÁRMACOS DETERMINADA POR DIFERENCIAS EN LOS NIVELES BASALES DE EXPRESIÓN DE UNA ENZIMA.
- METABOLIZADORES POBRES TENDRÁN ALTAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DEL FÁRMACO ORIGINAL Y BAJA CONCENTRACIÓN DE METABOLITOS.

# 5: EXCRECIÓN DE FÁRMACOS

## Eliminación

Remoción irreversible del fármaco del cuerpo por todas las rutas.

- **Excreción:** Remoción del fármaco intacto por vía renal (más frecuente) u otra vía.
- **Biotransformación:** conversión de la droga en metabolitos más solubles en forma enzimática o no, predominantemente hepática.

## Eliminación

### DEPURACIÓN (CLEARANCE, CI)

- describe el proceso de eliminación sin identificar el mecanismo responsable.
- Se define como el volumen de fluido “limpiado” de fármaco por unidad de tiempo.
- Incluye a todos los procesos de eliminación.



## Clearance

Total Clearance = Hepatic Clearance + Renal Clearance



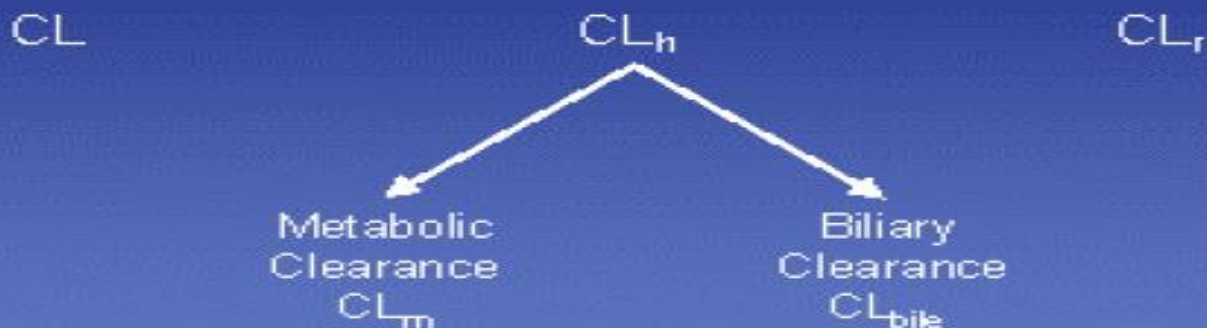
# 5:EXCRECIÓN

## FACTORES QUE AFECTAN LA DEPURACIÓN HEPÁTICA

- Tabaquismo.
- Interacción con otros fármacos.
- Interacción con otros xenobióticos: insecticidas, herbicidas, benzopirenos, etc. (inducción metabólica enzimática).

## Hepatic Clearance

Total Clearance = Hepatic Clearance + Renal Clearance



# 5:EXCRECIÓN

## DEPURACIÓN RENAL

- Fracción constante del volumen de distribución en el cual está contenido el fármaco que es excretado por el riñón por unidad de tiempo.



## DEPURACIÓN RENAL

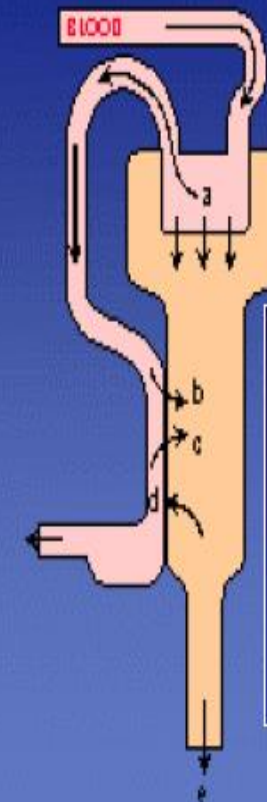
- No considera el mecanismo de eliminación.
  - Razón de depuración:  $Cl_F/Cl_{\text{creatinina}}$ 
    - <1: reabsorción parcial.
    - =1: Filtración.
    - >1: Secreción activa.
- Droga unida a proteínas se excreta por secreción activa.

# 5: EXCRECIÓN

Tabla 4-8. Ejemplos de fármacos con fracción de extracción hepática o renal baja, intermedia y alta

Baja ( $< 0,3$ )	Intermedia (de 0,3 a 0,7)	Alta ( $> 0,7$ )
<i>Hepática</i>		
Ácido salicílico	Ácido acetilsalicílico	Alprenolol
Ácido valproico	Codeína	Cocaína
Carbamazepina	Nifedipino	Lidocaína
Diazepam	Nortriptilina	Morfina
Fenitoína	Quinidina	Nicotina
Fenobarbital		Nitroglicerina
Indometazina		Pentazocina
Naproxeno		Petidina
Nitrazepam		Propoxifeno
Procainamida		Propranolol
Teofilina		Verapamilo
Warfarina		
<i>Renal</i>		
Amoxicilina	Amilorida	Glucurónidos (muchos)
Atenolol	Cefalotina	Hipuratos
Cefazolina	Cimetidina	Penicilinas (algunas)
Ciprofloxacina	Ranitidina	Sulfatos (muchos)
Digoxina		
Furosemida		
Gentamicina		
Litio		
Tetraciclina		

## Renal Clearance



- a. Filtración glomerular: fco hidrosoluble y libre
- b. & c. Secreción tubular activa: ácidos y bases orgánicas
- d. Reabsorción: fcos liposolubles
- e. Flujo urinario



# EXCRECIÓN RENAL DE FÁRMACOS

- Principal vía de eliminación
- Mecanismos (solos o en combinación):

## 1. Filtración glomerular:

- Proceso unidireccional para moléculas pequeñas; depende directamente de la fracción libre del fármaco
- Tasa de filtración glomerular normal: de 125 a 130 mL/min.



# 5:EXCRECIÓN

## EXCRECIÓN RENAL DE FÁRMACOS

### 2. Secreción tubular activa.

- Requiere de sistemas transportadores saturables y depende del flujo plasmático renal (425-650 mL/min).

### 3. Reabsorción tubular.

- Puede ser pasiva o activa y es influida por el pH urinario:  
moléculas no ionizadas o liposolubles.

# 5:EXCRECIÓN

## FACTORES QUE MODIFICAN LA ELIMINACIÓN DE FÁRMACOS

### • Edad:

- **Prematuros y recién nacidos: disminución de la filtración glomerular y de la secreción tubular.**
- **Ancianos: disminución del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular.**

### • Embarazo:

**Aumento de la filtración glomerular.**

### • Enfermedad renal o hepática:

**Disminución de la función renal.  
Disminución de albúmina.**

Tabla 4-10. Factores que alteran la eliminación de los fármacos

#### 1. *Características individuales*

Dotación genética

Sexo

Edad

Recién nacido prematuro y a término

Niño

Anciano

Hábitos dietéticos

Otros hábitos

Ejercicio físico

Ingesta de alcohol

Hábito de fumar

Embarazo

#### 2. *Factores ambientales*

Ritmos circadianos

Exposición ambiental

#### 3. *Factores patológicos*

Obesidad

Enfermedad renal

Enfermedad hepática

Insuficiencia cardíaca

Enfermedad tiroidea

Alteraciones en la unión a proteínas de fármacos con eliminación restrictiva

#### 4. *Interacciones*

Inducción enzimática

Inhibición enzimática

Competición por el transporte activo renal

Cambios del pH urinario

# La farmacocinética

- Biodisponibilidad
- La biodisponibilidad de un fármaco es un término farmacocinético que alude a la fracción de la dosis del mismo administrada que alcanza su diana terapéutica o lo que es lo mismo que llega hasta el tejido sobre el que realiza su actividad
- Semivida de eliminación
- La semivida de eliminación de un medicamento (o cualquier agente xenobiótico) es el lapso necesario para que la cantidad de dicho medicamento o agente xenobiótico presente en el cuerpo (o en el plasma sanguíneo) se reduzca a la mitad, mediante diversos procesos de eliminación.
- La semivida de eliminación es un parámetro importante usado en farmacodinámica y se denota como  $t_{\frac{1}{2}}$

## TIEMPO DE VIDA MEDIA

$$t_{1/2} = 0,693 / k_e$$

**Tiempo necesario para que la  $C_p$  de un fármaco disminuya a la mitad, luego que se ha alcanzado el equilibrio de distribución.**

**Es una constante que expresa la velocidad de eliminación en forma útil y comprensible.**



# METABOLISMO HEPÁTICO DE LOS FÁRMACOS

