Yuste MT
mariateresa.yuste1@um.es

UNIVERSIDAD DE MURCIA

FARMACOLOGÍA GENERAL

3ER CURSO GRADO MEDICINA

Tema 1. Introducción a la Farmacología.

INTRODUCCIÓN A LA FARMACOLOGÍA

- **Definición Farmacología**

Estudio de los efectos de las sustancias químicas sobre las funciones de los organismos vivos.

Ciencia abarca el conocimiento de los Fcos:

- Historia
- Origen
- Uso
- Propiedades F-Q
- Asociaciones
- Efectos del Fco sobre el organismo
- Efectos del organismo sobre el Fco

Nació como ciencia a mediados del siglo XIX.

Desde el comienzo de la civilización ya se usaban remedios a base de hierbas, se escribían farmacopeas y florecía el negocio de los boticarios.

- Farmacología alopática
- Tratamiento basado en contrarios

- Farmacología homeopática
- Tratamiento basado en similares a altas diluciones

- **Ramas de la Farmacología**

- Farmacognosia
- Farmacodinamia
- Farmacocinética
- Farmacotecnia o Farmacia Galénica
- Farmacología Clínica
- Farmacogenética, Farmacoepidemiología, Toxicología
- Farmacovigilancia

- **Farmacognosia**

- Descripción de los Fcos considerando su origen y características F-Q

- **Farmacodinamia**

- Mecanismo de acción de los Fcos. Procesos bioquímicos y fisiológicos dentro del organismo se ven afectados por la presencia del Fco.

- **Farmacocinética**

- Procesos F-Q que sufre un Fco cuando se administra o incorpora a un organismo (LADMER). “Dosis”

- **Farmacotecnia o Farmacia Galénica**

- Transformación de drogas y Principios Activos en Medicamentos con una Forma Farmacéutica determinada.

- **Farmacología clínica**

- Comportamiento y utilización de los Fcos en el hombre sano y enfermo
- Uso de los Fcos en la población general, en subgrupos específicos y en pacientes concretos (evalúa la eficacia y la seguridad de la terapéutica por Fcos)

- **Farmacogenética, Farmacoepidemiología, Toxicología**

- **Farmacovigilancia**
- Actividad de salud pública
- Identificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los tratamientos farmacológicos una vez comercializados
- Mantener la relación beneficio/riesgo de los Medicamentos en una situación favorable (suspender)

CONCEPTOS GENERALES

- **Fármaco**

- Sustancia pura biológicamente activa

Sustancia química de estructura conocida, cuya administración produce un efecto biológico a un ser vivo.

- **Medicamento**

- F + excipientes => acondicionamiento

Preparación química que, general pero no necesariamente, contiene uno o más fármacos y cuya administración pretende provocar un efecto terapéutico.

Habitualmente los medicamentos contienen otras sustancias (excipientes, estabilizadores, disolventes, ...) además del compuesto activo y que los hacen más adecuados para su uso.

- **Droga *"drug"***

- "Sustancia mineral, vegetal o animal, que se emplea en medicina"

- Todo material de origen natural, ya sea en bruto u obtenido por sencillas operaciones, que contienen los P.A. con actividad farmacológica para su uso directo o elaboración de Medicamentos

Origen

- **Origen vegetal**

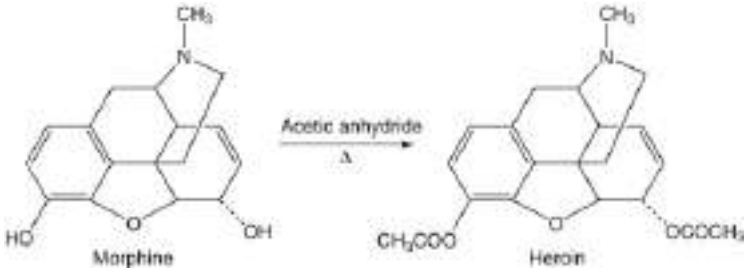
- **Origen mineral**

- Sustancias purificadas como el S, Mg, sales de Al para paliar la pirosis

- **Origen animal**

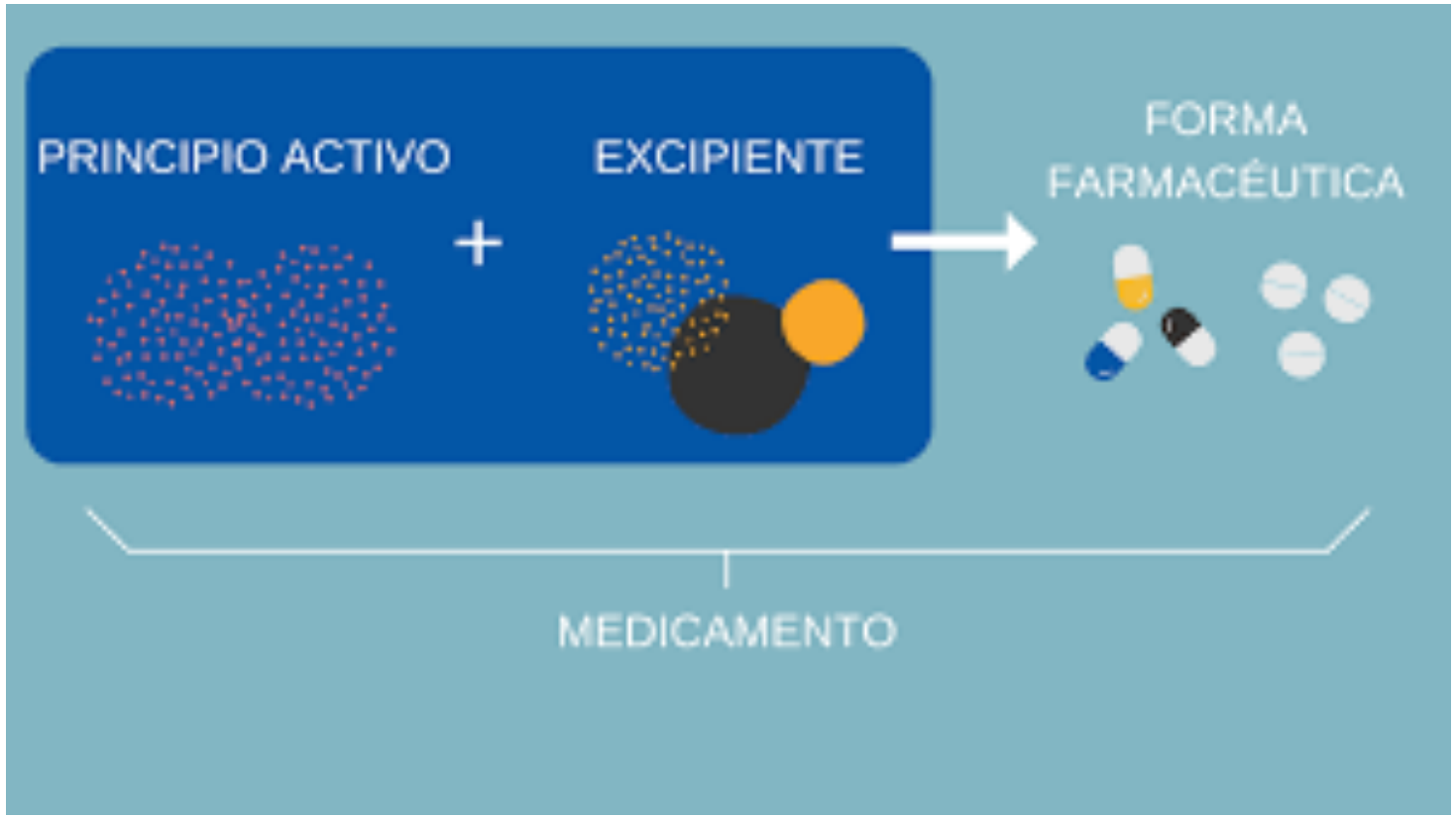
- Aceites de animales (hígado de bacalao para déficit de vitaminas) y sueros animales (antitetánico), hormonas (insulinas, hormona del crecimiento)

- **Semisintético**
- Origen natural que son modificados en el laboratorio para variar sus propiedades



- **Sintético**
- Sustancias que en principio, no son Medicamentos, pero mediante manipulación en el laboratorio se sintetizan en Fármacos
- Ej: Fluoroquinolonas y sulfamidas

Definición de medicamento



Fármaco *vs* excipiente

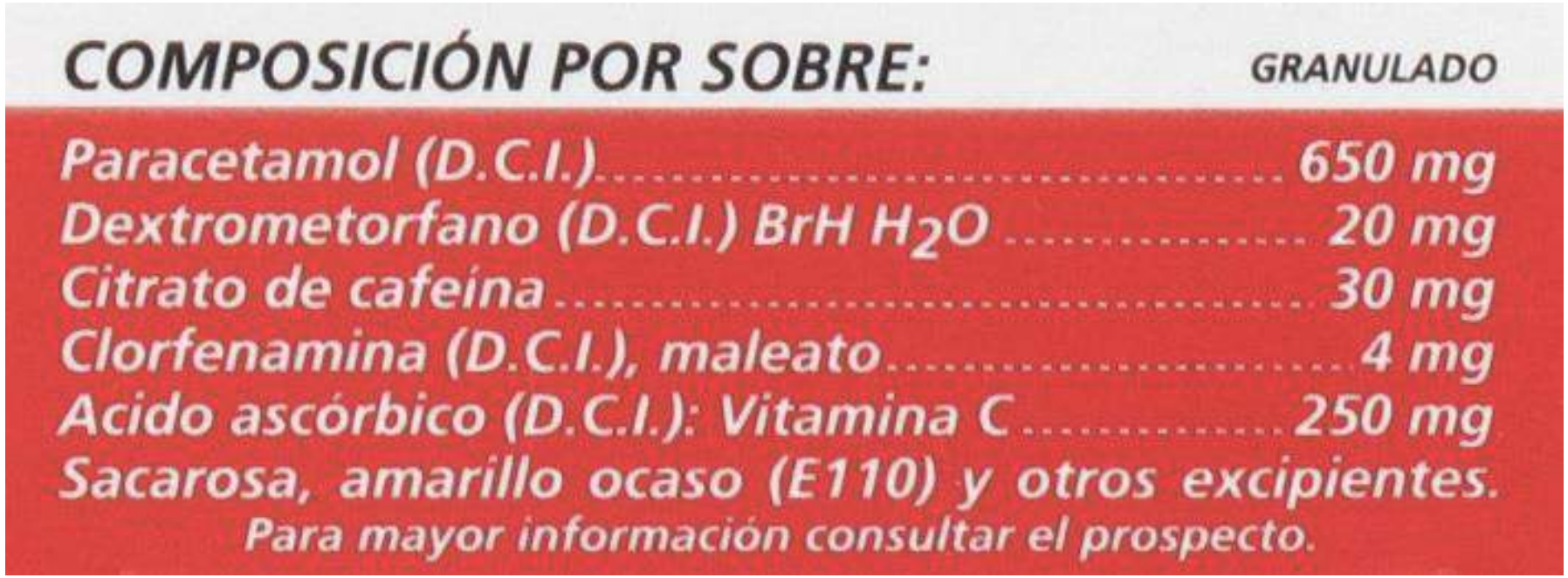
- **Fármaco (PA)**
- Administración => modifica alguna función de los seres vivos
- Sustancia pura biológicamente activa
- Efecto (actividad terapéutica)
- Prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades

- **Excipientes**
- Sustancias auxiliares PA => formulación eficaz y agradable
- 1 ó más sustancias que se incorporan al M
- Facilitan preparación, conservación y/o administración

Excipientes

- Se considera que son “inertes”
- Origen de alergias o reacciones de intolerancia
- Obligación => composición en cartonaje + prospecto. “Excipientes de declaración obligatoria” (EDO).

- Acondicionamiento secundario
- Sólo se deben declarar los EDO
- Otros excipientes => **“…y otros excipientes”**
- Excepción: inyectable, preparación tópica (incluidos los inhaladores y cualquier medicamento que se aplique sobre la piel y mucosas oral, nasal, rectal o vaginal) o colirio. Obligación de detallar todos los excipientes en el envase



Dispensación

1) Receta médica (SMS y p10)
2) Autocuidado
3) Uso hospitalario
4) Diagnóstico hospitalario
5) Visado de inspección
6) Extranjeros

Símbolos del cartonaje de un medicamento

	Especialidades con receta médica	Receta estupefaciente	
	Receta de psicotropos (I)	Caducidad inferior a 5 años	
	Receta de psicotropos (II)	Diagnostico hospitalario	DH
	Condiciones especiales de conservación	Uso hospitalario	H
EFP	Esp. Farmac. Publicitaria	Especial control médico	ECM
EFG	EF genérica	Tratamiento de larga duración	TLD
EQ	Especialidad Bioequivalente	Cícero	

Medicamentos que pueden reducir la capacidad de conducir o manejar maquinaria peligrosa

Medicamentos que pueden producir fotosensibilidad

Material radiactivo

Gas medicinal comburente

Gas medicinal inflamable

Principio activo o medicamento de reciente autorización (menos de 5 años)

Siglas y símbolos del cupón precinto	
Asistencia Sanitaria de la Seguridad Social	A.S.S.S.
Medicamento de Especial Control Médico	ECM
Tratamiento de Larga Duración	TLD
Equivalente Farmacéutico Genérico	EFG
Diagnóstico hospitalario	DH
Financiación restringida a una determinada indicación	I
Antipsicóticos atípicos financiados con visado a mayores de 75 años	E
Medicamento de aportación reducida (el paciente aporta el 10% del PVPiva con un máximo de 4,26 €) (cícero)	●
Diagnóstico hospitalario	▲
Cupón precinto diferenciado (CPD) (visado de inspección)	

Nombre y dirección del Titular de Autorización de Comercialización (TAC)
Símbolo SIGRE
Desechar en un punto de recogida de medicamentos
Leyendas obligatorias
Cupón precinto
Lote de fabricación y fecha de caducidad
(mes + año)
LAB S.A.
Calle Farmacia, 19
50012 Zaragoza
España
Precauciones particulares de conservación y eliminación si proceden.
Medicamento sujeto a prescripción médica.
A.S.S.S.
Laboratorio
Nombre comercial / forma
C.N. 000000
8 470000 000000
LOTE W0552
CADUCIDAD 12 2016
Composición por unidad
Composición cuantitativa y cualitativa de principio activo.
Excipientes de declaración obligatoria.
Posología
Espacio en blanco a rellenar por el farmacéutico indicando: posología, duración del tratamiento, modo de empleo, etc.

A.S.S.S. TLD
LABORATORIOS NORMON, S.A.
AMLODIPINO NORMON 5 mg
30 COMPRIMIDOS EFG
C.N. 658218
8 470006 582183

C.N 655449 EXO.
8 470006 554494
MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCION MÉDICA
Rgdo. en la AEMPS nº 37.653
Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

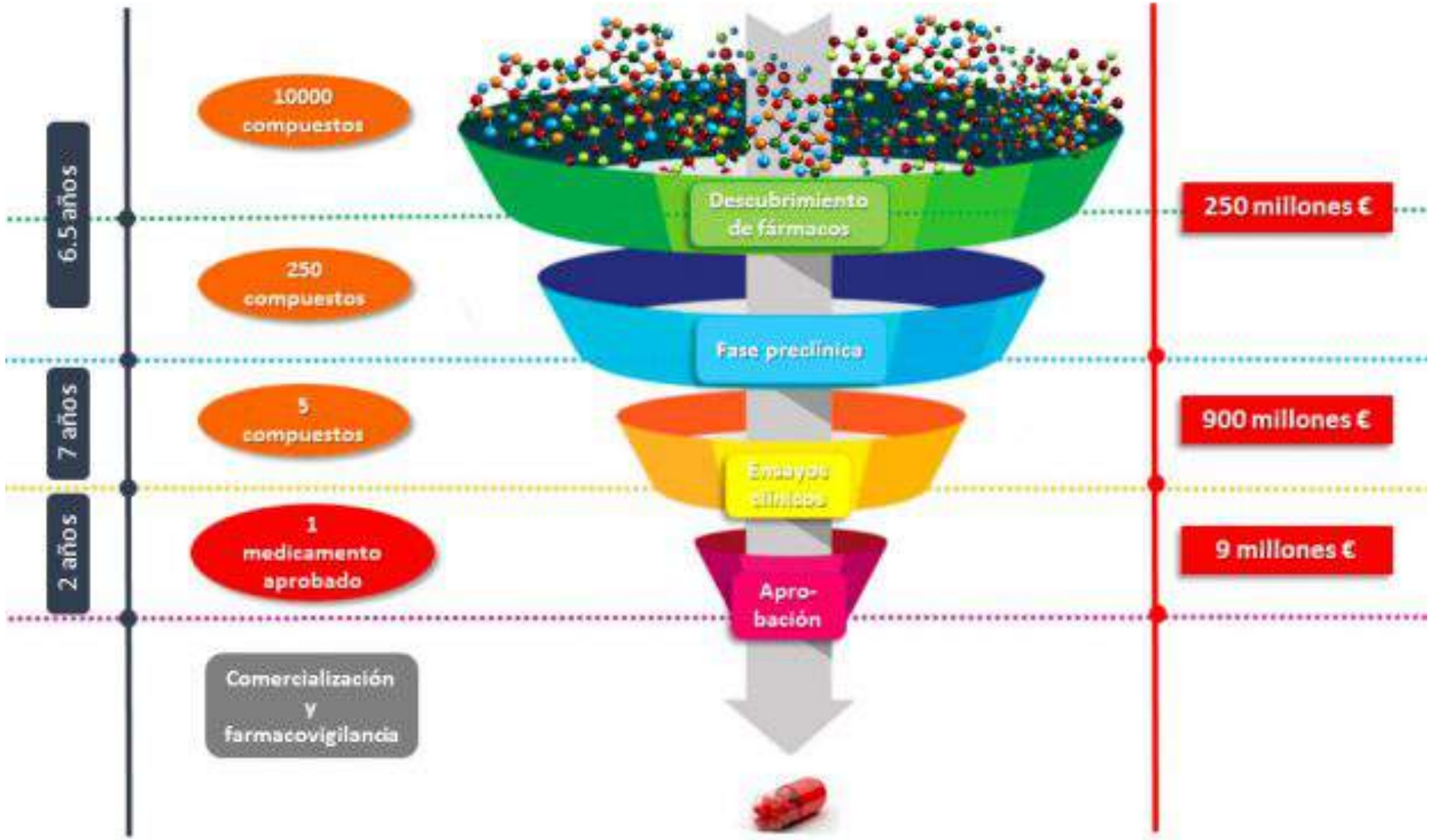
6948729
Amoxicilina
Kern Pharma 500 mg
cápsulas duras EFG
Vía oral
20 cápsulas duras

718411.9
Biodramina® cafeína
comprimidos recubiertos
Dimenhidrinato
Conducción:
Ver prospecto

Contribuye
al normal
funcionamiento
del corazón†
Schiff
MegaRed
OMEGA-3 ACEITE DE KRIL
ÓMEGA-3 ÓLEO DE KRILL
LA NUEVA GENERACIÓN DE OMEGA
20

694729.6
Amoxicilina
Normon 1000 mg
comprimidos EFG
NORMON
Vía oral
30 comprimidos

Ensayos clínicos


10000 compuestos
6.5 años
Descubrimiento de fármacos
250 millones €
250 compuestos
Fase preclínica
7 años
5 compuestos
Ensayos clínicos
900 millones €
2 años
1 medicamento aprobado
Apro-bación
9 millones €
Comercialización y farmacovigilancia

Fases de un ensayo clínico: a propósito de las vacunas para COVID-19

PRECLÍNICA

Fase 1: ¿Es seguro?

SEGURIDAD

- Datos de farmacocinética y farmacodinámia
- Dosis efectiva más baja y no peligrosa, vía administración y efectos adversos más comunes
- 20-100 sanos
- Dura: varios meses

Aprobación pruebas en humanos

Fase 2: ¿Funciona?

EFICACIA

- Comparación con placebo
- Datos complementarios seguridad y tolerancia
- Dosis óptima
- >100 pacientes
- Dura: meses- 2 años

Fase 3: ¿Es más eficaz a lo que tenemos?

COMPARACIÓN

- Confirmar hallazgos en población grande y diversa
- Compara tratamiento actual con el nuevo
- >300 pacientes
- Dura: 1-4 años

¡Se detiene ante efectos graves o si es significativamente mejor!

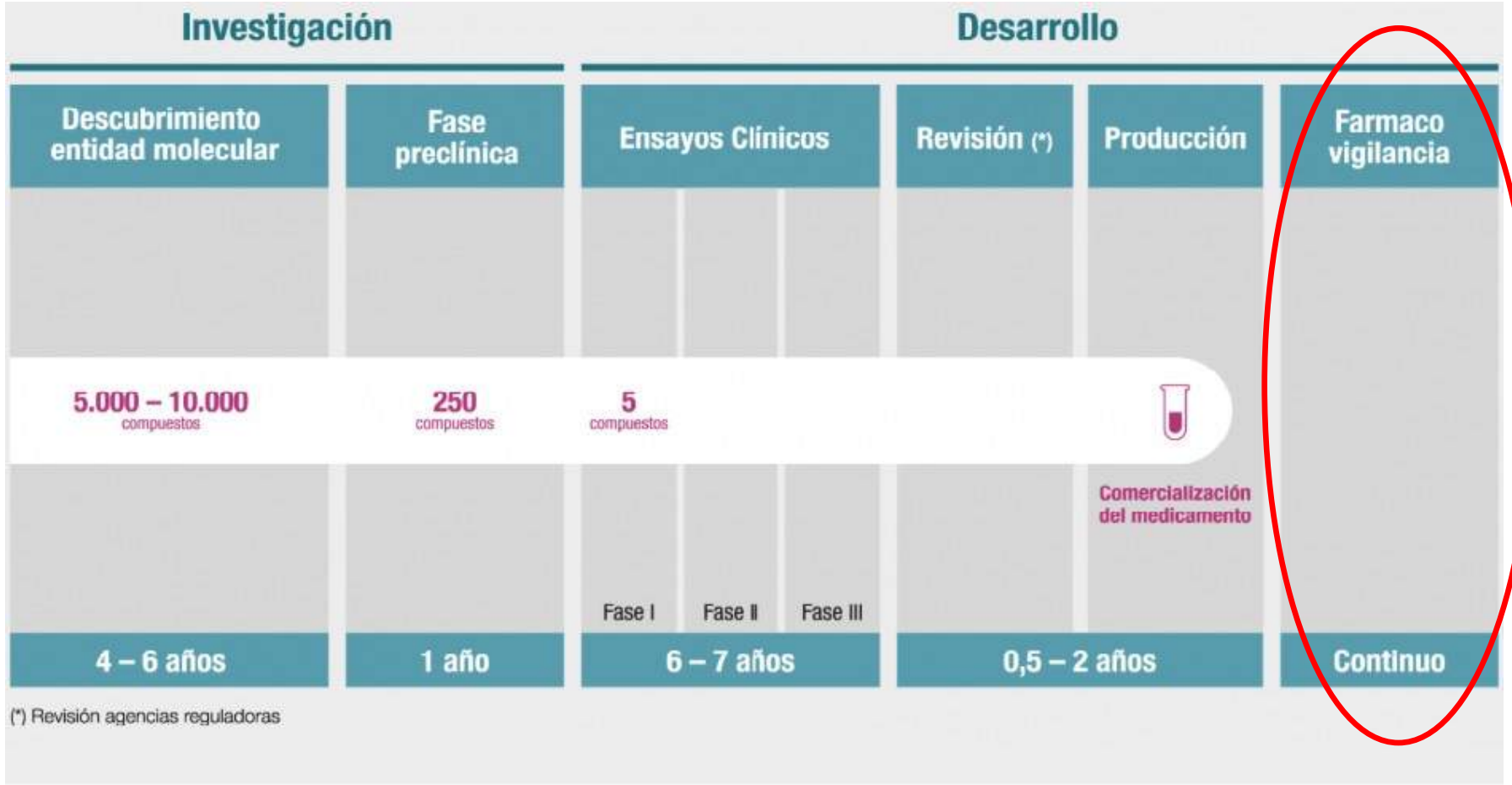
Medicamento presentado y aprobado

Fase 4: Observación

POST-COMERCIALIZACIÓN

- Evalúa seguridad y eficacia a largo plazo y en muchas personas
- Efectos adversos a largo plazo y raros (no se ven en grupos pequeños)
- Miles de pacientes
- Dura: indefinido

Estas fases para desarrollar y comercializar una nueva molécula (medicamento/vacuna) duran en promedio **8-10 años.** En **crisis sanitaria los tiempos de desarrollo y aprobación son más cortos**; actualmente nos encontramos en la carrera por la vacuna contra el COVID-19, en el momento hay más de **200 vacunas candidatas**, y podemos ver como **en menos de un año 10 se encuentran en la fase 3**, a un paso de ser presentadas para aprobación de comercalización.



https://www.libremercado.com/2020-04-24/coronavirus-por-que-se-tarda-tanto-tiempo-en-desarrollar-un-medicamento-1276656505/

NOMENCLATURA DE LOS MEDICAMENTOS

Para simplificar el nombre de su fórmula química, a los medicamentos se les suele asignar un nombre más corto, aceptado en el ámbito internacional, que se conoce con las siglas **DCI** (**Denominación Común Internacional**).

Además de la DCI, la mayoría de los laboratorios farmacéuticos registra sus fármacos con **un *nombre comercial*(®)**.

¿Cómo se llaman?

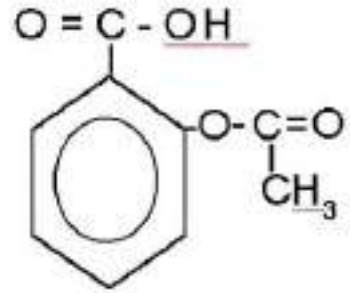
PRINCIPIO ACTIVO SÓLO HAY UNO Y MARCAS COMERCIALES HAY MUCHAS. **¿CONOCES EL TUYO?**

Nomenclatura de los Fármacos

Nombre Codificado
(fármacos en experimentación)

RX-27

Nombre Químico



Ac. Orto-acetil-para benzoico

Nombre genérico (DCI)

Acido acetil-salicídico

Nombre Comercial (MARCA)

ASPIRINA®

- **Denominación oficial española (DOE)**: PA => le atribuye una DOE por la AEMPS
- Uso obligatorio, sin perjuicio de que además pueda expresarse en las correspondientes lenguas oficiales
- DOE debe ser igual o parecida a la DCI

-azepam	Grupo del diazepam
barb-	Derivados del ácido barbitúrico
-caína	Anestésicos locales
-ciclina	Antibióticos del grupo de la tetraciclina

CLASIFICACIÓN ATC

- *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* (ATC)
- Clasificación jerárquica (OMS)
- Agrupar los M:

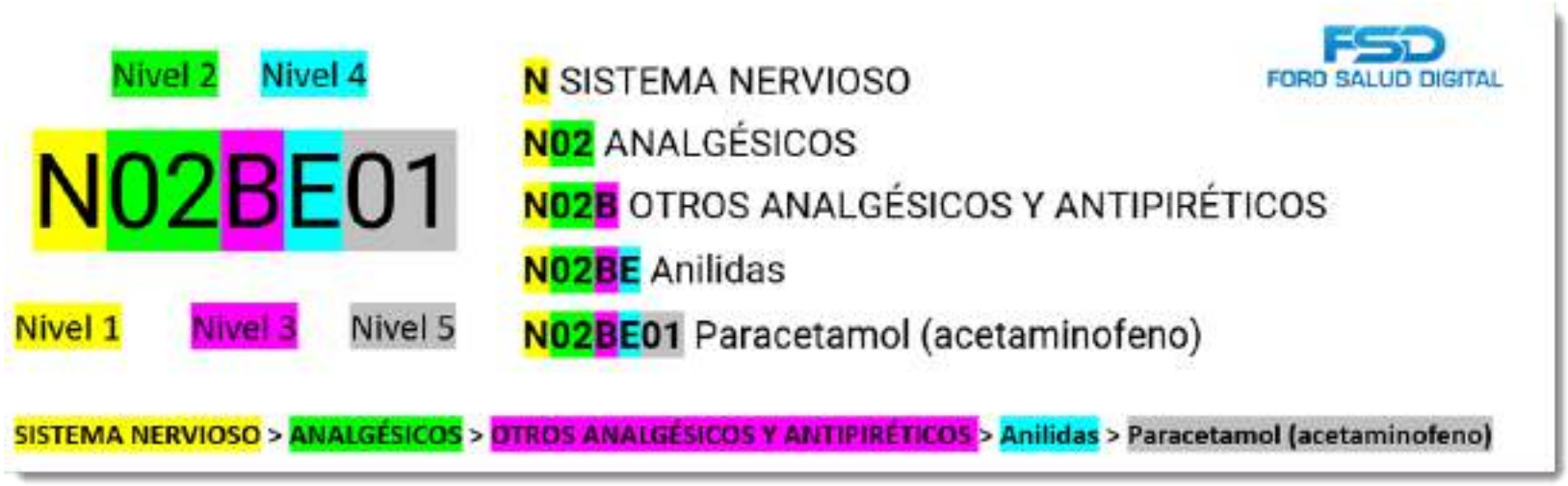
- Órgano sobre el que actúa
- Efecto farmacológico
- Indicaciones terapéuticas
- Estructura química

Clasificación ATC

1. Nivel (anatómico): Órgano o sistema en el cual actúa el fármaco. Existen 14
2. Nivel: Subgrupo terapéutico (dos números)
3. Nivel: Subgrupo terapéutico o farmacológico (una letra del alfabeto)
4. Nivel: Subgrupo terapéutico, farmacológico o químico, (una letra)
5. Nivel: Nombre del principio activo o de la asociación farmacológica, (dos números)

Nivel	ATC	Descripción	
1	A	Tracto alimentario y metabolismo[a]	Grupo anatómico principal
2	A10	Fármacos usados en diabetes[a]	Subgrupo terapéutico
3	A10B	Fármacos hipoglucemiantes orales[a]	Subgrupo farmacológico
4	A10B A	Biguanidas	Subgrupo químico
5	A10B A02	Metformina	Nombre de la sustancia farmacéutica (principio activo).

Clasificación ATC



FORMAS FARMACÉUTICAS

Los fármacos se elaboran en diferentes *presentaciones* para permitir su correcta administración. Estas presentaciones o formatos se denominan **formas farmacéuticas** y facilitan el suministro de los medicamentos al organismo por las *diferentes vías de administración*.

Sólidos **comprimidos, grageas, cápsulas, sobres**

Soluciones **jarabe, gotas, ampolla, vial**

Suspensiones **loción, gel, pomada, pasta, supositorio**

Emulsiones **crema**

Formas especiales **cartuchos presurizados, dispositivos de polvo seco, jeringas precargadas, parches, nebulizadores**

Sólidos

- ***Comprimidos.*** Se fabrican mediante compresión del principio activo, que está en forma de polvo. Puede ranurarse para facilitar la administración de dosis más pequeñas y fabricarse con una cubierta entérica (para evitar la degradación por los jugos gástricos o el efecto irritante del fármaco en la mucosa) o con liberación retardada (ceden lentamente el principio activo). También se dispone de comprimidos desleíbles, masticables y efervescentes.

- ***Grageas.*** Son comprimidos que están envueltos con una capa, habitualmente de sacarosa. Se utilizan para enmascarar el mal sabor de algunos medicamentos o como cubierta entérica para que el fármaco se libere en el intestino delgado.

- ***Cápsulas.*** Se trata de cubiertas sólidas de gelatina soluble que sirven para envasar un medicamento de sabor desagradable, facilitar su deglución o para dotarlo de una cubierta entérica.

- ***Sobres.*** Presentación de un fármaco en forma de polvo, por lo general sólido, finamente dividido, protegido de la luz y de la humedad.

Soluciones Son mezclas homogéneas en las que un sólido o un líquido está disuelto en otro líquido. Pueden ser soluciones acuosas o no acuosas (oleosas, etc.).

- ***Jarabe.*** Solución concentrada de azúcares en agua. Se suele utilizar en caso de medicamentos con sabor desagradable.
- ***Gotas.*** Solución de un medicamento preparado para administrar en pequeñas cantidades, principalmente en las mucosas.
- ***Ampolla.*** Recipiente estéril de vidrio o plástico que habitualmente contiene una dosis de una solución para administrar por vía parenteral.
- ***Vial.*** Recipiente estéril que contiene un fármaco, habitualmente en forma de polvo seco liofilizado. Para su administración se debe preparar en solución con un líquido.

Suspensiones Se trata de un sólido, finamente dividido, que se dispersa en otro sólido, un líquido o un gas.

- ***Loción.*** Es una suspensión en forma líquida de aplicación externa.
- ***Gel.*** Suspensión de pequeñas partículas inorgánicas en un líquido (en reposo pueden quedar en estado semisólido y se vuelven líquidos al agitarlos) o de grandes moléculas entrelazadas en un medio líquido (en este caso son semisólidos).
- ***Pomada.*** Suspensión en la que los medicamentos se mezclan con una base de vaselina, lanolina u otras sustancias grasas.
- ***Pasta.*** Suspensión espesa y concentrada de polvos absorbentes dispersos en vaselina. Tras la aplicación, cuando se secan, se vuelven rígidas.
- ***Supositorio.*** Preparado sólido, habitualmente en una base de crema de cacao o gelatina. Se utilizan para la administración de medicación por vía rectal. Por vía vaginal se administran en forma de óvulos.

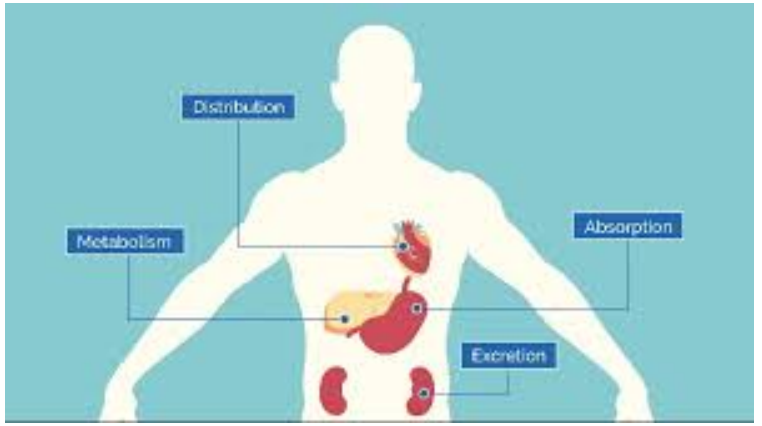
Emulsión Es un sistema en el que un líquido está disperso sin diluirse, como pequeñas gotitas, en otro líquido. La viscosidad aumenta añadiendo sustancias emulsificantes.

- **cremas** emulsiones líquidas viscosas o semisólidas de aceite en agua o de agua en aceite.

Formas especiales

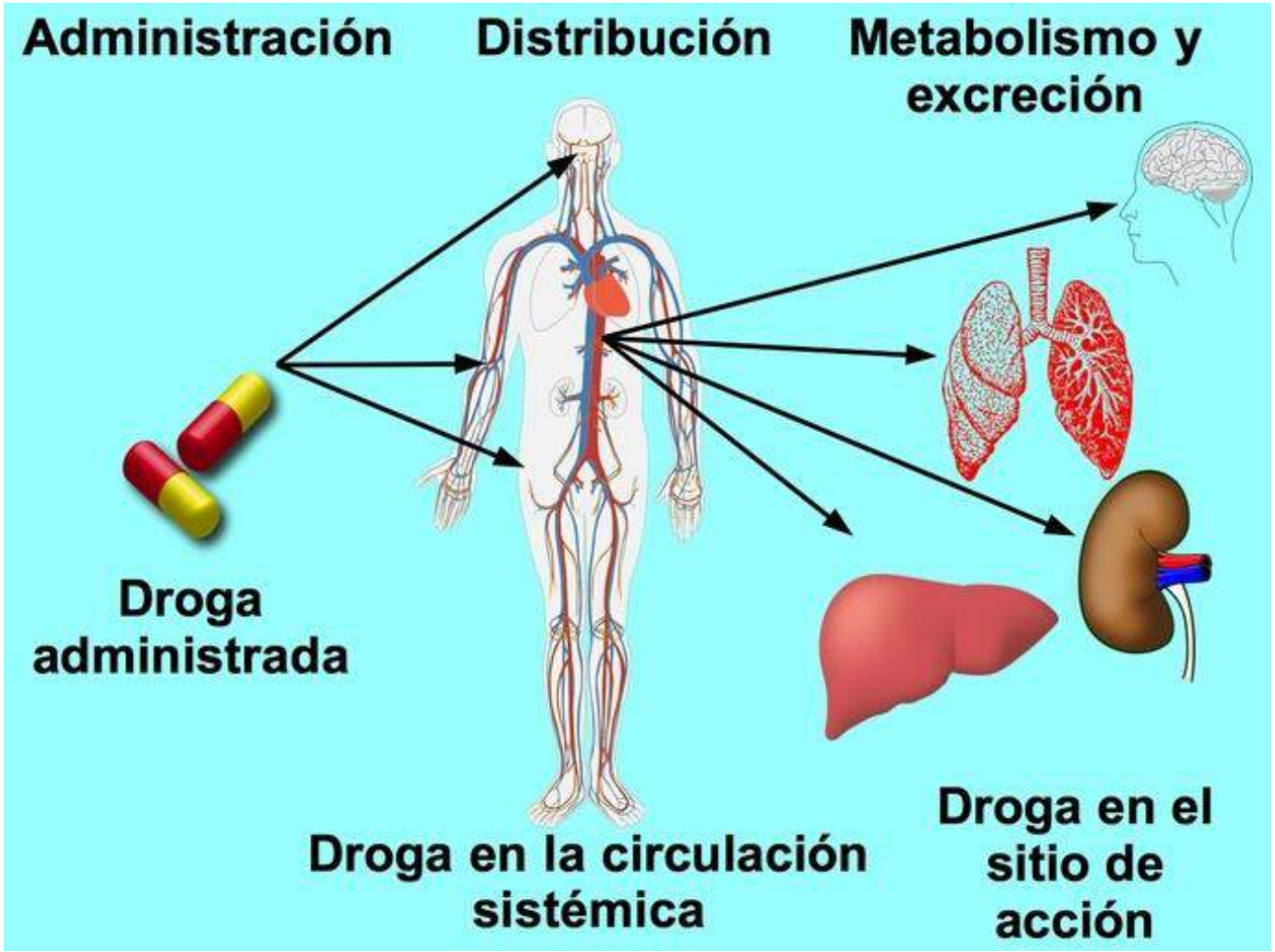
- ***Cartuchos presurizados.*** Envases metálicos en los que se encuentra el medicamento en forma líquida junto a un gas propelente, para ser administrado por vía respiratoria.
- ***Dispositivos de polvo seco.*** Envases diseñados para permitir inhalar el medicamento sin utilizar gases propelentes.
- ***Jeringas precargadas.*** La dosis habitual del medicamento se encuentra precargada en una jeringa de un solo uso.
- ***Parches.*** Dispositivos en forma de láminas, con adhesivo, que contienen un medicamento y que se aplican como un apósito plano adherido sobre la piel.
- ***Nebulizadores.*** Envases, con o sin gas propelente, en los que se encuentra un medicamento en forma líquida o semisólida para ser administrado por vía tópica o mucosa mediante pulverización.

EL CICLO LADME

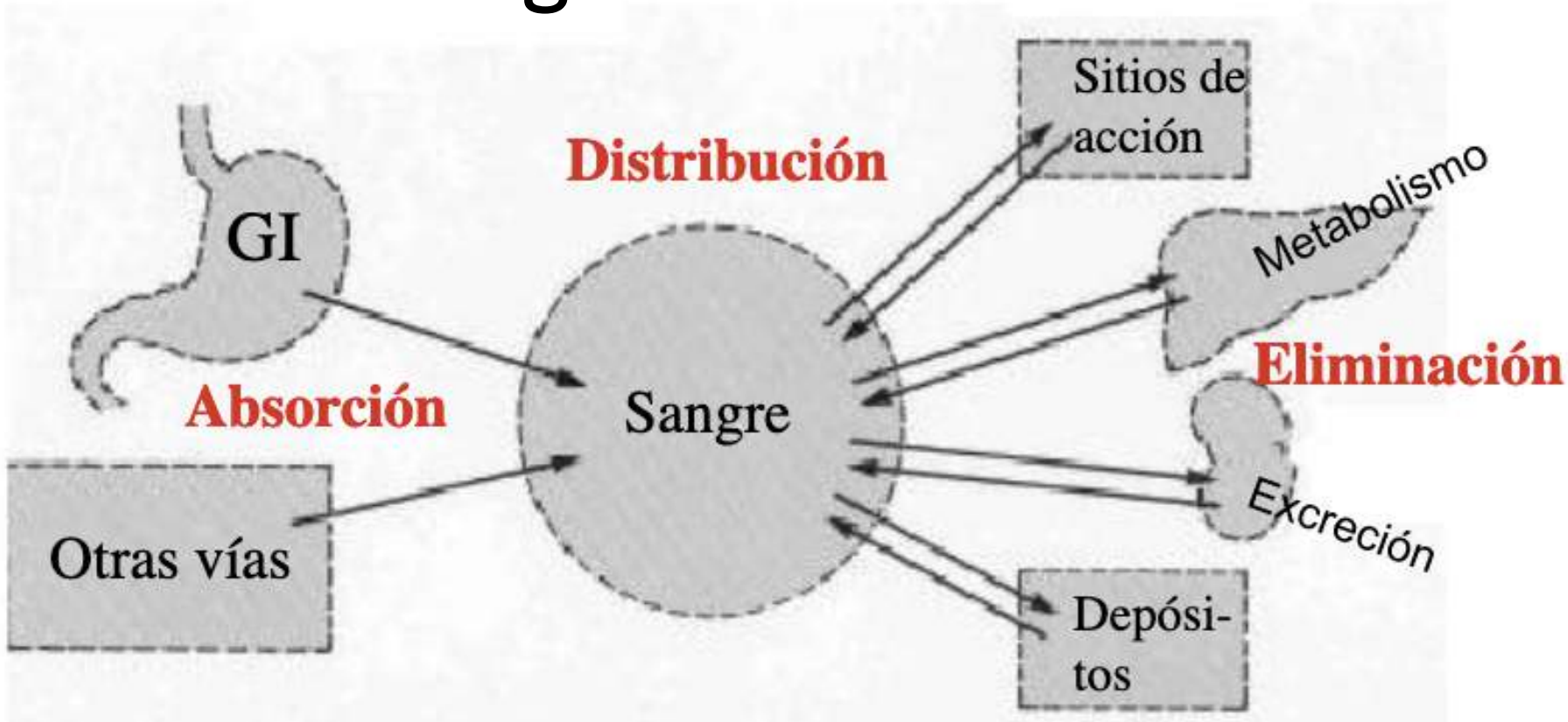


- La acción del Fco requiere Conc min de fco en el órgano diana (donde el fco interactúa con sus receptores).
- La **farmacocinética** permite conocer la concentración del Fco en el Órgano Diana., en función de la dosis y del tiempo transcurrido desde su administración.
- La farmacocinética estudia los procesos que sufren los Fcos **LADME**: **Liberación**, **Absorción**, **Distribución**, **Metabolismo** y **Excreción**.
- La **farmacocinética** permite conocer:
  - las dosis más adecuada
  - intervalo de admon
  - predecir y calcular la concentración en los distintos órganos
  - establecer un régimen terapéutico óptimo.

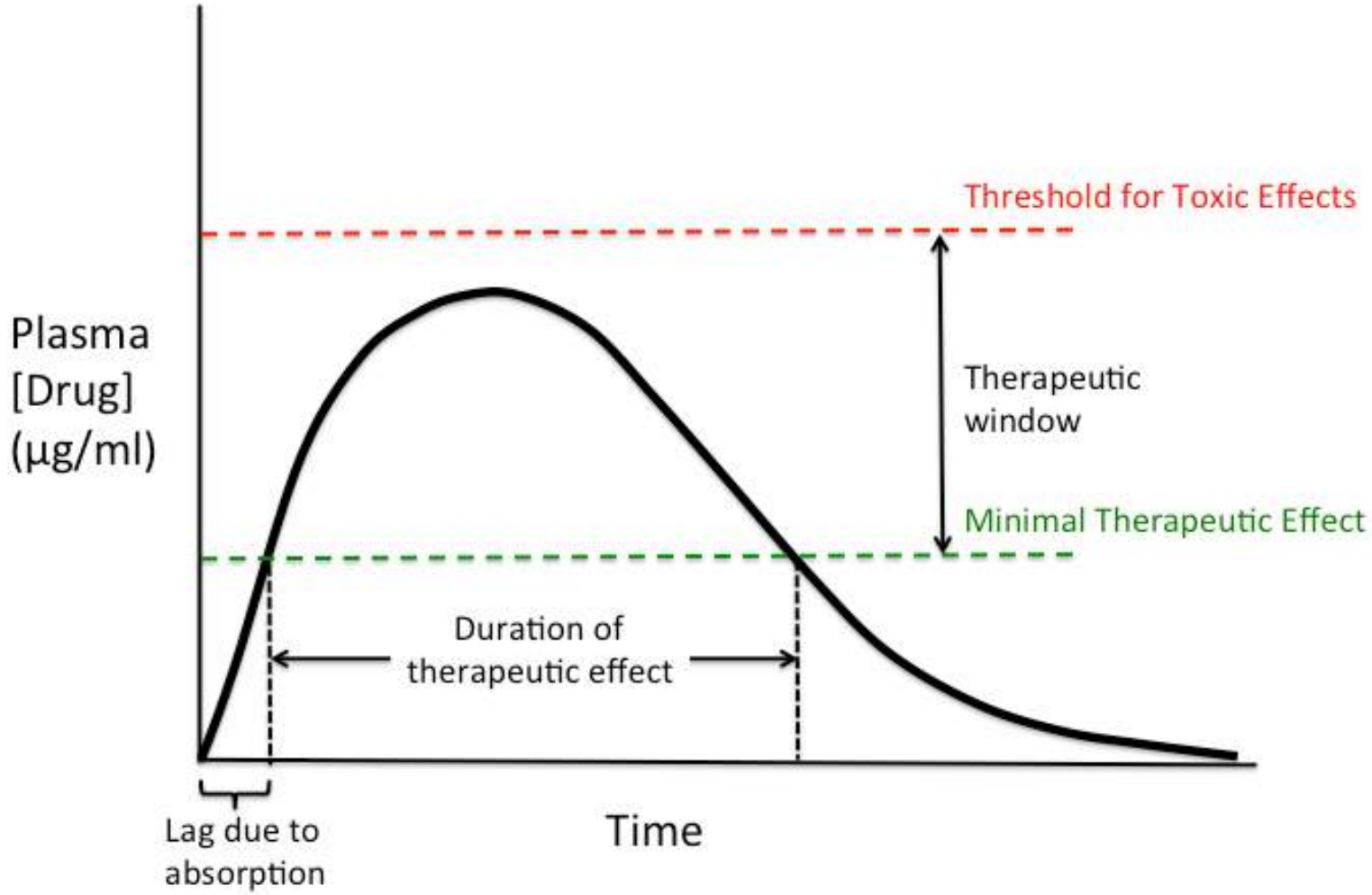
¿Cómo llega el medicamento a su lugar de acción?



¿Cómo llega el medicamento a su lugar de acción?



Niveles de F


Threshold for Toxic Effects
Plasma
[Drug]
(µg/ml)
Therapeutic
window
Minimal Therapeutic Effect
Duration of
therapeutic effect
Lag due to
absorption
Time

Definiciones

- **Concentración Mínima Eficaz CME**
- $[\ ]_{mín\ plasma}$ F => efectos deseados

- **Concentración Mínima Tóxica CMT**
- $[\ ]_{mín\ plasma}$ F => efectos tóxicos

- **Rango terapéutico / margen seguridad**
- Diferencia entre los dos niveles anteriores
- Monitorización

- **Duración del efecto farmacológico**

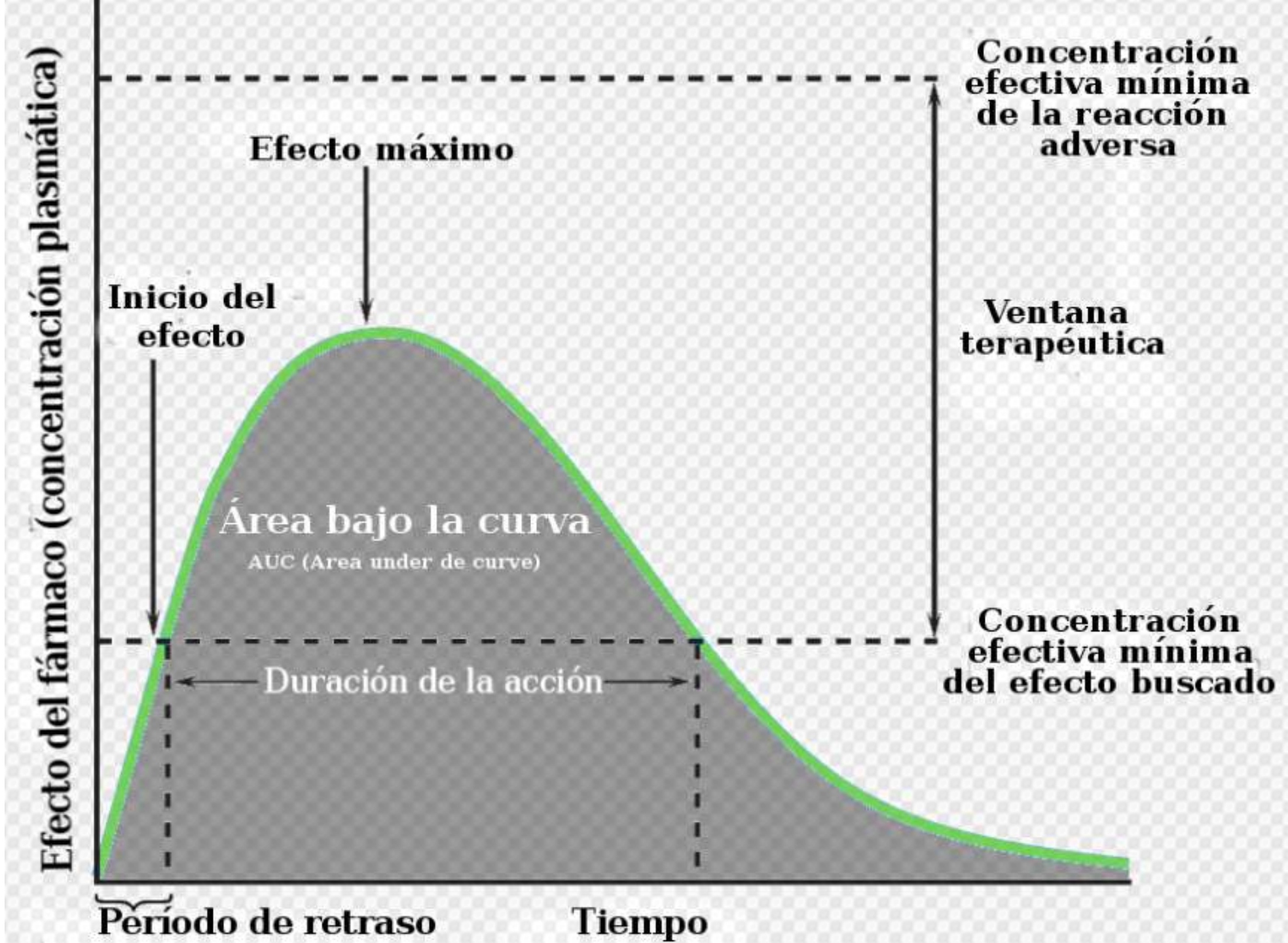
- Tiempo F => se mantiene en $[\ ]_{plasm}$ superiores a la CME

- **Intensidad del efecto farmacológico**

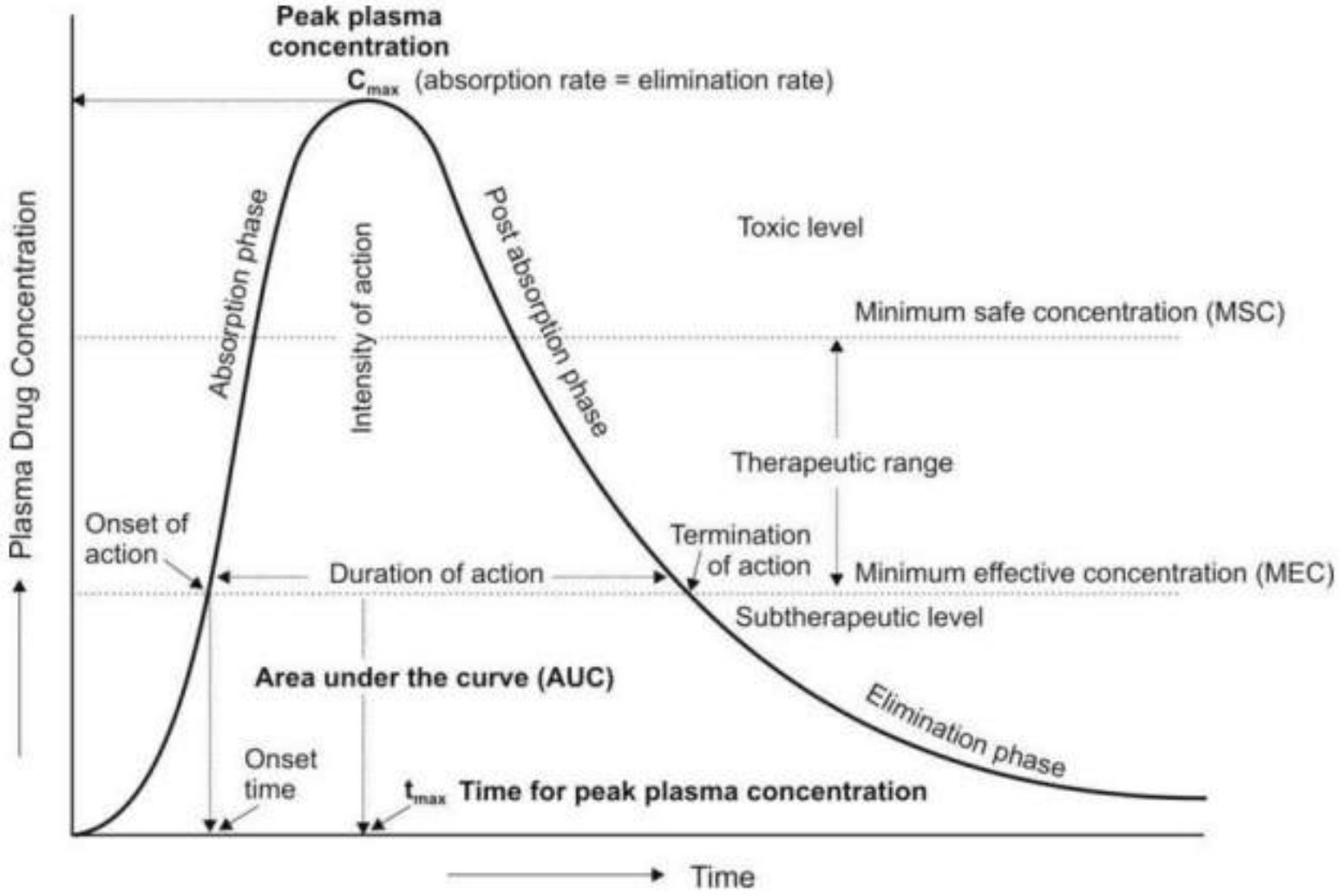
- Medida de la cantidad de Fco que llega a la sangre

- **Área bajo la curva AUC**

- Corresponde a la integral de la concentración de plasma de un fármaco frente a un intervalo de tiempo definido. El nombre completo es área bajo la curva de la concentración plasmática y se utiliza para cuantificar la absorción de la sustancia hacia la circulación sistémica.


Concentración efectiva mínima de la reacción adversa
Efecto máximo
Inicio del efecto
Ventana terapéutica
Área bajo la curva
AUC (Area under de curve)
Concentración efectiva mínima del efecto buscado
Duración de la acción
Efecto del fármaco (concentración plasmática)
Período de retraso
Tiempo

Niveles de F


Peak plasma concentration
C_{max} (absorption rate = elimination rate)
Absorption phase
Intensity of action
Post absorption phase
Toxic level
Minimum safe concentration (MSC)
Therapeutic range
Plasma Drug Concentration
Onset of action
Duration of action
Termination of action
Minimum effective concentration (MEC)
Subtherapeutic level
Area under the curve (AUC)
Elimination phase
Onset time
t_{max} Time for peak plasma concentration
Time

- **Mecanismos de transporte para los fármacos**

Todos estos procesos implican el paso a través de unas membranas biológicas de las células.

Las membranas están constituidas por una doble capa de fosfolípidos en las que se integran proteínas.

La bicapa lipídica orienta sus cadenas hidrocarbonadas, hidrófobas, hacia el interior, y la parte hidrófila se orienta hacia el exterior, en contacto con los medios acuosos extra e intracelulares.

Las proteínas cumplen diversas funciones: soporte estructural, receptores, canales, poros y proteínas transportadoras.

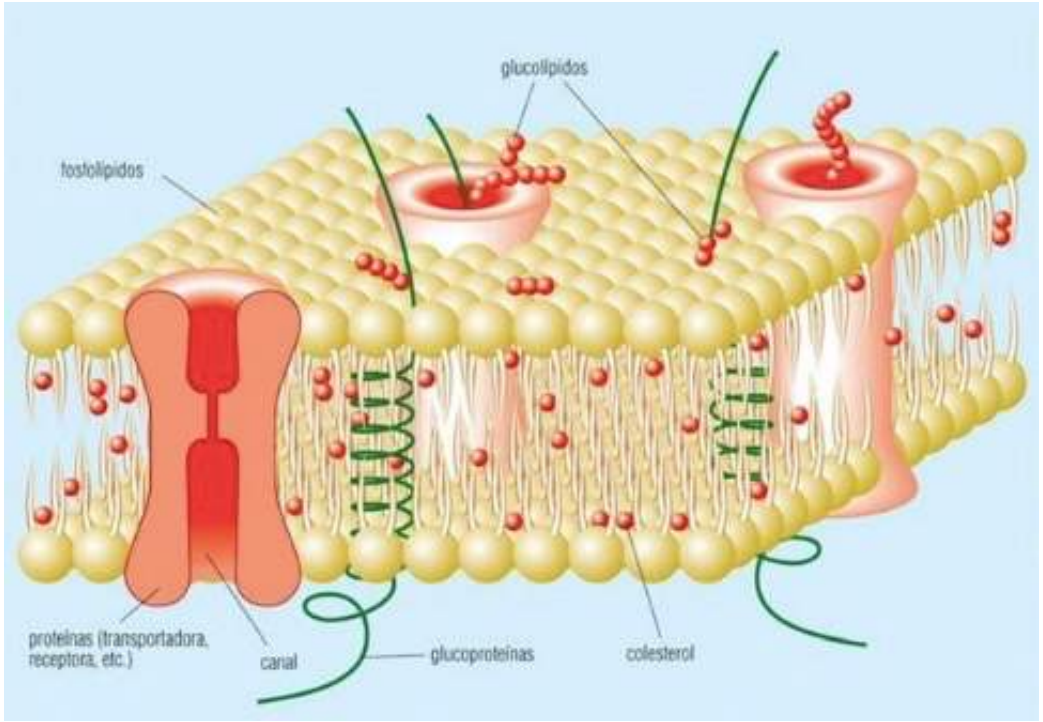
El mecanismo gral de los Fcos para atravesar la membrana celular es la disolución en el componente lipídico.

El paso de los Fcos a través de estas membranas puede hacerse siguiendo diferentes vías:

Procesos pasivos

A favor de gradiente de concentración, sin gasto de E

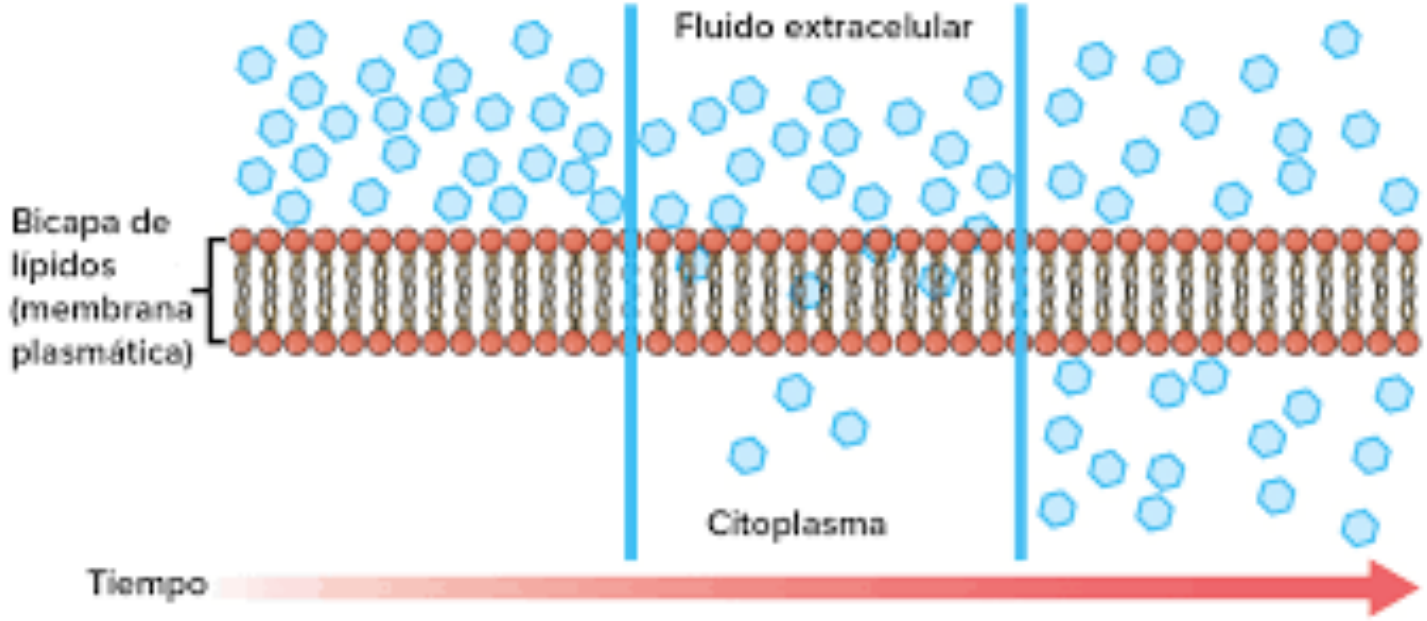
<u>Filtración a través de poros</u>. Su nº y tamaño dependen del tipo de membrana. Sólo moléculas pequeñas o poco ionizadas. No en absorción oral. Sí para absorción IM o SC y FG.



Difusión pasiva.

El más usado por los Fcos. Sigue la Ley de Fick.

Esta ley postula que el flujo va desde una región de alta concentración a las regiones de baja concentración, con una magnitud que es proporcional al gradiente de concentración → el soluto se moverá desde una región de alta concentración a una de baja concentración atravesando un gradiente de concentración.



La v con la que los Fcos atraviesan la membrana depende de:

-*tamaño* (la mayoría PM pequeño),

-*liposolubilidad* (dada por el grado de ionización, menos ionizada más liposoluble),

-*grado de ionización* (que depende del pKa del fármaco y del pH del medio, la forma no ionizada difunde a través de la membrana hasta que se equilibre su concentración a ambos lados de ella, el proceso continúa hasta que la absorción es completa, ya que el Fco absorbido es retirado constantemente de la sangre).

Ec. de Henderson-Hasselbach.

$$pH = pKa + \log\left(\frac{[A^-]}{[HA]}\right)$$

- Muchos F son ácidos o bases débiles y por ello existen en formas ionizadas o no ionizadas en función de pH.

Ecuación de Henderson-Hasselbach

- Para los AD:

$$HA \leftrightarrow H^+ + A^-$$

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad \begin{matrix} \text{ionizado} \\ \text{no ionizado} \end{matrix}$$

- Para las BD:

$$B + H^+ \leftrightarrow BH^+$$

$$pH = pK_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \quad \begin{matrix} \text{no ionizado} \\ \text{ionizado} \end{matrix}$$

La molécula ionizada BH+ o A-, es muy poco liposoluble y prácticamente no puede atravesar membranas sin un mec de transporte específico.

Las diferencias en el pH de los compartimentos corporales pueden modificar la distribución en el estado estacionario de los F que sean ácidos o bases débiles por su influencia sobre la ionización de éstos.

- El **pKa** de una sustancia es el **pH al que una sustancia tiene la mitad de sus moléculas ionizadas y la otra mitad sin ionizar**.

- El **pKa** es el pH en el cual las formas ionizada y no ionizada están presentes en concentraciones idénticas. Cuando el pH es menor que el **pKa**, en el caso de un ácido débil predomina la forma no ionizada, pero en las bases débiles la forma predominante es la ionizada.

- **pH**: Medida del grado de acidez o alcalinidad de una sustancia o una solución. El **pH** se mide en una escala de 0 a 14. En esta escala, un valor **pH** de 7 es neutro, lo que significa que la sustancia o solución no es ácida ni alcalina.

		Ph del medio	
		Ácido	Básico
Pka del fármaco	Ácido	Fármaco no ionizado Más liposoluble Difunde a través de las membranas (favorece la absorción)	Fármaco ionizado Más hidrosoluble No difunde a través de las membranas (escasa absorción)
	Básico	Fármaco ionizado Más hidrosoluble No difunde a través de las membranas (escasa absorción)	Fármaco no ionizado Más liposoluble Difunde a través de las membranas (favorece la absorción)

Cuadro 5. Clasificación de fármacos según su propiedad de ácidos o bases débiles

Ácidos débiles	Bases débiles
Amoxicilina	Tilmicosina
Quinolonas	Eritromicina
Sulfadimeracina	Neomicina
Sulfadiacina	Espiramicina
Ampicilina	Tilosina
Sulfadimetoxina	Oxitetraciclinas
Ácido acetilsalicílico	Bromexina
Diclofenaco y otros AINEs	Tiamulina

Fuente: adaptado de Decuadro-Hansen (2010).

CONSTANTES DE IONIZACIÓN DE FÁRMACOS

ACIDOS DÉBILES	pK_a	*BASES DÉBILES*	pK_a
Acetaminofén	9.5	Adrenalina	8.7
Aspirina	3.5	Amiodarona	6.6
Ampicilina	2.5	Cocaina	8.5
Ciprofloxacina	6.1	Imipramina	9.5
Fenitoina	8.3	Kanamicina	7.2
Metildopa	2.2	Morfina	7.9
Teofilina	8.8	Propranolol	9.4
Warfarina	5.0	Terbutalina	10.1

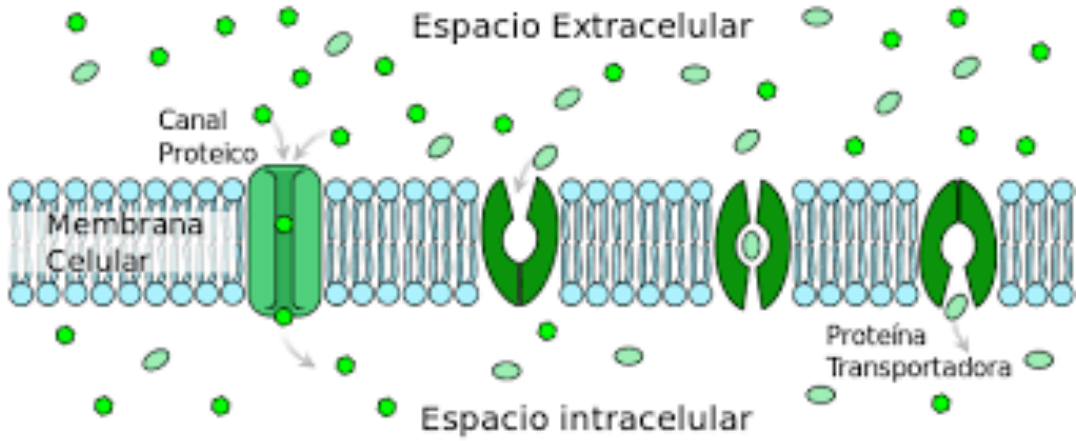
Procesos mediados por proteínas transportadoras

Es saturable y selectivo. Mediante transportadores de solutos TS:

-Transportadores de cationes orgánicos OCT

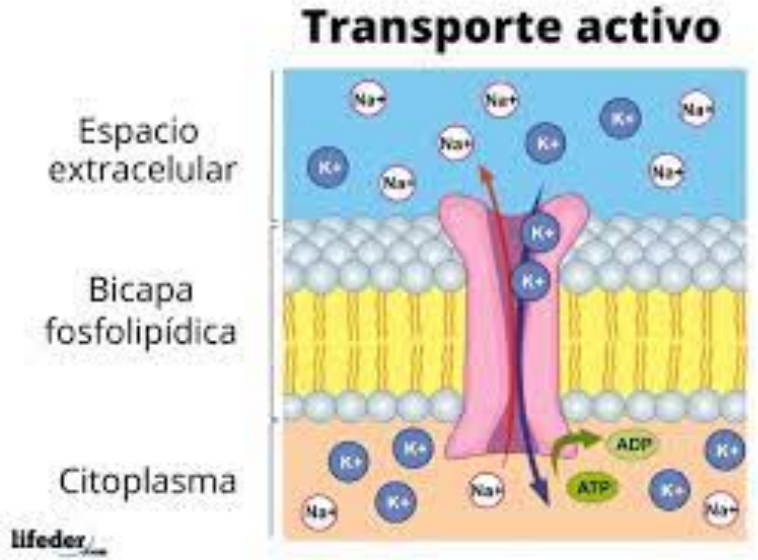
-Transportadores de aniones orgánicos OAT

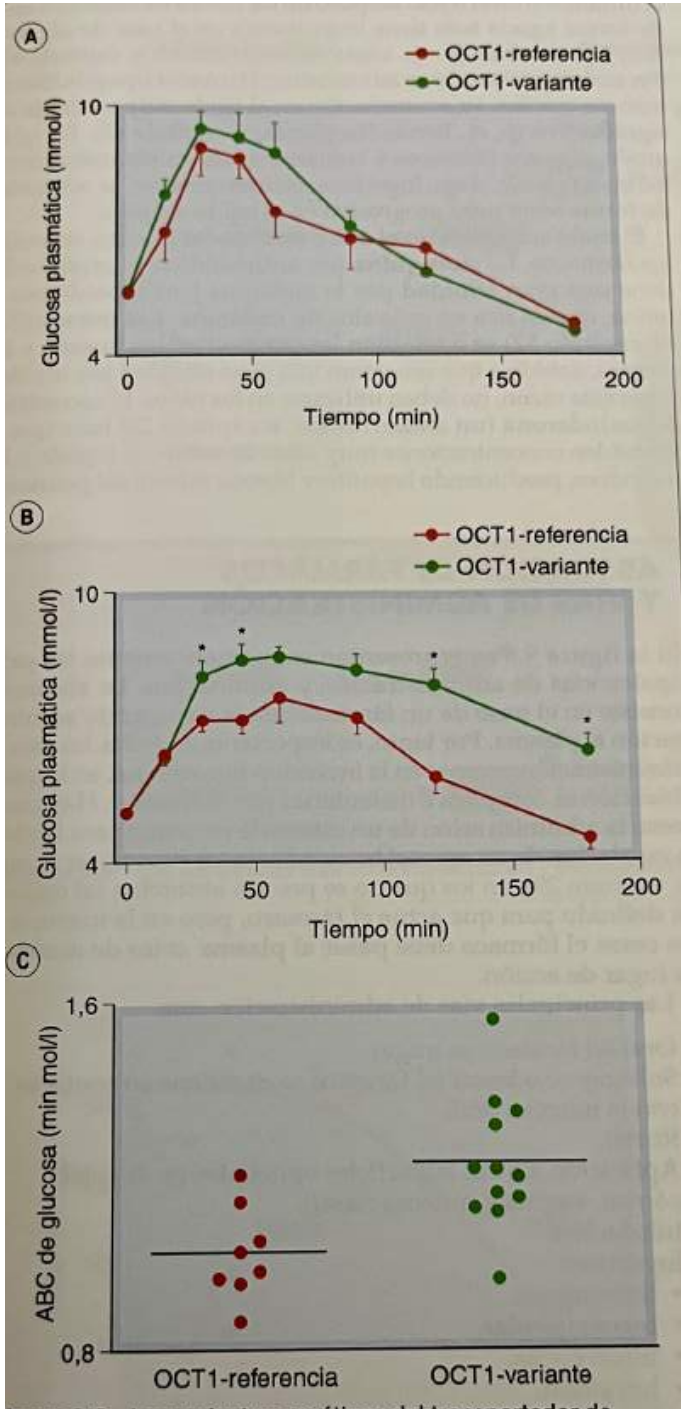
-Glucoproteinas P



Difusión facilitada. A favor de gradiente de concentración, no consume E. Glúcidos o neurotransmisores.

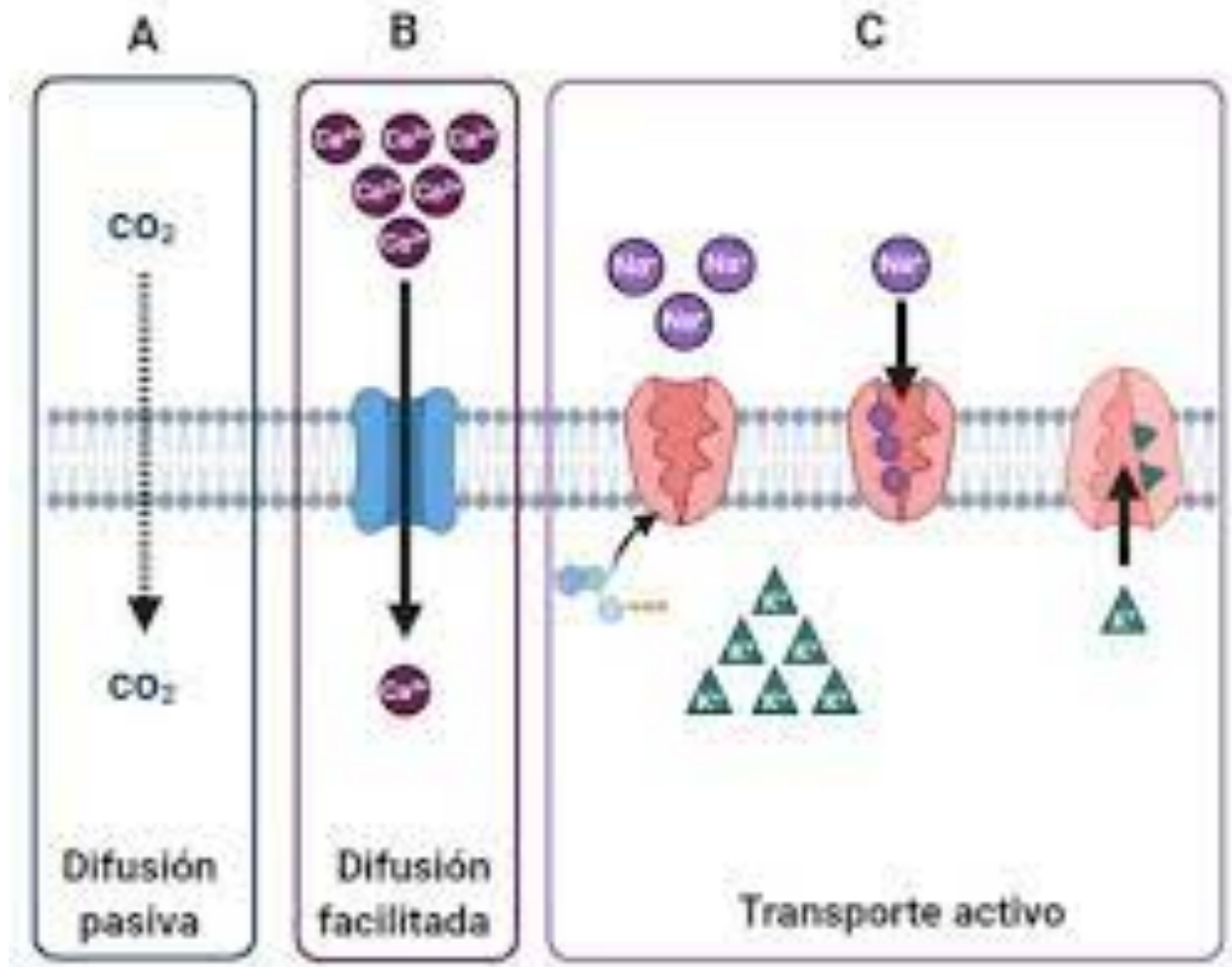
Transporte activo. Se lleva a cabo por bombas en contra de gradiente electroquímico. Requiere E en forma de ATP. Iones de Na+ y K+, utilizando la bomba de Na+.





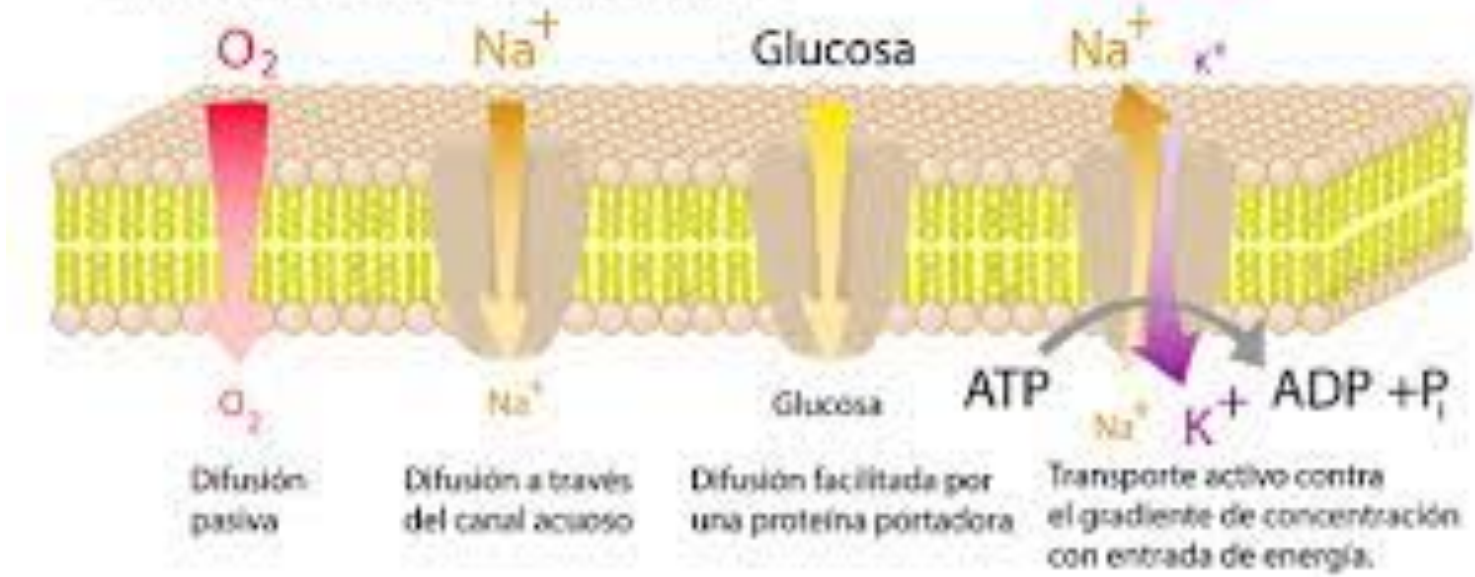
Los transportadores de solutos muestran variabilidad genética y pueden causar interacciones farmacológicas.

Figura 9.6 Las variantes genéticas del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) se asocian a diferentes respuestas a la metformina en humanos sanos. (A) Una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) registra respuestas similares de glucosa plasmática en sujetos control únicamente con alelos *OCT1* de referencia, en comparación son sujetos con al menos una función reducida en el alelo *OCT1*. (B) En cambio, después del tratamiento con metformina, la respuesta en la PTGO fue menor en los mismos sujetos de referencia que en los que presentaban función reducida de los alelos *OCT1*, es decir, el efecto de la metformina resultó amortiguado en el grupo del alelo variante. (C) La exposición a la glucosa estimada en función de las áreas bajo la curva (ABC) de tiempo de glucosa fue significativamente inferior en sujetos con alelos *OCT1* de referencia, $p = 0{,}004$. (Datos reproducidos a partir de Yan Shu, et al., 2007. J. Clin. Invest. 117, 1422–1431.)


A
B
C
CO_2
CO_2
Difusión pasiva
Difusión facilitada
Transporte activo

Los sistemas de transporte pasivo implican movimiento desde una concentración alta hacia concentraciones más bajas del objeto que se transporta, y la energía que los impulsa es solo energía térmica aleatoria.

Transporte activo



Difusión pasiva

Difusión a través del canal acuoso

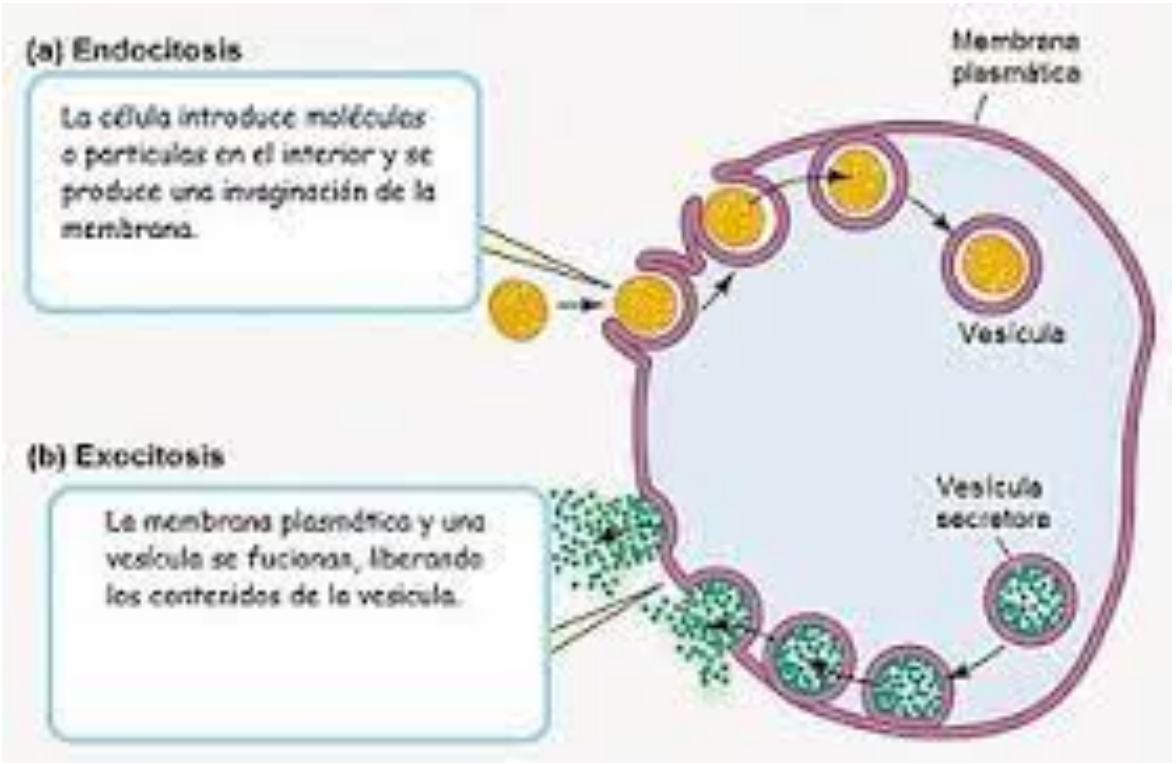
Difusión facilitada por una proteína portadora

Transporte activo contra el gradiente de concentración con entrada de energía.

Otros sistemas de transporte

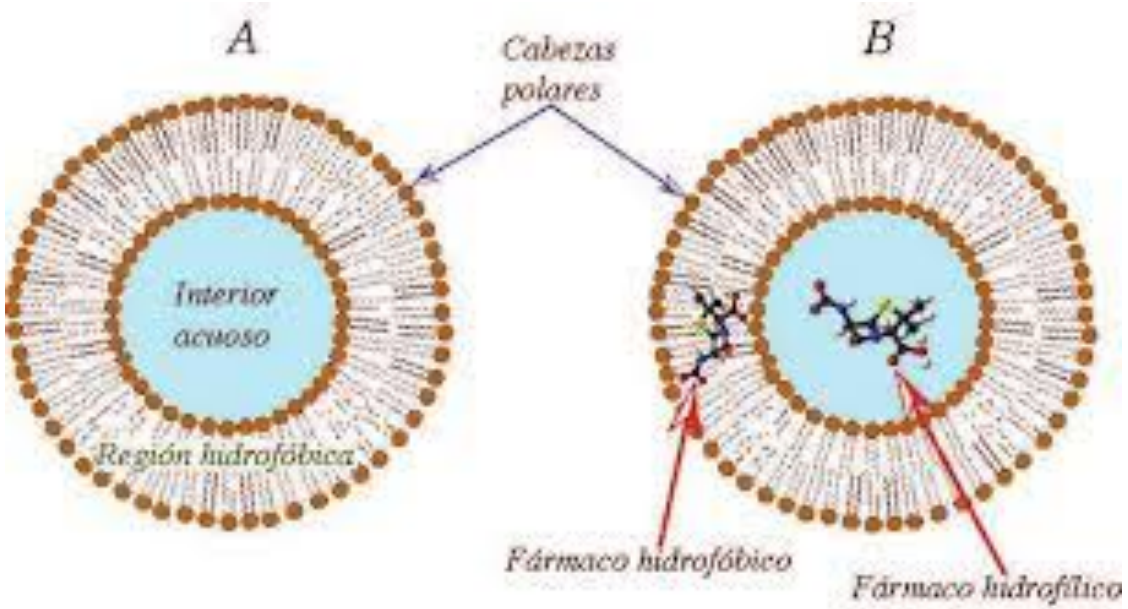
- <u>Endocitosis y exocitosis</u>.

Macromoléculas (insulina). Conlleva rotura de la memb plasm, se forma invaginación, capta el Fco, forma vacuola y se libera el Fco al citosol (endocitosis→ inmunoglobulinas) o hacia el ext celular (exocitosis→ NT, hormonas)



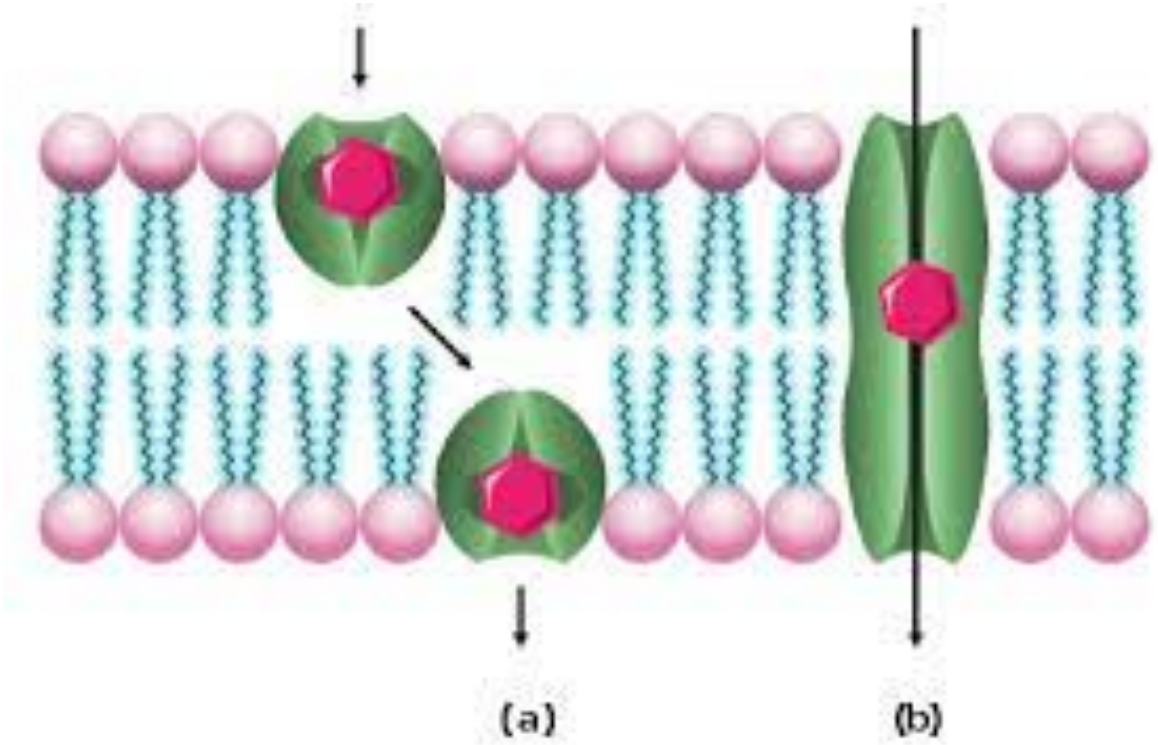
- Liposomas.

Son vesículas de pequeño tamaño compuestas por fosfolípidos organizados en bicapa que incorporan fcos hidro o liposolubles, macromoléculas o material genético. Se usan para: transportar ppos act de forma muy selectiva, aumentar su eficacia y disminuir su toxicidad, mejorar su absorción, estabilizar el fco. Antineoplásicos, inmunosupresores, antiinflamatorios, ...



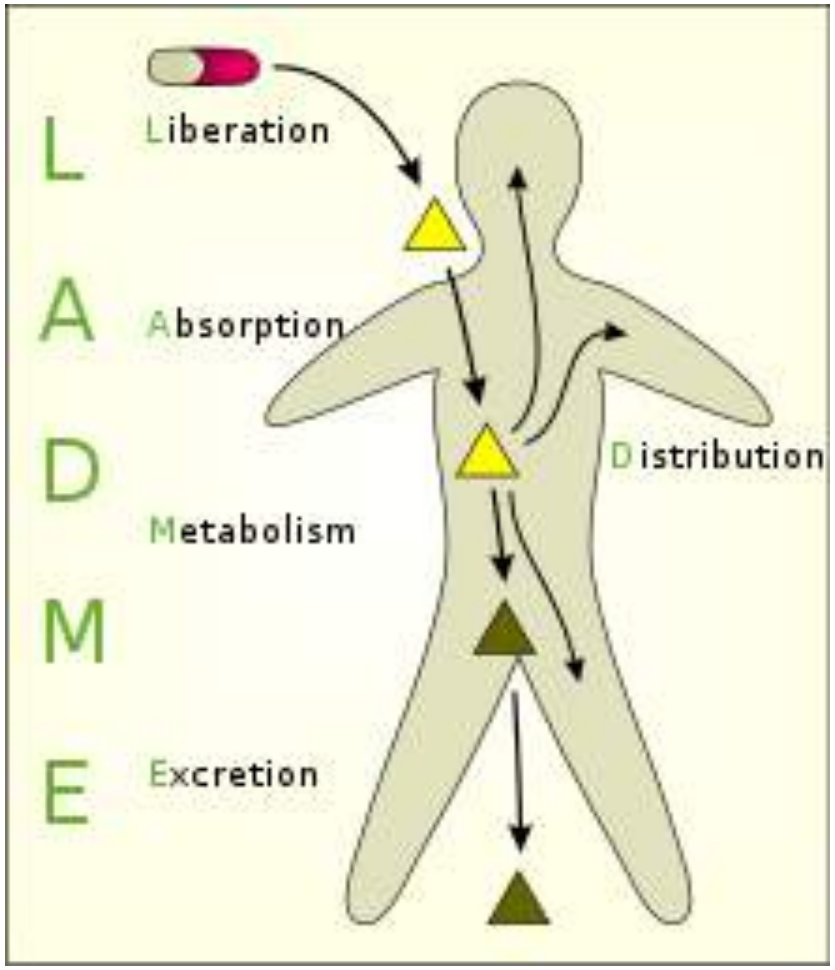
- Ionóforos.

Peq molec hidrófobas que se disuelven en la bicapa lipídica aumentando así la permeabilidad a iones específicos, alterando el gradiente electroquímico de la membrana de las bacterias.

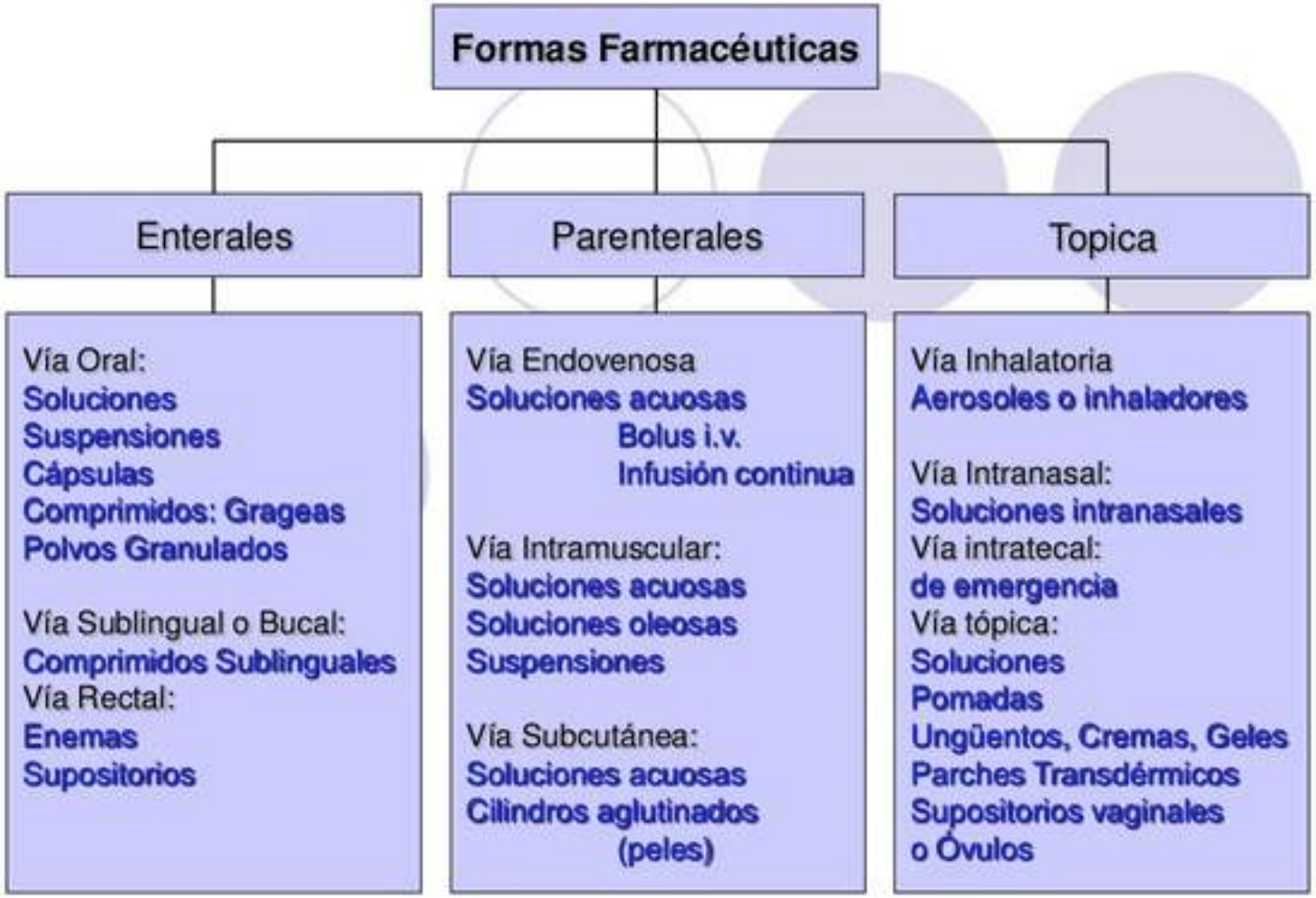


LADME

- **L** => Liberación
- **A** => Absorción
- **D** => Distribución
- **M** => Metabolismo
- **E** => Excreción



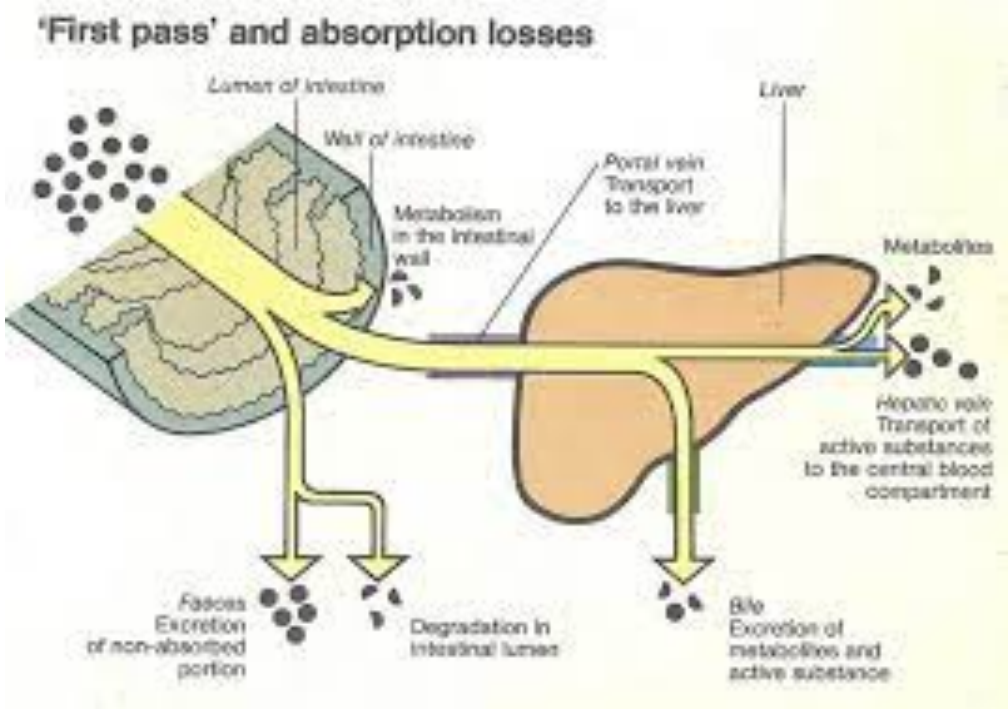
Llegar a la biofase



LIBERACIÓN

- Primer proceso que experimenta un F ¿?
- Separación del resto de componentes que constituyen la FF (disolución)

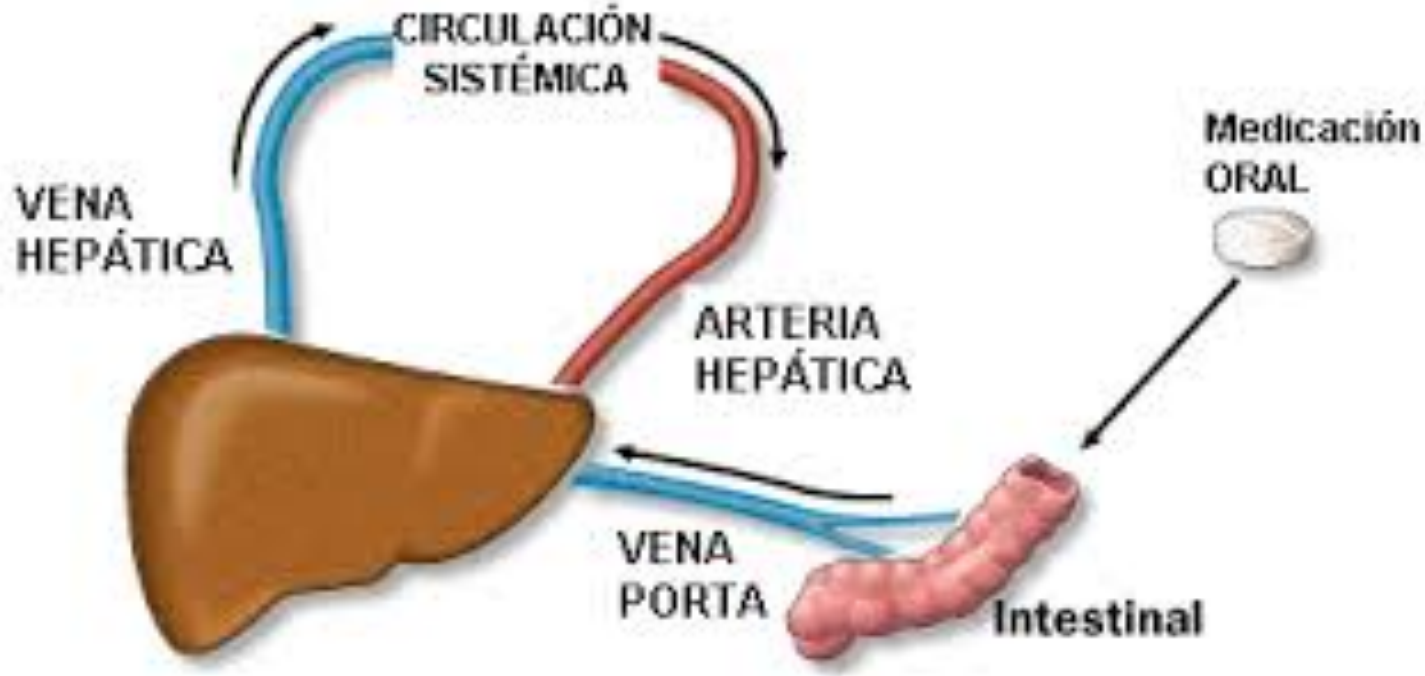
ABSORCIÓN



- La absorción es el paso del F desde el lugar de absorción al plasma.
- La mayoría de fcos se absorben por difusión pasiva o difusión facilitada.
- La **biodisponibilidad** indica la cantidad inalterada de F que accede a la sangre y la velocidad a la que lo hace.

- Factores de los que depende la Absorción:

  - Caract de la preparación farmacéutica. Tamaño de partícula, formulación condicionan la velocidad de liberación de su forma farmacéutica y la disolución.
  - Caract FQ del fco. Grado de ionización, PM, liposolubilidad.
  - Eliminación presistémica o fenómeno de primer paso. Por cualquier vía que no sea la IV puede haber absorción incompleta pq parte del fco sea elim o destruido antes de llegar a la circulación sistémica.
  - Caract del lugar de absorción. La v y cantidad con la que el fco accede a la circulación sistémica dependen de la vía de admon.


CIRCULACIÓN
SISTÉMICA
VENA
HEPÁTICA
ARTERIA
HEPÁTICA
Medicación
ORAL
VENA
PORTA
Intestinal

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

La vía de administración es el lugar o la zona por donde el medicamento entra en el organismo.

Existen distintas vías para la administración de un medicamento, y quien determina cuál es la más adecuada es el médico.

Para su elección influyen distintos factores:

- ✓situación física-mental del usuario
- ✓edad
- ✓efectos esperados
- ✓propiedades físico-químicas del fármaco.

Vía enteral

- **Vía oral**
- **Vía bucolingual**
- **Vía rectal**

Vía respiratoria

- **Inhalación**
- **Instilación**
- **Vía endotraqueal**

Vía tópica

- **Piel**
- **Mucosa ocular**
- **Ótica**

Vía parenteral

- **Vía intradérmica**
- **Vía subcutánea**
- **Vía intramuscular**
- **Vía intravenosa**
- **Vía intrarraquídea**
- **Vía intralingual**
- **Vía intrarterial**
- **Vía intrarticular**

Vía enteral

Los fármacos administrados por vía enteral discurren por el tracto gastrointestinal hasta alcanzar el torrente sanguíneo y/o eliminarse.

- ***Vía oral.***

+ utilizada, +seguridad, bajo coste, de elección en ttos crónicos.

Fco depositado en la boca y tragado, debe pasar a forma líquida: primero se disgrega y luego se disuelve, y a partir de ese momento tendrá lugar su absorción en el lugar deseado.

Si el paciente tiene colocada una sonda nasogástrica, triture y diluya la medicación en 10-15 ml de agua, sólo en las formas farmacéuticas permitidas, nunca en las de liberación sostenida y de cubierta entérica; las cápsulas gelatinosas o blandas no se deben abrir. En estos casos se recomiendan formas líquidas.

Factores que modifican la absorción gastrointestinal

- pH. Junto con pKa del Fco condiciona la mayor o menor ionización de los Fcos (las formas no ionizadas atravisan las membranas). A medida que descendemos por el tubo digestivo el pH aumenta.

- Vaciado gástrico. Lento puede destruir parte del fco por contacto prolongado con el pH gástrico.

- Motilidad intestinal. Determina el tiempo de permanencia en el intestino delgado, factor decisivo para los fcos que se absorben ahí. Algunos fcos que actúan sobre SNA pueden modificarlo.

- Flujo sanguíneo esplácnico (vísceras abdominales, estómago, intestino e hígado) ICC, hemorragias etc pueden alterarlo, alterando la absorción.

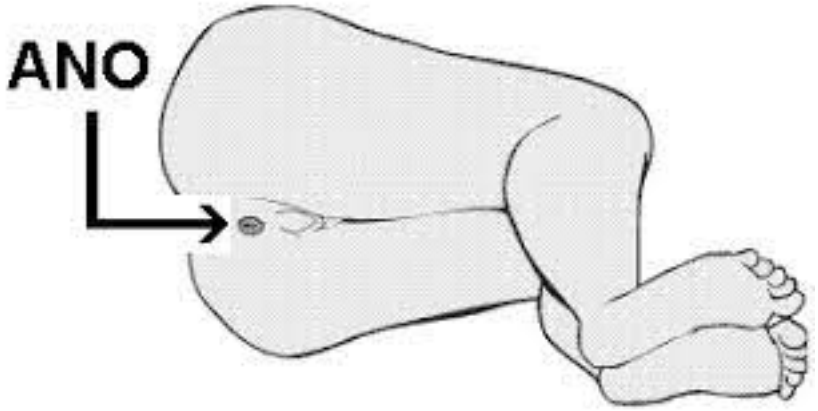
- Presencia de alimentos. Pueden disminuir la absorción por formación de complejos fco-alimento (tetraciclinas-Ca2+), competición por sistemas de transporte, o aumento de las secrecciones gástricas que pueden destruir parte del fco.

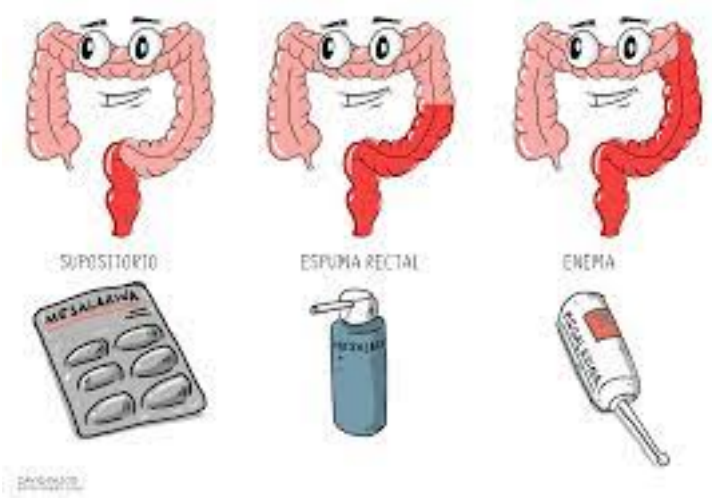
- Acción enzimática. Las enzimas de los fluidos gastrointestinales pueden actuar sobre algunos fcos, metabolizándolos en parte.

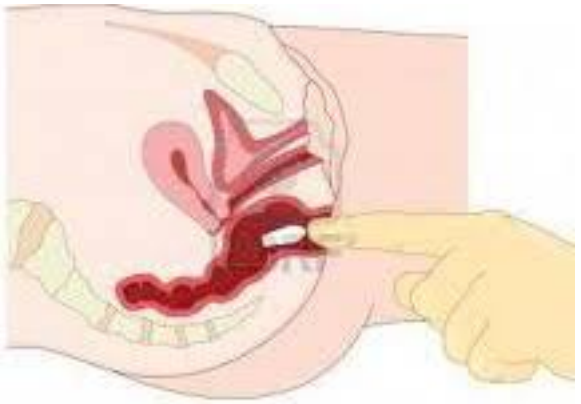
- Metabolismo presistémico. Es la pérdida de fco antes de que alcance la circulación sistémica.
  - Metabolismo intestinal. Por la presencia en el intestino delgado del CYP3A4.
  - Metabolismo hepático o efecto de 1er paso hepático. El fco absorbido en la mucosa del tracto gastrointestinal, una parte es transportado por la vena porta hasta el hígado dónde puede puede transformarse en un metabolito inactivo.
  - Metabolismo gastrointestinal. Por la microflora bacteriana, st hidrólisis y reducción. Poco imp fcos de absorción rápida en fracción proximal del intestino pero importante en los de absorción lenta que lo hacen en las fracciones más distales.

- ***Vía sublingual.***
  - Se deposita el medicamento (comprimido, el contenido de una cápsula, pulverizador) debajo de la lengua. La absorción se producirá a través de la mucosa sublingual, pasando a la circulación sistémica por la vena cava y la aurícula derecha. Al evitar el paso por el estómago, el intestino y el hígado, se consigue un efecto más rápido e intenso.
  - En la forma bucal se colocará el comprimido entre la encía y la mejilla, pudiendo movilizarlo para su mejor dilución.
  - absorción por esta vía es fácil y rápida debido al escaso espesor del epitelio de la mucosa bucal y a su rica vascularización.
  - La cavidad bucal debe estar libre de alimentos para asegurar la absorción.
  - nitroglicerina, nifedipino vasodilatadores coronarios, buprenorfina analgésico.

- ***Vía rectal.***
  - El pH del recto es neutro, pero la absorción del fármaco puede ser irregular, errática, lenta, incompleta y puede variar mucho de unas sustancias a otras.
  - Para fármacos que producen irritación gastrointestinal, y son destruidos por el pH o las enzimas digestivas o tienen un olor o sabor muy desagradable.
  - vía útil en pediatría, en pctes inconscientes y vómitos y no se puede utilizar la vía oral.
  - Los fármacos administrados por vía rectal eluden parcialmente el efecto de primer paso del hígado, ya que las venas hemorroidales media e inferiores son afluentes de la vena cava.

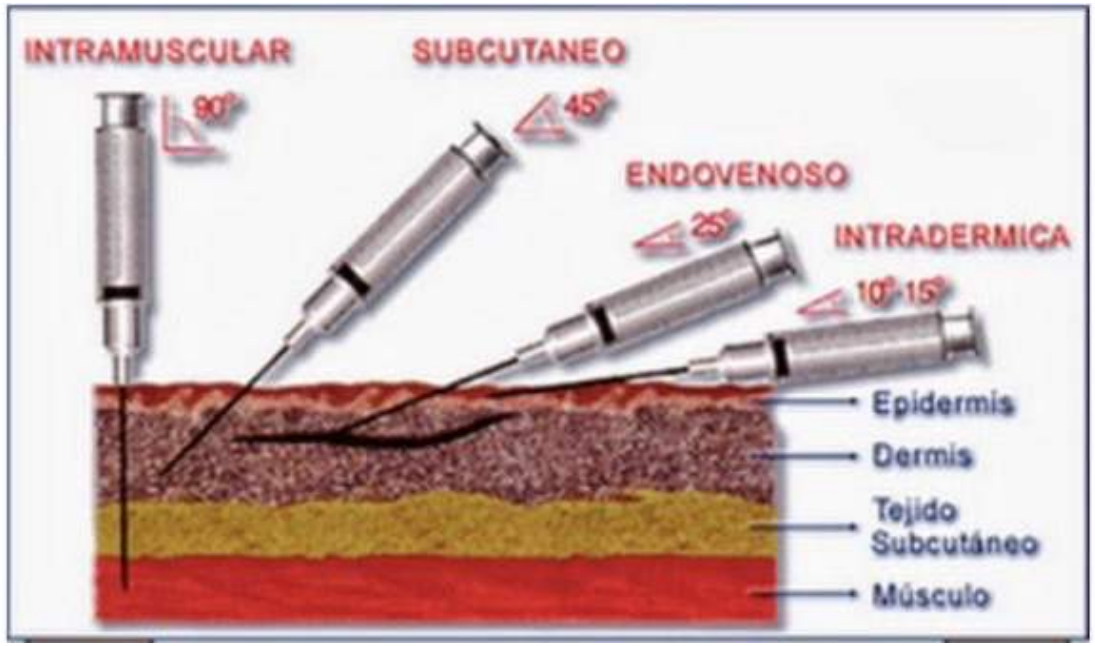






Vía parenteral

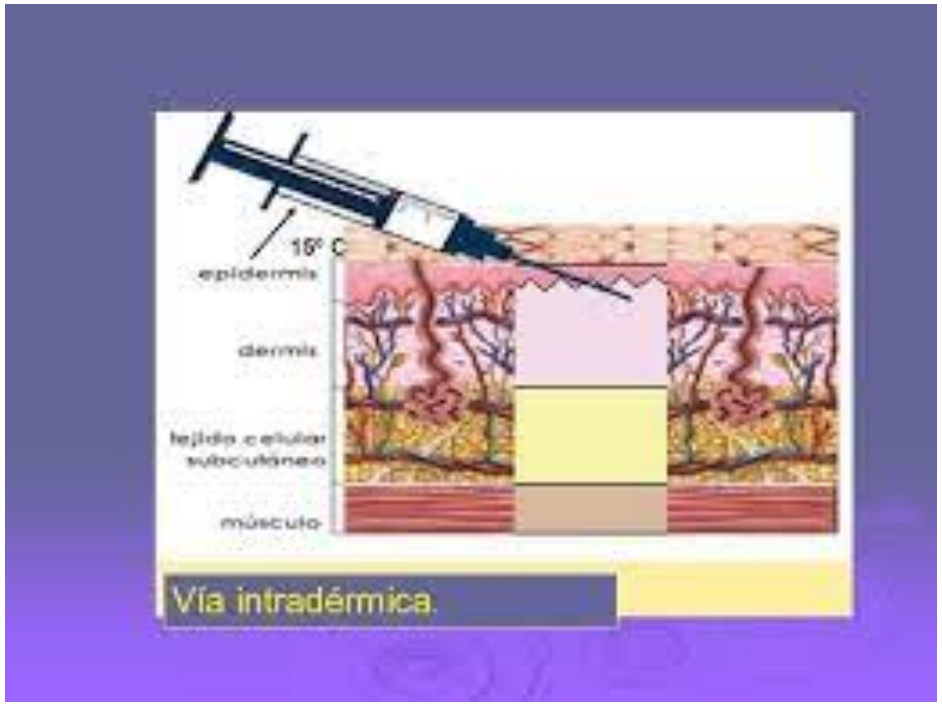
Es aquella en la que es necesario atravesar la piel para administrar la medicación y que pase, así, al torrente sanguíneo directamente o a través de los diferentes tejidos donde se administra.



Vías de admon directas, inmediatas o parenterales

Vía	Absorción	Indicaciones	Precauciones
Intravenosa	Ausencia de absorción No hay efecto de primer paso hepático	Urgencias, permite conseguir concentraciones rápidas de fármacos	Mayor peligro de efectos adversos No es útil en caso de soluciones oleosas o sustancias insolubles
Subcutánea	Rápida, si utilizamos soluciones acuosas Lenta y sostenida en suspensiones insolubles	Adecuada para implantación de gránulos sólidos *(pellets)*	No es útil para administrar grandes volúmenes
Intramuscular	Rápida si se utilizan soluciones acuosas Lenta y sostenida si se utilizan en preparados de depósito	Útil para fármacos en volúmenes moderados, acuosos, vehículos oleosos y algunas sustancias irritantes	Dolor o necrosis en el lugar de la inyección No puede utilizarse esta vía en pacientes con tratamiento anticoagulante

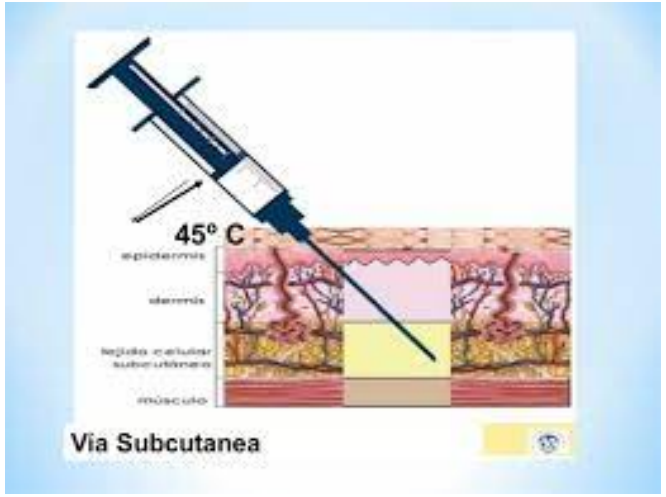
- ***Vía intradérmica*** Se debe administrar el medicamento <u>en el espesor de la piel</u>. Se suele utilizar para fines diagnósticos, para realizar pruebas inmunológicas.



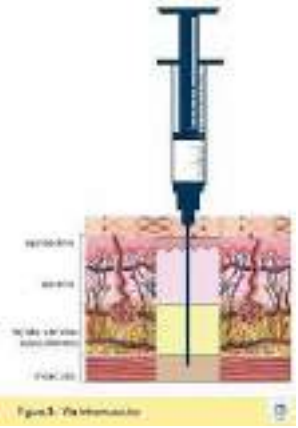
- ***Vía subcutánea*** La medicación se debe administrar <u>bajo la dermis</u>.

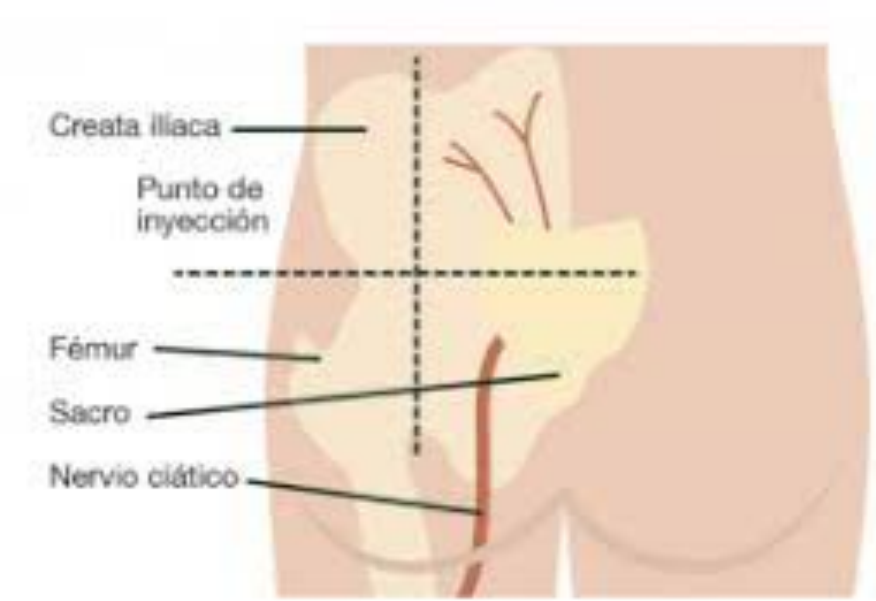
Su acción se puede percibir a partir de los 30 min, por lo que se utiliza para administrar medicamentos de absorción lenta.

No debe administrarse en caso de *shock, enfer*medad cutánea, edema, adiposidad o poca vascularización de la zona.



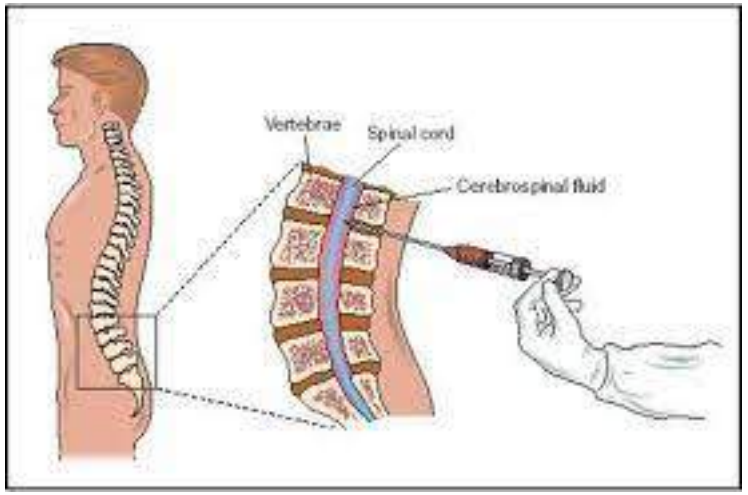
- ***Vía intramuscular*** La medicación se debe administrar <u>en el tejido muscular</u>. Según la solución administrada, se absorberá en 10-30 min.

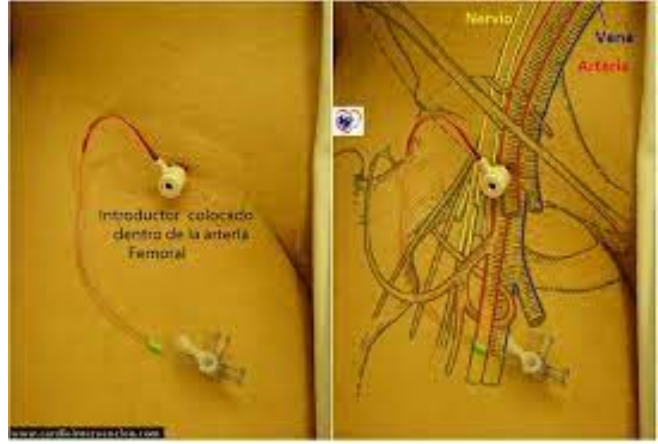




- ***Vía intravenosa*** Hay tres sistemas para realizarlo: directo o en bolo, perfusión en goteo continuo y perfusión en goteo intermitente.

- ***Vía intrarraquídea*** Consiste en practicar una punción lumbar (entre L4 y L5) el espacio epidural o el espacio subaracnoideo. Es aséptica y es imprescindible una correcta posición del paciente. La realiza el médico y se utiliza para anestesia raquídea, administración de antibióticos, corticoides, etc.





- ***Vía intralingual*** Consiste en realizar una punción en el músculo geniogloso de la lengua, en la línea de Nardi. Se utiliza en casos de *shock anafiláctico, cuando no es posible canalizar* una vía venosa, aunque está prácticamente en desuso. Es realizada por el médico, aunque en caso de urgencia la enfermera también podría hacerlo.
- ***Vía intraarterial*** Se utiliza para administrar contrastes radiológicos y/o quimioterapia antineoplásica regional.
- ***Vía intraarticular*** Se inyecta en la cavidad sinovial de una articulación. La realiza el médico.

Vía respiratoria

Los fármacos administrados por vía respiratoria son absorbidos en la mucosa nasal, senos, mucosa faríngea y alveolar, según la finalidad del medicamento utilizado.

Puede ser utilizada como vía de administración de urgencia a través de la intubación orotraqueal.

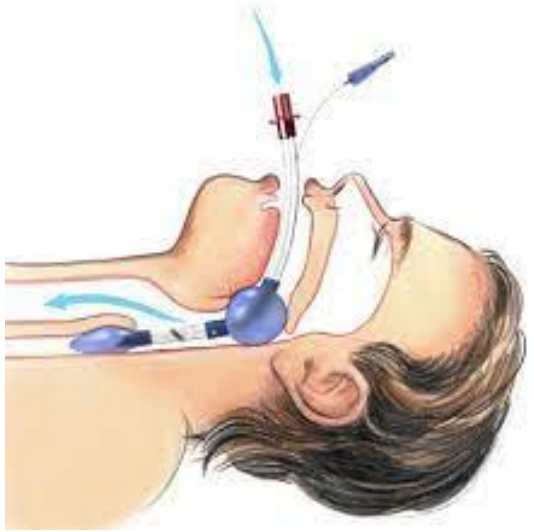
Las principales ventajas: rápido efecto y la posibilidad de que sea el paciente quien maneje la administración.

Su inconveniente más importante: requiere entrenamiento y cierta destreza para su correcta realización.

- ***Inhalación*** El fármaco entra en la vía respiratoria por la boca y los bronquios y se absorbe a nivel alveolar. Aunque su acción es local, al pasar parte al torrente sanguíneo, pueden producir efectos sistémicos no deseables.

- ***Instilación*** Se el medicamento por la boca o por la nariz en forma de gotas o nebulizador. Su efecto se produce sobre la mucosa nasal o en los senos y una parte ínfima pasa al torrente sanguíneo.

- ***Vía endotraqueal*** En la reanimación cardiopulmonar, si no se dispone de una vía intravenosa, algunos medicamentos pueden administrarse por vía endotraqueal al realizar la reanimación cardiopulmonar (adrenalina, atropina, naloxona, lidocaína, etc.). Consiste en administrar por el tubo endotraqueal dosis tres veces superiores a la dosis intravenosa, diluyéndola en al menos 10 ml de agua estéril. Deben realizarse varias insuflaciones con la bolsa de reanimación, para distribuir el fármaco y facilitar su absorción. Para su empleo es necesario el aislamiento de la vía aérea mediante una intubación endotraqueal.



Vías de admon tópica y a través de las mucosas

Los fármacos administrados por vía tópica son los que actúan y se absorben por la piel y mucosas (óticas, oculares, etc.), produciendo efectos locales y sistémicos.

- ***Vía cutánea***
  - El mdto se aplica sobre la piel, se quiere conseguir:
    - Un efecto local o tópico
    - Un efecto sistémico lento y sostenido por absorción percutánea (difusión pasiva). Sólo fcos muy liposolubles y bajo PM.

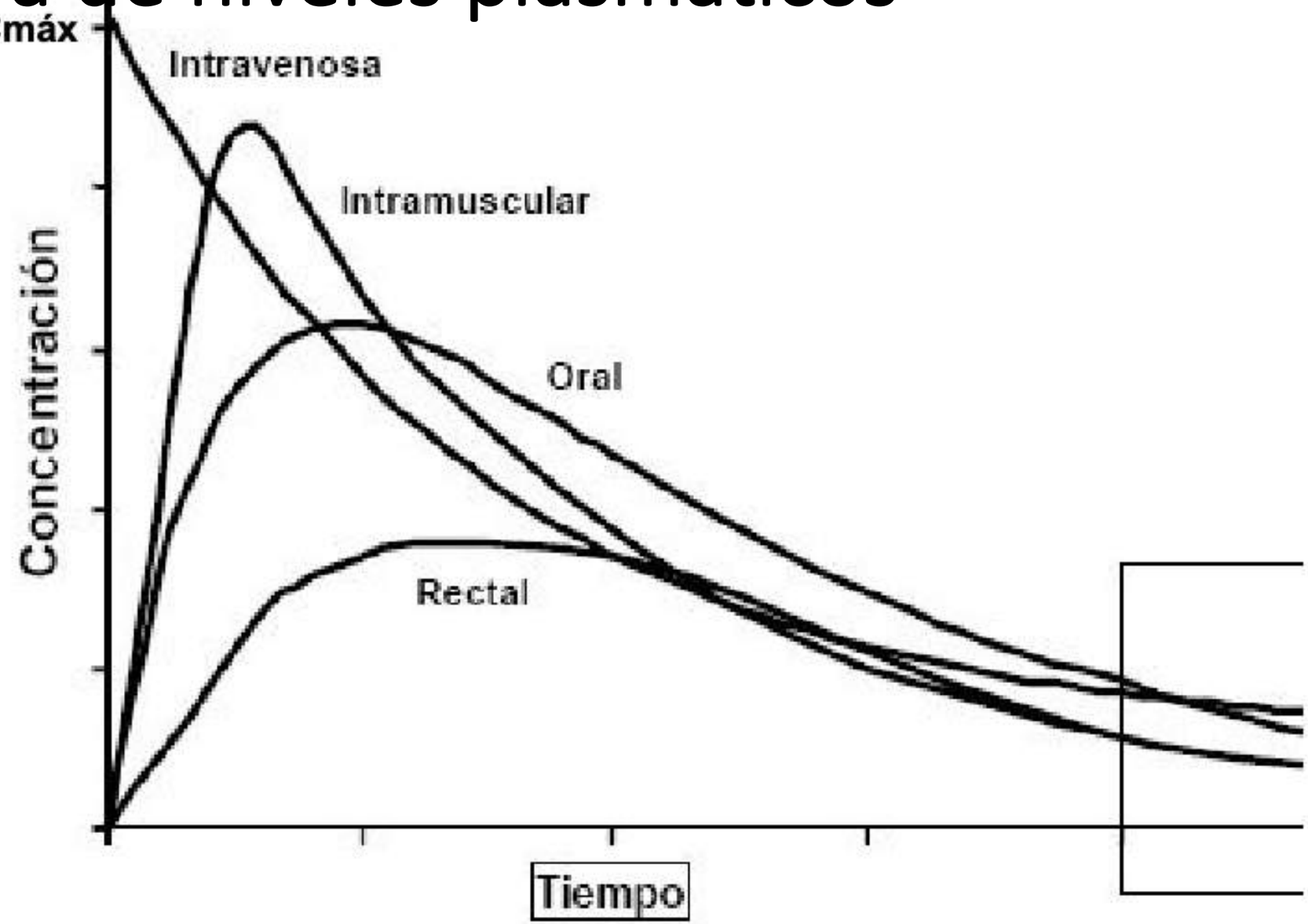
- ***Vía oftálmica (Mucosa ocular)*** La medicación oftálmica actúa a nivel local y rara vez a nivel sistémico.

.

- ***Vía ótica*** La medicación ótica actúa a nivel del oído externo y medio.

Caliente el frasco a temperatura ambiente antes de administrarlo, para evitar vértigo.

Curva de niveles plasmáticos



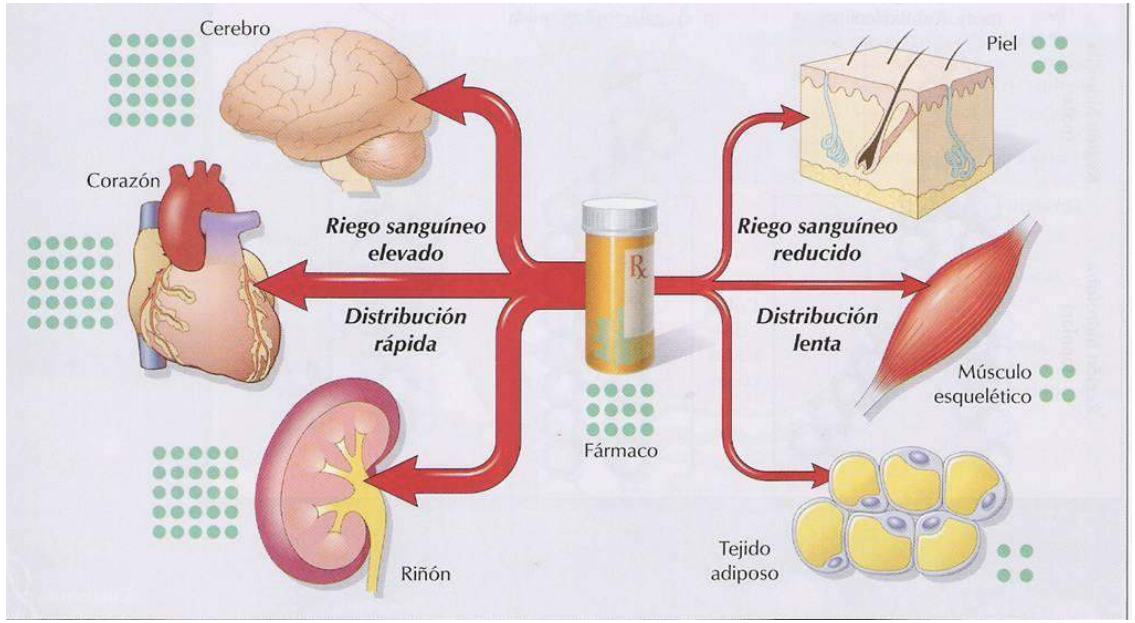
Yuste MT
mariateresa.yuste1@um.es

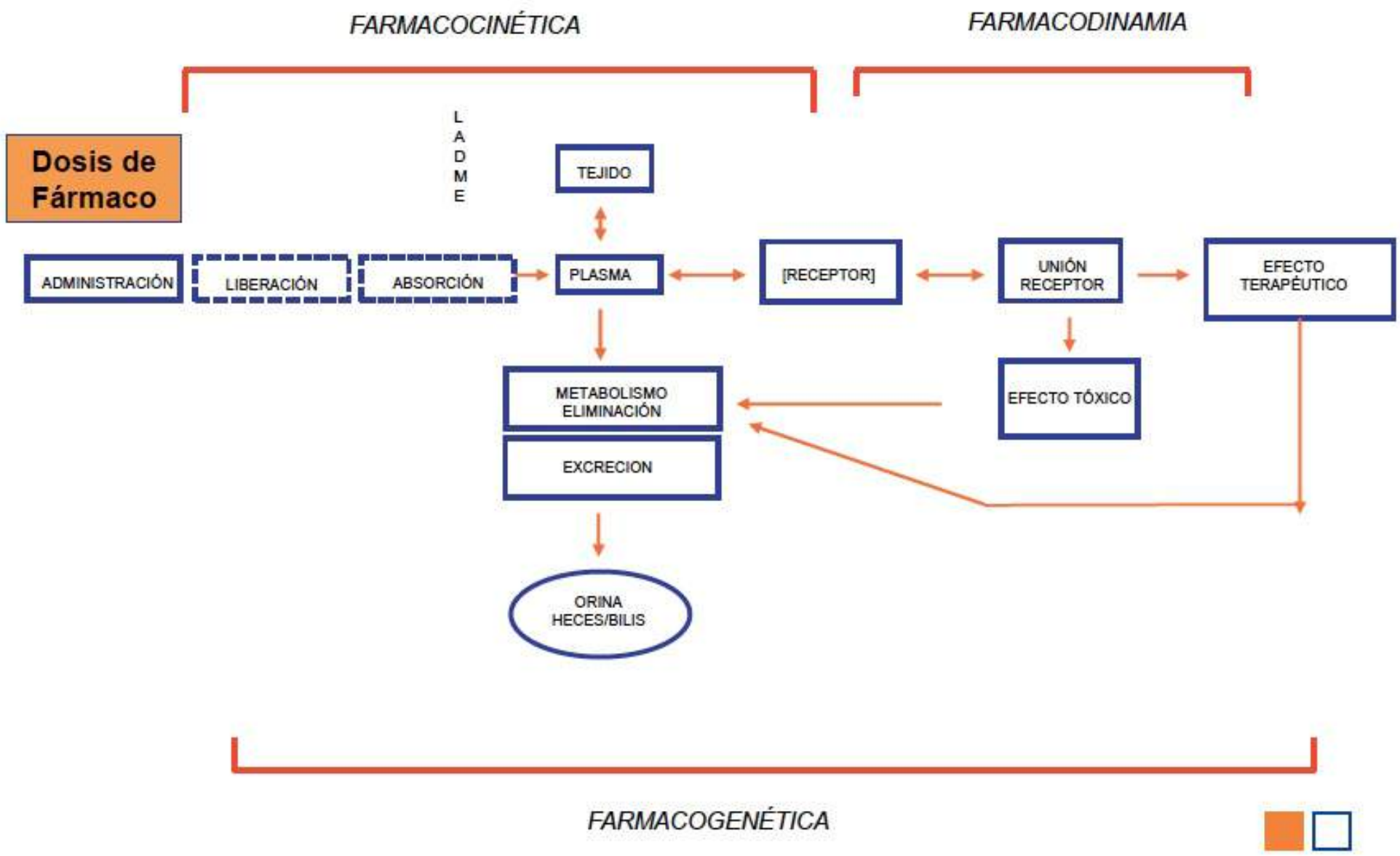
UNIVERSIDAD DE MURCIA

FARMACOLOGÍA GENERAL

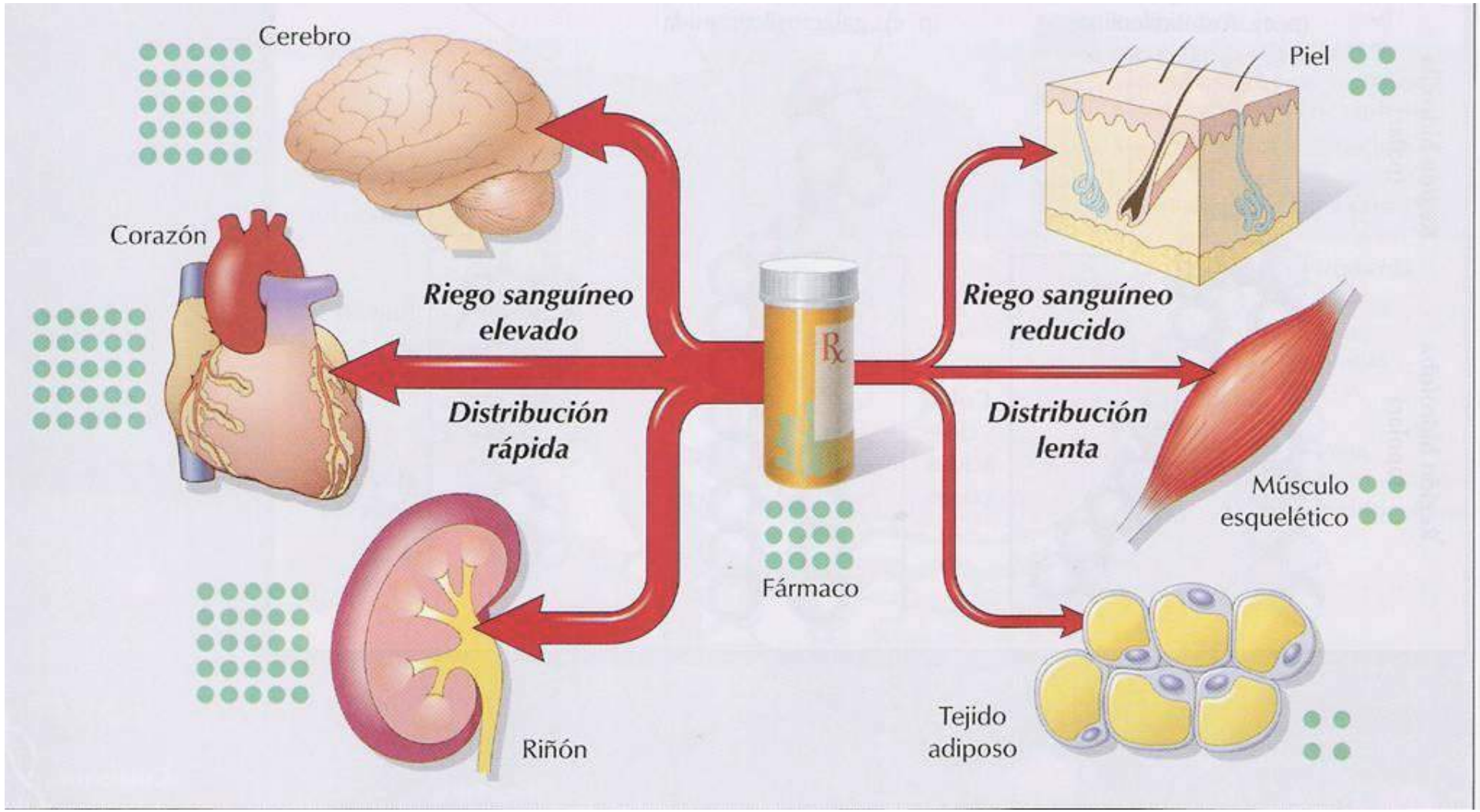
3ER CURSO GRADO MEDICINA

Tema 2. Distribución de los fármacos.




FARMACOCINÉTICA
FARMACODINAMIA
Dosis de Fármaco
L
A
D
M
E
TEJIDO
ADMINISTRACIÓN
LIBERACIÓN
ABSORCIÓN
PLASMA
[RECEPTOR]
UNIÓN RECEPTOR
EFECTO TERAPÉUTICO
METABOLISMO ELIMINACIÓN
EFECTO TÓXICO
EXCRECION
ORINA HECES/BILIS
FARMACOGENÉTICA

DISTRIBUCIÓN: *Transporte del fármaco dentro del compartimiento sanguíneo y su posterior penetración en los tejidos.*



DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS

- Es el proceso mediante el cual el fármaco se incorpora desde la circulación sanguínea hacia los distintos órganos y tejidos corporales, pasando a través de diversas membranas biológicas hasta el lugar de acción.

- El fármaco se distribuye por el organismo según su capacidad de distribución.

- Principalmente depende de la “unión a proteínas plasmáticas”.

- La distribución no es uniforme por todo el organismo:
  - Órganos muy vascularizados (hígado, corazón, riñones): concentraciones más elevadas.
  - Órganos poco irrigados (tejido subcutáneo): menor cantidad de fármaco.

TRANSPORTE Y FIJACIÓN A LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Una vez absorbido el fármaco o administrado directamente por vía IV, tiene que ser distribuido:

-Órganos que debe actuar

-Órganos eliminación

Gran importancia en áreas especiales (SNC), durante el embarazo y lactancia

Proceso Reversible: sangre-tejidos; espacio extracelular-intracelular.

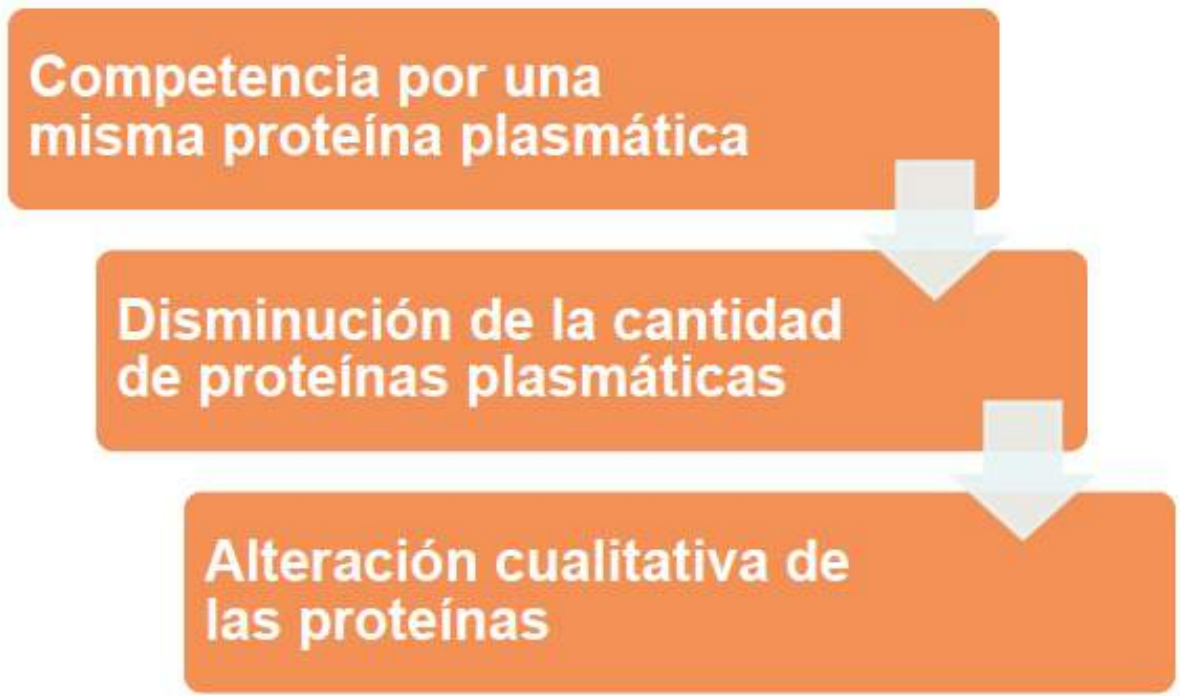
Proceso Irreversible: órganos de metabolismo o eliminación.

Distribución en tejido diana es un paso previo acción farmacológica

- El fármaco se distribuye por el organismo:
  - Libre
  - Unido a proteínas plasmáticas (albúmina)
  - Interior de las células (eritrocitos)

- Sólo la fracción libre:
  - Se distribuye
  - "farmacológicamente activa" → puede acceder al lugar de acción
  - Se metaboliza
  - Se excreta

Factores que alteran la unión a proteínas plasmáticas



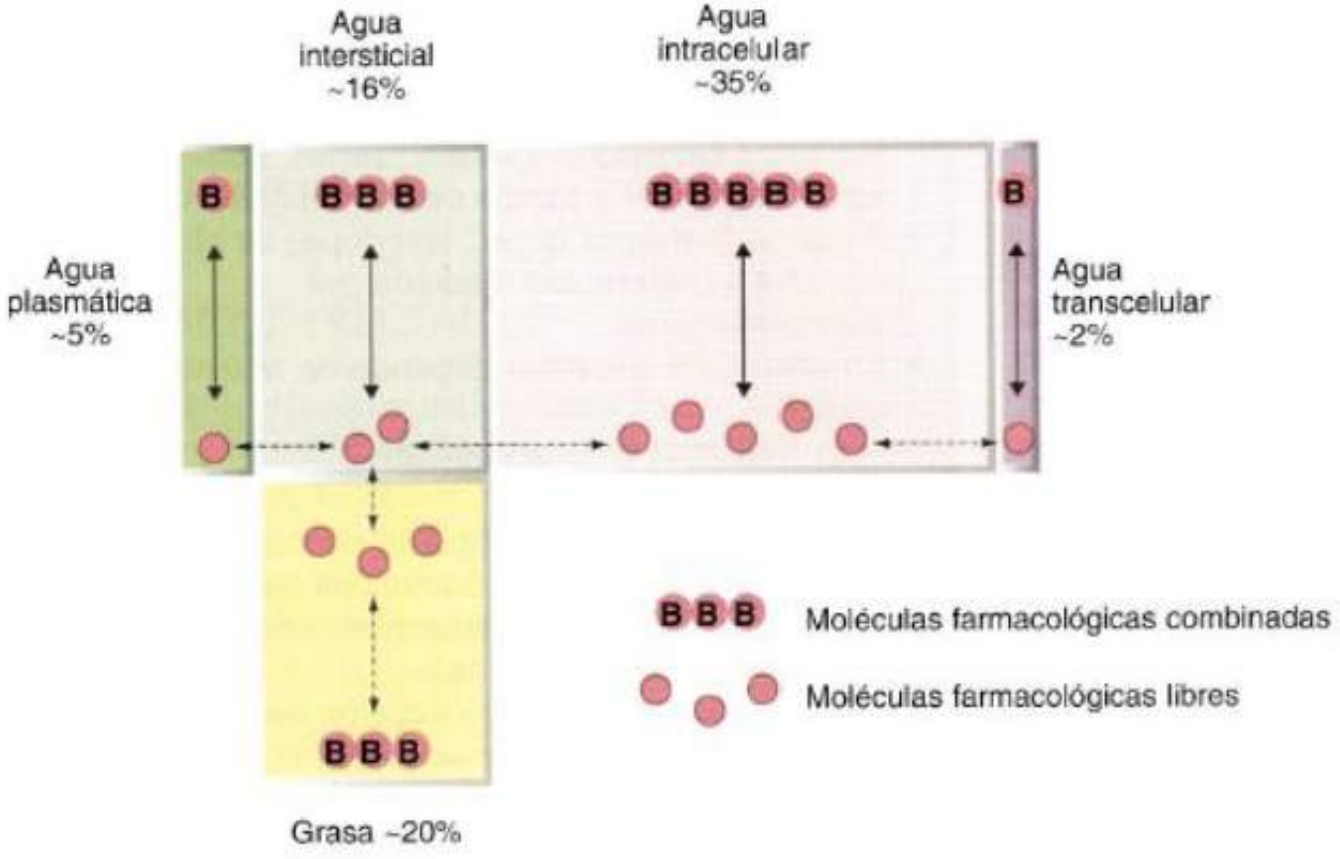
COMPARTIMENTOS ORGÁNICOS

Agua corporal: 50-70 % peso (algo menor en mujeres) se reparte en 4 compartimentos fundamentales.

Principales compartimentos del organismo expresados en forma de % peso corporal.

Las moléculas se encuentran en forma libre o combinada en cada compartimento.

Sólo el fco libre puede moverse entre ellos



AGUA CORPORAL TOTAL: 42 LITROS

.WARFARINA: Vd de 8 L

.ERTAPENEM: Vd de 14 L

.CEFEPIME: Vd de 20 L

.TEOFILINA: Vd de 30 L

.LEVOFLOXALINO: Vd de 70 L

.CLOROQUINA: Vd de 15.000 L

txt. graso; DEPÓSITO

- TAMAÑO, CARGA
- LIPOSOLUBLES VS HIDROSOLUBLES
- UNIÓN A PROTEÍNAS

Ejemplo: VARON 70kg:

.Vd 0'07 L/ Kg: 4'9 L

.Vd 0'6 L/Kg (x70): 42 L

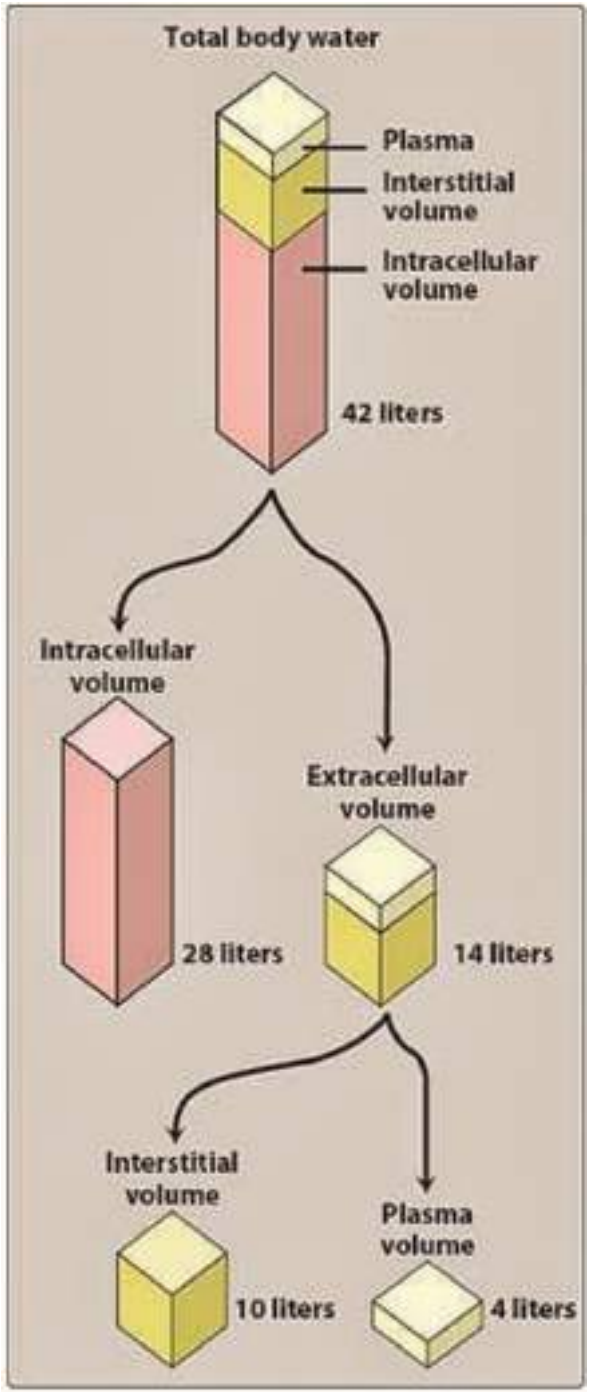
.Vd 2 L/Kg (x70): 140 L

Vd ↑: .MAYOR DISTRIBUCIÓN

.MAYOR PENETRACIÓN

.MAYOR VIDA 1/2 (DIRECTAMENTE PROPORCIONAL)

- Líquido extracelular: plasma sanguíneo, líquido intersticial, linfa.
- Líquido intracelular: suma del contenido líquido de todas las células del organismo.



FACTORES FISIOLÓGICOS QUE AFECTAN A LA DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS

1. **Perfusión tisular:**

riego sanguíneo a los tejidos (ml sangre/min/volumen tejido).

A igualdad de factores, distribución más rápida en tejido bien irrigados.

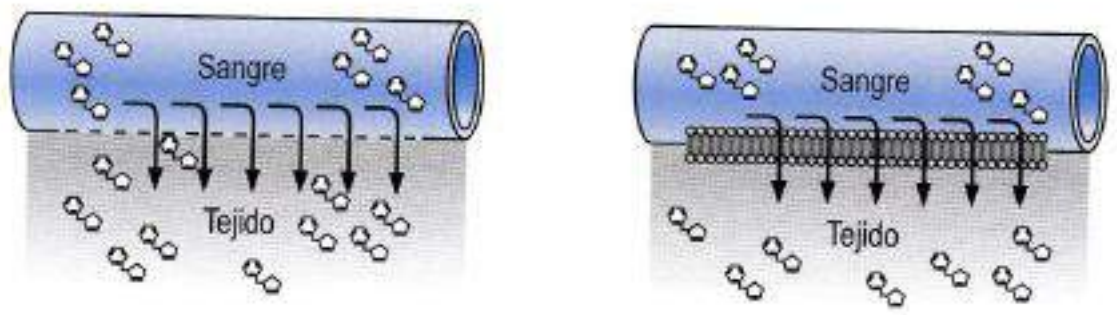
- Órganos muy vascularizados (hígado, corazón, riñones): concentraciones más elevadas.
- Órganos poco irrigados (tejido subcutáneo): menor cantidad de fármaco.

Tabla 2-1. Perfusión sanguínea en diferentes órganos y tejidos

Órgano	Proporción del volumen corporal	Flujo sanguíneo (mL/min)	Porcentaje del gasto cardíaco	Perfusión (mL/min/mL tejido)
Pulmones	1,6	5.000	100	**10**
Riñones	0,5	1.100	22	**4**
Tiroides	0,03	50	1	**2,4**
Adrenales	0,03	25	0,2	**1,2**
Hígado	2,3	1.350	27	**0,8**
Corazón	0,4	200	4	**0,6**
Cerebro	2,0	700	14	**0,5**
Bazo	0,3	77	1,5	**0,4**
T. adiposo	20	200	4	**0,03**
Músculo	43	750	15	**0,025**

- La distribución también afectada por la **permeabilidad tisular**

Hígado > riñón > músculo = placenta >> cerebro*



F. Limitante Fármacos liposolubles: Perfusión tisular
Fármacos hidrosolubles: Permeabilidad tisular

2. Masa tisular

Tiempo en establecerse equilibrio:

- velocidad de distribución
- Masa tisular

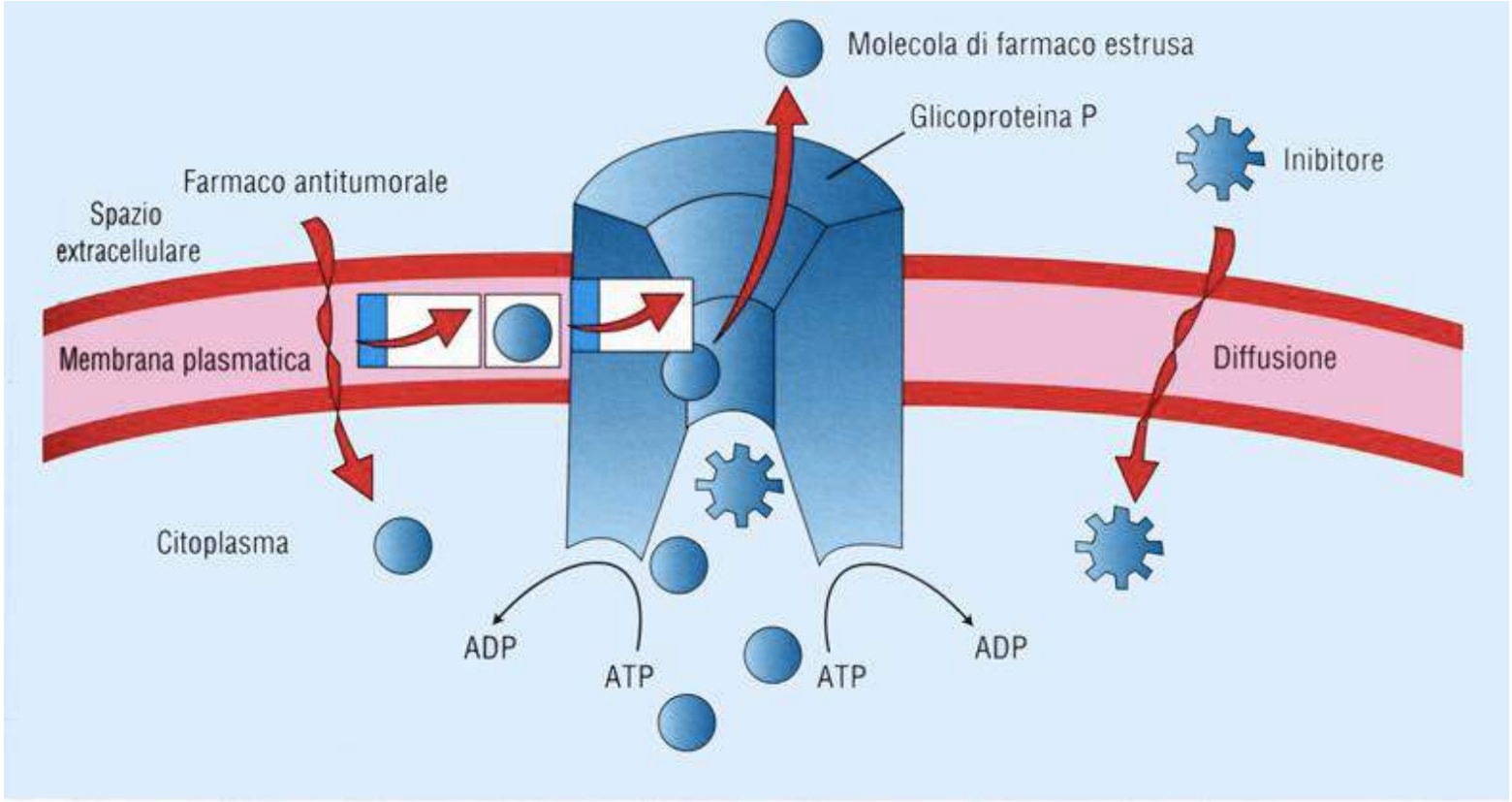
Hígado: más tarde equilibrio (velocidad de distribución más lenta), pero acumula más cantidad fármaco.

Cuando la cantidad de fármaco que entra al organismo es igual a la que sale, se dice que la concentración plasmática ha alcanzado el **estado estacionario**.

3. Procesos específicos de transporte en tejidos

Tejidos con transporte selectivo que **acumulan ciertos compuestos** en contra de gradiente de concentración (glucosa, L-aminoácidos, transferrina en BHE)

Tejidos con sistemas de transporte **expulsar fármacos** (Glucoproteína P: hígado, intestino, cerebro, tejido tumoral)



PROPIEDADES DEL FCO QUE AFECTAN A LA DISTRIBUCIÓN

1. **Liposolubilidad:** Propiedad de mayor relevancia en absorción y distribución

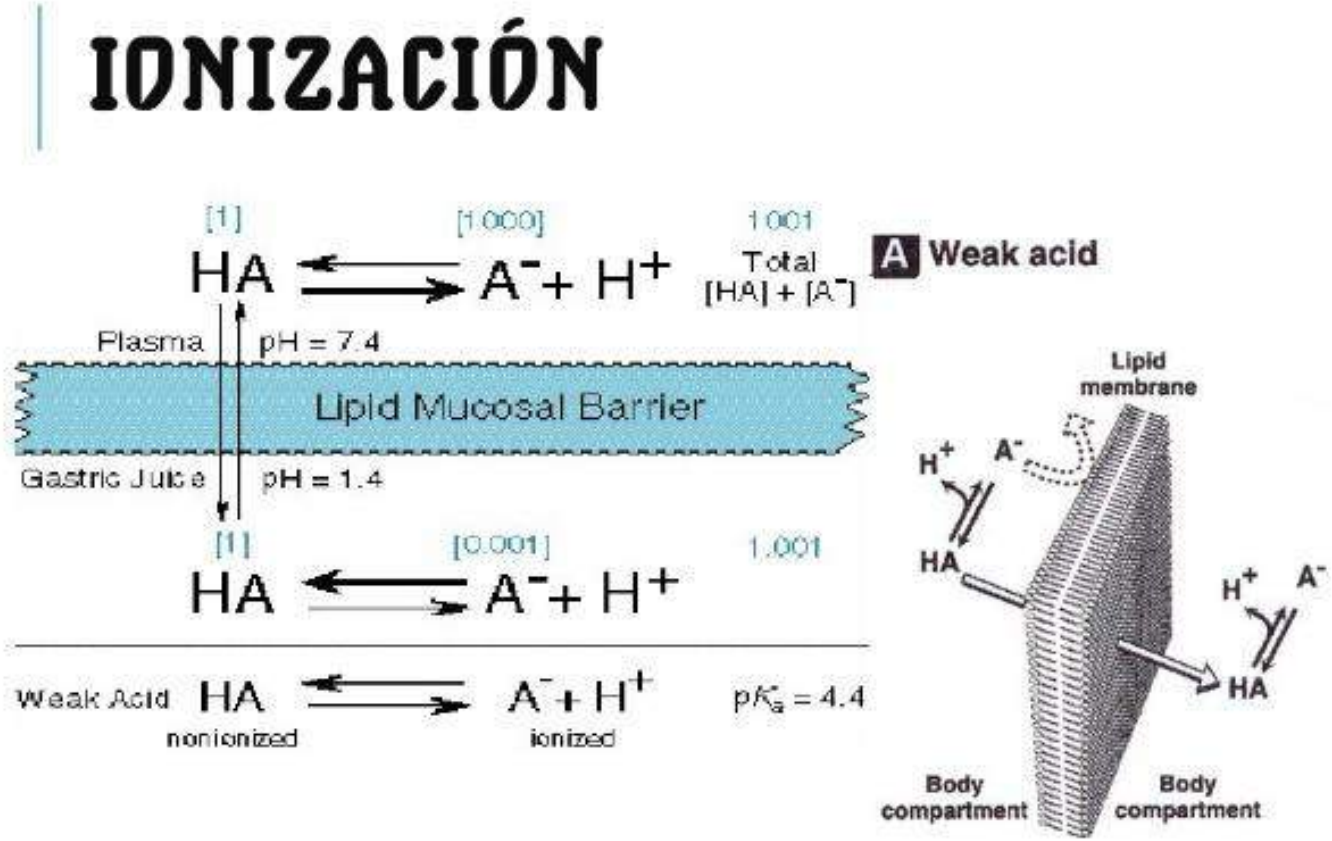
F. Liposolubles: se distribuyen bien en tejidos periféricos

F. Hidrosolubles: sangre y espacio extracelular

Muy importante **en tejidos con barreras adicionales** (SNC, próstata, testículos, placenta, ciertas articulaciones, glándula mamaria y compartimentos oculares).

Ciertos compartimentos (LCR, intraocular, pericardial, pleural….)

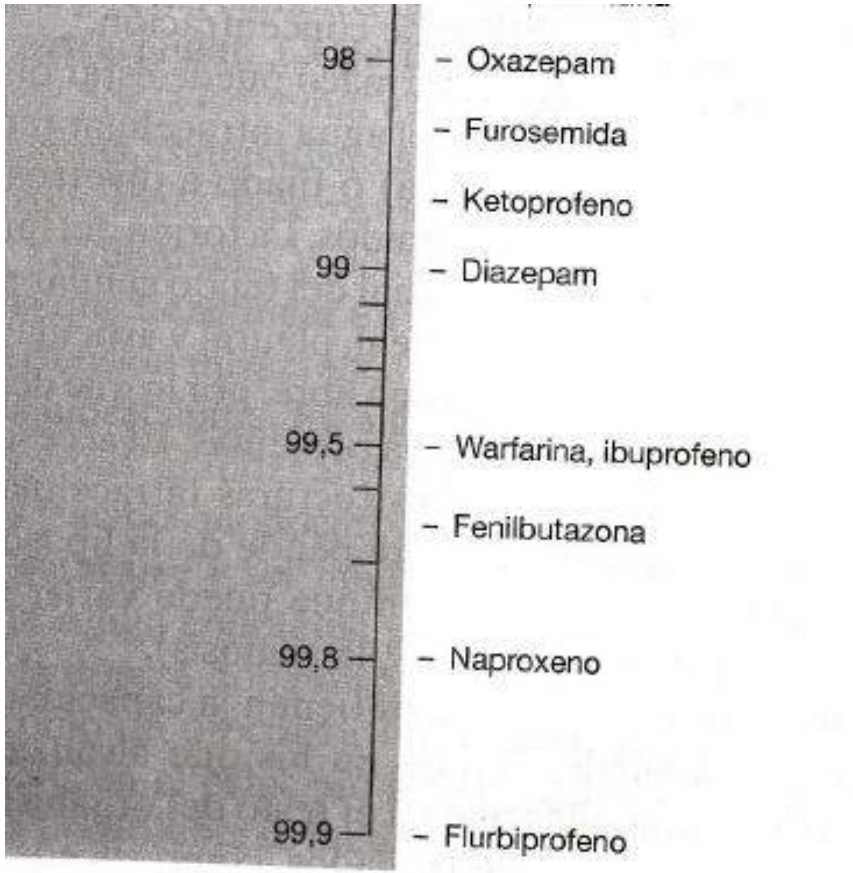
2. Ionización: Las moléculas ionizables deben encontrarse en forma neutra: atravesar membranas y alcanzar medio intracelular.



3. Unión a proteínas plasmáticas, células sanguíneas y componentes tisulares

Fármacos tienden unirse forma **reversible y grado variable** condicionando su distribución. Se expresa en %, especifico de cada fármaco.

Ejemplos:	%
Acetaminofen	0
Amikacina	4
Acido valproico	93
Furosemida	99
Warfarina	99



Afinidad:

Tetraciclinas por cationes di-trivalentes.

Griseofulvina por piel

Cloroquina (antipalúdico): melanina

Amiodarona: hígado y pulmón

Las proteínas plasmáticas involucradas en este tipo de uniones son:

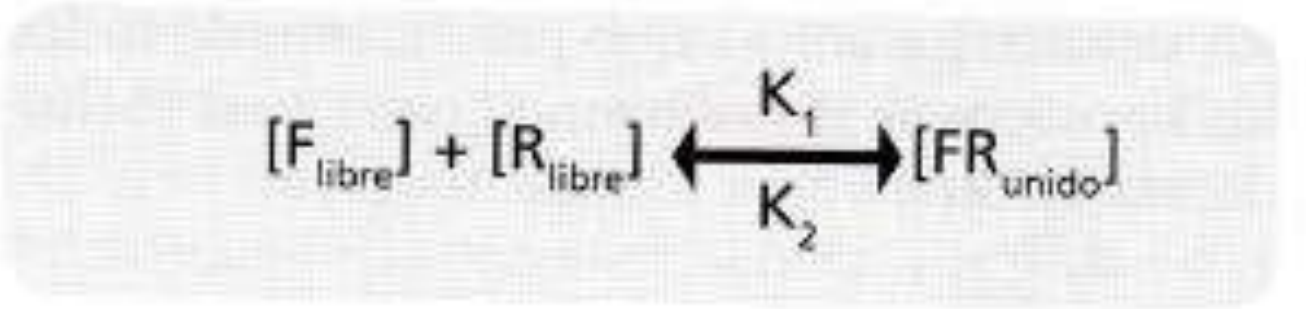
- **Albúmina:** proteína más abundante en plasma. A pH 7.4 cargada. Fija fármacos ácidos y neutros principalmente, mediante uniones débiles (muchas) y fuertes (covalentes, pocas). 4 Sitios I, II, III y IV.
- **Glucoproteína α1**: fármacos básicos (eritromicina)
- **Transportadores hormonales de alta afinidad**: fármacos esteroides y tiroxina.
- **Lipoproteínas**: sustancias altamente lipófilas (pesticidas)

SITIO I	SITIO II	SITIO III	SITIO IV
Warfarina	Diacepán	Tamoxifeno	Digitoxina
Azapropazona	Benzodiacepinas	Clomifeno	Acetildigitoxina
Acidocilina	Cloxacilina		
Cloracepato	Dicloxacilina		
Clorotiazida	Dicumarol		
Dicumarol	Ac. Etacrínico		
Diflunisal	Flucoxacilina		
Flucoxacilina	Flurbiprofén		
Flurbiprofén	Glibenclamida		
Furosemida	Ibuprofeno		
Glibenclamida	Indometacina		
Indometacina	Ketoprofeno		
Ketoprofeno	Naproxeno		
Ac. Nalidíxico	Probenecid		
Naproxeno	Propiomacín		
Oxifenbutazona	Tamoxifeno		
Fenilbutazona	Tolazomida		
Fenitoína	Tolbutamida		
Salicilamida	Triptofano		
Salicilazosulfapiridina			
Ac. Salicilsalicílico			
Sulfametizol			
Tolbutamida			
Ac. Valproico			
Sulfobromoftaleína			

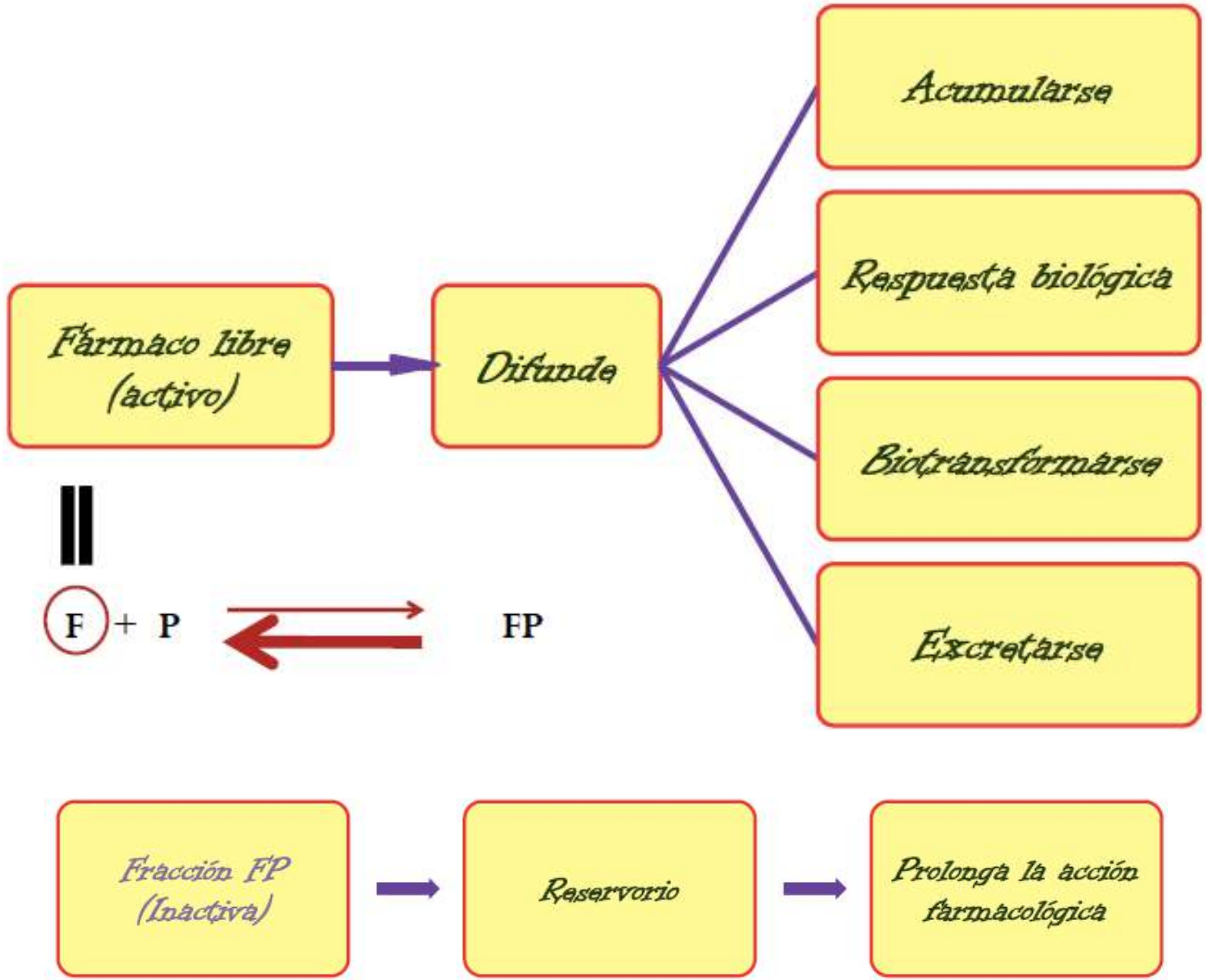
Unión a proteínas plasmáticas

- Es un proceso reversible, inespecífico y saturable por interacciones iónicas, de Van der Waals y puentes de hidrógeno (responde a la Ley de masas).
- Fracción libre (activa) y fracción unida (inactiva y no difusible)
- Retrasa metabolismo y eliminación de fármacos

Velocidad asociación



La **ley de acción de masas** establece que para una reacción química reversible, en equilibrio a una temperatura constante, debe existir una relación constante entre concentraciones de reactivos y productos.


Fármaco libre (activo)
Difunde
Acumularse
Respuesta biológica
Biotransformarse
Excretarse
F + P
FP
Fracción FP (Inactiva)
Reservorio
Prolonga la acción farmacológica

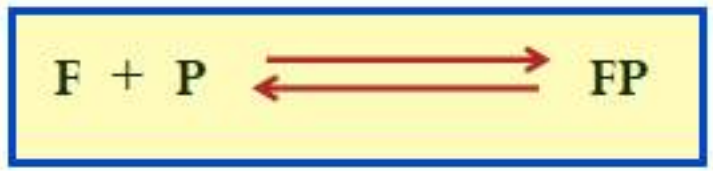
Fármaco unido 90% P. plasmáticas y 99% a P. tisulares

Puede ser Importante:

- Cálculo de Dosis (laboratorio o antibióticos)
- Interacciones por los sitios de unión (margen terapéutico estrecho)
- Pacientes hipoproteinémicos

Tiempo 0		Tiempo 1		Tiempo de equilibrio	
Plasma	**Tejido**	**Plasma**	**Tejido**	**Plasma**	**Tejido**
$F_{unido} = 90$	$F_{unido} = 0$	$F_{unido} = 81$	$F_{unido} = 9.9$	$F_{unido} = 9$	$F_{unido} = 89,1$
$F_{libre} = 10$	$F_{libre} = 0$	$F_{libre} = 9$	$F_{libre} = 0,1$	$F_{libre} = 1$	$F_{libre} = 0,9$
Total = 100	Total = 0	Total = 90	Total = 10	Total = 10	Total = 90

Este porcentaje para una gran mayoría de fármaco permanece constante dentro de un amplio margen de dosis y **es independiente de la cantidad total de fármaco administrado.**



Proceso saturable por lo que si se produce saturación, esa relación lineal desaparece y aumenta la fracción libre y por tanto:

El porcentaje de fármaco libre sería mayor del previsto

INTERACCIONES POR LOS SITIOS DE UNIÓN

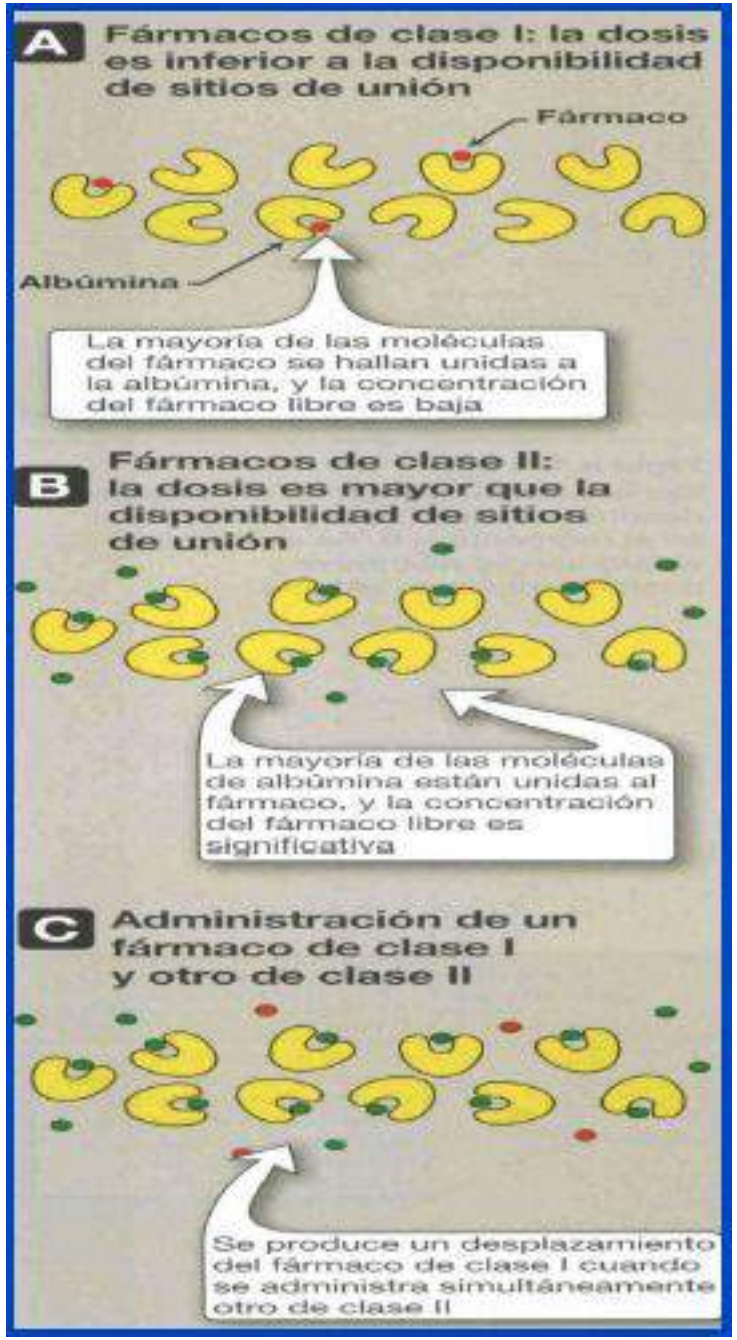
- **Unos pocos fármacos (p. ej., sulfonamidas, tolbutamida y aspirina):** →→→Actúan a concentraciones plasmáticas cercanas a las de saturación**.**
- **Administración de dosis saturantes: →→→** Concentración de fármaco libre aumentará en una proporción mayor de la prevista p.ej., si se duplica la dosis, la concentración de la forma libre aumentará en más del doble**.**
- **Muchos fármacos compiten entre sí por los lugares de unión disponibles de la albúmina : →→→ Provocando desplazamiento de uno de ellos**
- **Afinidad y concentración de ambos ligandos.**
- Los fármacos con alta afinidad por la albúmina **se dividen en dos clases:**

Fármacos de clase I

→→ Dosis de fármaco << Capacidad de fijación de la albúmina.

Fármacos de clase II

→→ Dosis de fármaco próxima capacidad de fijación de la albúmina.


A
Fármacos de clase I: la dosis es inferior a la disponibilidad de sitios de unión
Fármaco
Albúmina
La mayoría de las moléculas del fármaco se hallan unidas a la albúmina, y la concentración del fármaco libre es baja
B
Fármacos de clase II: la dosis es mayor que la disponibilidad de sitios de unión
La mayoría de las moléculas de albúmina están unidas al fármaco, y la concentración del fármaco libre es significativa
C
Administración de un fármaco de clase I y otro de clase II
Se produce un desplazamiento del fármaco de clase I cuando se administra simultáneamente otro de clase II

Warfarina (Aldocumar®) (Clase **I**) + antibiótico sulfamídico (Clase **II**)

Esta **interacción farmacológica** supone una elevación de las concentraciones plasmáticas activas del fármaco desplazado **que puede conllevar toxicidad (hemorragia) como si existiese sobredosificación.**

Resulta especialmente peligroso administrar un fármaco desplazante en dosis altas mediante inyección rápida.

Importante si el fármaco desplazado presenta →→ **Indice terapéutico pequeño.** También influirá un Vd pequeño y una semivida larga.

PACIENTES HIPOPROTEINÉMICOS

Casos de hipoalbuminemia

- *Cirrosis hepática*
- *Recién nacidos*
- *Insuficiencia renal*
- *Ancianos*
- *Enfermedad gastrointestinal*
- *Neoplasias malignas*
- *Lepra*
- *Traumatismos*
- *Quemaduras*
- *Embarazo*
- *Malnutrición grave*

COMPARTIMENTOS FARMACOCINÉTICOS

La farmacocinética considera al organismo dividido en compartimientos, acuosos o no, que se definen como sectores reales o virtuales del organismo al cual puede acceder o del cual puede salir un fármaco, y en los cuales se considera que dicho fármaco se encuentra distribuido uniformemente.

Desde el punto de vista cinético el organismo se divide en 3 compartimentos según velocidad que el fármaco los ocupa y abandona:

- **Compartimento central**: agua plasmática, intersticial e intracelular fácilmente accesible (corazón, pulmón, hígado, riñón, glándulas endocrina y SNC lipo).

- **Compartimento periférico superficial**: agua intracelular poco accesible (piel, grasa, músculo o médula ósea y depósitos celulares a los que el fármaco se une laxamente: proteínas y lípidos).

- **Compartimento periférico profundo**: depósitos celulares a los que el fármaco se une fuertemente, y por tanto se libera con mayor lentitud.

La distribución de un fármaco se considera:

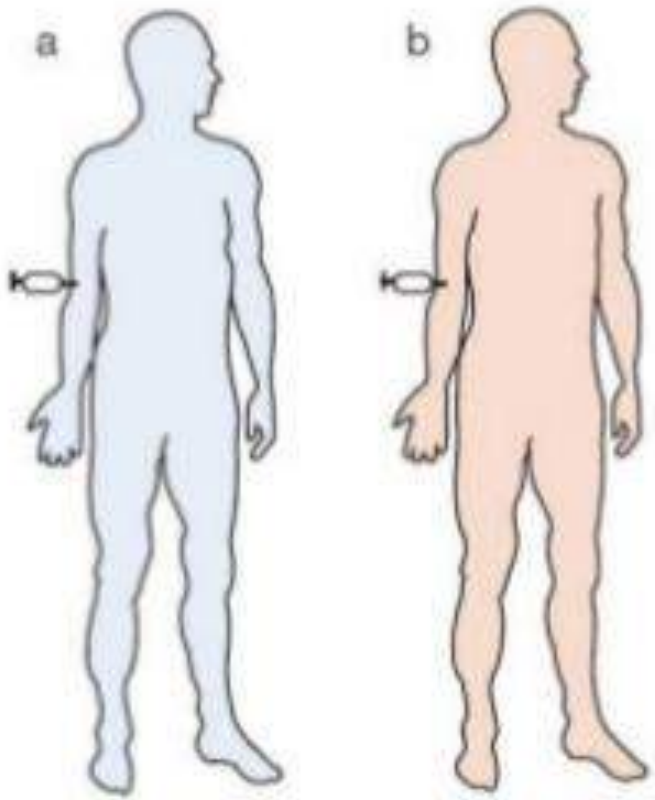
a) Monocompartimental: distribución rápida y uniforme por todo el organismo.

b) Bicompartimental: los fármacos administrados IV difunden rápidamente al Comp. Central y más lentamente al periférico.

c) Tricompartimental: se fijan fuertemente a determinados tejidos en los que se acumulan y se liberan con lentitud.

Mayoría modelo bicompartimental , algunos distribución en tejidos muy pequeña (mocompartimental)

Paralelismo efecto-Concentración plasmática



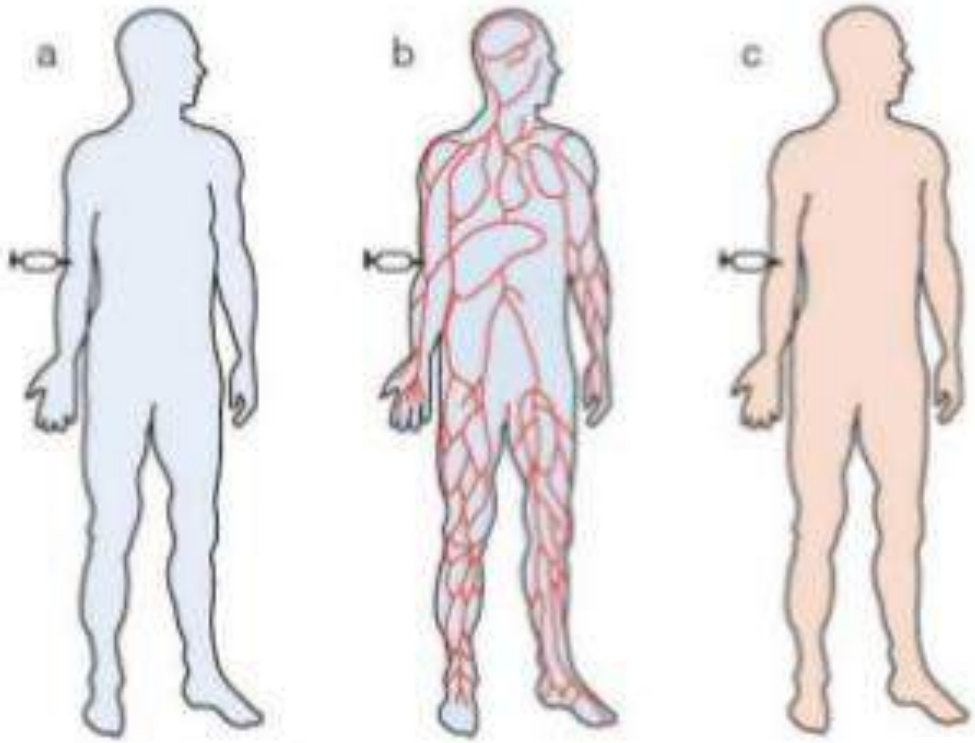
Modelo monocompartimental

- **Modelo Monocompartimental:**

a) Antes de la administración.

b) después de la administración la distribución es rápida y uniforme.

- **Modelo Bicompartimental:**



Modelo bicompartimental

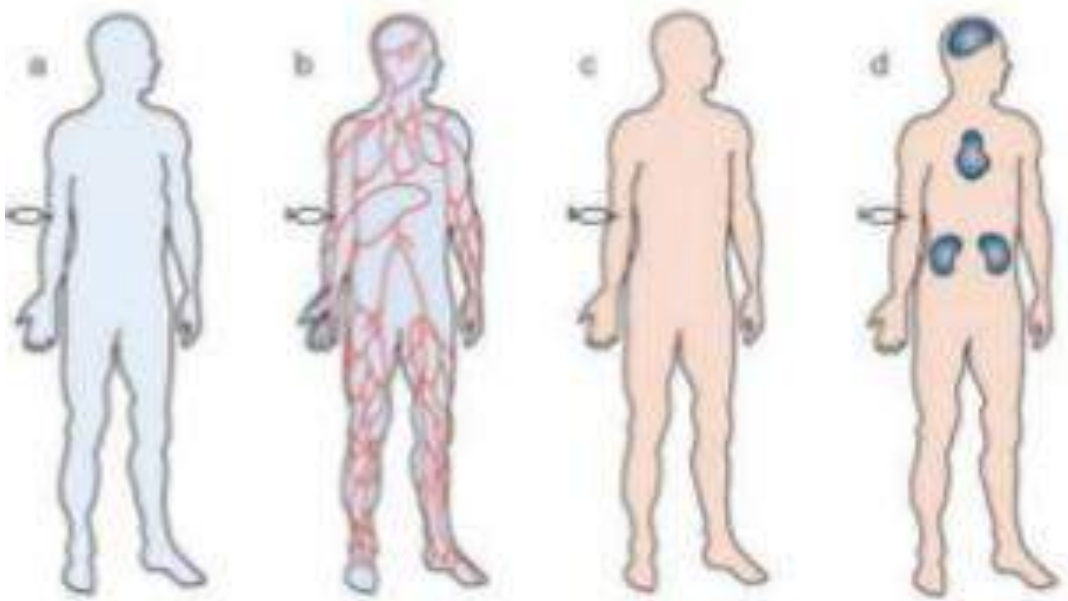
a) Antes de la administración

b) Inmediatamente después el fármaco difunde a los órganos bien irrigados.

c) Se equilibra con el resto del organismo.

1º orden: sangre y órganos muy perfundidos, distribución inmediata

2º orden: tejidos menos irrigados, distribución mas lenta



Modelo tricompartimental

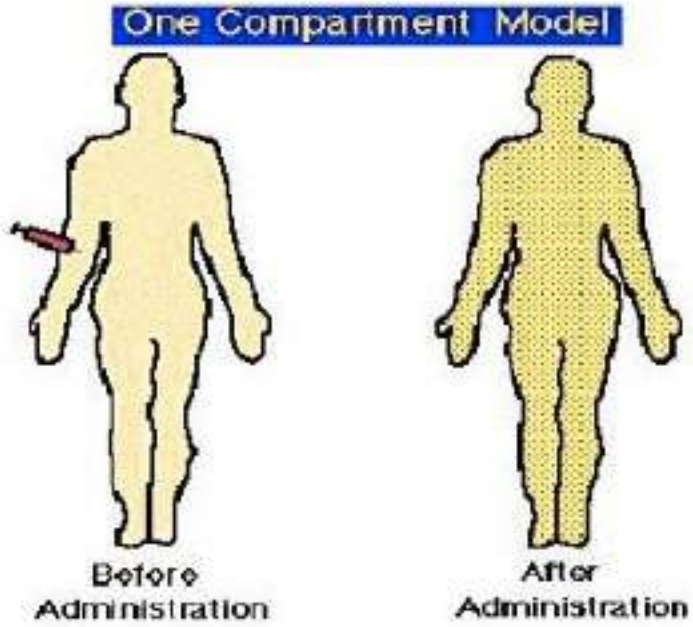
- **Modelo Tricompartimental:**

a) Antes de la administración

b) Inmediatamente después, el fármaco difunde a los órganos bien irrigados

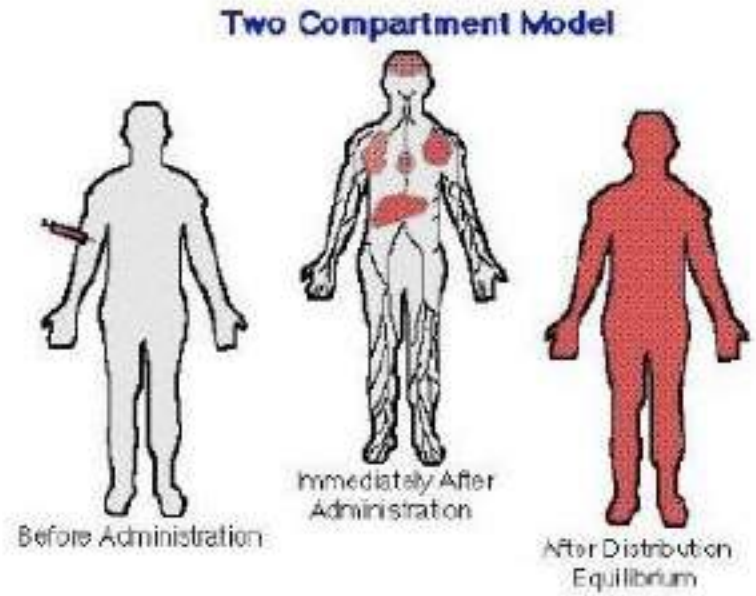
c) Se equilibra con el resto del organismo.

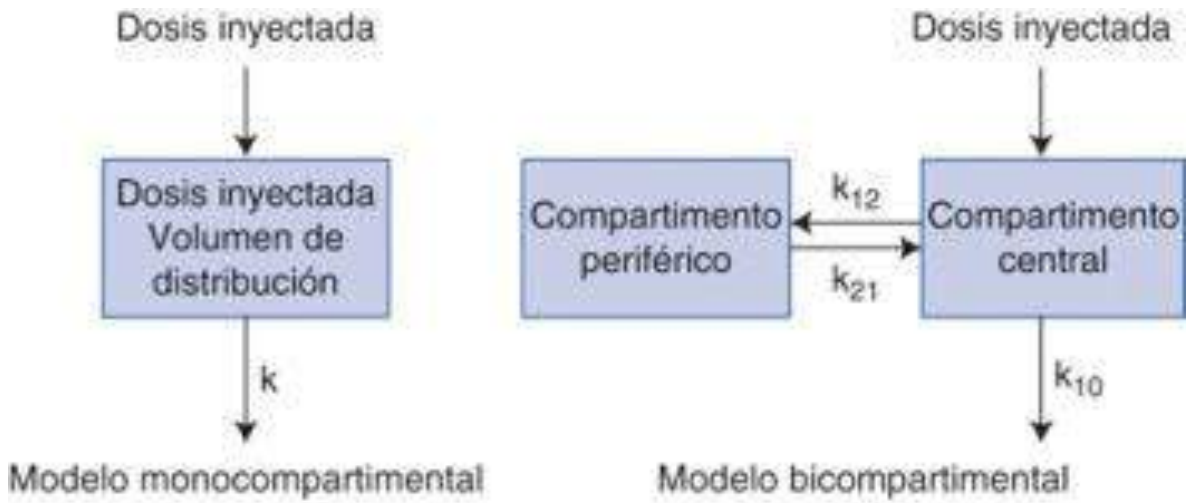
d) Acumulación continúa en los órganos a los que el fármaco se fija fuertemente.

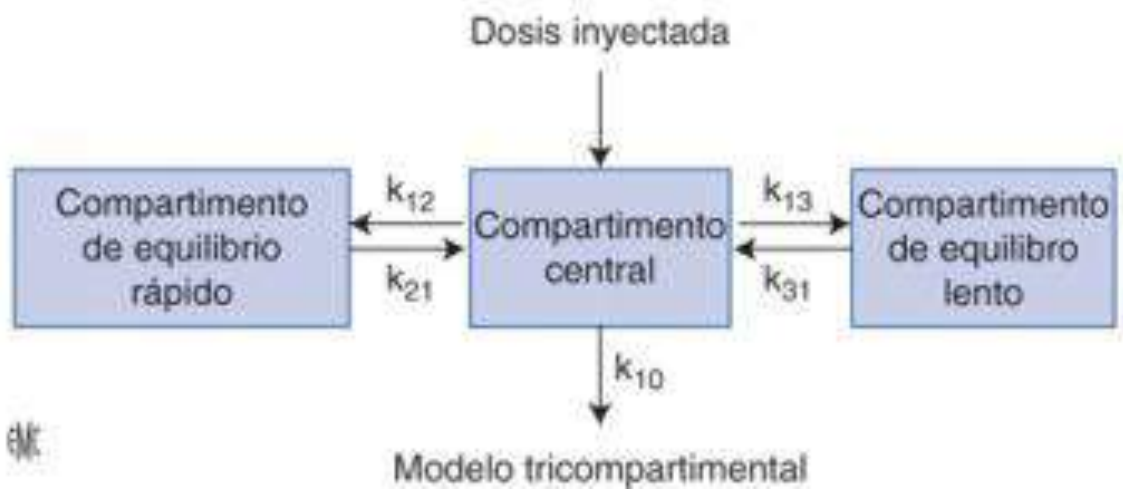


acenocumarol

digoxina



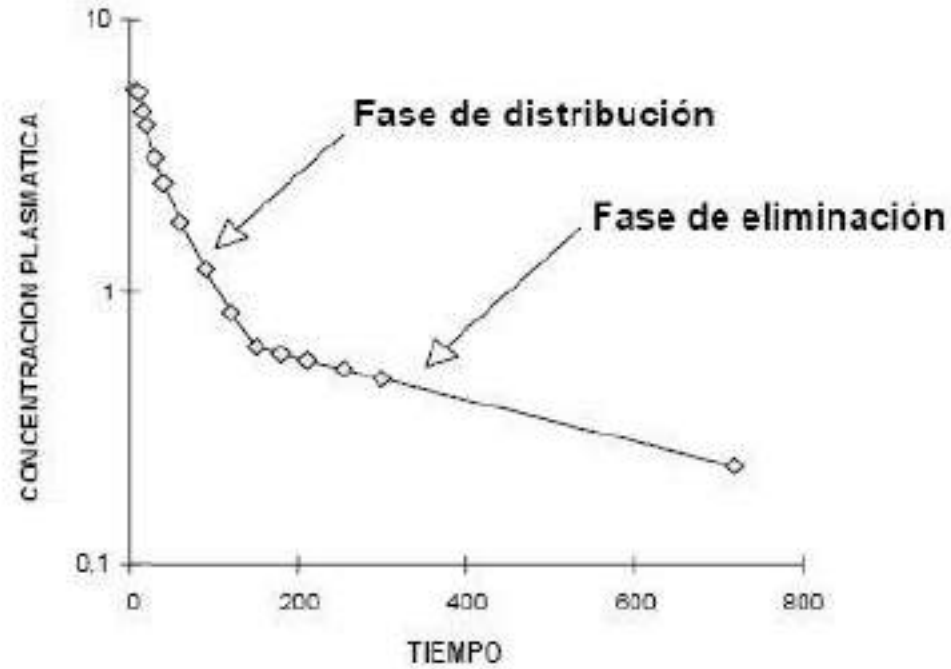

Dosis inyectada
Dosis inyectada Volumen de distribución
k
Modelo monocompartimental
Dosis inyectada
Compartimento periférico
k_{12}
k_{21}
Compartimento central
k_{10}
Modelo bicompartimental


Dosis inyectada
Compartimento de equilibrio rápido
k_{12}
k_{21}
Compartimento central
k_{13}
k_{31}
Compartimento de equilibro lento
k_{10}
Modelo tricompartimental

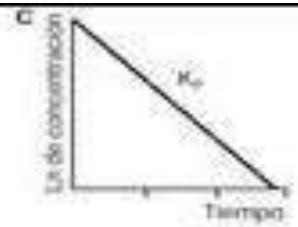
La curva de caída de las concentraciones plasmáticas tras la administración de una dosis única por vía endovenosa muestra dos fases :

Fase alfa: caída mas rápida de las concentraciones plasmática
→ refleja a la vez procesos de distribución y eliminación del fármaco

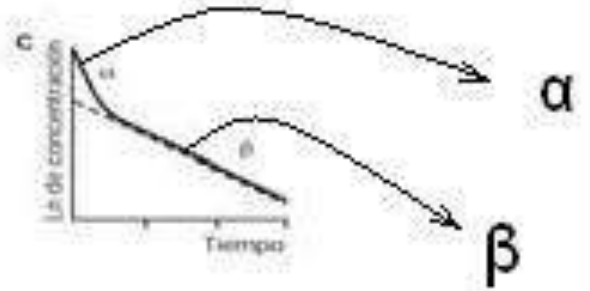
Fase beta: caída mas lenta
→refleja procesos de eliminación



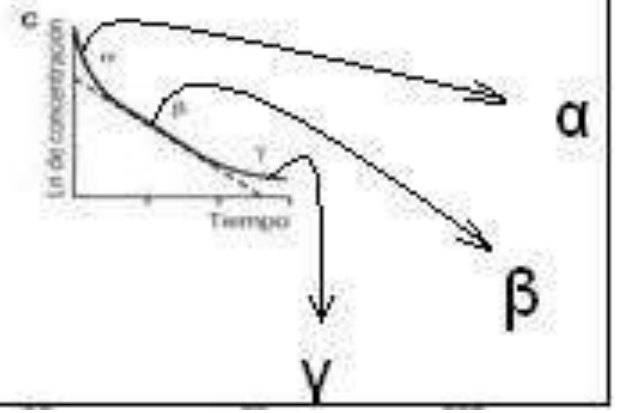
- model monocomparimental
  - Descens [F] depèn de: Ke



- model bicompartimental
  - Descens [F] depèn de: distribució, Ke



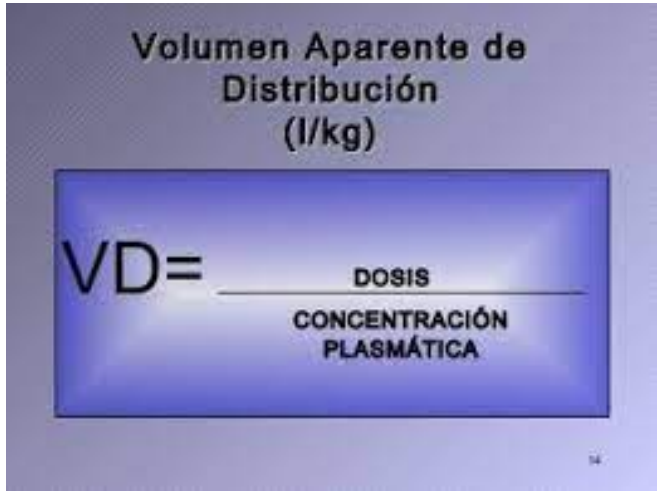
- model tricompartimental
  - Descens [F] depèn de: distribució, Ke, distribució ultralenta



CONCEPTO DE VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN Y FACTORES QUE LO MODIFICAN

Volumen de distribución (Vd): Es el volumen de agua corporal en el que el fármaco se encuentra disuelto, pero este parámetro de "Vd real" no es fácilmente medible (unión a proteínas, tejidos…) por lo que recurrimos al "Vd aparente".

El **volumen aparente de distribución** es un parámetro **numérico** representativo de la distribución de los fármacos, que se obtiene a partir de **datos numéricos experimentales**. L/Kg



Definición volumen distribución aparente: Volumen hipotético de líquido en que sería necesario disolver la cantidad total de fármaco administrada para conseguir en él una concentración de fármaco igual a la del plasma sanguíneo.

El Vd aparente solo es una **constante de proporcionalidad** que **relaciona** la **cantidad total de fármaco** en el organismo en un momento dado con la **concentración plasmática o sanguínea.**

Es un volumen ficticio **pues partimos de la suposición de que existe una distribución uniforme del fármaco en los tres compartimentos acuosos (sangre, espacio intersticial y espacio intracelular).**

No tiene significado fisiológico directo, pero permite saber como se distribuye el fármaco y calcular la dosis que debe administrarse inicialmente para alcanzar con rapidez niveles terapéuticos en situaciones de urgencia.

Es un volumen aparente (no real)

Volumen que debería ocupar el fármaco para que en cada sitio del organismo su concentración sea equivalente a su concentración en la sangre.

Vd. mayor: penetra en todos los compartimientos; concentración del fármaco en los tejidos será alta y en el plasma será baja

(ej. Digoxina Vd= 600 litros)

Vd. menor: no penetra en todos los compartimientos. Significa una pequeña distribución del fármaco en el organismo, está confinado al compartimiento sanguíneo o al plasma; esto puede reflejar que el fármaco es hidrófilo, está ionizado o se encuentra fuertemente unido a las proteínas plasmáticas.

(ej. Enoxaparina Vd= 4,3 litros)

Es un valor estimativo, que **no refleja donde está el fármaco**:

-Fármacos polares, Vd pequeños

-Fármacos liposolubles: agua intracelular: Vd grandes

-Unión a proteínas plasmáticas (concentración total) de fármacos liposolubles

-Unión a tejidos fármacos polares

Fármaco	Vd (L) (70 kg)	Vd (L/kg)
Warfarina	7	0.11
Ac. Salicílico	12	0.17
Gentamicina	18	0.25
Digitoxina	36	0.51
Diazepam	77	1.1
Propanolol	270	3.9
Digoxina	560	8
Imipramina	1050	15
Cloroquina	18450	235
Quinacrina	43400	620

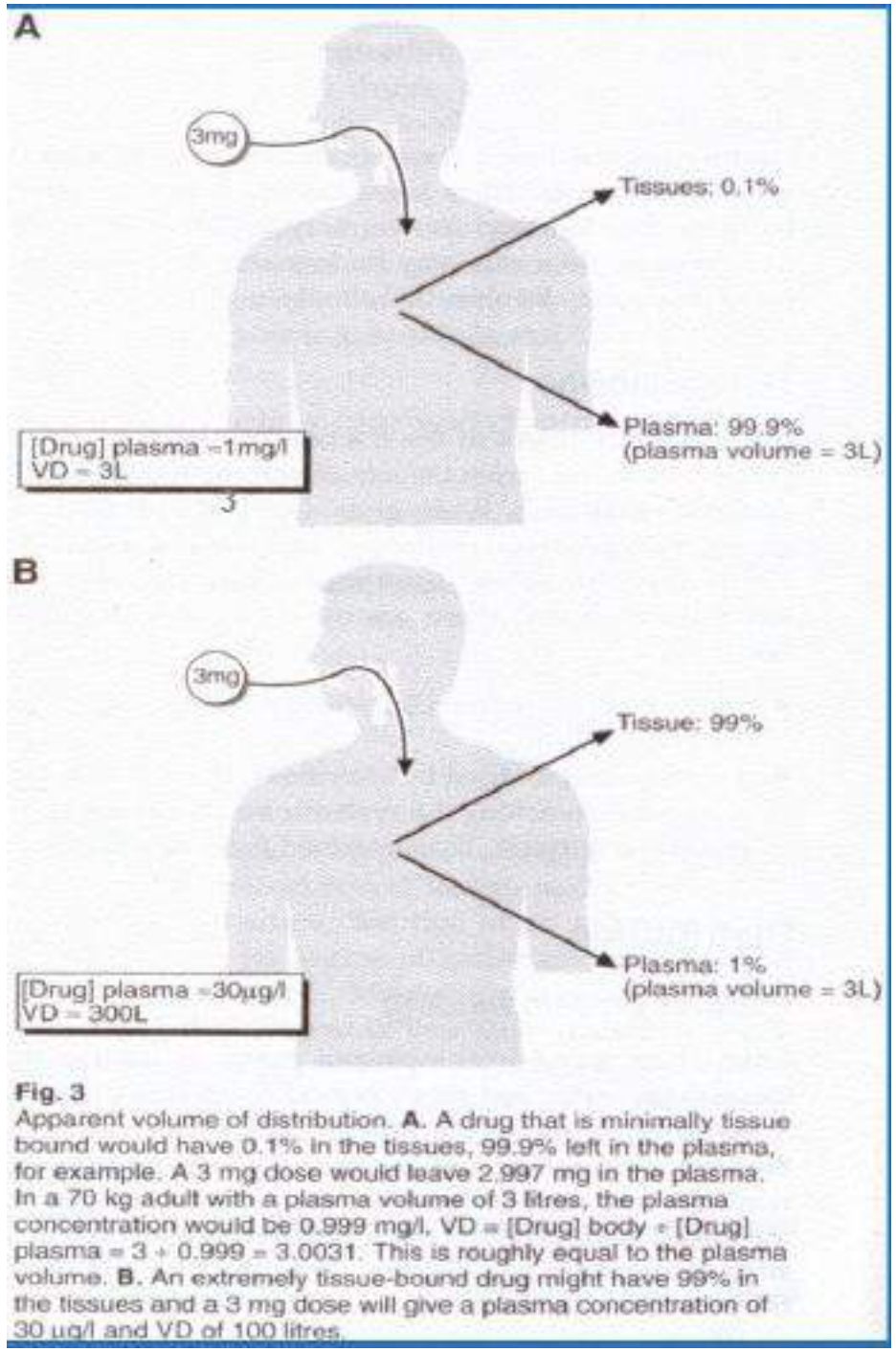


Fig. 3
Apparent volume of distribution. **A.** A drug that is minimally tissue bound would have 0.1% in the tissues, 99.9% left in the plasma, for example. A 3 mg dose would leave 2.997 mg in the plasma. In a 70 kg adult with a plasma volume of 3 litres, the plasma concentration would be 0.999 mg/l, VD = [Drug] body ÷ [Drug] plasma = 3 ÷ 0.999 = 3.0031. This is roughly equal to the plasma volume. **B.** An extremely tissue-bound drug might have 99% in the tissues and a 3 mg dose will give a plasma concentration of 30 µg/l and VD of 100 litres.

UTILIDAD Vd: (ml o Litros/ Kg)

$Vd = \frac{DA}{Cp}$ → · Penetrancia
· El Vd está ya establecido.

$DA = Vd \times Cp$ → · Dosis a administrar? (M)

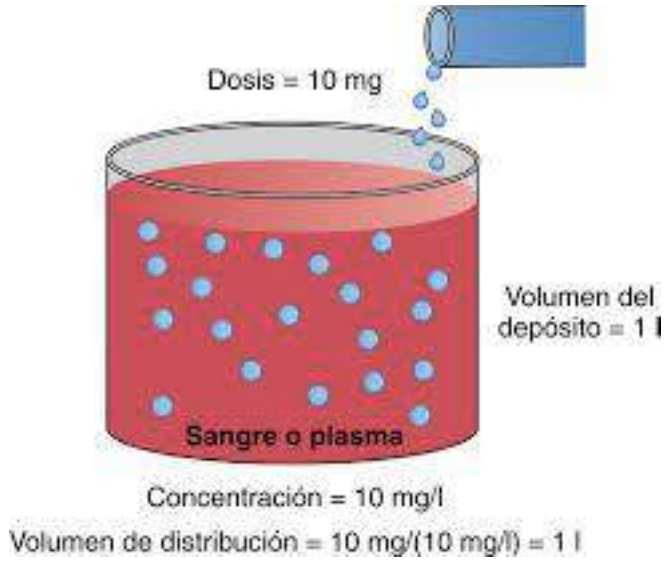
FACTORES QUE MODIFICAN EL Vd

Estos factores modifican la concentración máxima que se alcanza tras una **dosis única o inicial**:

-↑ dosis, ↑ Vd

-↓dosis, ↓Vd

No afecta al nivel estable que se alcanza tras **dosis múltiples**, ni por tanto a **dosis de mantenimiento**.



-**Características FQs del fármaco**.

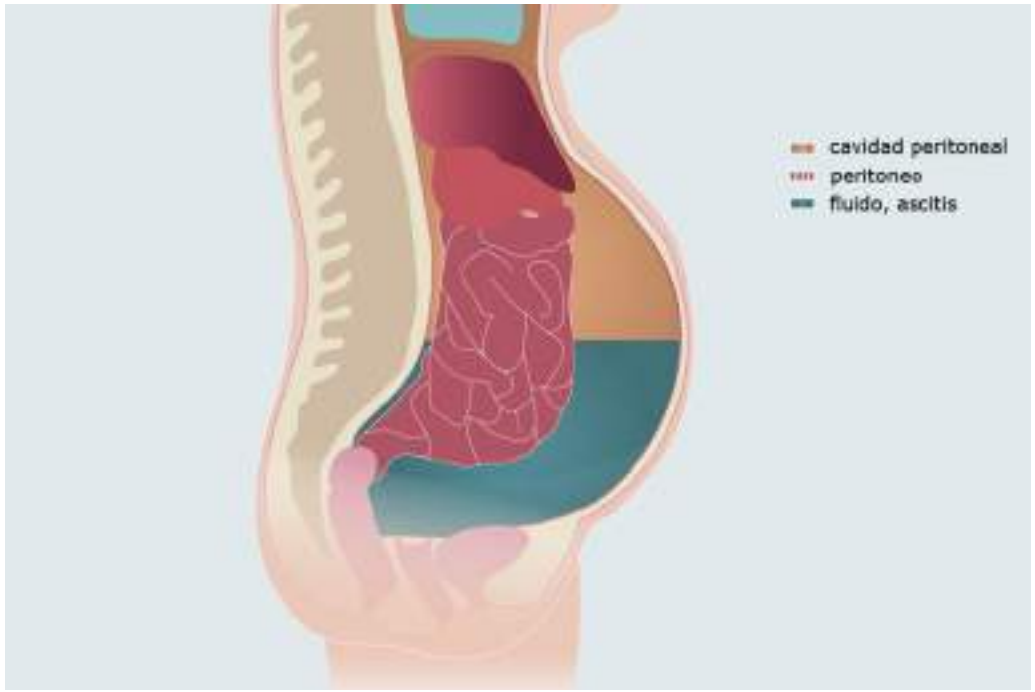
-***Proporción de agua por kg de peso,*** *que en el recién nacido es del 85% y en el adulto del 65%.*

-**Afinidad**. Los fármacos que se fijan fuera del compartimento sanguíneo, o los que se distribuyen por la grasa corporal ↑↑↑↑↑Vd .

-**Edemas, derrames pleurales y ascíticos**

↑ Vd F. Hidrosolubles

↓ Vd F. liposolubles



-**Obesidad, deshidratación:** ↑ Vd F. liposolubles↓ Vd F. hidrosolubles

-**IC y shock:** ↓ Vd

-**Acidosis:** SNC e interior células ácidos débiles (↑ Vd)
o bases débiles (↓ Vd)

-**Diversas causas patológicas** como meningitis, abscesos …

-**Embarazo**: ↑ Vd

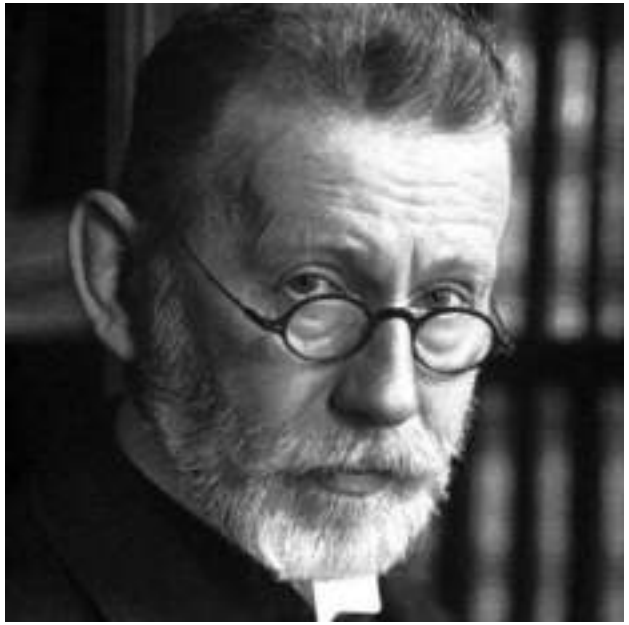
PASO DE LOS FCOS A TRAVÉS DE LAS BARRERAS PLACENTARIA Y HEMATOENCEFÁLICA

Desde la óptica farmacocinética, **las barreras son dispositivos limitantes** de los compartimentos que dificultan o impiden el paso de los fármacos.

LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

Descubierta a finales s. XIX por Paul Ehrlich: colorante

Ehrlich estaba ensayando métodos para manchar los tejidos de los organismos vivos, y descubrió que al inyectar un tinte en los vasos sanguíneos de los animales de laboratorio, podía manchar todos los tejidos y órganos, pero no el cerebro.



Los fármacos tienen dos vías de acceso al SNC:

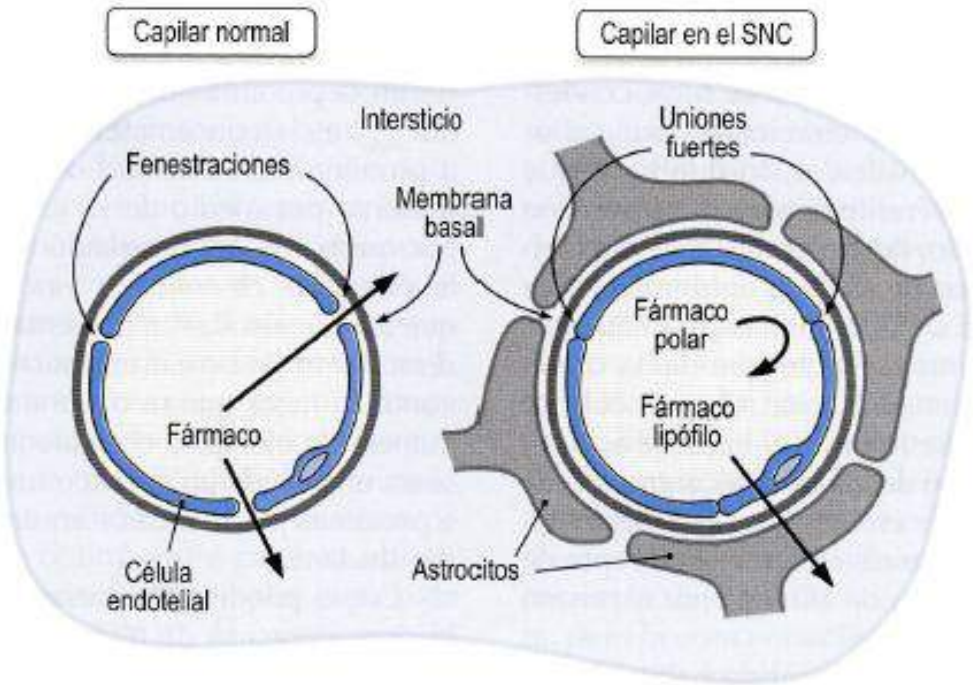
A través de la circulación capilar

Por medio del líquido cefalorraquídeo

A través de la circulación capilar

-No hay pinocitosis, ni filtración, sólo por difusión pasiva o por transporte activo

-Inaccesible para muchos antibióticos y antineoplásicos



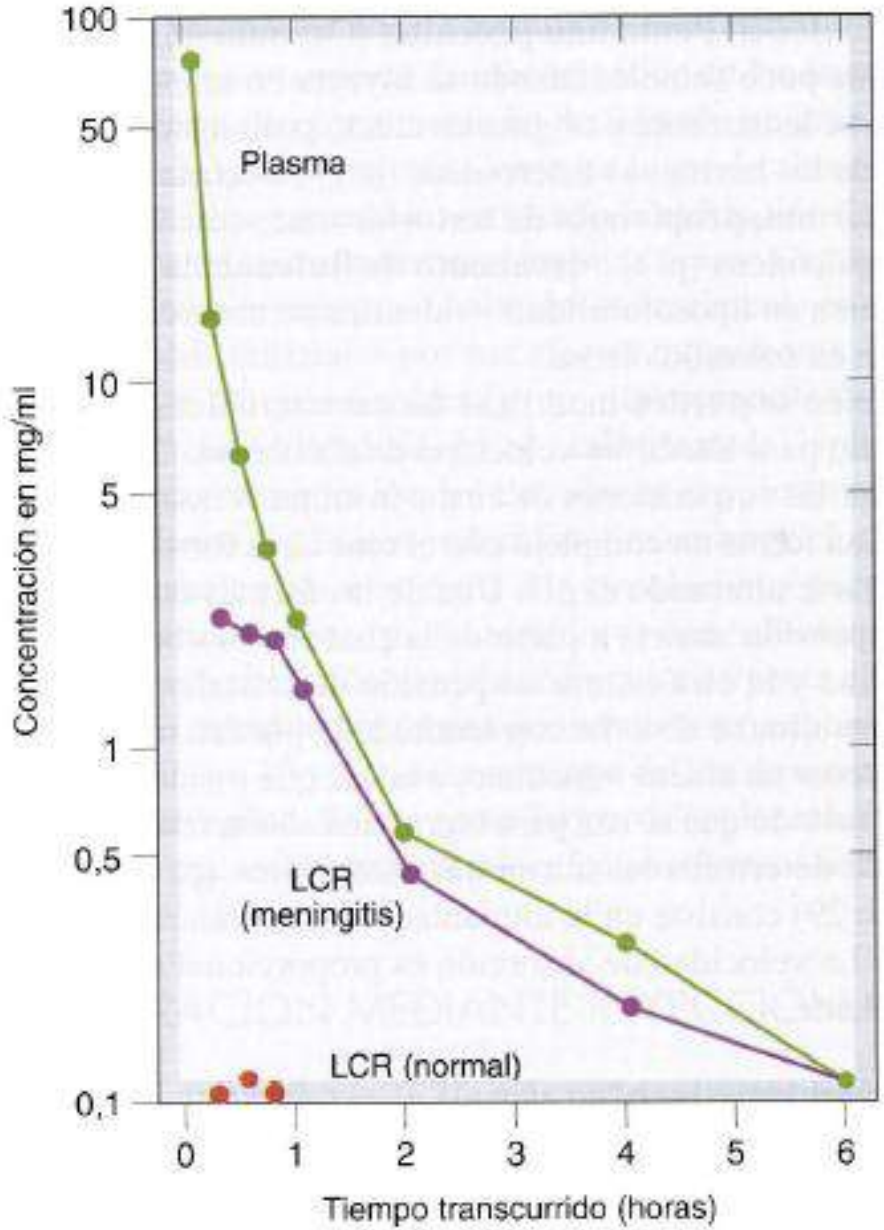


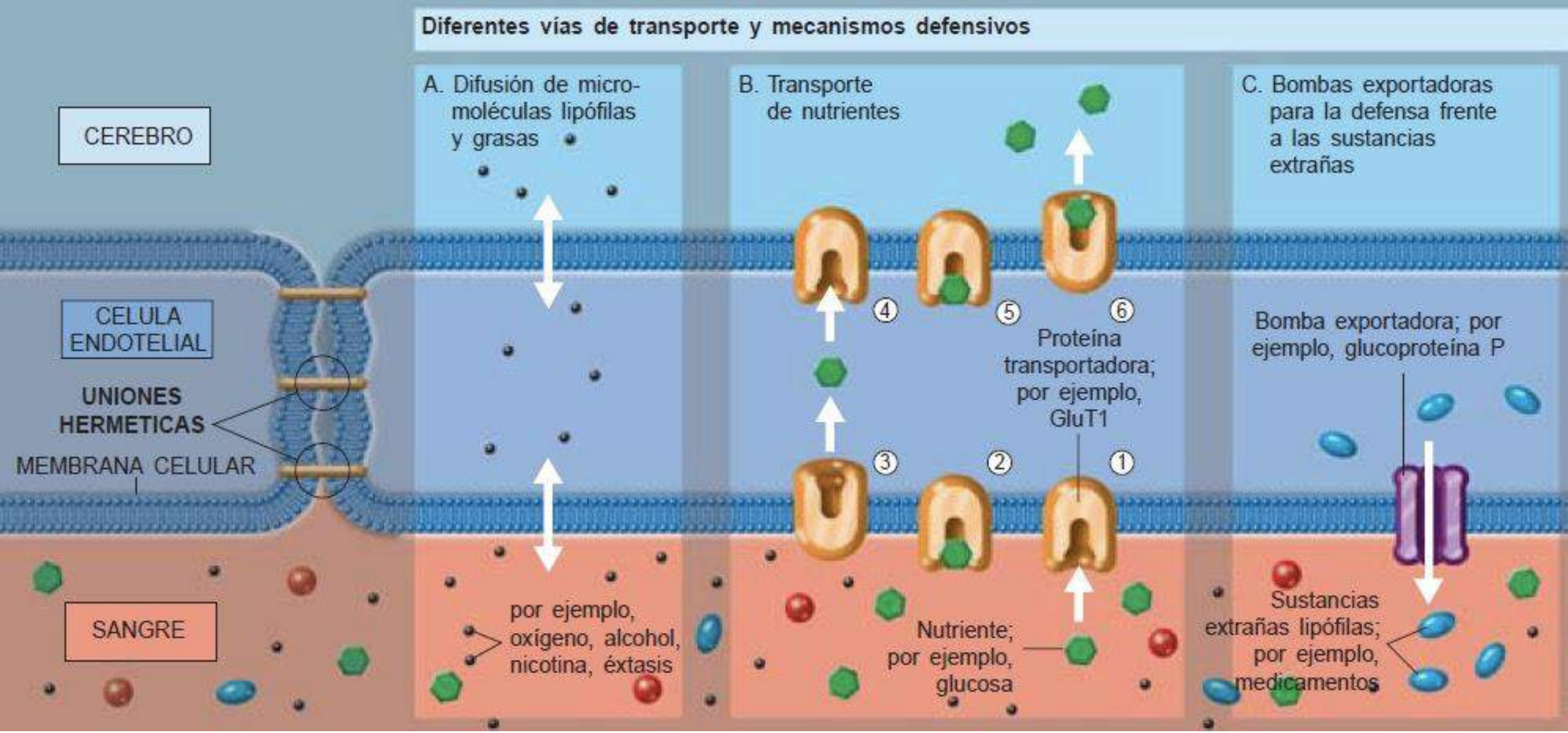
Figura 7.10 Concentraciones en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) de un antibiótico (tienamicina) tras la administración de una dosis intravenosa (25 mg/kg). En conejos normales, el fármaco no accede al LCR, mientras que en animales con meningitis experimental por *Escherichia coli*, la concentración de fármaco en el LCR se aproxima a la plasmática. (Tomado de: Patamasucon y McCracken 1973 Antimicrob Agents Chemother 3: 270.)

La meningitis y la encefalitis pueden distorsionar el normal funcionamiento de la barrera hematoencefálica (BHE)
que separa el cerebro de la sangre y
que regula la distribución de sustancias entre la sangre y el LCR.

- Este impedimento: solo afecta a las sustancias hidrosolubles o ionizadas; las sustancias liposolubles atraviesan los capilares cerebrales a velocidades que dependen de su coeficiente de partición.

- La distribución de sustancias muy liposolubles en el cerebro se realiza con gran rapidez, ya que éste se encuentra muy irrigado.

El **coeficiente de partición** de una sustancia se define como la **relación entre las concentraciones** de un soluto soluble en dos fases de dos disolventes inmiscibles a una temperatura dada cuando se establece el equilibrio

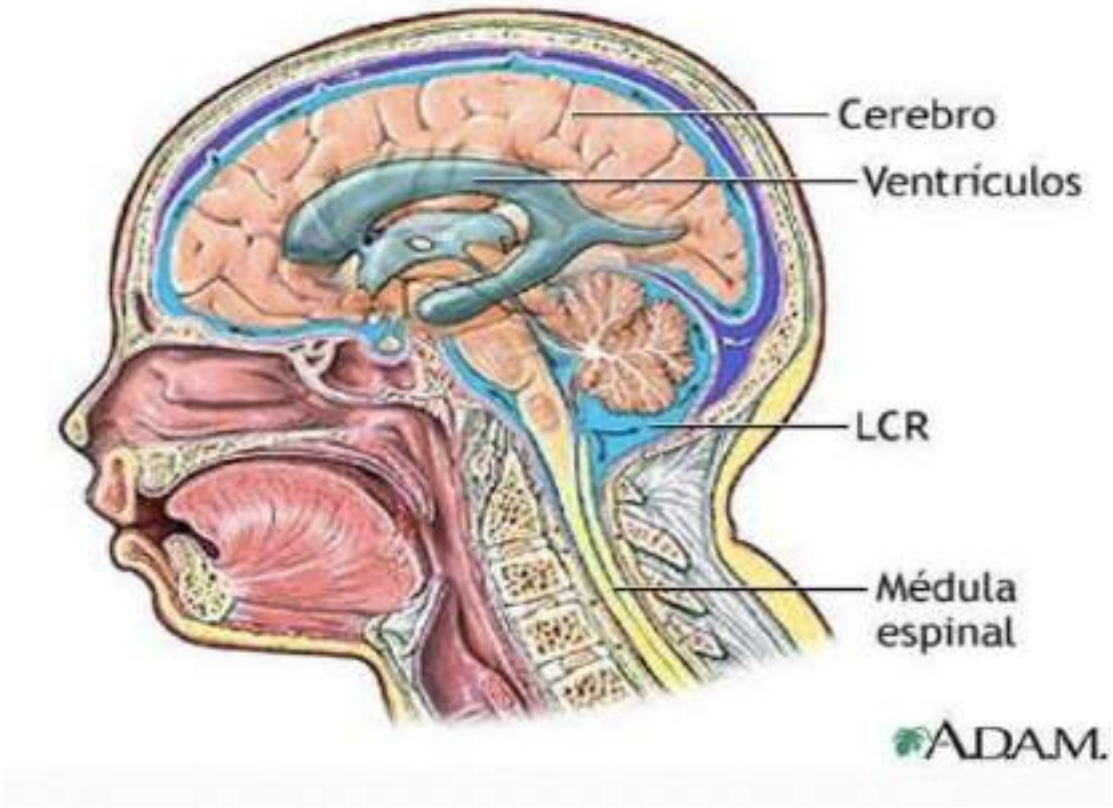


Concentraciones muy bajas en SNC de Fármacos liposolubles

Antihistamínicos de segunda generación

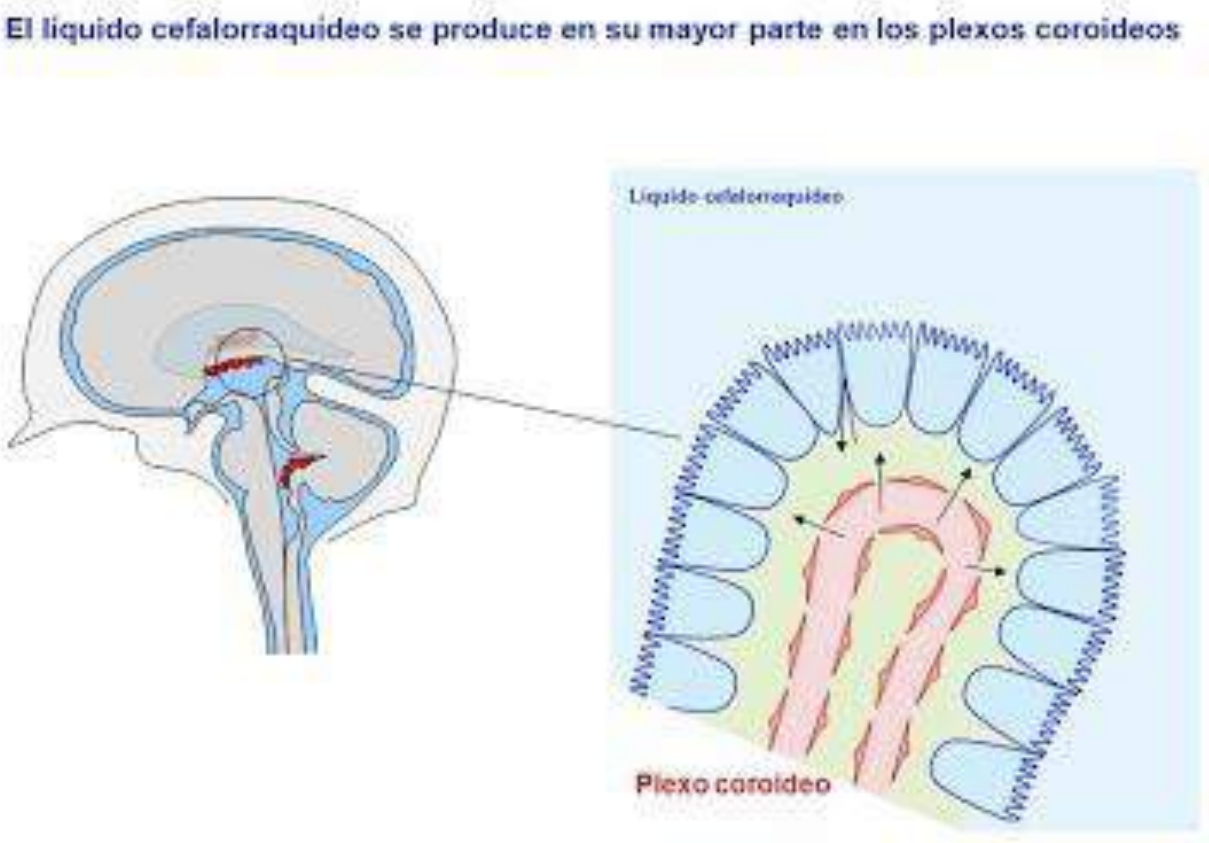
A través del líquido cefalorraquídeo

Líquido que baña el cerebro con **función protectora**, amortiguando los posibles traumas, pero también permite que se incorporen al SNC, en su proceso de formación, fármacos y nutrientes.



- Se origina en los plexos coroideos

- **La dificultad radica en que las sustancias deben atravesar el epitelio de los plexos coroideos constituido por una capa de células con borde de cepillo, que están acopladas con uniones muy estrechas.**



- Una vez en el LCR, los materiales pueden penetrar en el tejido cerebral de manera similar (velocidad) al paso a través del espacio intersticial (de hecho se considera al LCR como una prolongación del espacio intersticial).

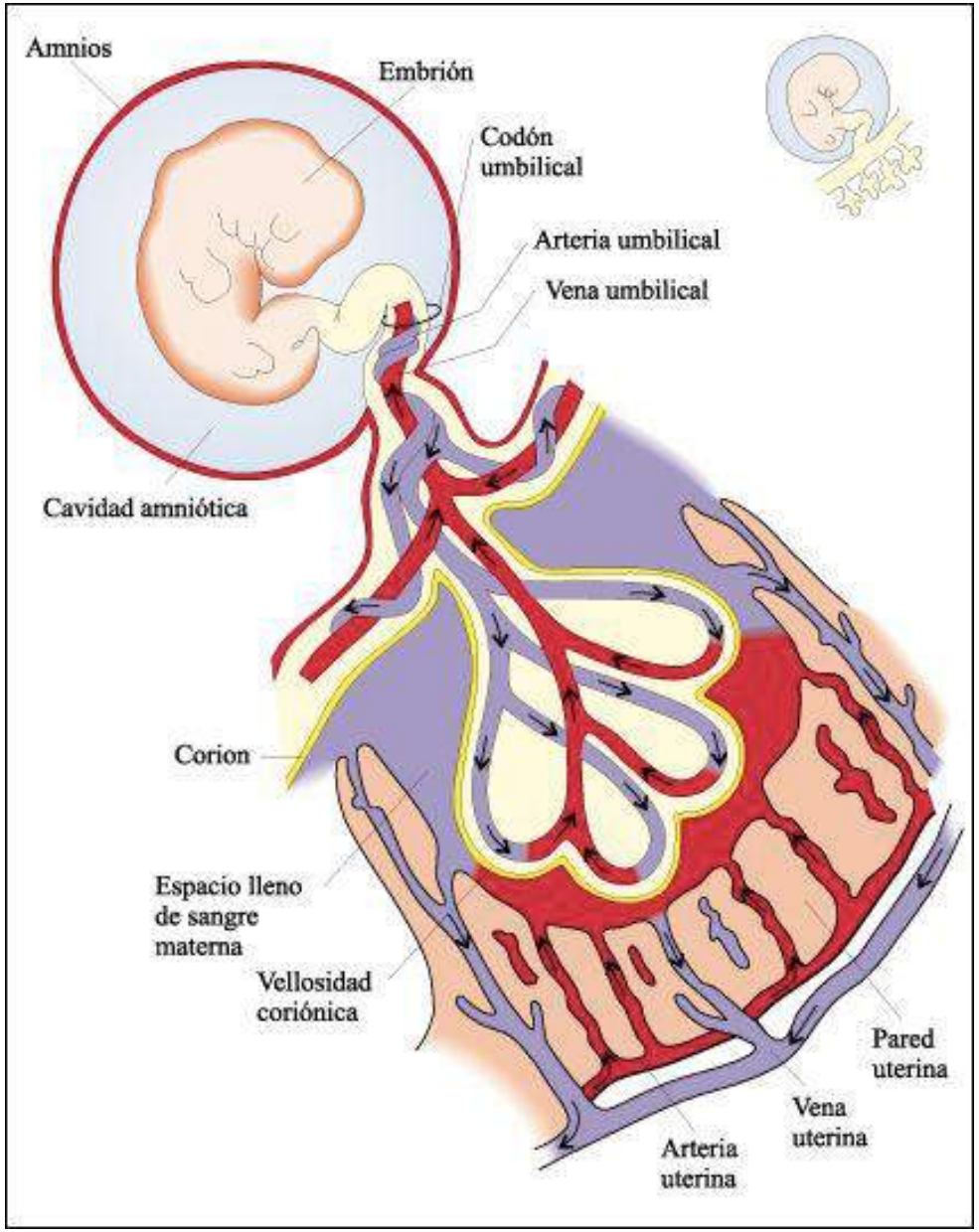
- El LCR se considera una vía de acceso de sustancias a los espacios extracelulares del cerebro y de retorno de desechos al sistema venoso.

LA BARRERA PLACENTARIA

La placenta, lugar que conecta el **embrión o feto con la pared uterina** de la madre.

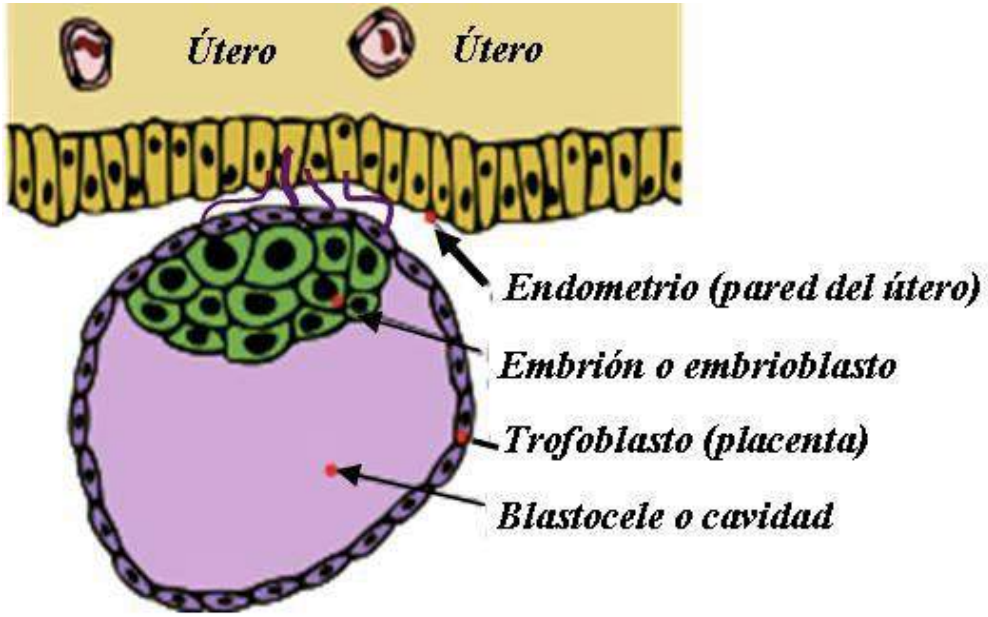
Permite que los fármacos circulantes pueden pasar de la sangre materna a la fetal y viceversa, utilizando las mismas vías que sirven para suministrar al feto las sustancias nutrientes y las de eliminación de desechos.

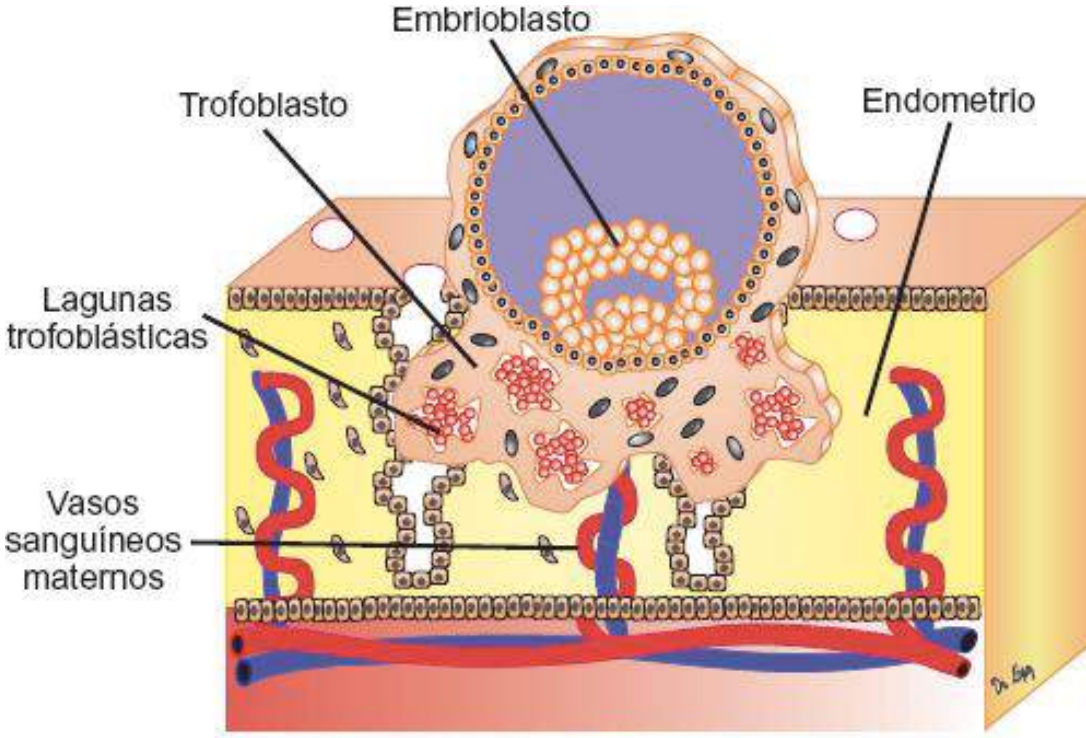
En la placenta hay unas vellosidades que es el lugar donde se produce la transferencia de fármacos entre la sangre materna y fetal.



En estas **vellosidades, que contienen los capilares del feto, se produce el intercambio entre la sangre fetal y materna. La barrera que separa la sangre materna de la fetal está constituida por el endotelio capilar y el trofoblasto*.**

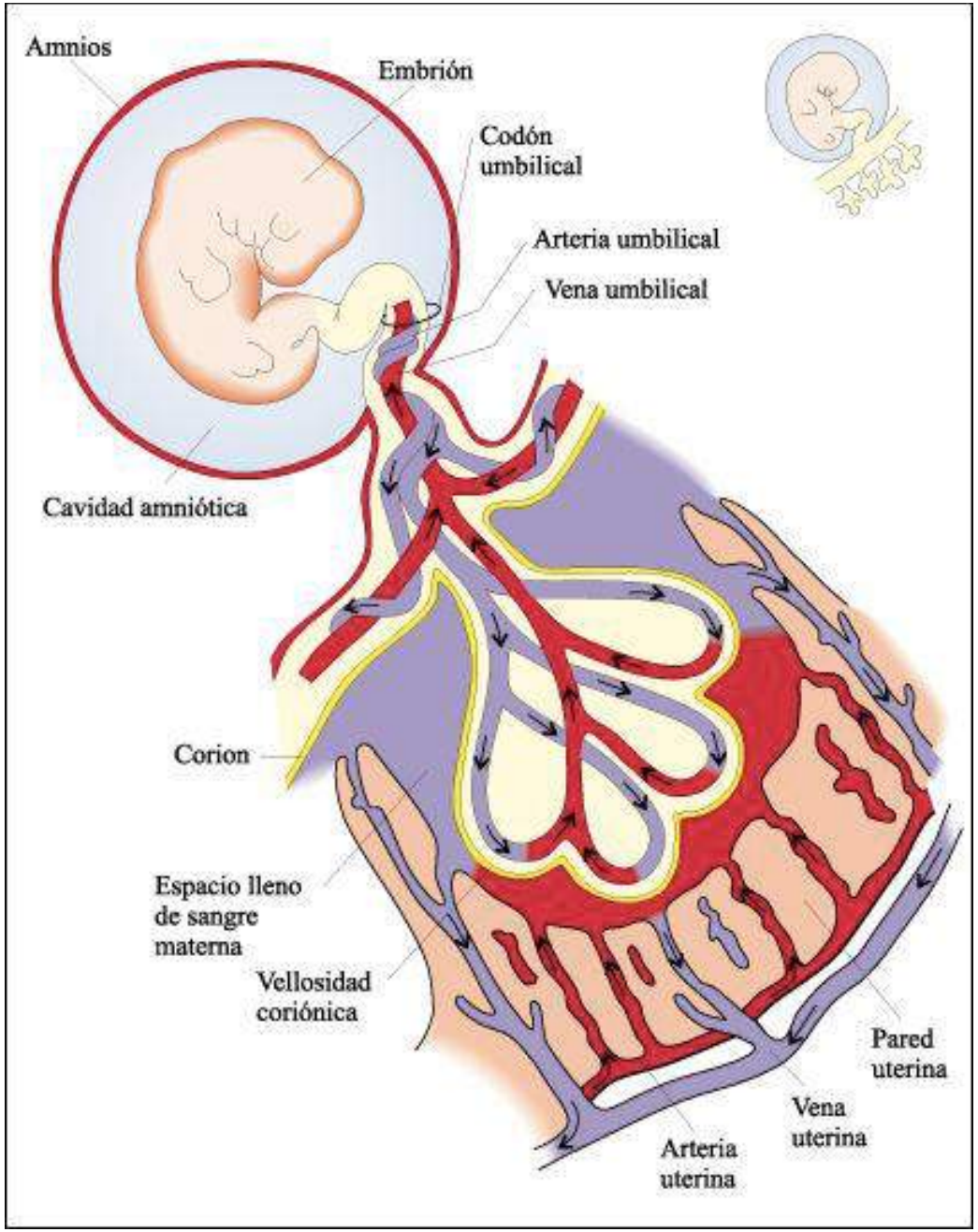
**El trofoblasto es un grupo de células que proporciona nutrientes al embrión y se desarrolla como parte importante de la placenta. Se forma durante la primera etapa del embarazo y son las primeras células que se diferencian del huevo fertilizado.*





- El **fármaco difunde** desde la **sangre arterial uterina** hacia el **capilar venoso fetal**, atravesando la barrera placentaria. Inmediatamente, el fármaco es llevado al feto por vía umbilical, donde queda a disposición de ser distribuido a distintos órganos y tejidos fetales.

- Las sustancias que pasan **de la circulación fetal a la materna, llegan a la zona fetal de la placenta por las arterias umbilicales donde es recogida por las venas uterinas de la madre para posteriormente incorporarse a la circulación sistémica.**



- Los fármacos pasan principalmente por **difusión pasiva**, y su velocidad depende de:

-Gradiente de concentración

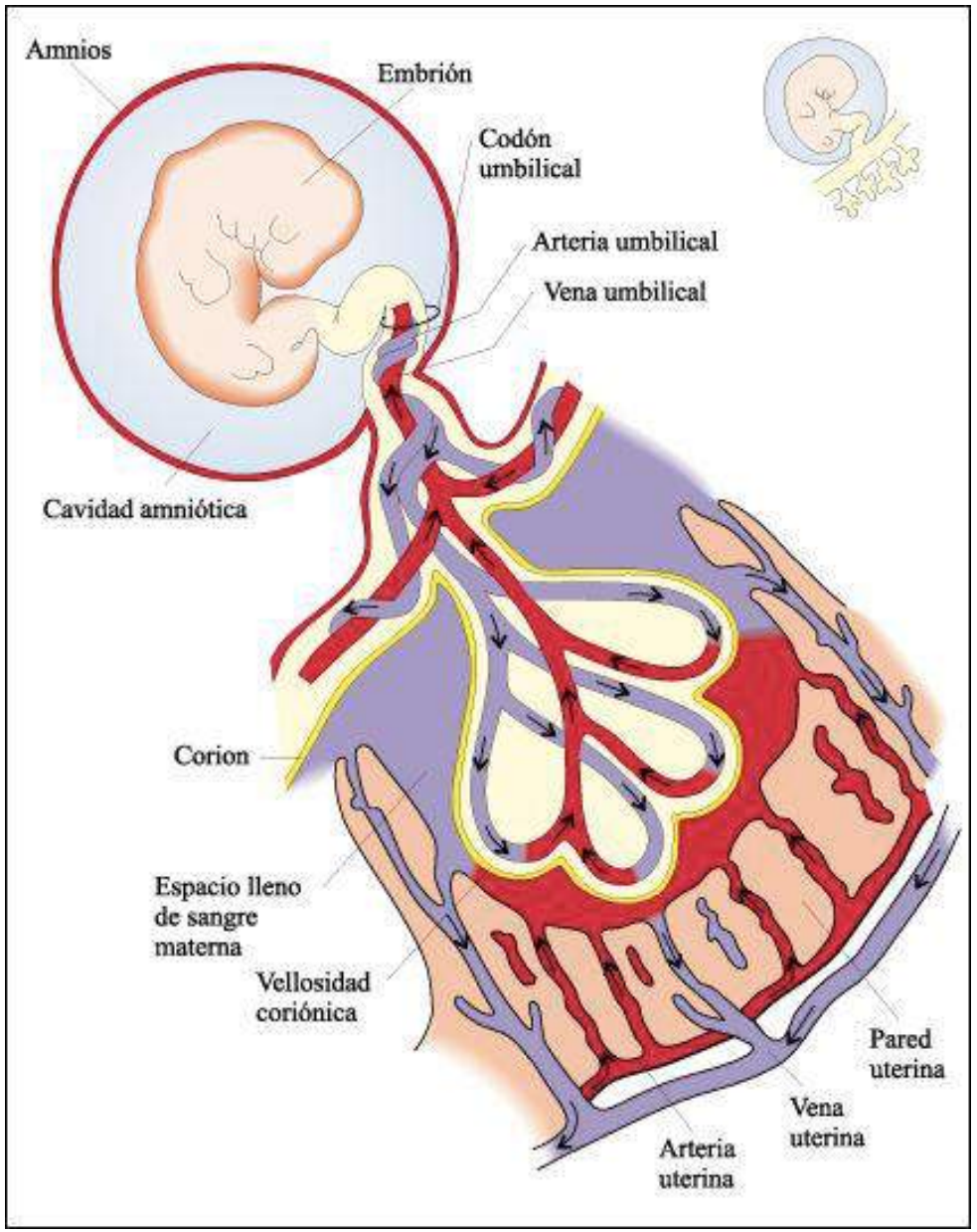
-Liposolubilidad

-Ionización

-pH sangre materno y fetal

- La **placenta tiene enzimas** que metabolizan.

- Acentuada la barrera en el 1º trimestre, y disminuye en el 3º por disminución de su grosor.



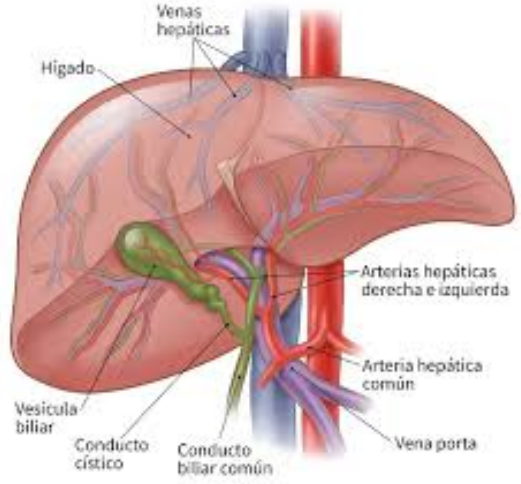
Yuste MT
mariateresa.yuste1@um.es

UNIVERSIDAD DE MURCIA

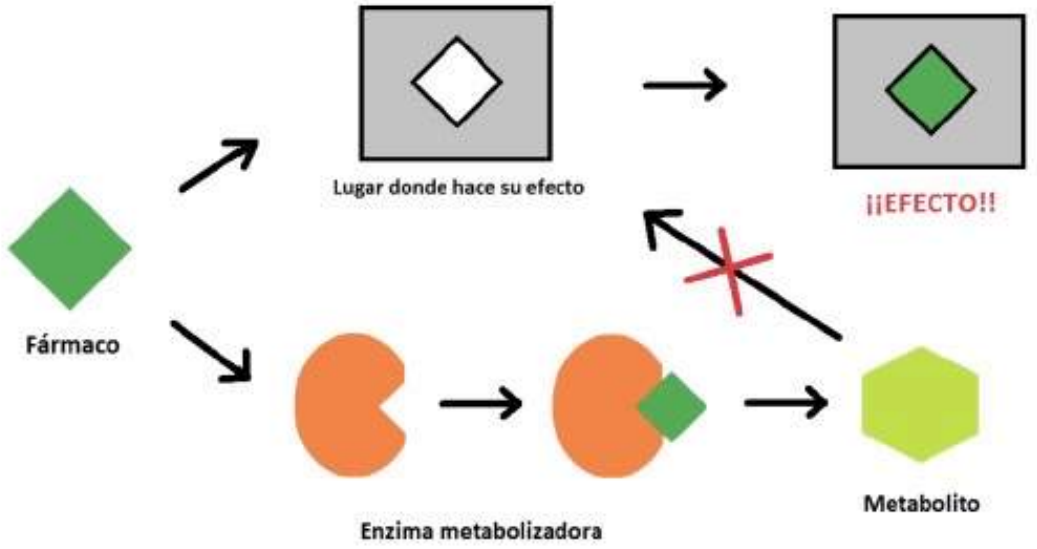
FARMACOLOGÍA GENERAL

3ER CURSO GRADO MEDICINA

Tema 3. Metabolismo de los fármacos.

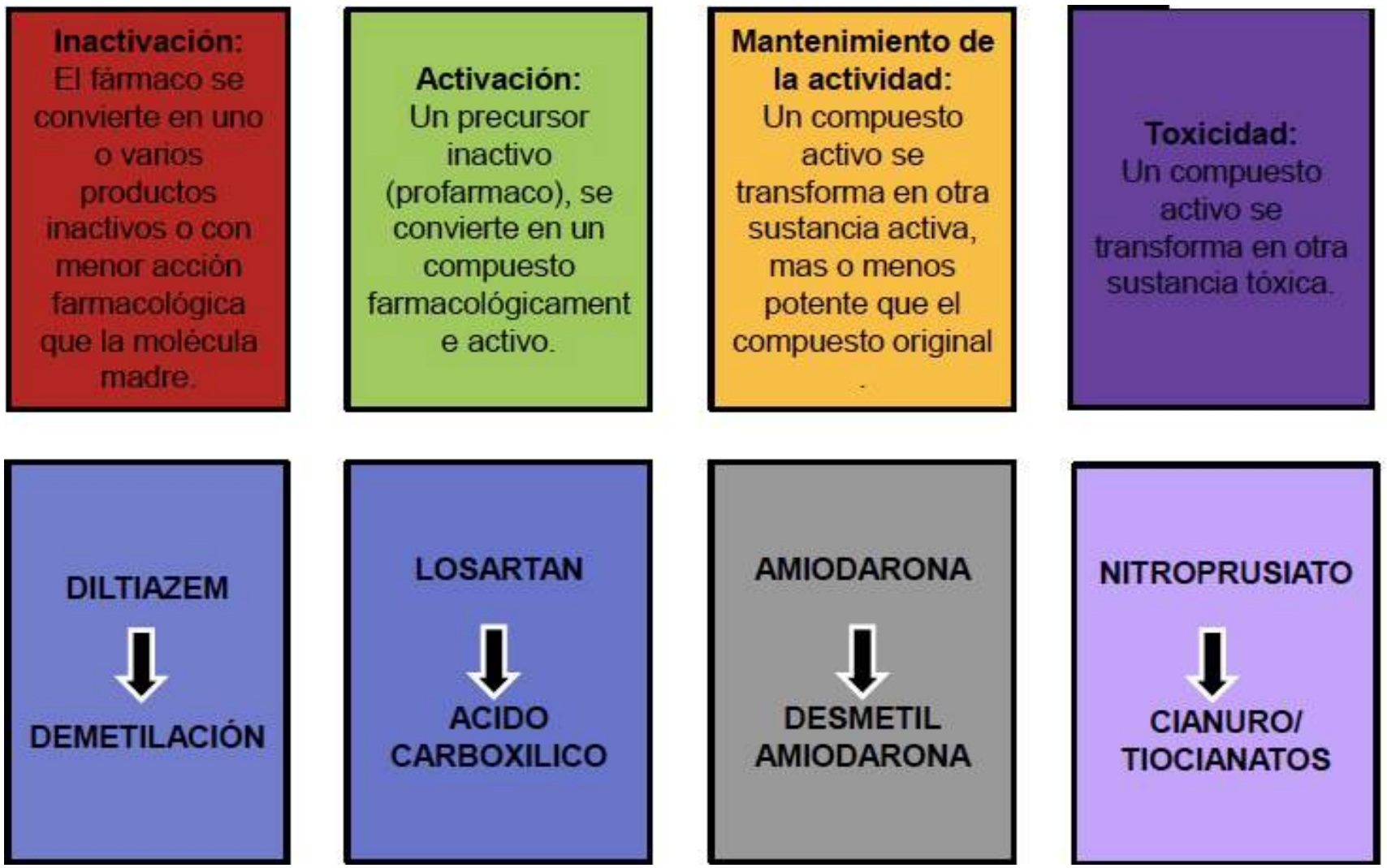


PROCESOS DE BIOTRANSFORMACIÓN.

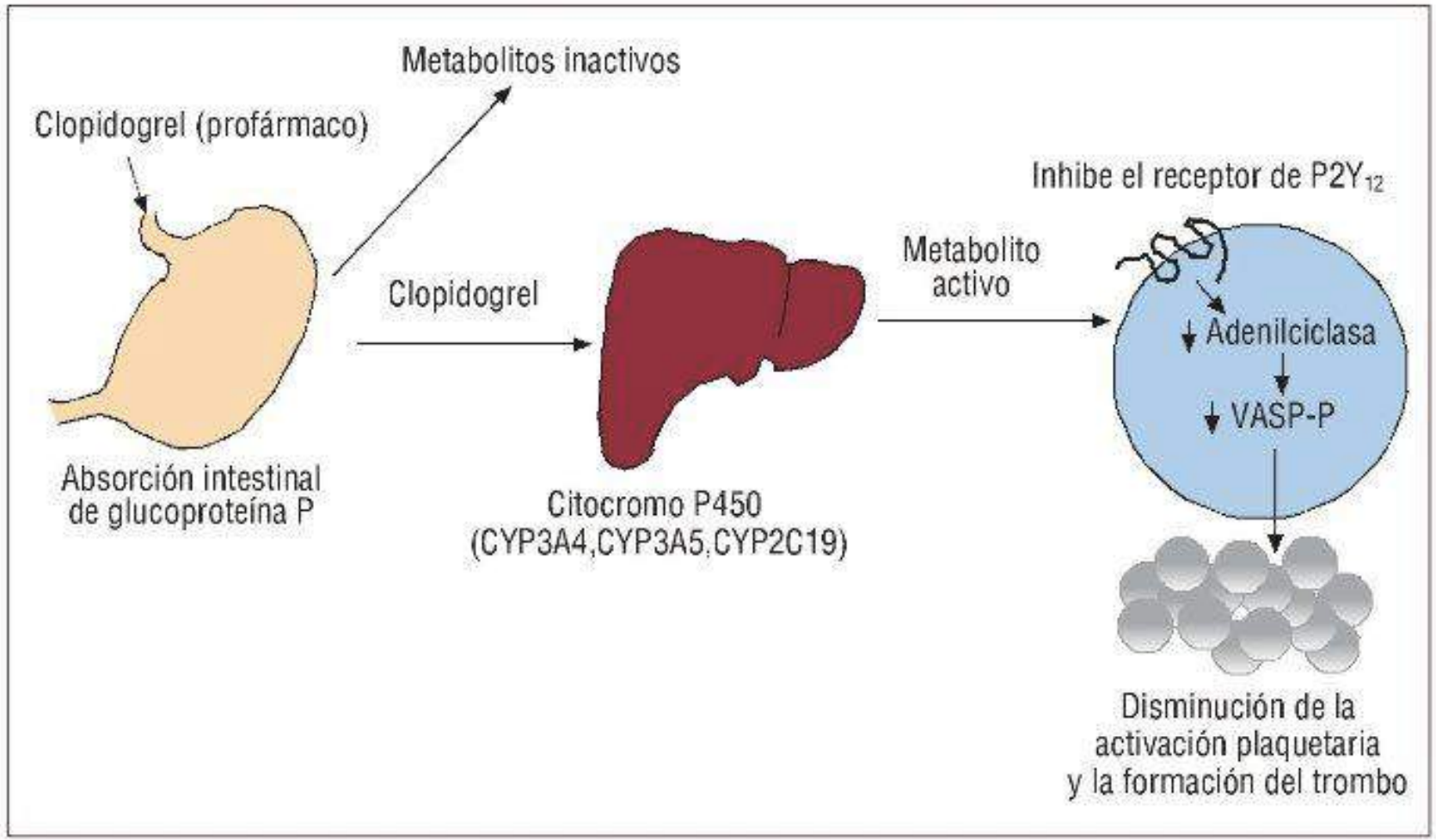


- Metabolismo de los fármacos. Es el conjunto de reacciones químicas que realiza el organismo sobre los fármacos transformándolos en metabolitos (+ polares) facilitando su eliminación renal.
- Hay fármacos polares que no se metabolizan, y se eliminan tal como han sido administrados.
- Se produce sobretodo en hígado. Otros lugares son el plasma, pulmón, pared intestinal, etc...

Como consecuencia del metabolismo los fármacos pueden:



Los **profármacos** no tienen actividad farmacológica, pero al sufrir el proceso de metabolización se obtiene un metabolito activo.



El metabolito activo de clopidogrel inhibe selectivamente la unión del adenosin-difosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y12 y la activación posterior del complejo glucoproteina IIb-IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria.

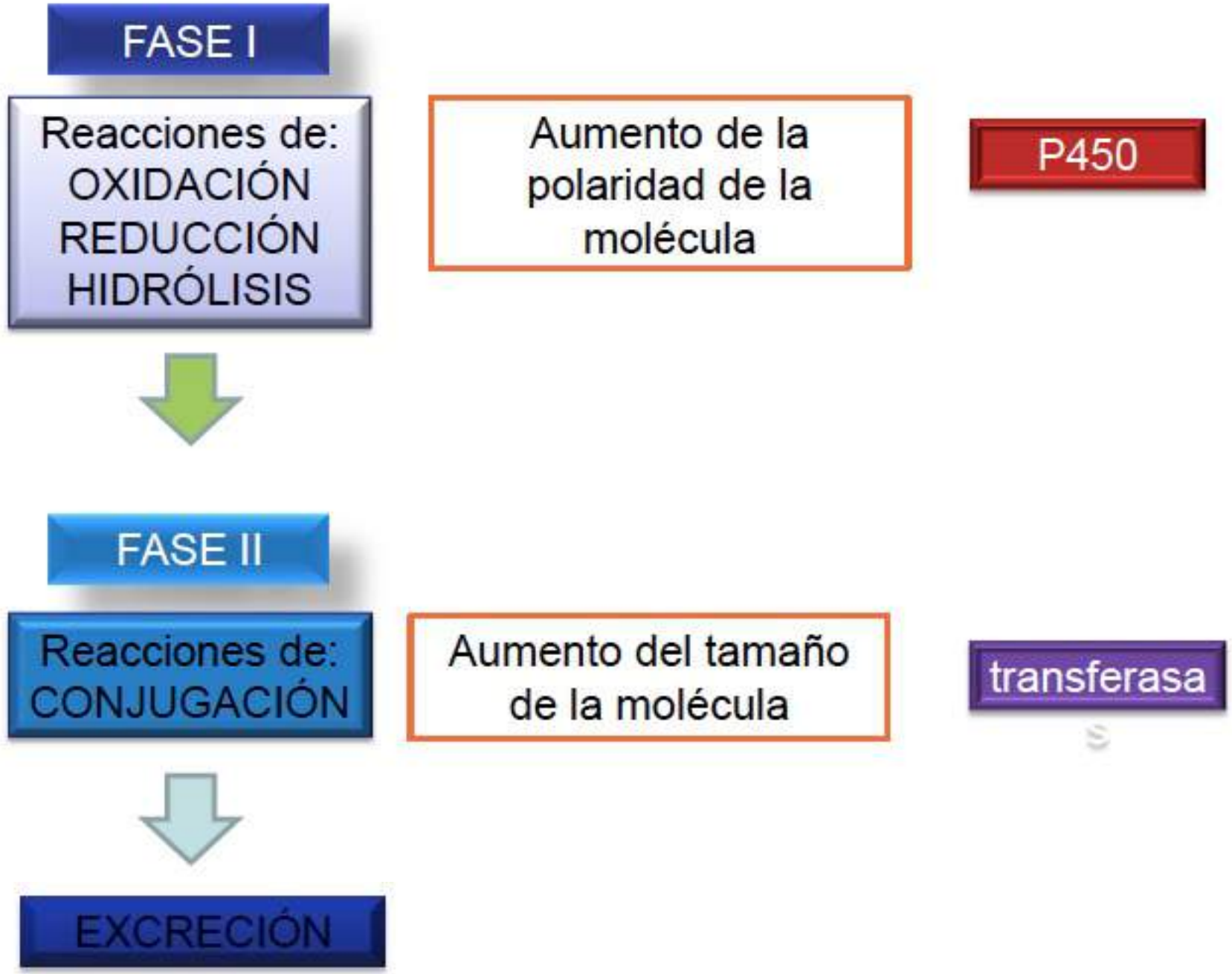
TIPOS Y MECANISMOS DE REACCIONES METABÓLICAS

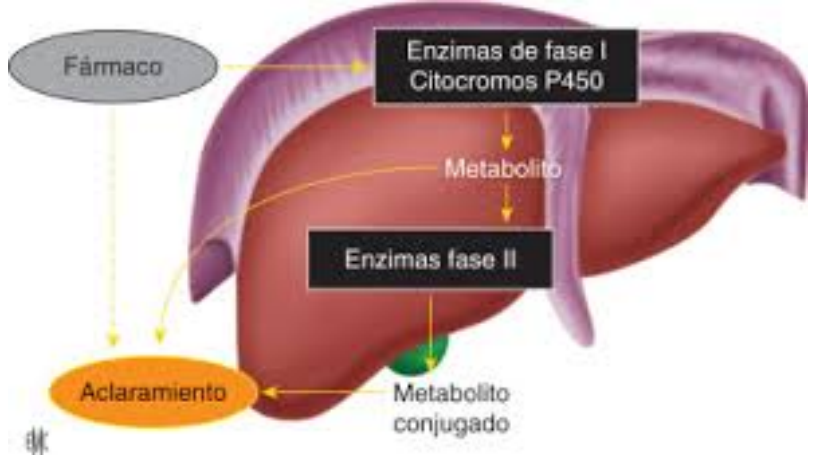
Procesos de metabolización se dividen en dos fases:

- ***fase I:*** funcionalización de la molécula, formándose una molécula más polar, que se puede eliminar, o en su preparación para la fase II. Suelen ser **oxidaciones**, **reducciones** o **hidrólisis** que introducen en la estructura un grupo reactivo que lo convierte en químicamente más activo, cambio de actividad o inactivación.

- ***fase II:*** enlace covalente entre el fármaco y un compuesto endógeno. Suelen ser reacciones de **conjugación** que suelen inactivar el fármaco. Suelen actuar sobre el grupo reactivo introducido en la fase I.

Todos los procesos de metabolismo van dirigidos a la obtención de compuestos más polares, y así conseguir su eliminación.


FASE I
Reacciones de:
OXIDACIÓN
REDUCCIÓN
HIDRÓLISIS
Aumento de la polaridad de la molécula
P450
FASE II
Reacciones de:
CONJUGACIÓN
Aumento del tamaño de la molécula
transferasa
EXCRECIÓN



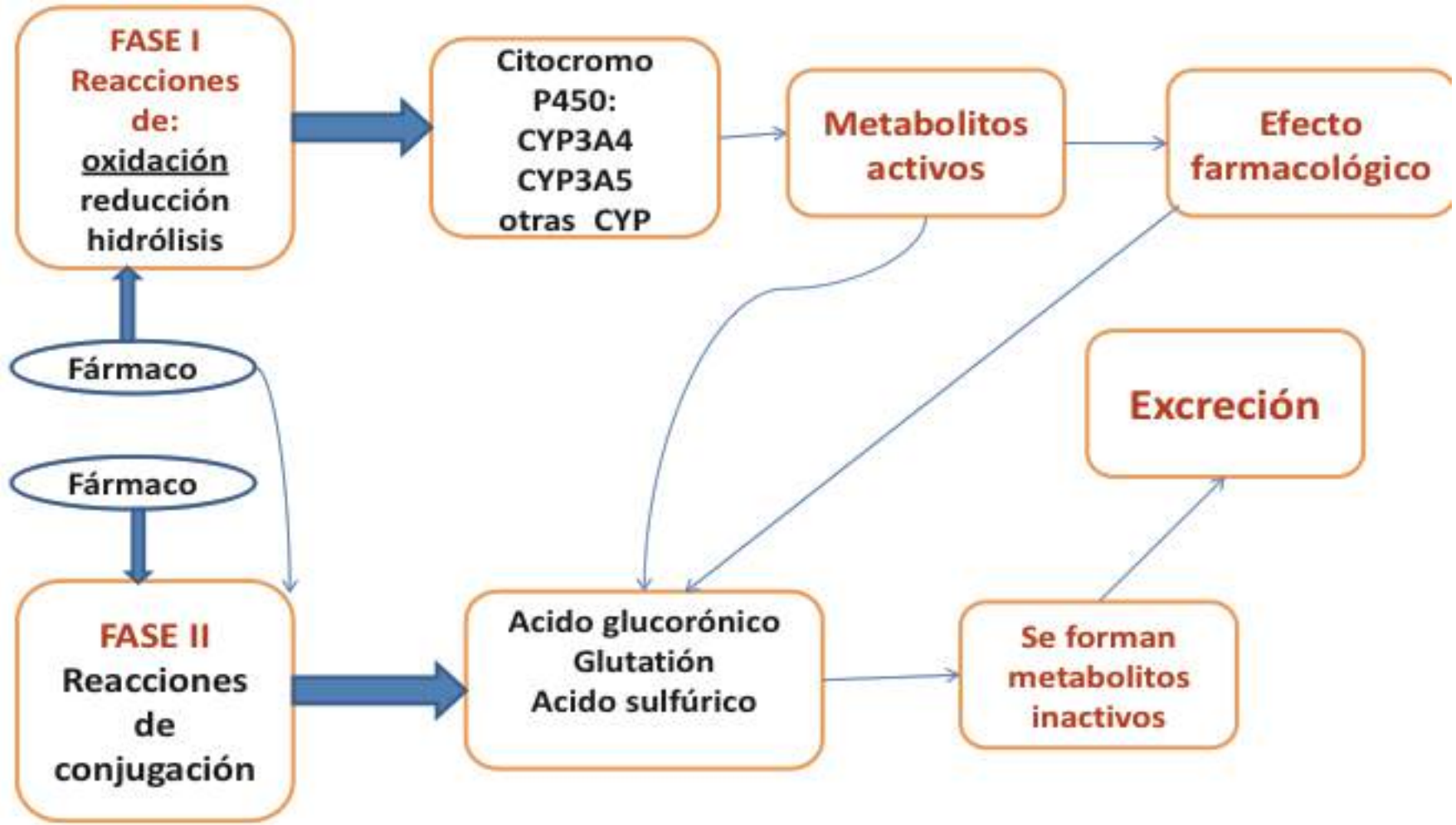
Fase I

diferentes tipos de reacciones:

- ***Oxidación.*** Más frecuentes. En fracción microsomial, situada en el retículo endoplasmático liso de los hepatocitos, por **oxigenasas**. Diferentes enzimas participan, las + imp **citocromo P450.**
- ***Reducción.*** En la fracción microsomial hepática, en otros tejidos y en las bacterias intestinales. Las enzimas son las **reductasas**. Menos frecuentes que las reacciones oxidativas.
- ***Hidrólisis.*** Reacciones espontáneas o mediadas por las **hidrolasas** en plasma y tejidos. Rompen los enlaces de los fármacos. Reacciones rápidas y llevan a inactivación de los compuestos.

Fase II (conjugación)

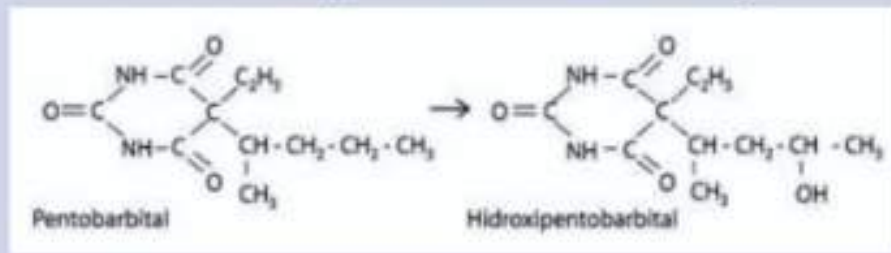
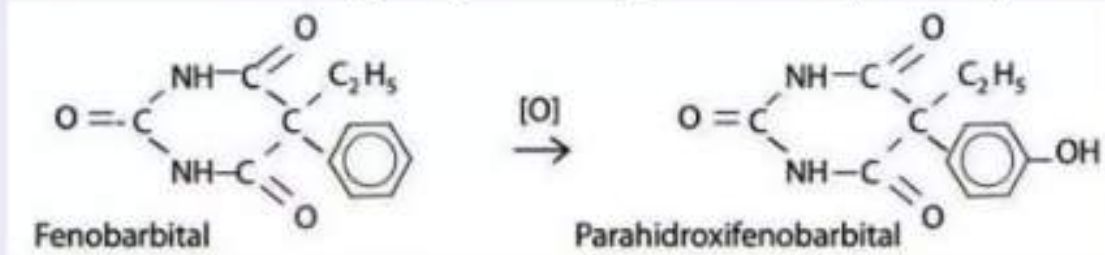
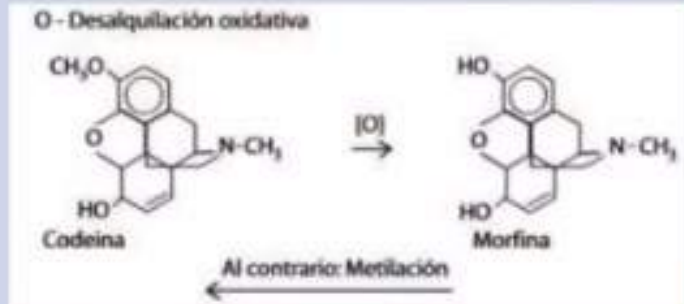
En diferentes tejidos del organismo. Mediada por enzimas. Unión con sustancias endógenas como el **ácido glucurónico**, **sulfato**, **glutatión** y **acetato**. Aumenta la hidrosolubilidad del fármaco y facilita su eliminación del organismo (morfina a morfina-6-glucurónido).

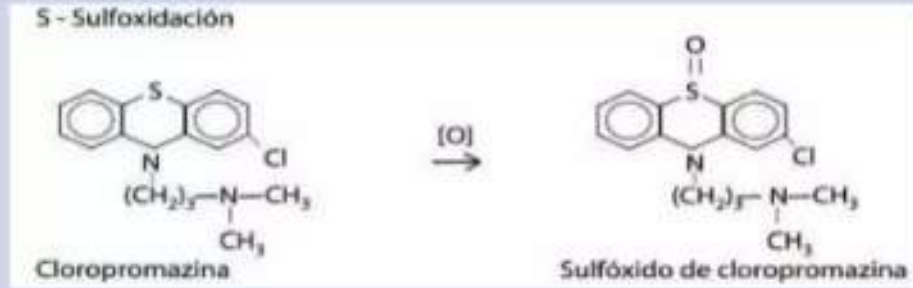
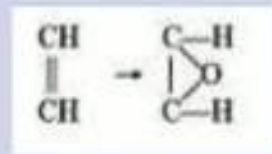

FASE I
Reacciones de:
oxidación
reducción
hidrólisis
Citocromo P450:
CYP3A4
CYP3A5
otras CYP
Metabolitos activos
Efecto farmacológico
Fármaco
Fármaco
Excreción
FASE II
Reacciones de conjugación
Acido glucorónico
Glutatión
Acido sulfúrico
Se forman metabolitos inactivos

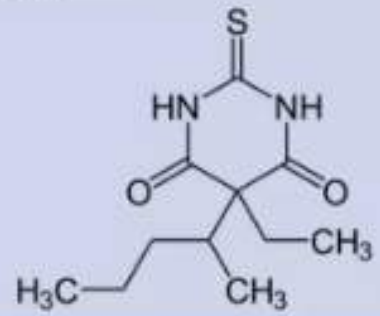
Fases del metabolismo de fármacos

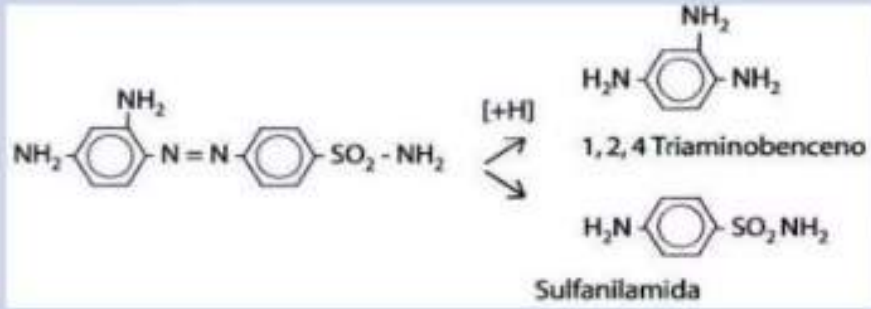
FASE I	FASE II
Reacciones de oxidación, reducción e hidrolisis	Reacciones de conjugación
Enzimas: **Oxigenasas** -Citocromo P450 : CYP -Monooxigenasas con flavina (FMO) -Hidrolasas epóxido (mEH, sEH) **Reductasas** -Deshidrogenasas de alcohol -Deshidrogenasas de aldehído -Oxido reductasa de NADPH-Quinona (NQO).	Enzimas : **Transferasas** -Sulfotransferasas (SULT) -UDP-glucuroniltrasnferasas (UGT) -Glutation-S-transferasas (GST) -N-acetiltransferasas (NAT) -Metiltransferasas (MT)
Añade sustituyentes a la molécula (-OH, -COO, -SH, -O-, NH_2) ó se liberan grupos funcionales. - ↑ ionización e hidrosolubilidad. -Inactivar ó activar (profármaco) -Activar más un producto (benéfico o tóxico).	*Convertir metabolitos procedentes de la fase I en productos finales.* Facilitar la excreción -Aumentar peso molecular. -Incrementar más la hidrosolubilidad. Por lo general inactivando el fármaco.

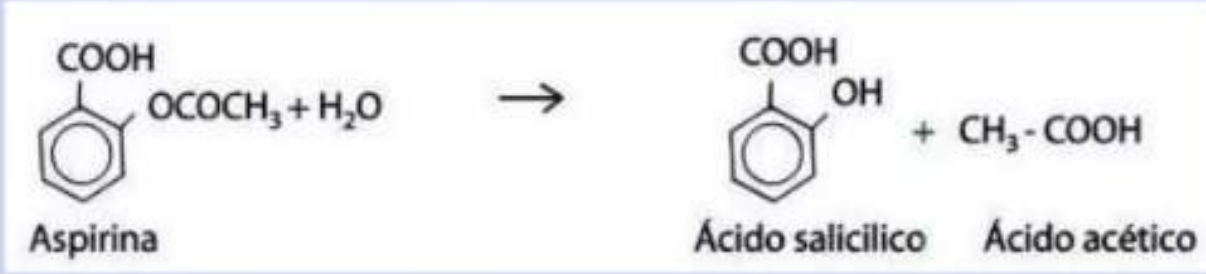
FASE I

Tipo	Nombre	Reacción y función
Reacciones oxidativas microsómicas	Hidroxilación alifática	Se produce un alcohol que luego puede pasar a aldehído. Ejemplo: Pentobarbital (anticonvulsivante). 
	Hidroxilación aromática	Formación del fenol. Ejemplo: Propranolol (Antihipertensivo) 
	(N,O y S)-Desalquilación	Se retiran los radicales alquílicos unidos al oxígeno o al azufre o al nitrógeno. Ejemplo de O- desalquilación de la codeína. 

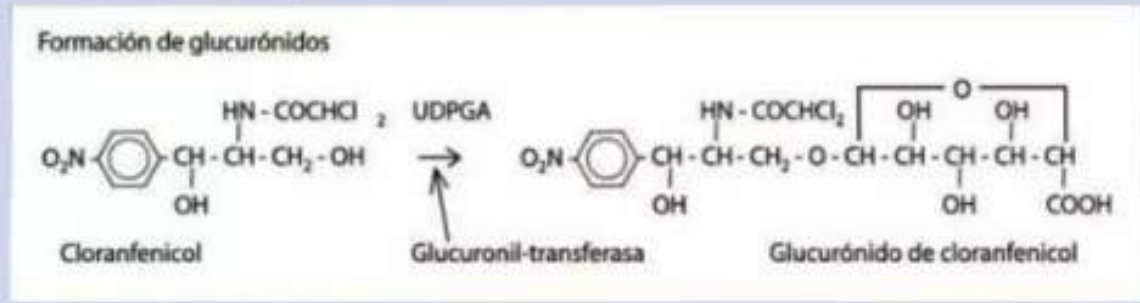
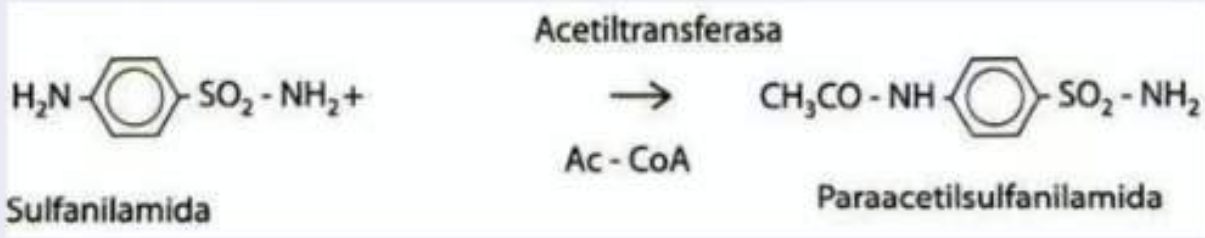
Tipo	Nombre	Reacción y función
Reacciones oxidativas microsómicas	Sulfoxidación	Se introduce un O en el radical tioéter, formándose el correspondiente sulfóxido. Cloropromazina (antipsicótico) 
	Desulfuración	Consiste en la sustitución de S por O. Ejemplo: Paratión (insecticida poco tóxico) a paraoxón (muy tóxico)
	Epoxidación	Supone la adición enzimática de O mediante la escisión de un doble enlace, se convierte rápidamente a fenol 

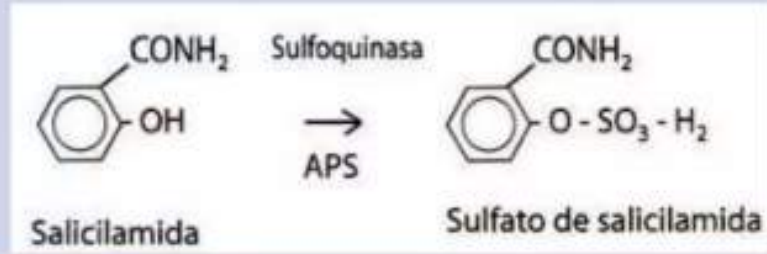
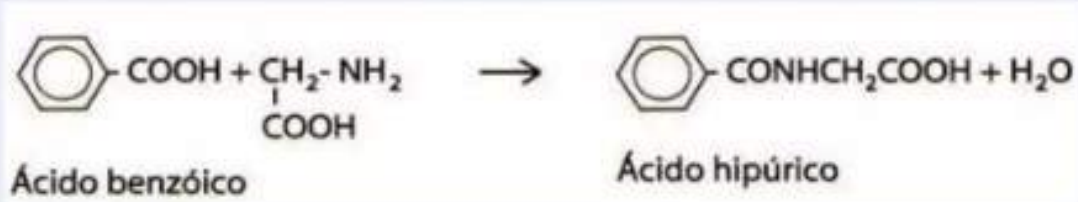
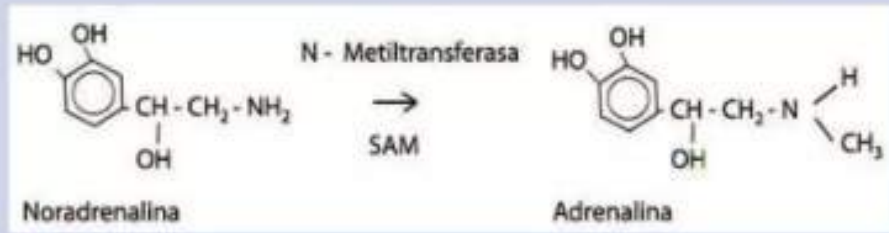
Tipo	Nombre	Reacción y función
Reacciones oxidativas no microsómicas	Oxidación del alcohol	Se induce la reacción entre mismas moléculas para generar un alcohol y un ácido carboxílico. $Cl_3 - C - CH(OH)_2$ Hidrato de cloral → $Cl_3 - C - COOH$ Ácido tricloracético; $Cl_3 - C - CH_2OH$ Tricloroetanol
	Desaminación oxidativa	El oxígeno sustituye a un grupo NH2 para generar como producto un NH3. Ejemplo: anfetamina Desaminación oxidativa $- CH_3 - CH(CH_3) - NH_2$ Anfetamina —[O]→ $- CH_2 - C(CH_3) = O + NH_3$ Fenilacetona; Amoniaco
	Oxidación alifática	Convierte moléculas liposolubles a un elemento más polar y más hidrosoluble. Ejemplo: tiopental, pasa a Ácido tiopental carboxílico. 

Tipo	Nombre	Reacción y Función
Reacciones de reducción	Azorredución	Mediada por nitrorreductasas y azorreductasas (vía no enzimática), la puede realizar citocromo P-450, NADPH citocromo c-reductasa, xantinooxidasa (N) (vía enzimática).
	Nitrorreducción	

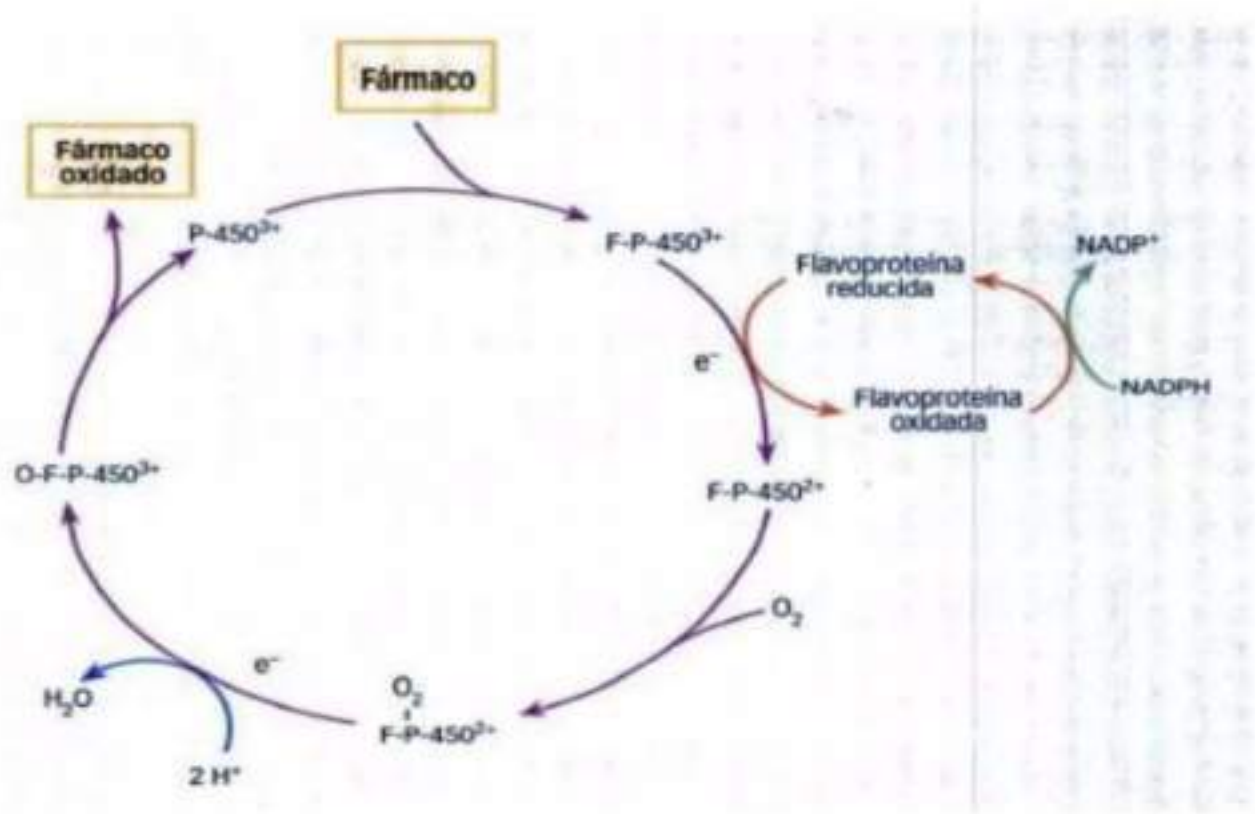
Tipo	Reacción y Función
Reacciones de hidrólisis	Se producen por hidrolasas , que se encuentran en microsomas hepáticos, hematíes, plasma sanguíneo y otros tejidos. Según el enlace hidrolizado pueden ser estearasas, amidasas, glucosidasas o peptidasas. Ejemplo: Aspirina 

FASE II

Tipo	Nombre	Reacción y Función
Reacciones de fase II o sintéticas o conjugaciones	Con ácido glucurónico	Medicamentos menos polares pasan a ser más polares, menor capacidad de reabsorberse y ello facilita la eliminación renal o biliar. UDPGA (ácido uridindifosfoglucurónico) sirve como donador de ácido glucurónico, el cual se trasnfiere a átomo ricos en electrones O, N, S 
	Con ácido acético	Mediada por acetiltransferasa y el donador de acetilos es acCOA. Los fármacos tienen radicales amino o carboxilo. Proceso determinado genéticamente hay poblaciones de acetiladores lentos y acetiladores rápidos, causando variación en la respuesta de un fármaco 

Tipo	Nombre	Reacción y Función
Reacciones de fase II o sintéticas o conjugaciones	Con sulfatos	Ocurre en el hígado por sulfotransferasas y el donador de sulfatos es el 3'fosfoadenosin -5'fosfosulfato (PAPS) . Mecanismo principal de desintoxicación de fenoles y hormonas sexuales. 
	Con aminoácidos	Lo más común es conjugación con Glicina con ácidos carboxílicos aromáticos, se forman amidas y se inactiva el compuesto. 
	Con metilo	El donador de metilos es S-adenosilmetionina y la enzima que lo trasfiere es la metiltransferasa. Se da en el hígado principalmente, pero no es de tipo microsomal. 

Biotransformación microsomal



Sistema más utilizado en el metabolismo de fármacos, Los **microsomas** hepáticos son vesículas del RE, que catalizan transformaciones metabólicas en su mayor parte, por enzimas del retículo endoplasmático. Estos microsomas contienen función oxidasa que dependen de la Citocromo P450.

CITOCROMO P 450

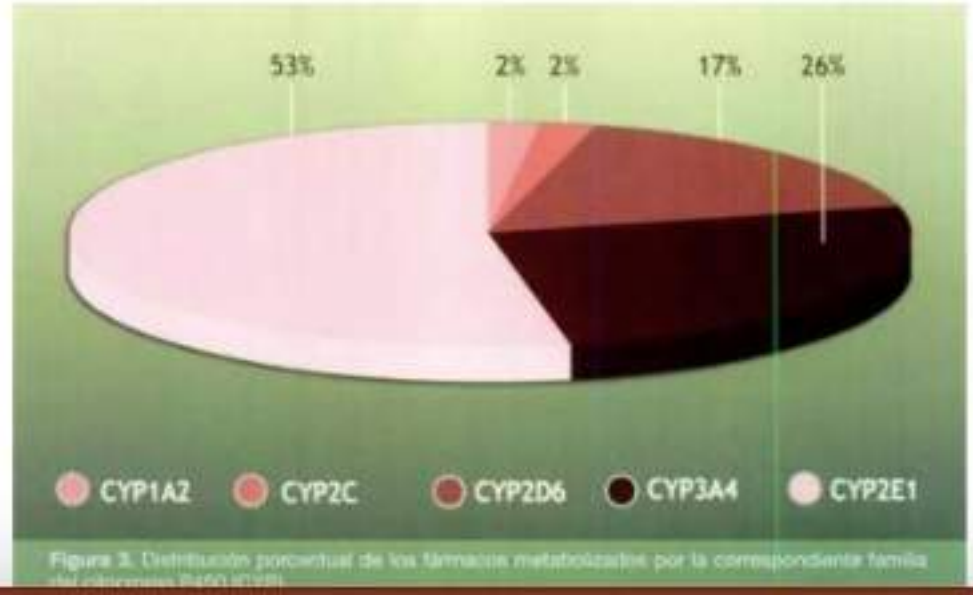
1. Fármaco en forma reducida se une a citocromo p450 (Fe3+) y forma complejo citocromo p450(Fe3+)-fármaco reducido.
2. Se transfiere un electrón al complejo por NADPH.
3. El complejo se reduce a citocromo p450(Fe2+)-fármaco reducido se combina con Oxígeno para formar oxígeno-citocromo p450(Fe2+)-fármaco reducido.
4. El complejo terciario acepta otro electrón y un protón para producir complejo peroxidado.
5. Adición de otro protón rompe complejo produciendo agua y libera el fármaco oxidado

Figura 4. Representación esquemática simplificada del ciclo catalítico oxidativo de fármacos mediado por el citocromo P450.

CITOCROMO P 450

- Esta formado por 2 proteínas una de función oxidasa y la otra reductasa.
- Enzimas identificadas con el prefijo CYP
  - Las principales enzimas involucradas en la biotransformación de fármacos son:

    CYP1A2, CYP2C, CYP2D6 y CYP3A4. CYP3A4/5
  - Metabolizan más del 50% de medicamentos en práctica clínica.



Citocromo p450: nomenclatura

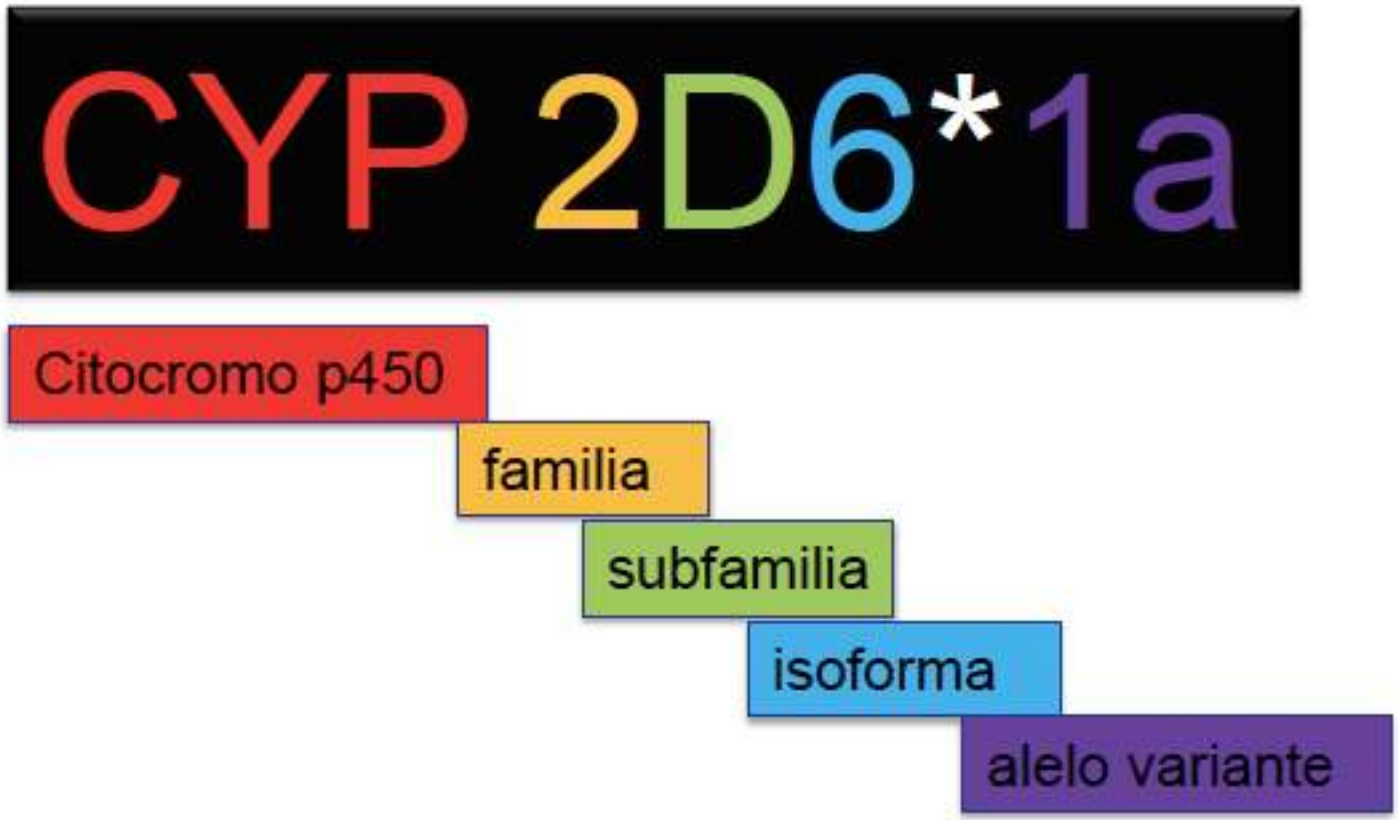
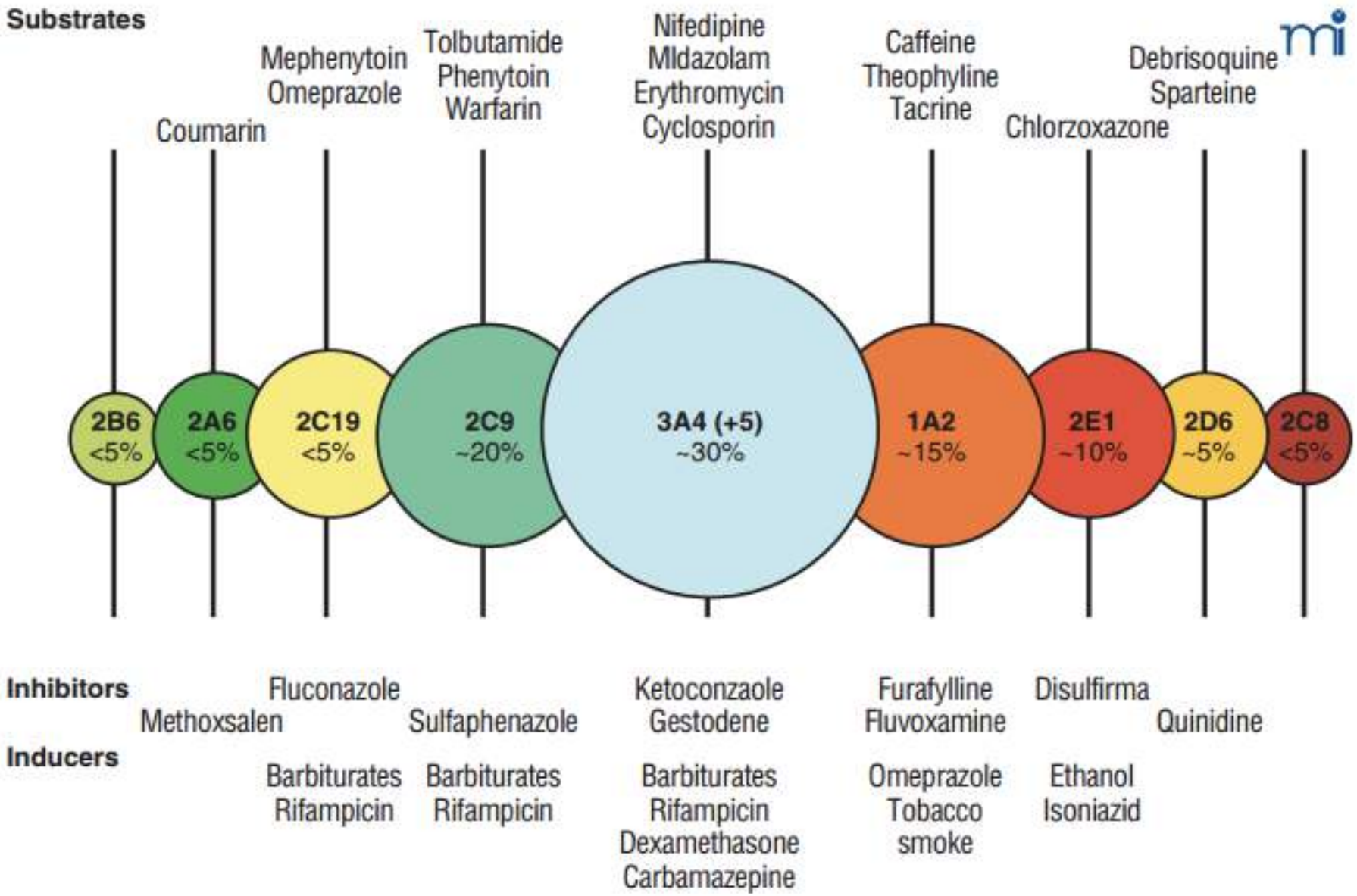


Figure 2. Major hepatic P450 enzymes involved in drug metabolism. Circles are intended to reflect the mean size of the pool of each of the main P450s (CYPs) in human liver *(20–24)*. The exact pattern will vary among individuals. A few commonly recognized substrates, inhibitors, and inducers of these P450s are indicated. [From an approach by Breimer. For extensive lists see Rendic *(22)*.]



SUBSTRATES

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
clozapine cyclobenzaprine duloxetine fluvoxamine haloperidol imipramine mexiletine nabumetone naproxen olanzapine riluzole tacrine[2] theophylline tizanidine triamterene zileuton zolmitriptan	artemisinin bupropion[1] cyclophosphamide efavirenz[1] ifosfamide ketamine meperidine methadone nevirapine propofol selegiline	paclitaxel torsemide amodiaquine[2] cerivastatin repaglinide	**NSAIDs:** diclofenac ibuprofen naproxen piroxicam **Oral Hypoglycemics:** tolbutamide glipizide glyburide **Angiotensin II Blockers:** losartan irbesartan **Others:** celecoxib fluvastatin phenytoin rosiglitazone torsemide valproic acid warfarin zafirlukast	**PPIs:** esomeprazole lansoprazole omeprazole pantoprazole **Anti-epileptics:** diazepam phenytoin phenobarbitone **Others:** amitriptyline carisoprodol citalopram clomipramine clopidogrel cyclophosphamide imipramine labetalol proguanil voriconazole	**Beta Blockers:** carvedilol S-metoprolol propafenone timolol **Antidepressants:** amitriptyline clomipramine desipramine duloxetine fluoxetine imipramine paroxetine **Antipsychotics:** haloperidol risperidone thioridazine **Others:** aripiprazole atomoxetine codeine dextromethorphan doxepine flecainide mexiletine ondansetron oxycodone risperidone tamoxifen TAMOXIFEN GUIDE tramadol venlafaxine	**Anesthetics:** enflurane halothane isoflurane methoxyflurane sevoflurane **Others:** acetaminophen→NAPQI aniline benzene chlorzoxazone ethanol N,N-dimethyl formamide theophylline→8-OH	**Macrolide antibiotics:** clarithromycin erythromycin (not 3A5) NOT azithromycin telithromycin **Anti-arrhythmics:** quinidine→3-OH (not 3A5) **Benzodiazepines:** alprazolam diazepam→3OH midazolam triazolam **Immune Modulators:** cyclosporine tacrolimus (FK506) sirolimus **HIV Antivirals:** indinavir ritonavir saquinavir nevirapine **Prokinetics:** cisapride **Antihistamines:** astemizole chlorpheniramine

INDUCCIÓN ENZIMÁTICA

Un fármaco puede producir aumento de la actividad metabolizante de la fracción microsomal.

- Enzimas cuya síntesis es inducible :
  - citocromo p-450
  - glucuronil-transferasas Hígado
- Inductores principales:
  - Inductores de tipo fenobarbital
  - Inductores de tipo hidrocarburos aromáticos policíclicos.
  - Inductores esteroides anabolizantes

INHIBICIÓN ENZIMÁTICA

Un fármaco puede inhibir o reducir el metabolismo de otro cuando son metabolizados por sistemas enzimáticos comunes.

- Se da principalmente por la baja especificidad de las enzimas oxidativas microsomales.
  - Inhibición competitiva

- **Cetonazol**

Inhibidor potente de la CYP3A4 y otras CYP

- ✓ ↓de la depuración
- ✓ ↑Conc. Plasmática
- ✓ ↑ Toxicidad

- aumento de la concentración de las enzimas
- incrementa la velocidad de reacción enzimática

Inducción

- disminución de la velocidad de reacción enzimática debido a la disminución de la enzima

Inhibición

- **Hormonas esteroides y drogas vegetales**

Hierba de san Juan

Aumentan concentraciones plasmáticas de CYP3A4
(↑metabolismo de fármacos)

- **DIETA: Alimentos inductores o inhibidores de CYP**

Componentes del jugo de toronja → Inhibidores potentes de CYP3A4

pomelo

(↑Biodisponibilidad)

	Metabolito activo	Metabolito inactivo
Fármaco inductor	Aumenta el efecto	Disminuye el efecto
Fármaco inhibidor	Disminuye el efecto	Aumenta el efecto

	Profármaco
Fármaco inductor	Aumenta el efecto
Fármaco inhibidor	Disminuye el efecto

INHIBITORS

■ A **Strong inhibitor** is one that causes a > 5-fold increase in the plasma AUC values or more than 80% decrease in clearance.
■ A **Moderate inhibitor** is one that causes a > 2-fold increase in the plasma AUC values or 50-80% decrease in clearance.
■ A **Weak inhibitor** is one that causes a > 1.25-fold but < 2-fold increase in the plasma AUC values or 20-50% decrease in clearance.

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
amiodarone ■ cimetidine efavirenz fluoroquinolones fluvoxamine[1] ticlopidine	clopidogrel thiotepa ticlopidine[2] voriconazole	■ gemfibrozil montelukast[1]	■ amiodarone efavirenz ■ fluconazole[2] isoniazid metronidazole paroxetine sulfamethoxazole voriconazole	cimetidine esomeprazole felbamate fluoxetine fluvoxamine isoniazid ketoconazole lansoprazole omeprazole oral contraceptives pantoprazole ticlopidine[2] voriconazole	■ bupropion ■ fluoxetine ■ paroxetine ■ quinidine[1] ■ duloxetine ■ amiodarone ■ cimetidine aripiprazole diphenhydramine chlorpheniramine clomipramine doxepin haloperidol methadone ritonavir terbinafine	disulfiram	**HIV Antivirals:** ■ indinavir ■ nelfinavir ■ ritonavir ■ clarithromycin ■ itraconazole ■ ketoconazole ■ nefazodone ■ erythromycin ■ grapefruit juice ■ verapamil[2] ■ suboxone ■ diltiazem ■ cimetidine amiodarone NOT azithromycin fluvoxamine troleandomycin voriconazole

INDUCERS

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
carbamazepine	artemisinin		carbamazepine	efavirenz		ethanol	carbamazepine
chargrilled meat	carbamazepine		nevirapine	rifampin		isoniazid	efavirenz
rifampin	efavirenz		phenobarbital	ritonavir			nevirapine
tobacco	nevirapine		rifampin	St. John's Wort			phenobarbital
	phenobarbital		St. John's Wort				phenytoin
	phenytoin						pioglitazone
	rifampin						rifabutin
							rifampin
							St. John's Wort
							troglitazone

LOSARTÁN (profármaco):

+ FLUCONAZOL / AMIODARONA (inhibidores cyp2c9): disminuye la conversión de losartán a su metabolito activo.

+ RIFAMPICINA (inductor cyp2c9 y cyp3a4): acelera la conversión a su metabolito activo y el metabolismo del metabolito.

FÁRMACO	INTERACCIÓN	CONSECUENCIA
fluconazol (antifúngico) con **fenitoína** (antiepiléptico)	fluconazol es inhibidor del CYP2C9, el cual metaboliza a la fenitoína	Disminuye el metabolismo de la fenitoína
Fluvoxamina (antidepresivo) con **haloperidol** (Antipsicótico)	la fluvoxamina es un inhibidor del CYP1A2, CYP2D6 y del CYP3A4, y por tanto inhibe todas las vías metabólicas del haloperidol.	aumento de los niveles plasmáticos de haloperidol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad.

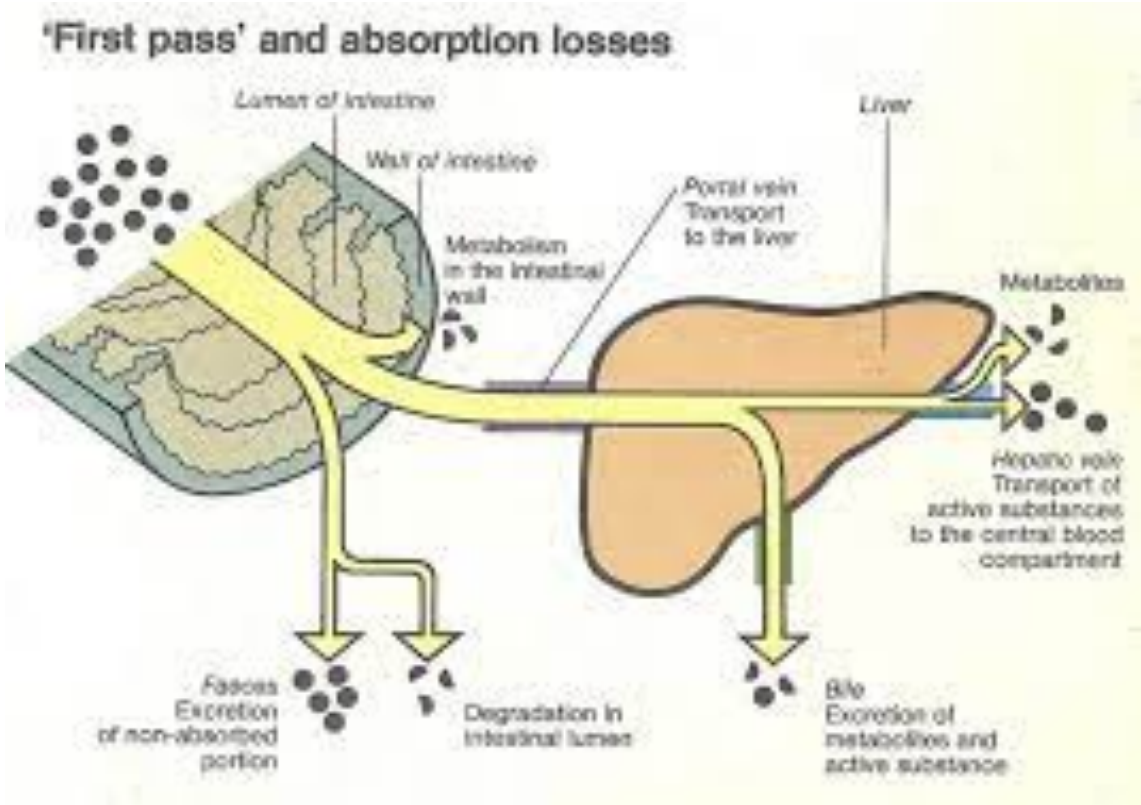
FÁRMACO	INTERACCIÓN	CONSECUENCIA
Terfenadina (antihistamínico) , Profármaco oxidado por CYP3A4 (activa)	Metabolismo bloqueado por la eritromicina y el jugo de toronja.	• Arritmias • Taquicardia ventricular (altas conc. Plasmáticas).
Carbamacepina (antiepiléptico) Profármaco convertido a carbamacepina-10, II-epóxido por la CYP3A4.	**Valnoctamida** (tranquilizante) y el **Acido valprórico** (anticonvulsivante) inhiben enzimas hidrolíticas (mEH) que hidroliza el compuesto en un dihidrol y lo inactiva.	Incremento del derivado activo • Desarrollo de nuevos fármacos antiepilépticos.
Irinotecan (Quimioterápico) Profármaco → forma activa (SN-38) por carboxilesterasas séricas, es inactivado por UGT1A1 (glucuronidación).	Polimorfismo genético, relacionado con el síndrome de Gilbert → mutación (expresión reducida) del gen promotor de UGT1A1.	**Competencia entre fármacos con la glucuronidación de la bilirrubina** ↓ • Hiperbilirrubinemia intensa • Disminución de metabolitos glucurónidos de fármacos.

LOS ALIMENTOS Y SU INFLUENCIA EN EL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

•Aguacate •Crucíferas (Coles de Bruselas, brócoli, repollo)	Inductor enzimático	Acenocumarol, warfarina
Zumo de pomelo	Inhibición enzimática	•Antagonistas canales de calcio: nifedipino, •Ciclosporina, tacrolimus •Terfenadina, astemizol •Cisaprida, Pimozida •Carbamazepina, saquinavir, midazolam, alprazolam, triazolam
Soja	Inhibición enzimática	Clozapina, haloperidol, olanzapina, cafeína, AINE, fenitoína, zafirlukast, warfarina
Hypericum perforatum (Hierba de San Juan)	Inductor enzimático (CYP450)	Warfarina, digoxina, teofilina, ciclosporina, fenitoína y antirretrovirales

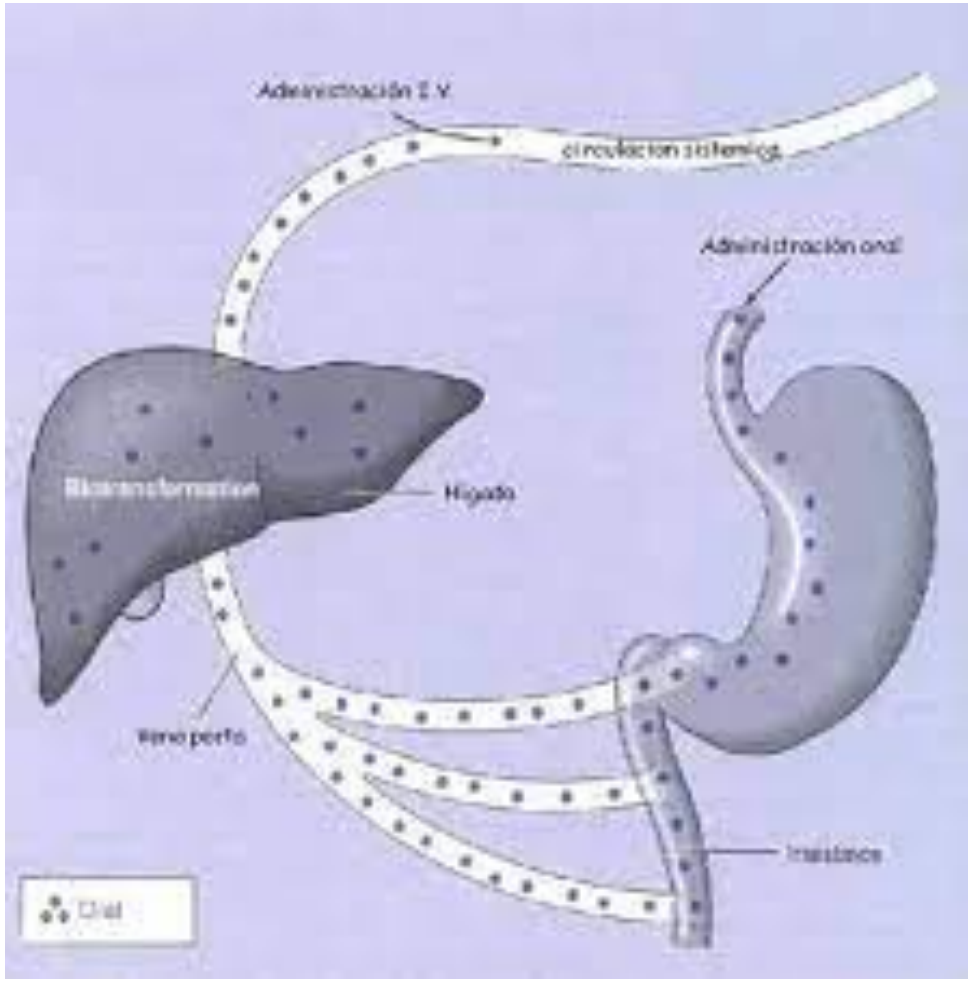
ELIMINACIÓN PRESISTÉMICA (FENÓMENO DE PRIMER PASO HEPÁTICO)

- El hígado o la pared intestinal metabolizan algunos fármacos con tanta eficacia que la cantidad de los mismos que alcanza la circulación sistémica es considerablemente inferior a la cantidad absorbida. Este fenómeno se conoce como **metabolismo de primer paso (o presistémica)** y reduce la biodisponibilidad, aunque el fármaco se absorba bien en el intestino.
- Los fármacos administrados por vía oral a menudo se absorben en el tubo digestivo y son transportados directo al hígado a través de la circulación portal.



- Así, el hígado tiene la oportunidad de metabolizar los fármacos antes de que lleguen a la circulación sistémica y, por tanto, antes de alcanzar a sus órganos objetivo.

- El efecto del primer paso debe tomarse en cuenta cuando se diseñan regímenes de dosificación, porque si el metabolismo hepático es extenso la cantidad de fármaco que llega al tejido objetivo es mucho menor que la cantidad (dosis) que se administra en forma oral.



El metabolismo presistémico es importante para muchos fármacos y representa un inconveniente debido a que:

- Se necesita una dosis mucho mayor del fármaco cuando se administra por vía oral que cuando se emplea la vía parenteral.
- Existe una marcada variabilidad interindividual en la magnitud del metabolismo de primer paso, debida a:
  - actividades de las enzimas que metabolizan el fármaco
  - diferencias en el flujo sanguíneo hepático. Puede disminuir en enfermedades (p. ej., insuficiencia cardíaca).

Fármacos que acaban alterando la eliminación de otros fármacos sin relación química con ellos, pero con mucho metabolismo presistémico debido a su alta tasa de extracción hepática (p. ej., los b-bloqueantes y la lidocaína, respectivamente).

Tabla 9.2 Ejemplos de fármacos que experimentan una eliminación de primer paso considerable

Ácido acetilsalicílico	Morfina
Dinitrato de isosorbida	Nitroglicerina
Levodopa	Propranolol
Lidocaína	Salbutamol
Metoprolol	Verapamilo

FACTORES QUE MODIFICAN EL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

EDAD

- *Embrión:* a las 8 semanas tiene presencia del citocromo P-450.
- *Prematuro:* Elevada inmadurez metabólica, pero se puede realizar una inducción enzimática.
- *Neonato:* Capacidad biotansformante es inferior a la del adulto.

Primeras semanas de vida:
-Capacidad biotransformante en aumento.
-Inmadurez renal

- *Anciano:* ↓ de la dotación enzimática hepática.
  ↓del flujo hepático
  ↓ de la función renal.

SEXO Y HORMONAS:

Diferencias entre los niveles plasmáticos y semividas de fármacos entre mujeres y varones.

- Efecto más intenso en la mujer (↑ proporción de tejido adiposo → menos activo metabólicamente).
- *Estado Hormonal:* Influye en la actividad de enzimas microsómicas (activación o inhibición).

Gestación. ↑ progesterona, que inhibe el metabolismo de algunas enzimas microsomiales → mayor sensibilidad a los fármacos.

Factores genéticos y étnicos:

El conjunto de enzimas biotransformantes depende de la dotación genética del individuo.

REACCIONES IDIOSINCRÁTICAS:

- Polimorfismo genético :

  El fenotipo más raro de determinado factor genético se observa en mas del 1% de la población.

  Ejemplos: Polimorfismo en las CYP

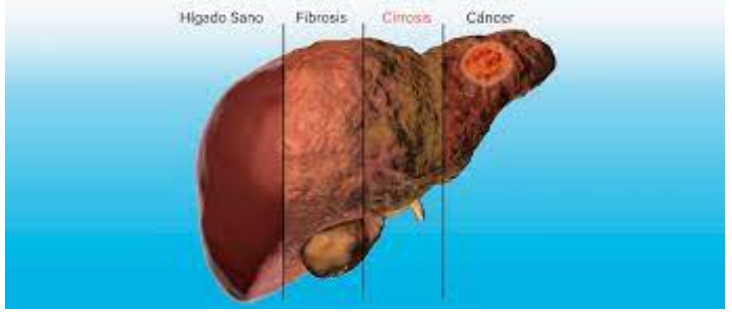
A partir del cálculo del índice metabólico (IM) urinario de un fármaco test como la debrisoquina se ha demostrado la existencia de 2 fenotipos metabólicos: metabolizadores lentos y rápidos

↓

CYP2D6 supresión de fármacos (debrisoquina) y uso cauteloso de fármacos (ecainida)

Factores Patológicos

- Enfermedades hereditarias
- Insuficiencia hepática
- Deficiencia en la dotación enzimática



Yuste MT
mariateresa.yuste1@um.es

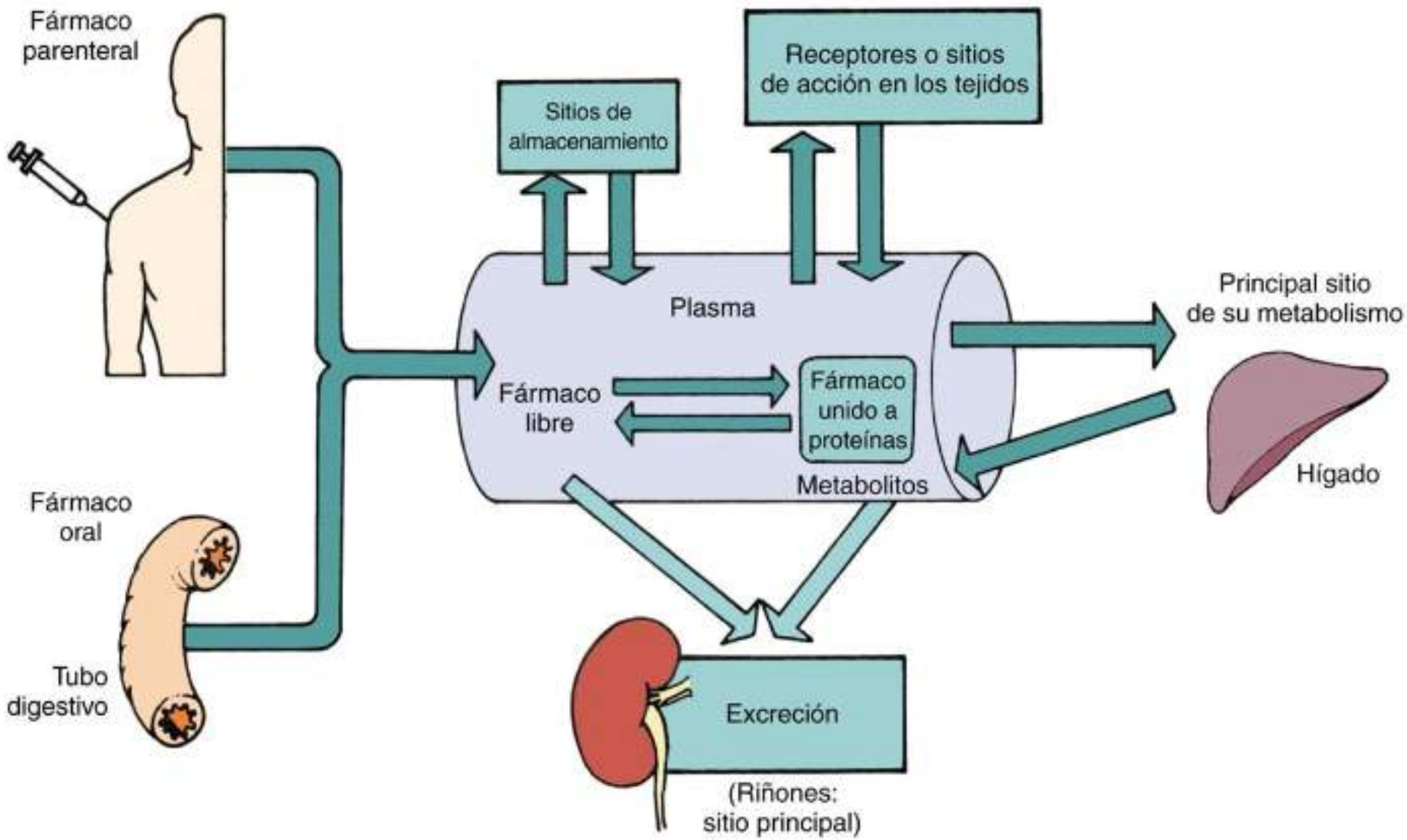
UNIVERSIDAD DE MURCIA

FARMACOLOGÍA GENERAL

3ER CURSO GRADO MEDICINA

Tema 4. Excreción de fármacos.

EL VIAJE DEL FÁRMACO EN NUESTRO CUERPO



INTRODUCCIÓN

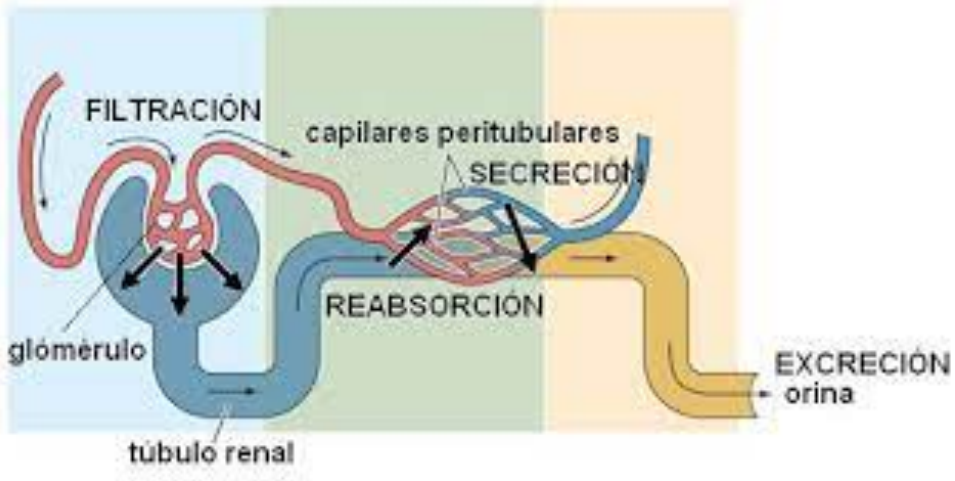
- **Excreción**: Consiste en la salida del fármaco del organismo, ya sea de forma inalterada (moléculas de la fracción libre) o como metabolitos inactivos o activos.
- A través de vías fisiológicas → + imp renal y biliar. También pulmonar, salival, por la leche materna o el sudor.
- Los fármacos atraviesan las membranas celulares para ser eliminados, a través de difusión pasiva o transporte activo.
- Los órganos eliminan con mayor eficiencia los compuestos polares (hidrofílicos) que los no polares con mayor liposolubilidad. Los fármacos liposolubles no se eliminan con rapidez hasta ser metabolizados a compuestos más polares.

VÍAS DE EXCRECIÓN

Los fármacos se excretan por orden decreciente de importancia:

- **VIA URINARIA**
- **VÍA BILIAR-ENTÉRICA**
- **SUDOR**
- **SALIVA**
- **LECHE**
- **EPITELIOS DESCAMADOS**

EXCRECIÓN RENAL: CONCEPTO



- Vía de excreción más importante de los fármacos.

- Particularmente relevante cuando se eliminan de forma exclusiva por esta vía, en forma inalterada (moléculas de fracción libre) o como metabolitos activos.

- Fármaco excretado es el resultado de:

(Filtración Glomerular + Secreción tubular) – reabsorción tubular

La eliminación de fármacos por los riñones se expresa por el aclaramiento renal.

Aclaramiento renal (Cl): volumen de plasma que por su paso por el riñón libera fármaco por unidad de tiempo.

Este valor nos indica el estado de los procesos de filtración, reabsorción y excreción.

Cl similar al Cl creatinina (120ml/min)= Filtración

Cl > al Cl creatinina (120ml/min)= Filtración y Secreción tubular

Cl < al Cl creatinina (120ml/min)= Filtración con reabsorción tubular

FÓRMULA PARA CALCULAR ACLARAMIENTO RENAL

$$Cx = \frac{V * Ux}{Px}$$

- Cx = Depuración plasmática renal de la sustancia (x) (ml/min)
- V = Volumen de orina por minuto (ml/min)
- Ux = Concentración de la sustancia (x) en orina (mg/ml)
- Px = Concentración plasmática de la sustancia (x)

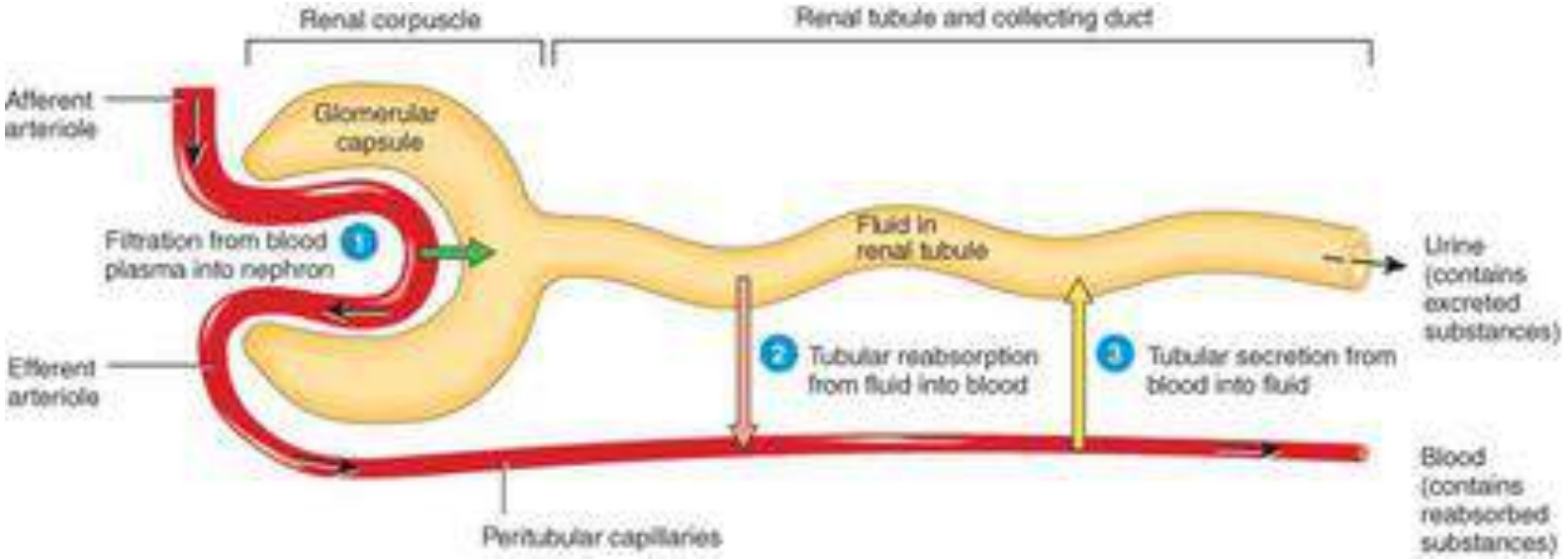
EXCRECIÓN RENAL: MECANISMO.

La excreción renal depende de tres procesos fundamentales:

Filtración glomerular: todos los fármacos a favor de gradiente (no unión a proteínas plasmáticas ni PM > 69000 D). 20 %.

Secreción tubular: por difusión pasiva o transporte activo (acido/base; contragradiente). Saturable (2 fármacos = transp.). Capilares tubulares (túbulo proximal).

Reabsorción tubular: túbulo distal, el fármaco puede pasar otra vez a circulación sanguiena. x difusión pasiva (no ionizado o liposoluble) o transporte activo. pH orina.



Filtración glomerular – Glomérulo renal

- ✓ En el glomérulo se produce la ultrafiltración del plasma. La ***filtración glomerular*** se produce en los capilares del glomérulo renal, que poseen abundantes poros intercelulares por donde pasan todas las moléculas, ***excepto*** *las de gran tamaño y las unidas a las proteínas plasmáticas*. Como consecuencia, la filtración aumenta cuando disminuye la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas.

- ✓ El glomérulo renal solamente filtra las moléculas de **droga libre** en plasma, sin que se produzca disociación del complejo droga-proteína. Como el peso molecular de la mayoría de las drogas es inferior a 6.000 Kd, *el tamaño molecular no constituye una barrera para la filtración*.

- ✓ Cuando una droga se excreta por filtración glomerular en forma exclusiva, su clearance renal no es disminuido por la administración concomitante de bloqueantes competitivos de la secreción tubular.

Secreción tubular

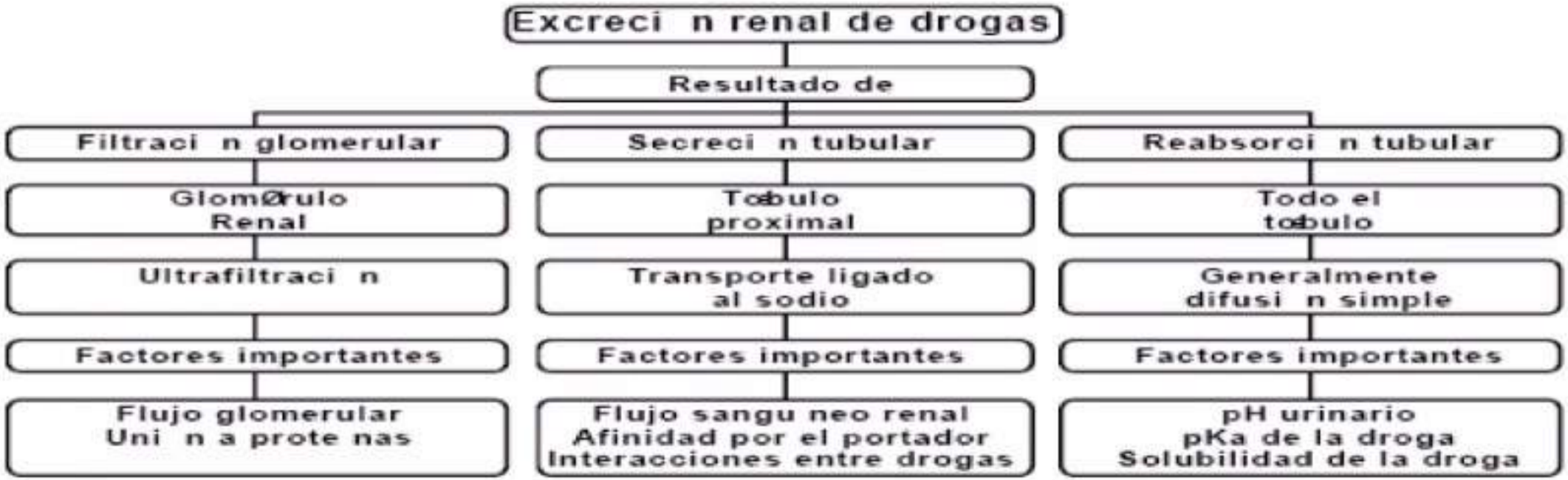
- ✓ La secreción tubular es el pasaje de la droga desde el plasma a la luz tubular, a través del epitelio del túbulo.
- ✓ La ***secreción tubular*** puede ser activa o pasiva. El transporte activo utiliza proteínas transportadoras de sustancias endógenas. Hay un sistema de transporte activo para aniones orgánicos (penicilina, probenecid, salicilatos o ácido úrico) que pueden competir entre sí y otro para cationes orgánicos que compiten igualmente entre sí. La secreción pasiva se realiza en la parte más proximal del túbulo renal a favor de un gradiente de concentración. El **segmento 2 del túbulo proximal** es el principal sitio de secreción tubular.

Reabsorción tubular

- ✓ Se habla de **reabsorción** cuando una droga biodisponible pasa a un compartimiento de excreción (túbulo renal, colon) y es nuevamente absorbida desde él. Una molécula reabsorbida puede o no volver a la circulación sistémica.

- ✓ La ***reabsorción tubular*** se produce principalmente por difusión simple cuando la reabsorción de agua en el túbulo proximal aumenta la concentración de fármaco en su luz, invirtiendo el gradiente de concentración. La reabsorción tubular es **pH dependiente**.

- ✓ La reabsorción pasiva depende de la liposolubilidad del fármaco y, por lo tanto, del pH de la orina que condiciona el grado de ionización. La **alcalinización** de la orina aumenta la eliminación de ácidos débiles, como barbitúricos o salicilatos, mientras que la **acidificación** de la orina favorece la eliminación de bases débiles, como las anfetaminas o quinidina.


Excreci n renal de drogas
Resultado de
Filtraci n glomerular
Secreci n tubular
Reabsorci n tubular
Glom Ørulo Renal
Tobulo proximal
Todo el tobulo
Ultrafiltraci n
Transporte ligado al sodio
Generalmente difusi n simple
Factores importantes
Factores importantes
Factores importantes
Flujo glomerular
Uni n a prote nas
Flujo sangu neo renal
Afinidad por el portador
Interacciones entre drogas
pH urinario
pKa de la droga
Solubilidad de la droga

EXCRECIÓN RENAL: FACTORES QUE LA MODIFICAN

El pH de la orina influye en la reabsorción de los fármacos, ya que pueden variar la ionización de los ácidos y bases débiles.

- Si se alcaliniza la orina con bicarbonato sódico, se incrementa el pH de la orina y aumenta la excreción de fármaco ácido como los barbitúricos o el ácido acetilsalicílico.
- Si se acidifica la orina con ácido ascórbico, disminuye el pH urinario y aumenta la excreción de fármaco básico, como la anfetamina.

- ✓ La mayor parte de los fármacos se **reabsorbe** por difusión simple.
- ✓ Tanto el túbulo proximal como el distal tienen la capacidad de modificar el pH urinario; como consecuencia, pueden variar la fracción no ionizada, la reabsorción y la excreción de las drogas.

- *Si se alcaliniza la orina, aumenta la excreción de ácidos (por ejemplo: barbitúricos, salicilatos), porque aumenta su fracción ionizada, por lo que disminuye su reabsorción tubular y se incrementa la droga eliminada.*

- *Si se acidifica la orina, disminuye la reabsorción de bases (por ejemplo: anfetaminas, cocaína) ya que incrementa la fracción ionizada y su consecuente eliminación.*

La **efectividad** de las modificaciones del pH urinario en el tratamiento de las intoxicaciones medicamentosas depende del *pKa* y la *liposolubilidad* de la droga.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS SECUNDARIAS A LA ALTERACIÓN DE LA EXCRECIÓN

Mecanismos principales por lo que un fármaco puede afectar a la tasa de excreción renal de otro:

- Alteración de la unión a proteínas plasmáticas y, por tanto, a la filtración.
- Inhibición de la secreción tubular. Probenecid inhibe la secreción de la penicilina y prolonga su acción. Los AINE reducen el efecto de los diuréticos (actúan desde la luz del túbulo) porque inhiben su secreción.
- Alteración del flujo o pH urinario. Diuréticos del asa y tiazídicos reducen la excreción de litio porque aumentan la eliminación del Na+ y el riñón responde aumentado la reabsorción de Na+ y Li+. Puede aparecer toxicidad por litio.

EXCRECIÓN BILIAR: CARACTERÍSTICAS

- A través de la bilis se eliminan sustancias básicas, ácidas y neutras.
- Las células hepáticas transfieren distintas sustancias, incluidos fármacos, del plasma a la bilis por sistemas de transporte parecidos a los del túbulo renal y en los que intervienen los transportadores de cationes orgánicos (OCT), los transportadores de aniones orgánicos (OAT) y la glucoproteína P.
- Los fcos con ↑PM, pueden estar conjugados, sobre todo con el **ácido glucurónico**.

CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA

Los fcos eliminados por la bilis pasan al intestino, donde pueden reabsorberse volviendo a la circulación sanguínea. El proceso se denomina ***circulación enterohepática :***

- Varios conjugados hidrófilos de los fármacos (especialmente glucurónidos) se concentran en la bilis y llegan al intestino, donde el glucurónido puede ser hidrolizado, regenerándose el fármaco activo.

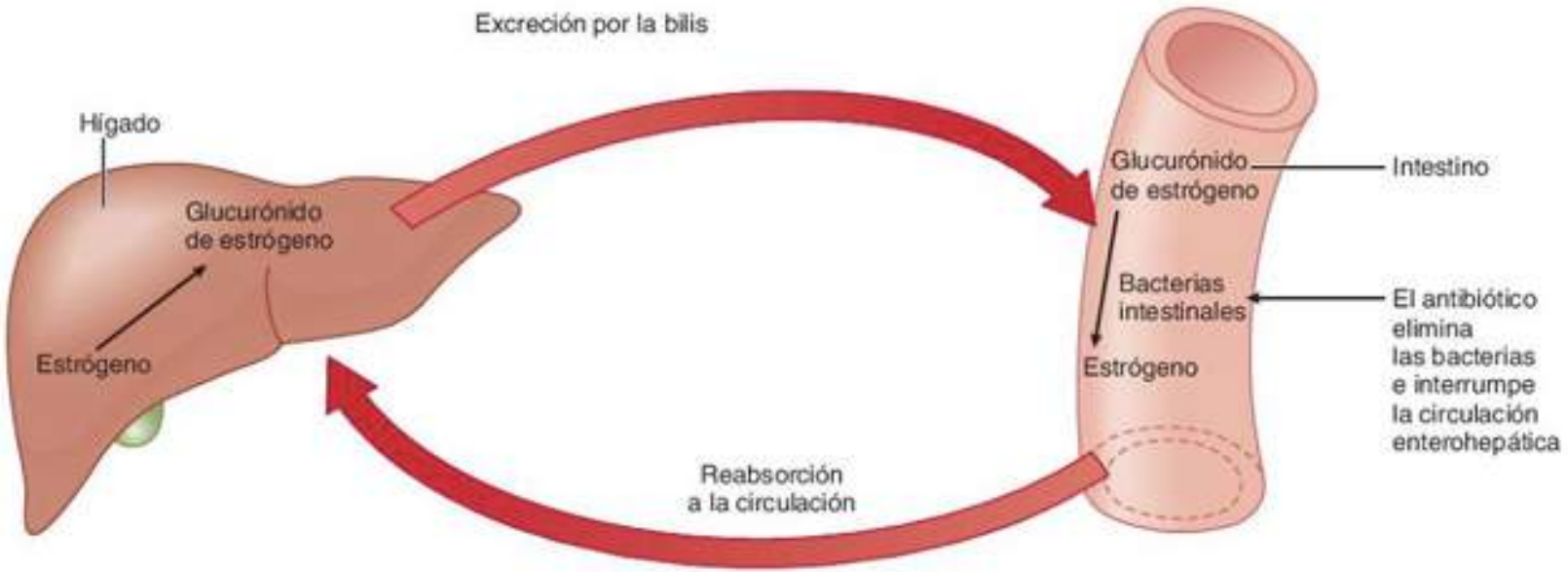
- A continuación, el fármaco libre vuelve a absorberse y el ciclo se repite.

- El resultado es un reservorio de fármaco recirculante que puede ascender al 20% del fármaco total del organismo y que prolonga su efecto, alarga la vida del fco.

- Ejemplos: morfina, cloranfenicol, etinilestradiol, rifampicina, ...

CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA:

ANTIBIÓTICOS-ANTICONCEPTIVOS ORALES



Los estrógenos se conjugan
Con glucurónico y sulfato en hígado
y pasan con la bilis al intestino.
Las bacterias intestinales hidrolizan los conjugados.
Los estrógenos se absorben otra vez a la circulación

Los antibióticos eliminan las bacterias intestinales.
La anticoncepción puede fracasar.

OTRAS VÍAS DE EXCRECIÓN

Excreción pulmonar. Elimina los anestésicos Anestésicos volátiles y alcohol. El alcohol espirado → índice de alcoholemia, método no invasivo que estima la concentración en sangre.

Excreción por leche materna. Se elimina poca cantidad de fármaco, pero puede afectar al lactante. La leche materna tiene un pH ácido y los **fármacos con carácter básico** se ionizan y se eliminan por la misma y no vuelven a la circulación. También se concentran los **fármacos liposolubles**, como la morfina (síndrome de dependencia en bebé).

Excreción salival. El fármaco eliminado por esta vía es reabsorbido en el tubo digestivo. Se puede usar para controlar las concentraciones del fármaco.

Excreción cutánea. Poca importancia cuantitativa, es importante detección de metales pesados en medicina forense.

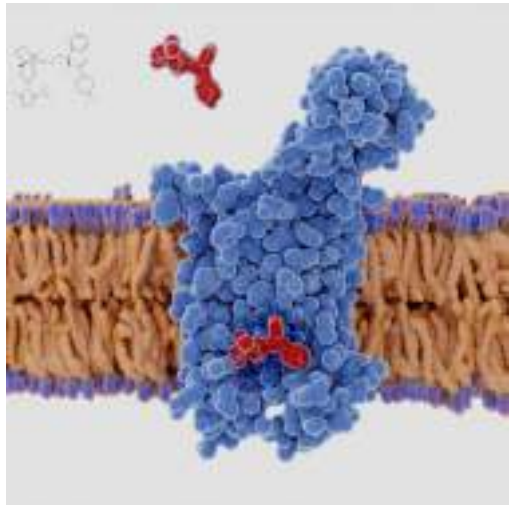
Yuste MT
mariateresa.yuste1@um.es

UNIVERSIDAD DE MURCIA

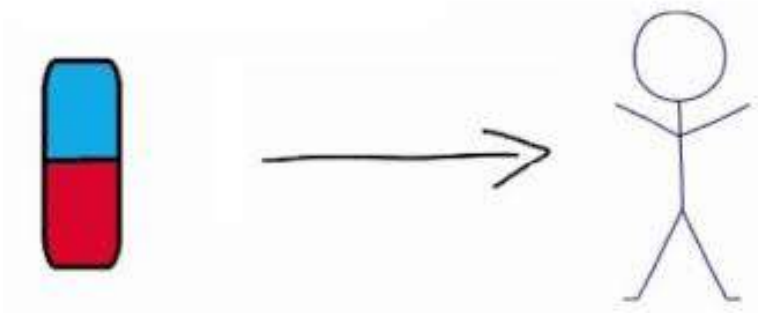
FARMACOLOGÍA GENERAL

3ER CURSO GRADO MEDICINA

Tema 5. Bases moleculares de acción de los fármacos.



INTRODUCCIÓN



- **Farmacodinamia** estudia la relación entre la concentración de los fármacos en su lugar de acción y el efecto que producen al unirse a sus dianas o receptores.
- **Fármaco** sustancia que produce un cambio del funcionamiento fisiológico al interaccionar con el organismo.

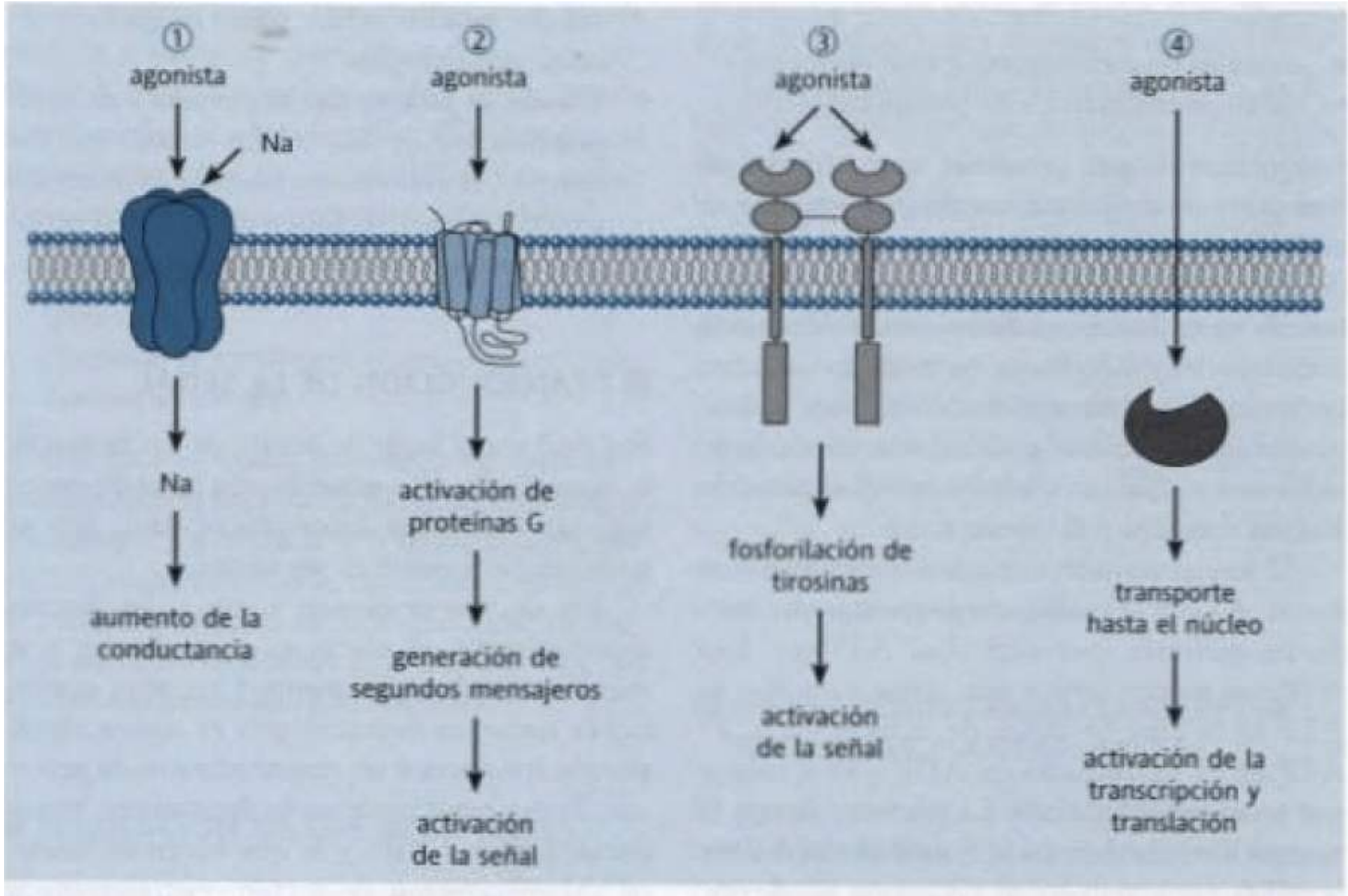
  Pueden actuar a nivel sistémico, tisular, celular y molecular.
- **Diana molecular** el fármaco interacciona con ella para producir el efecto.

  Para la mayoría de fármacos son proteínas.

  Receptores, **enzimas**, **moléculas transportadoras, cotransportadoras y antitransportadoras**, **canales iónicos accionados por voltaje**, **dianas peculiares** (iones metálicos) y **ácidos nucleicos**.

Dianas moleculares

- **Canales iónicos**: constituidos por proteínas que regulan el paso de iones a través de la membrana (a favor de gradiente). Activos o abiertos. Inactivos o cerrados (conformación más estable).
- **Enzimas**: normalmente los fármacos inactivan enzimas al actuar como un falso sustrato (IECAs).
- **Receptores de membrana**: receptores acoplados a proteínas G (muy numerosos) o receptores con actividad tirosina quinasa.
- **Receptores intranucleares o nucleares**: los ligandos de estos receptores son moléculas lipófilas que atraviesan la membrana plasmática y al unirse a sus receptores regulan la expresión de algunos genes (corticoides, estrógenos...).
- **Moléculas transportadoras de membrana**: los fármacos bloquean algunos de estos transportadores (diuréticos: Na)
- **ADN**: modifican la información genética de la célula. Ej.; antitumorales.


①
agonista
Na
Na
aumento de la conductancia
②
agonista
activación de proteínas G
generación de segundos mensajeros
activación de la señal
③
agonista
fosforilación de tirosinas
activación de la señal
④
agonista
transporte hasta el núcleo
activación de la transcripción y translación

- **EFECTOS FARMACOLÓGICOS NO MEDIADOS POR RECEPTORES**
  - Diuréticos osmóticos actúan por cambios de osmolaridad

  son filtrados por los riñones pero no reabsorbidos→

  disminución de la retrodifusión de agua→

  diuresis constante
  - Cloruro de amonio, bicarbonato para cambiar el pH de líquidos corporales
  - Sustancias quelantes en toxicología, se unen con iones de metales pesados tóxicos.

INTERACCIÓN FÁRMACO-RECEPTOR

- **Fármacos con mecanismo de acción específico** primero se asocian con macromoléculas, dependiendo de su estructura y después hacen diana sobre moléculas celulares.

  Fármacos de mecanismo de acción inespecífico su acción depende de sus propiedades fisicoquímicas antiácidos, anestésicos

- **Unión fármaco-moléculas celulares reversible** es lo normal

  Unión fármaco-moléculas celulares irreversible unión muy intensa o modificación muy importantes como función ADN o ARN.

INTERACCIÓN FÁRMACO+RECEPTOR → ACCIÓN DEL FÁRMACO

- La **acción farmacológica** se define como la modificación de una función orgánica inducida por un fármaco.

- El **efecto farmacológico** hace referencia a la consecuencia de dicha acción, que puede ser apreciada por los sentidos del observador o mediante los instrumentos apropiados.

CONCEPTO DE RECEPTOR

- **CONCEPTO RECEPTOR FARMACOLÓGICO** estructura macromolecular de naturaleza proteica, asociada a radicales lipídicos o hidrocarbonados, localizados en las membranas externas de las células, citoplasma y núcleo de la célula.

  Son sensores en el sistema de comunicación química que coordina la función de todas las células del cuerpo.

  Pueden generar respuestas consecuencia de una activación por un fármaco:
  - ✓ flujo de unión, o
  - ✓ segundo mensajero químico (hormonas o sustancias transmisoras)
- **Dos formas de receptor activa o inactiva.** Si se une el mediador endógeno estabiliza la forma activa que pone en marcha una serie de mecanismo: respuesta funcional.
- **2 FUNCIONES BÁSICAS RECEPTOR FARMACOLÓGICO:**
  1. UNIR AL LIGANDO
  2. GENERAR RESPUESTA EFECTORA

CONCEPTOS DE AFINIDAD Y ACTIVIDAD INTRÍNSECA

- **MECANISMO DE ACCIÓN**

afinidad y especificidad requisitos básicos de un receptor

afinidad probabilidad de que una molécula de fármaco pueda interactuar con su receptor para formar el complejo fármaco-receptor, incluso a baja concentración, debido a la formación de enlaces fármaco-receptor.

especificidad capacidad para discernir una molécula de otra.

eficacia capacidad para modificar el receptor e iniciar una acción.

Alta afinidad y especificidad no implican eficacia.

actividad intrínseca medida de la efectividad biológica de un complejo fármaco-receptor. Constante de proporcionalidad que relaciona la cantidad de complejos formados con la magnitud del efecto.

- La *especificidad es recíproca*: cada tipo de fármaco se une solo a determinadas moléculas diana y cada tipo de molécula diana reconoce únicamente a determinados tipos de fármacos.

- *Ningún fármaco tiene una acción totalmente específica*. En muchos casos, al aumentar la dosis de un fármaco, este se une también a otras proteínas diana distintas de la principal, lo que puede producir *efectos secundarios*.

FÁRMACOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS

Clasificación de fármacos según su acción sobre los receptores

Agonista puro: da lugar al mismo efecto y con la misma intensidad que el ligando endógeno cuando se une al receptor. Mayor afinidad por la conformación activa del receptor.

Agonistas parciales: provocan el mismo efecto que el ligando endógeno cuando se unen al receptor, pero el efecto máximo es de menor intensidad que el que se alcanzaría con un agonista puro.

Agonista inverso: da lugar a un efecto opuesto al mediador endógeno. Con afinidad por el estado inactivo del receptor.

Antagonista: no poseen actividad intrínseca pero se unen al receptor, bloqueando la unión del ligando endógeno. Tienen afinidad y especificidad, pero no AI.

Antagonistas competitivos: se unen al mismo sitio del receptor que los agonistas, disminuyendo el número de receptores que pueden ocupar.

Antagonistas no competitivos: sitio de unión al receptor diferente que el agonista por ello su efecto no puede ser revertido por un agonista.

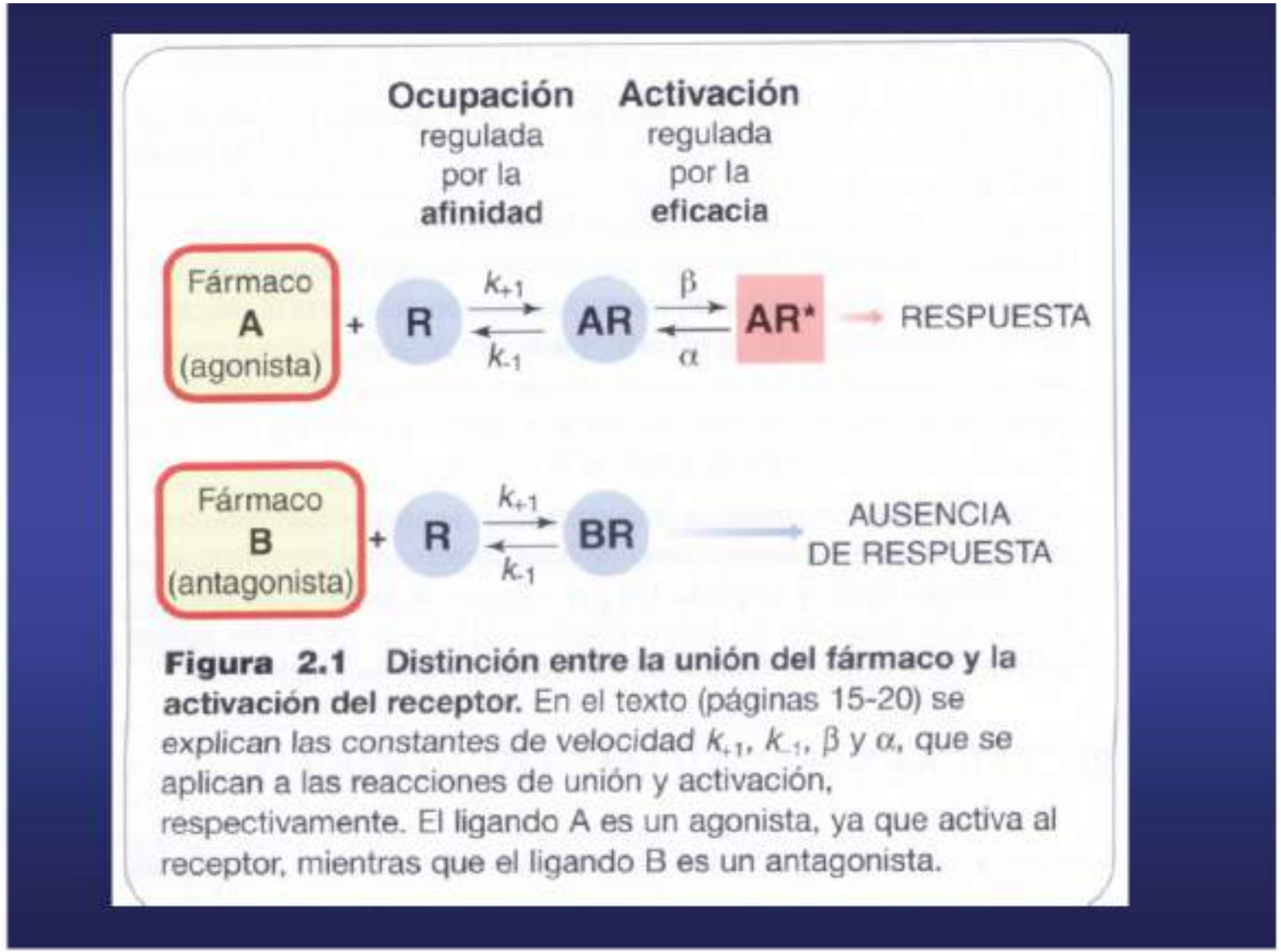
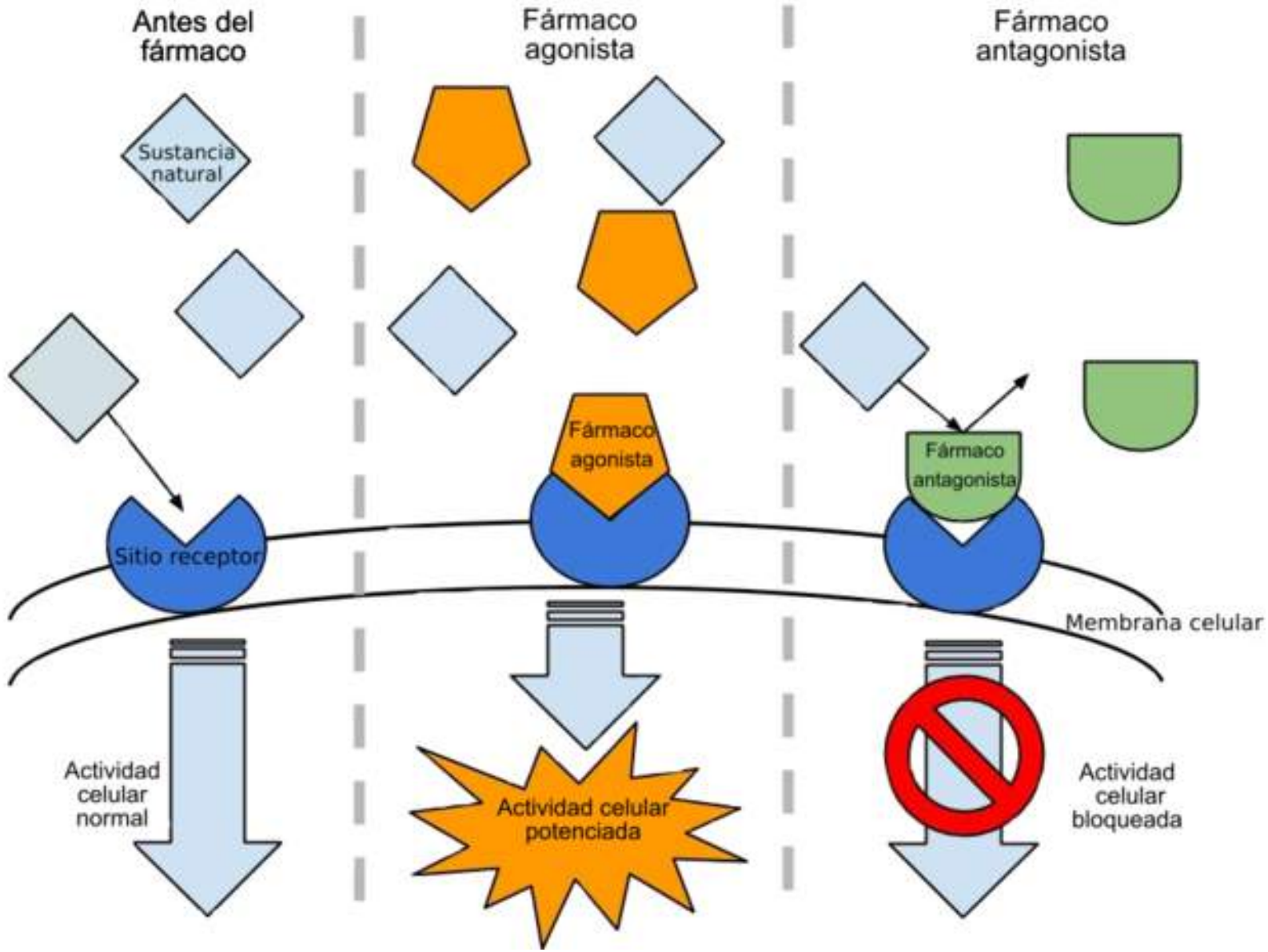
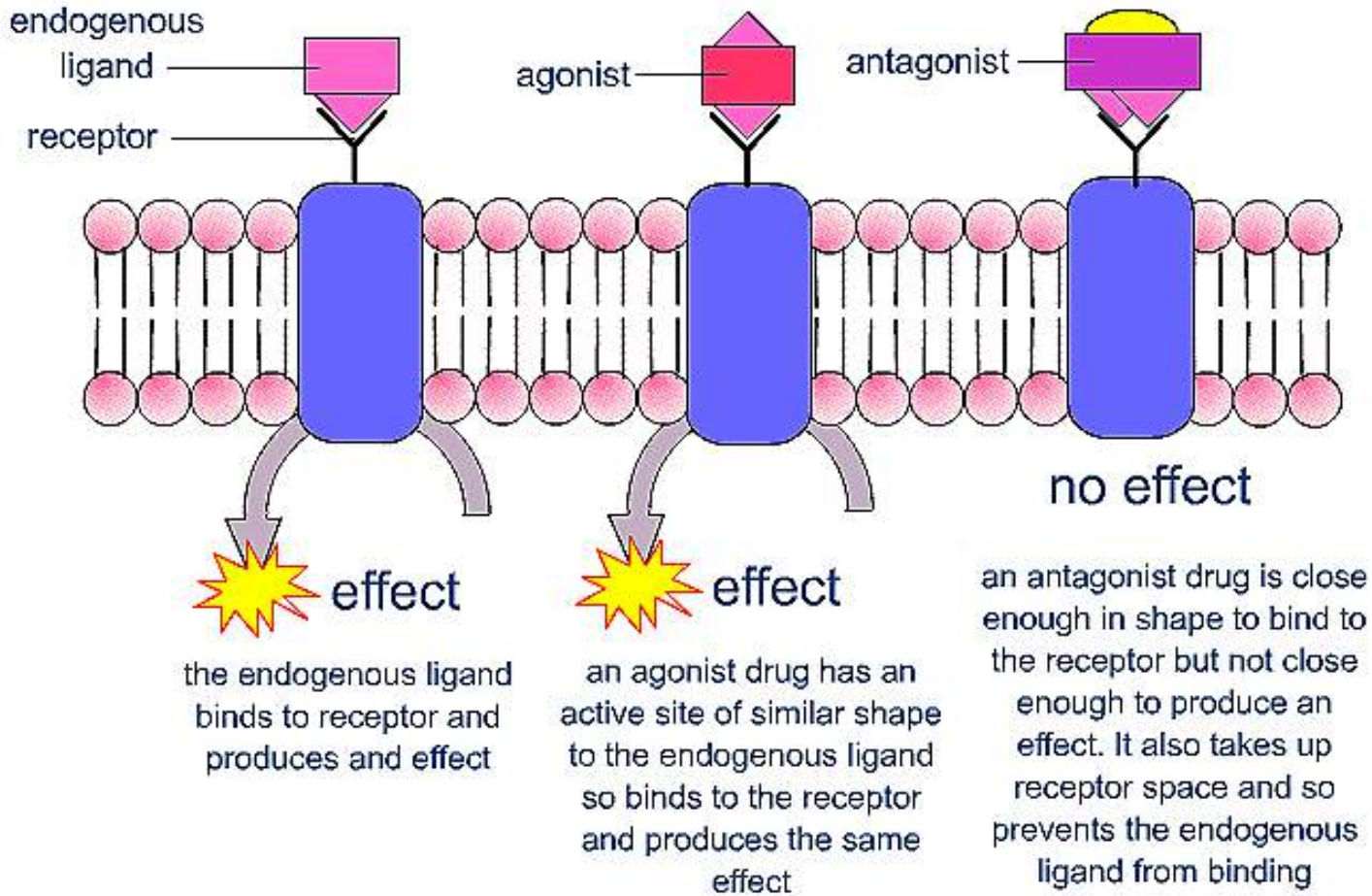
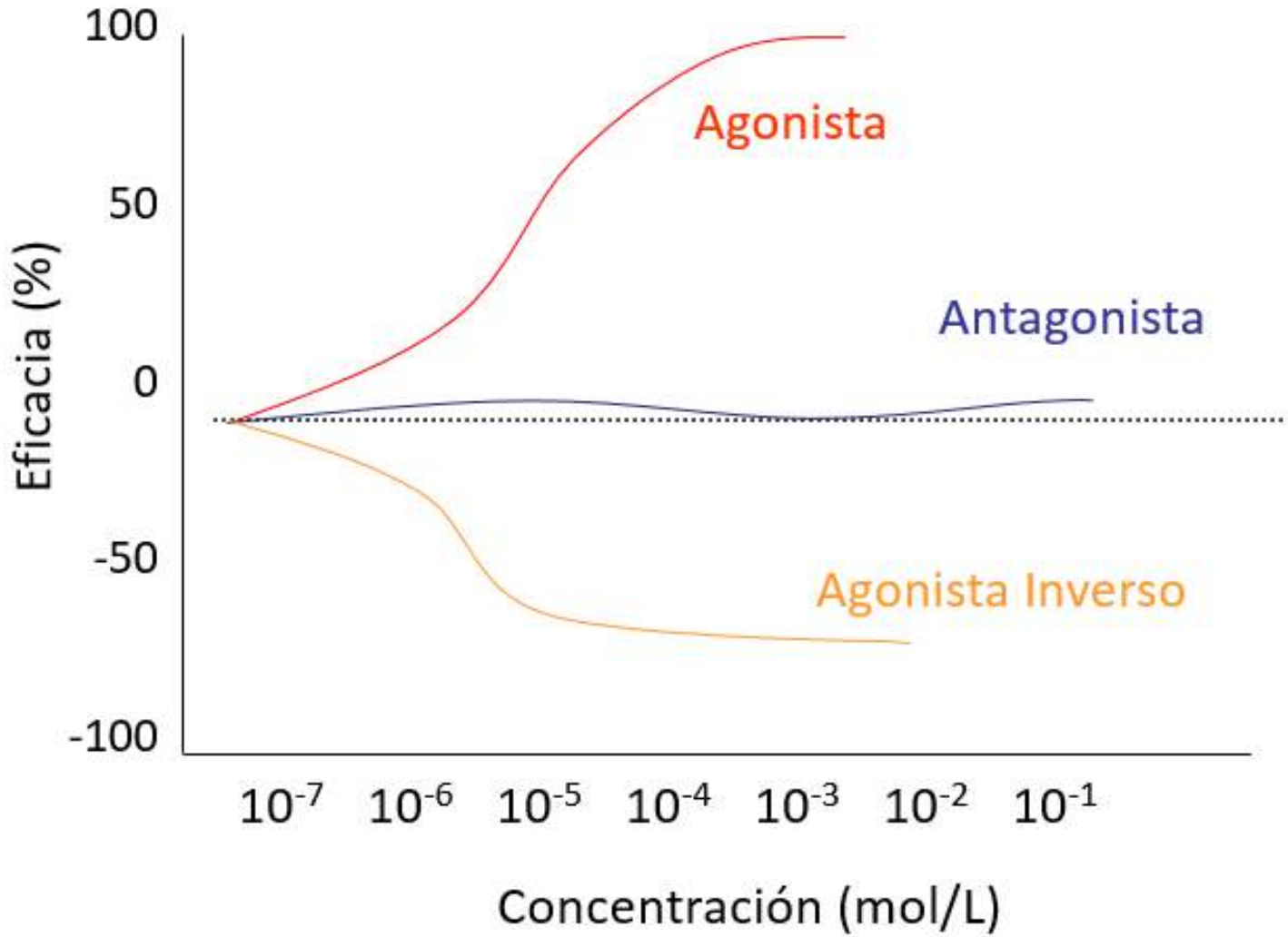


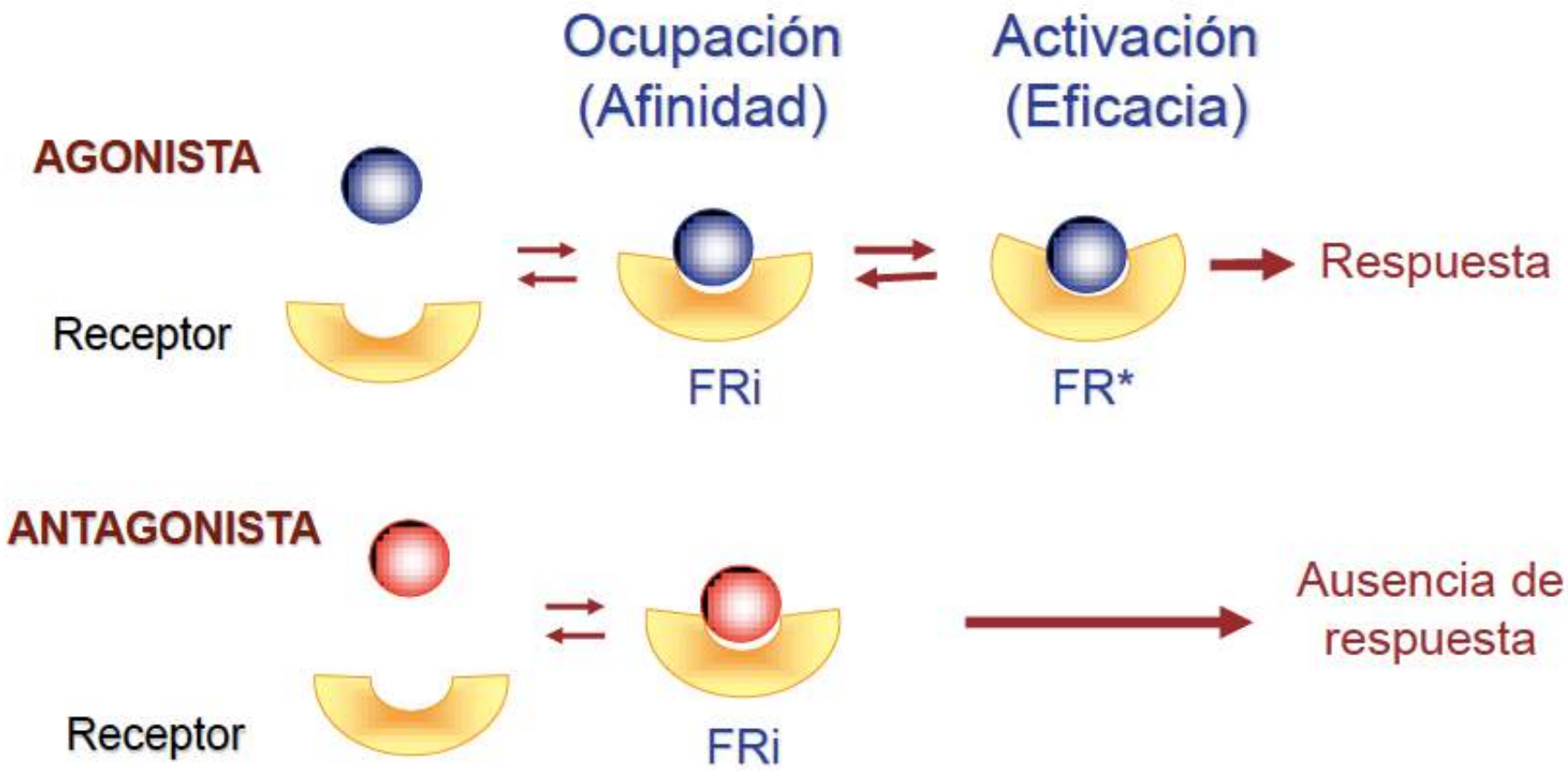
Figura 2.1 Distinción entre la unión del fármaco y la activación del receptor. En el texto (páginas 15-20) se explican las constantes de velocidad k_{+1}, k_{-1}, β y α, que se aplican a las reacciones de unión y activación, respectivamente. El ligando A es un agonista, ya que activa al receptor, mientras que el ligando B es un antagonista.


Antes del fármaco
Fármaco agonista
Fármaco antagonista
Sustancia natural
Fármaco agonista
Fármaco antagonista
Sitio receptor
Membrana celular
Actividad celular normal
Actividad celular potenciada
Actividad celular bloqueada


endogenous ligand
receptor
agonist
antagonist
effect
effect
no effect
the endogenous ligand binds to receptor and produces and effect
an agonist drug has an active site of similar shape to the endogenous ligand so binds to the receptor and produces the same effect
an antagonist drug is close enough in shape to bind to the receptor but not close enough to produce an effect. It also takes up receptor space and so prevents the endogenous ligand from binding


100
50
0
-50
-100
Eficacia (%)
Agonista
Antagonista
Agonista Inverso
10-7
10-6
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
Concentración (mol/L)

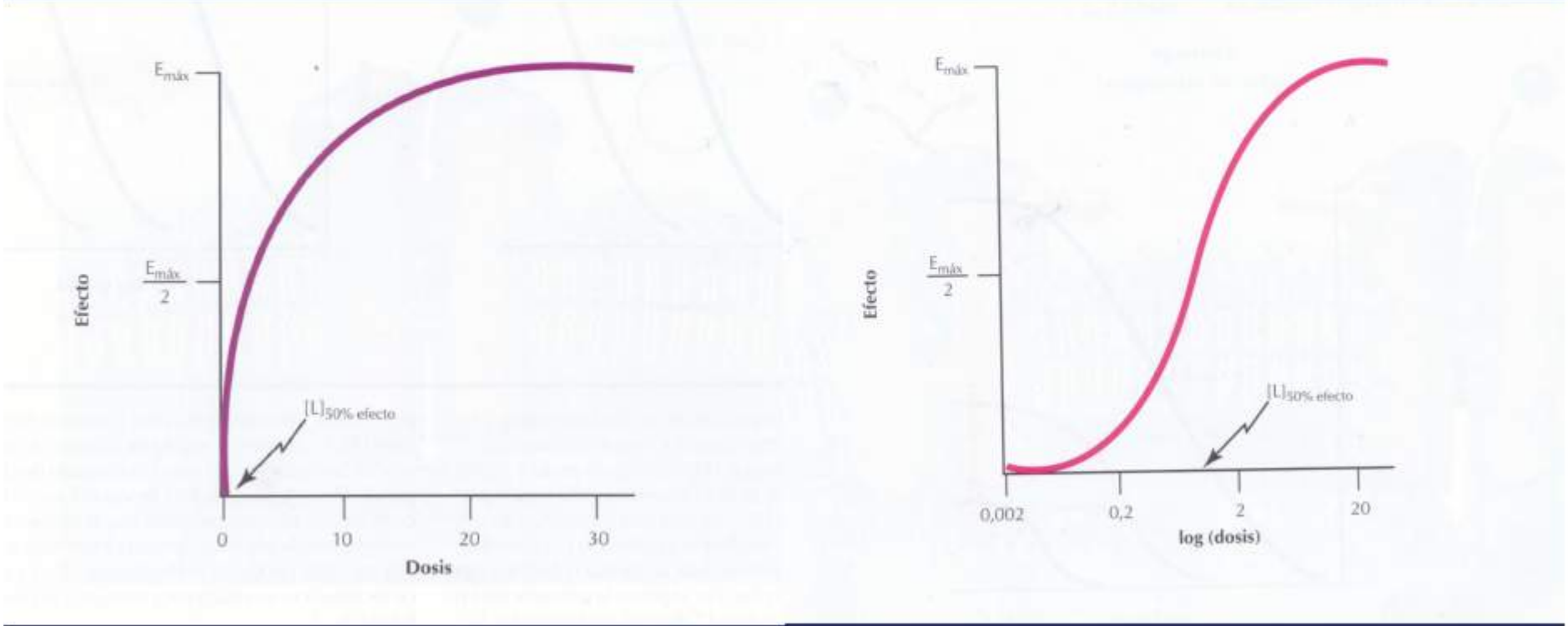
Diferencia entre ocupación y activación del receptor



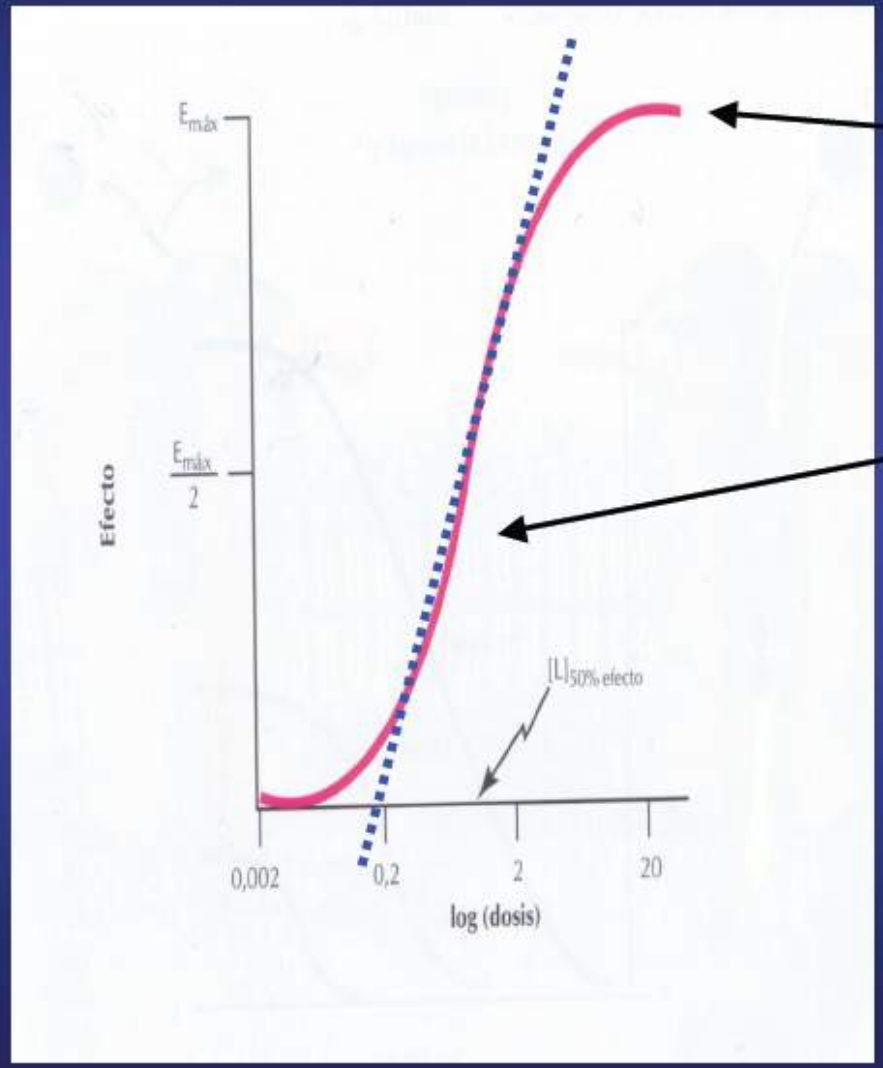
FRi: complejo fármaco-receptor inactivo
FR*: complejo fármaco-receptor activado

Curva dosis-respuesta

-Representación cuantitativa: expresa el efecto biológico en función de la concentración de un fármaco.



Curva dosis respuesta

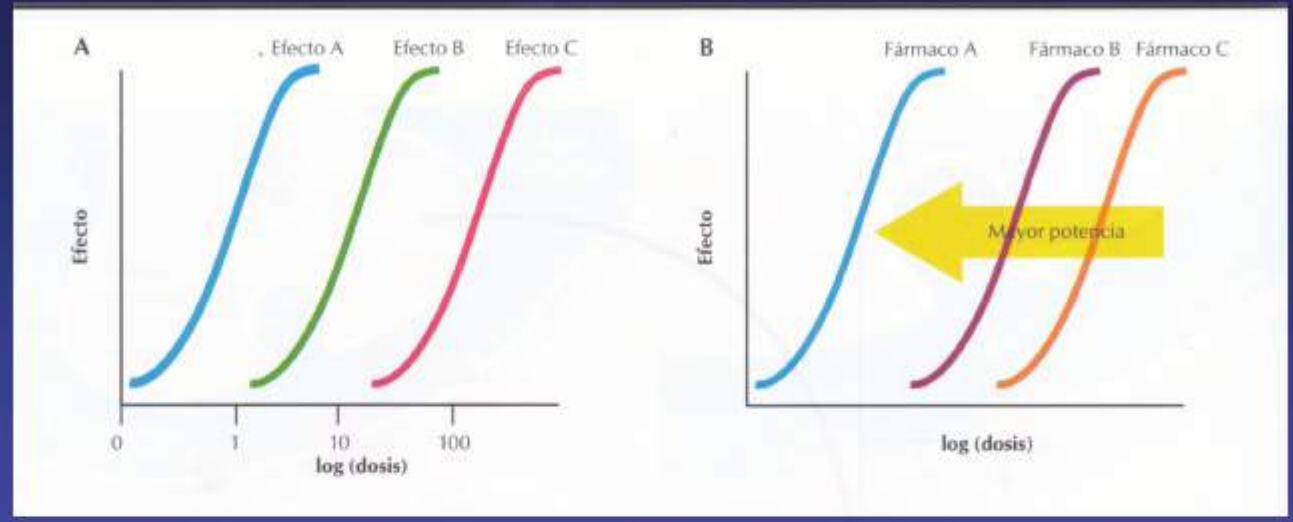


Efecto máximo

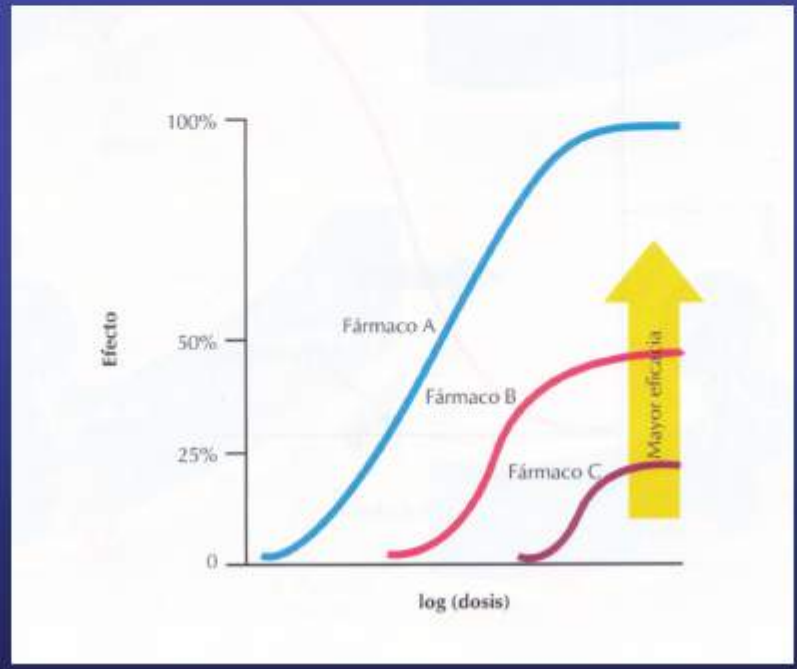
Pendiente: indica el nivel de variación de dosis para modificar el grado de respuesta

Potencia: concentración de fármaco necesaria para obtener un efecto determinado (afinidad)

Potencia



Eficacia



Mecanismos de interacción fármaco-receptor

Ley de acción de masas

$[F].[R].\ k_1 = [FR]\ .k_2 \Leftrightarrow [F].[R]/[FR] = k_2/\ k_1 = K_D$

K_D =constante de disociación en equilibrio

$1/\ K_D$ =constante de afinidad

Teoría ocupacional de Clark

-La unión fármaco-receptor es reversible.
-El efecto de un fármaco es proporcional al nº de receptores ocupados.
-El efecto máximo se alcanza cuando todos los receptores están ocupados

¿Cómo calcular la K_D según la teoría ocupacional?

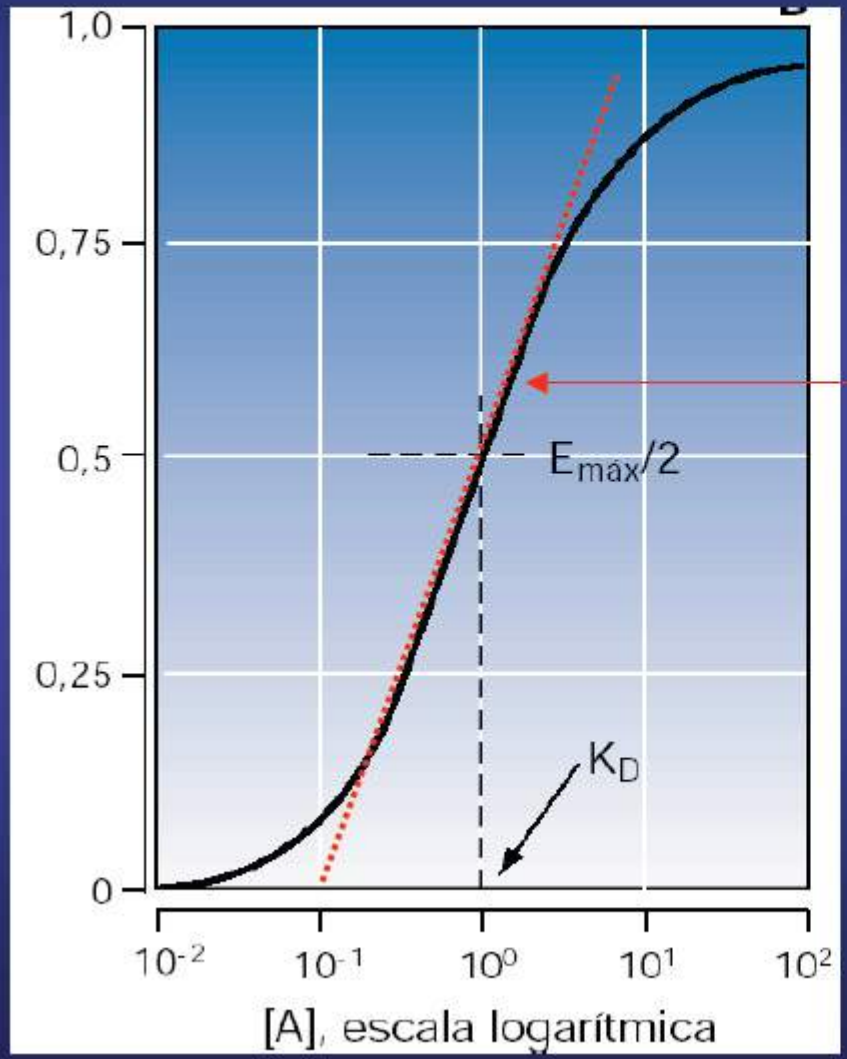
Cuando el 50% de los receptores están ocupados, obtendremos la mitad del efecto máximo. ¿A qué concentración de fármaco?

$[F].[R].\ k_1 = [FR]\ .k_2 \Leftrightarrow [F].[R]/[FR] = k_2/\ k_1 = K_D$ (ley de acción de masas)

Si $[R]=[FR]$, entonces $[F]=K_D$

Luego la K_D corresponde a la concentración de fármaco con la que se alcanza el 50% del efecto máximo (CE_{50})

Curva dosis respuesta



← Efecto máximo

Pendiente: indica el nivel de variación de dosis para modificar el grado de respuesta

K_D: constante de disociación en equilibrio

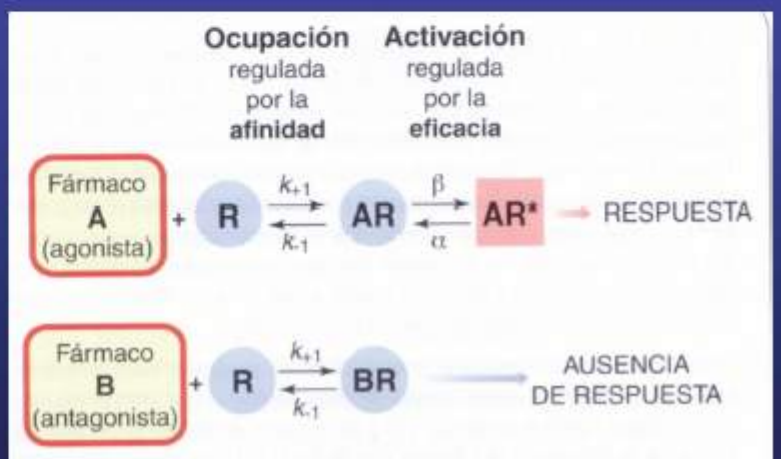
Antagonismos

Un fármaco antagonista disminuye o inhibe el efecto de un fármaco agonista.

-Antagonismo fisiológico
Los fármacos tienen acciones opuestas y actúan a través de receptores distintos.

-Antagonismo químico
Los fármacos, en base a su naturaleza química, reaccionan entre sí lo que conduce a la inactivación del fármaco activo.

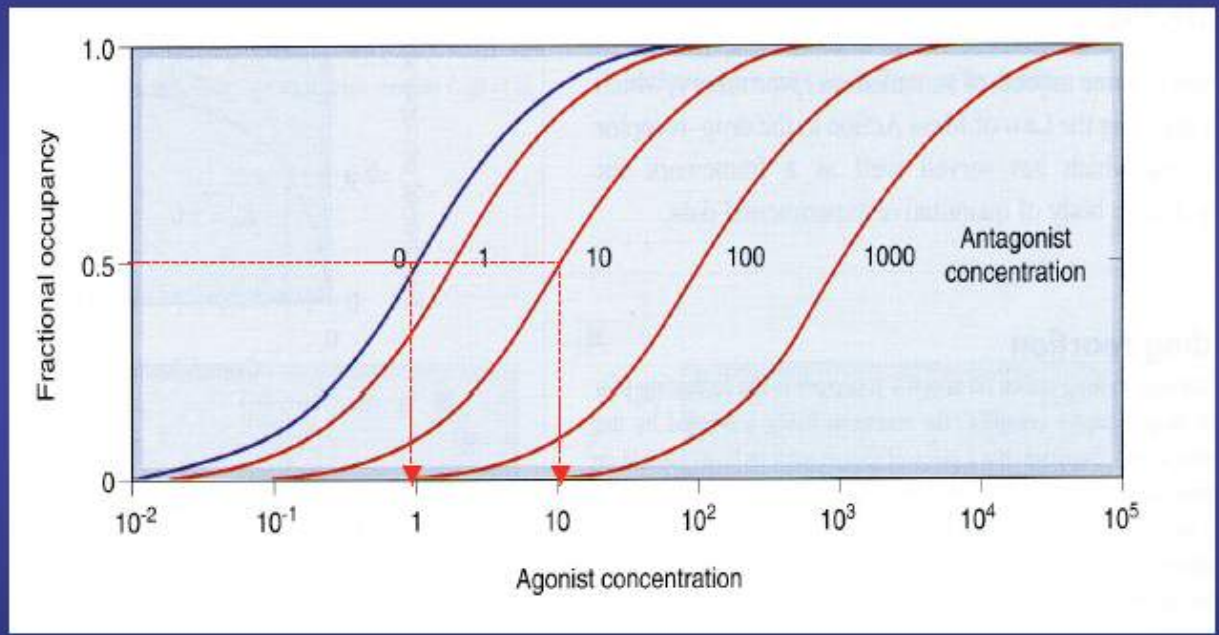
-Antagonismo farmacológico
Implica la unión a un mismo receptor
- Competitivo
- No competitivo



Antagonismo farmacológico

-Antagonismo competitivo

El agonista y el antagonista compiten por el mismo lugar de unión al receptor (de carácter reversible al aumentar la dosis de agonista)



Sin variación de pendiente ni E_{max}

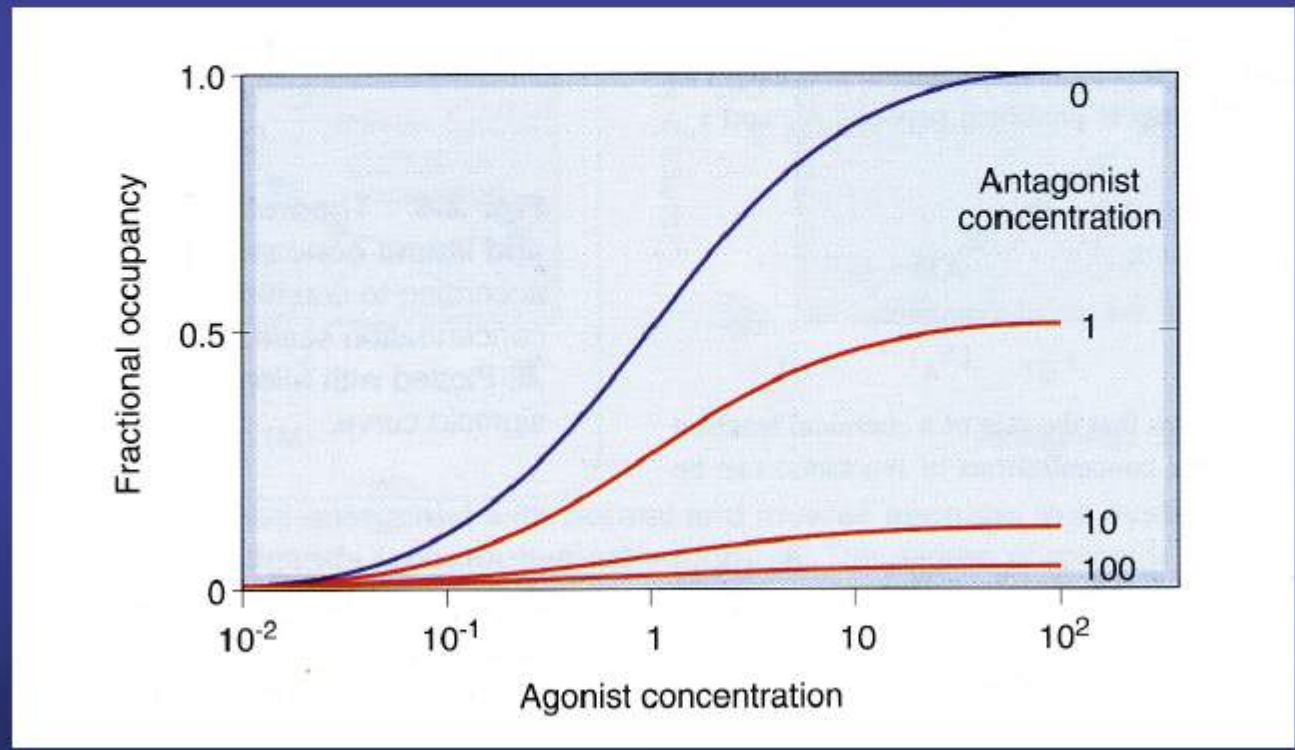
Concepto de pA_2: indica la afinidad de un antagonista por un receptor. Se define como la concentración de antagonista que hace necesario multiplicar por dos la de agonista para obtener el mismo efecto que en ausencia del antagonista

Antagonismo farmacológico

-Antagonismo no competitivo

El antagonista no se une al mismo lugar del receptor, sino a otro que impide que el agonista ejerza su efecto biológico

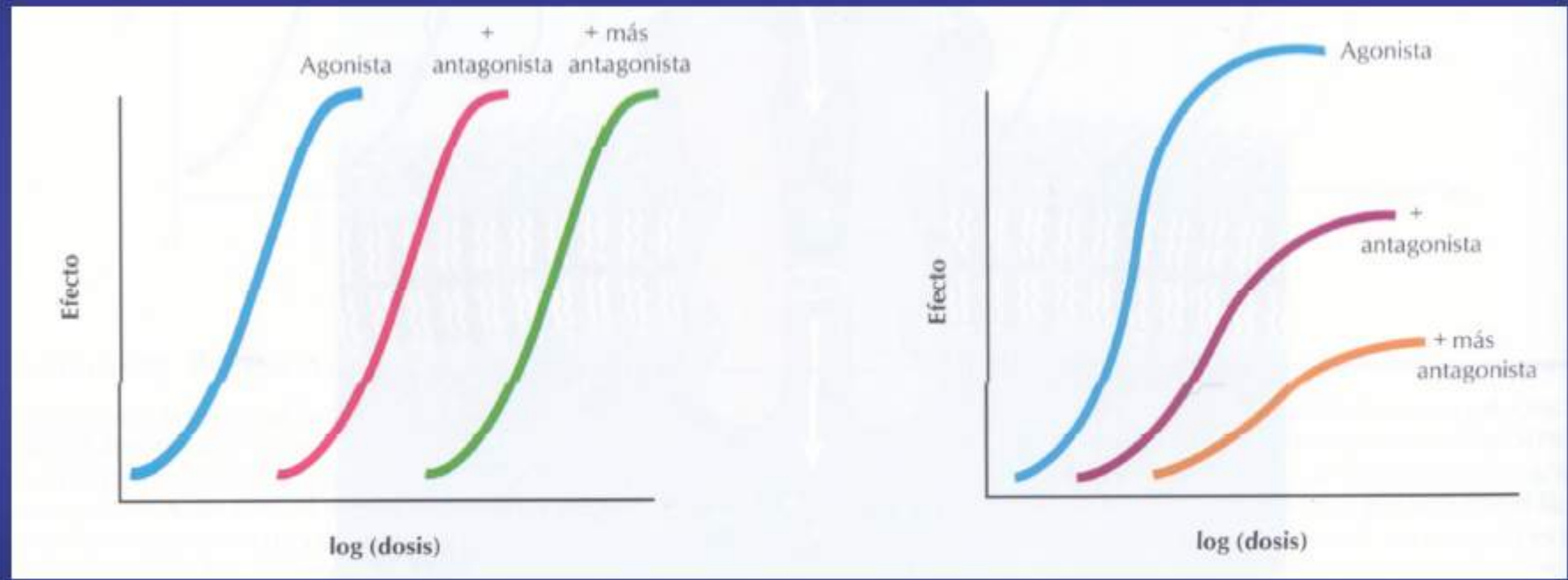
(no es reversible al aumentar la concentración de agonista)



Disminución de pendiente y E_{max}

Antagonista competitivo

Antagonista no competitivo



Modifica la afinidad

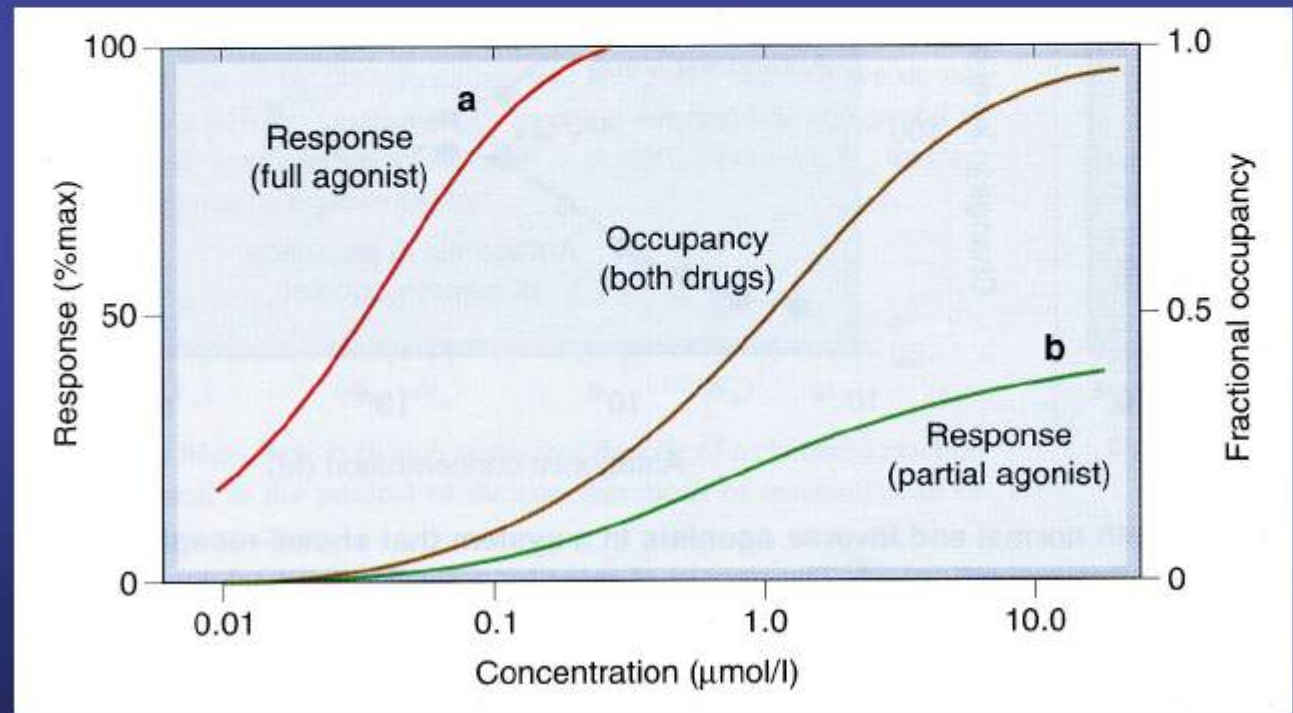
Modifica la eficacia

Agonismo parcial

-Agonismo parcial

El agonista parcial tiene actividad intrínseca “per se” aunque inferior al agonista puro (menor eficacia).

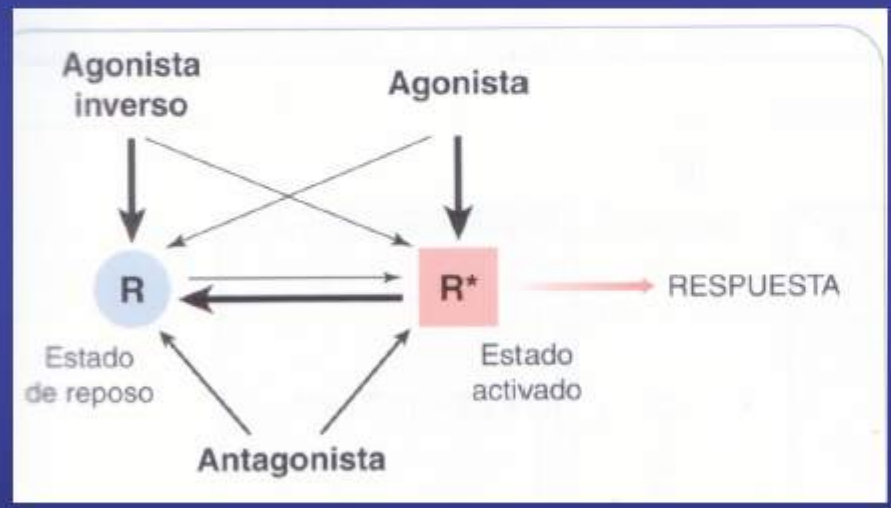
En presencia de agonista puro se comporta como antagonista competitivo.



Agonismo inverso

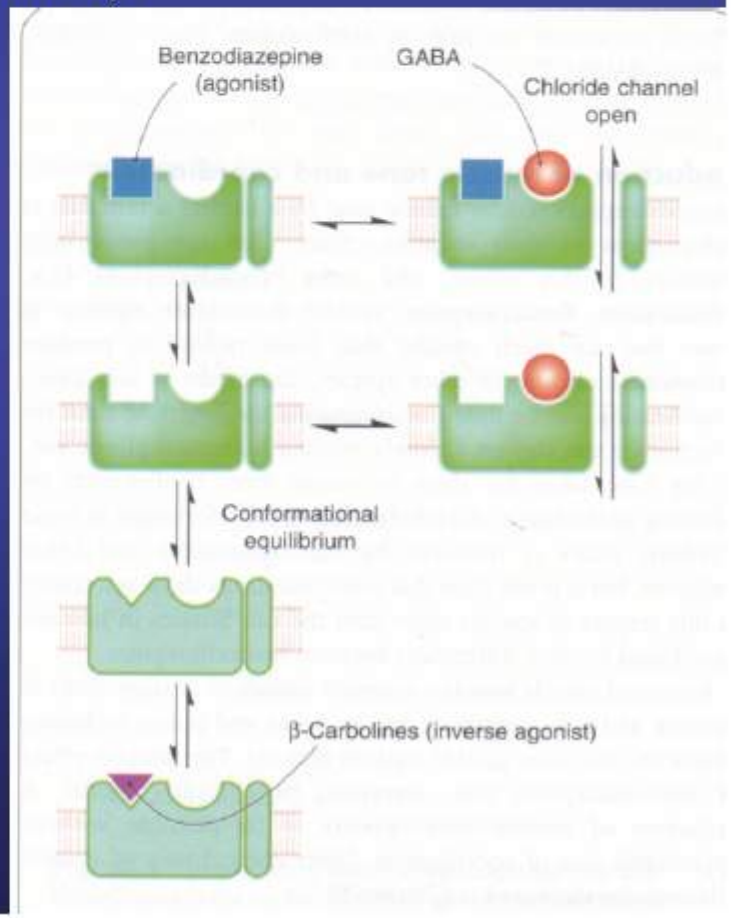
-Teoría de los dos estados de activación

-Algunos receptores pueden encontrarse en un estado activado en ausencia de ligando (BZD, canabinoides, dopamina).



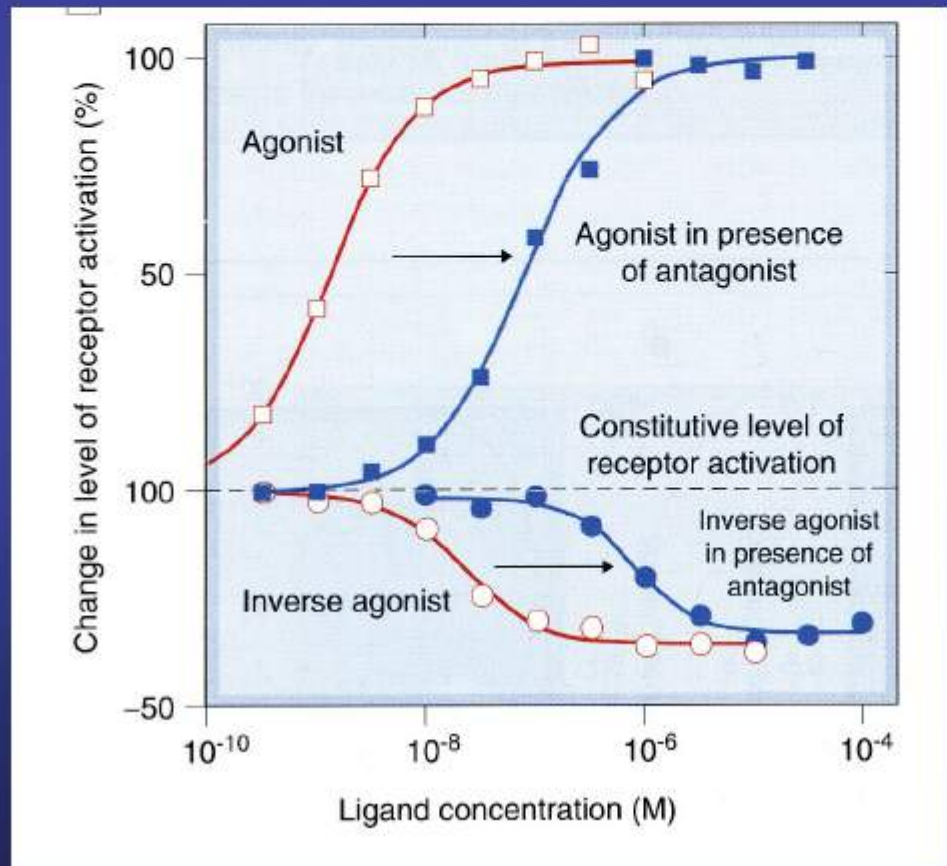
DBI ---------- R_{BZD} ⟷ $R_{BZD}(A)$ ---------- BZD

Flumazenilo



Agonismo inverso

-Agonismo inverso (80's)
El agonista inverso tiene actividad intrínseca "per se", pero su efecto biológico es opuesto al del agonista.



Regulación de receptores

Desensibilización (taquifilaxia)

Pérdida de respuesta a la acción de un ligando (fármaco) cuando éste se administra de manera continuada o repetida.

-Periodo de minutos/horas (Tolerancia: días/semanas)

-Homóloga: el ligando afecta únicamente al receptor ocupado por el propio ligando

-Heteróloga: el receptor se ve afectado por la unión de un ligando a otros receptores

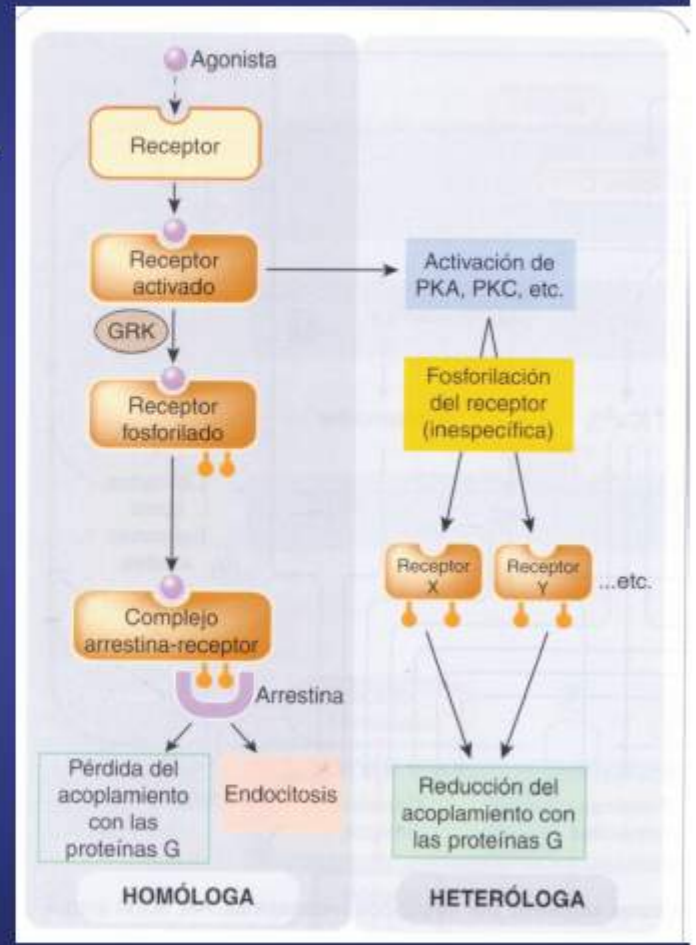
Regulación de receptores

-Mecanismos (homóloga):

a) Disminución en la afinidad por el ligando

b) Inhibición del acoplamiento entre el receptor y los elementos de respuesta celular
El receptor fija el agonista pero no se produce el efecto biológico

Ej.: receptor β-adrenérgico y AC



c) Reducción en el número de receptores
- internalización (endocitosis)
- ↑ degradación
- ↓ disminución de la síntesis de nuevos receptores

Regulación de receptores

Hipersensibilidad

Aumento de la respuesta de una célula a la acción de un ligando tras una falta temporal de acción de éste sobre la célula.

-Mecanismos

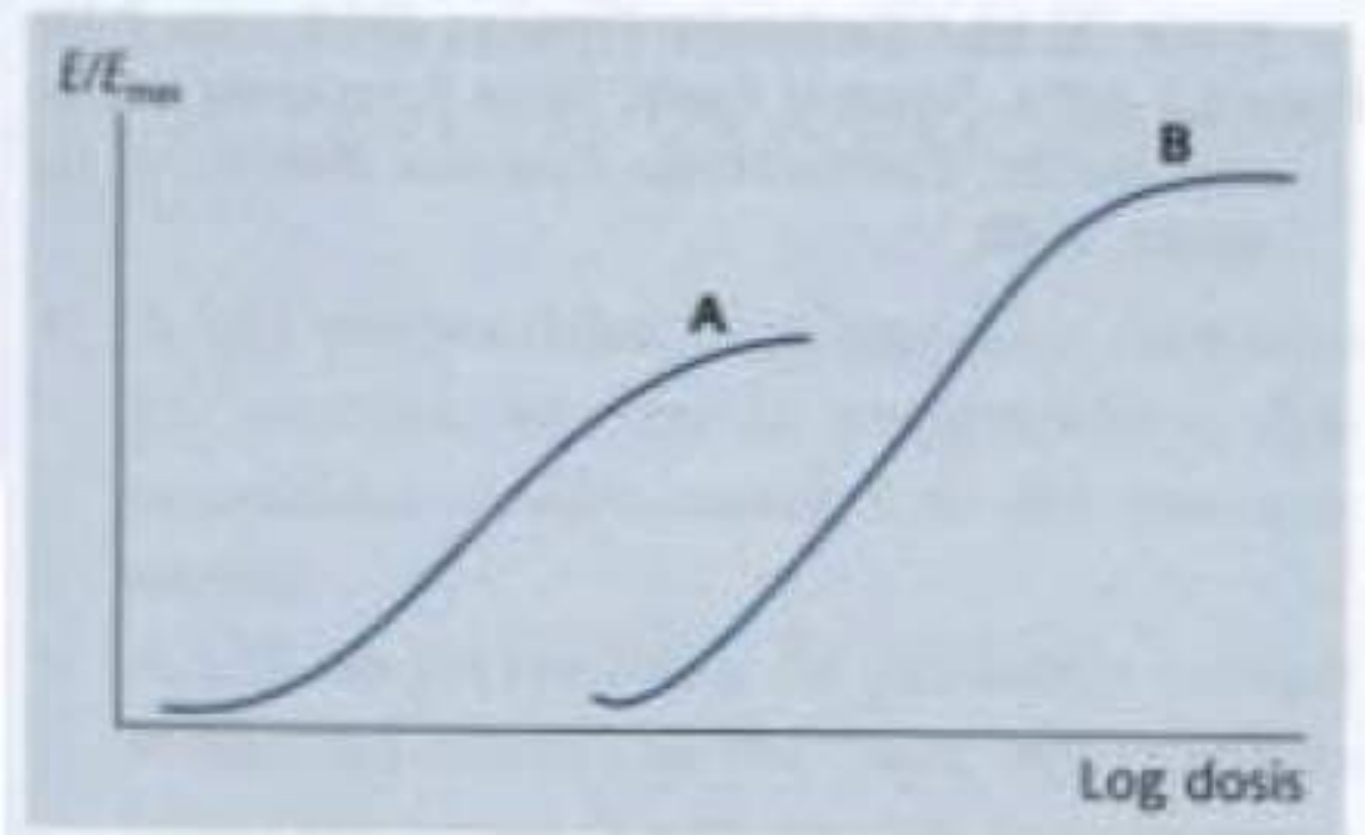
a) aumento de afinidad

b) aumento del nº de receptores

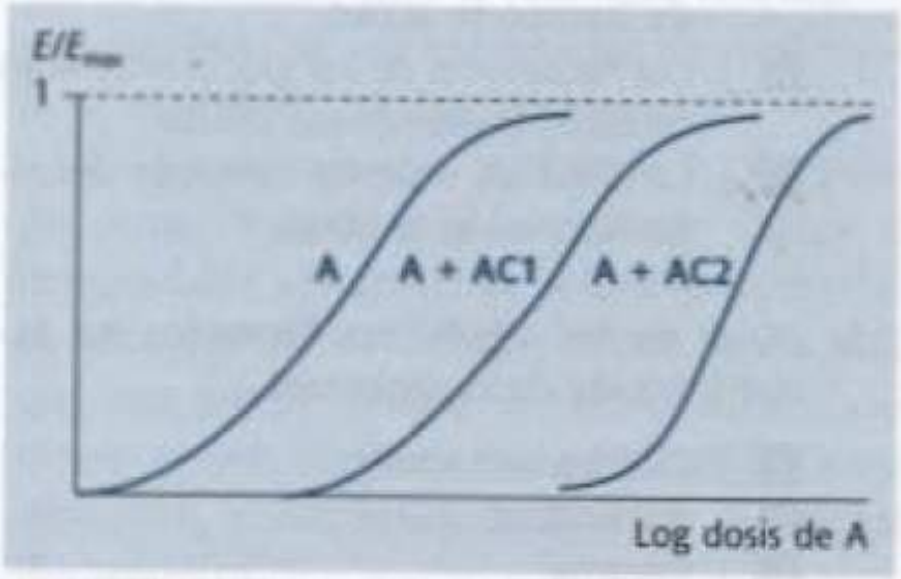
↑ síntesis

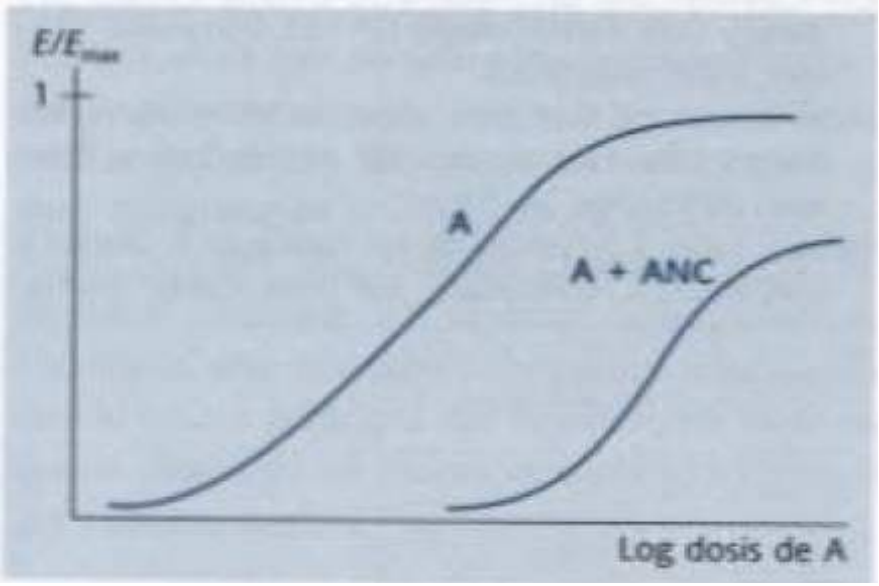
↓ degradación

Curvas Dosis-Efecto
Potencia / Eficacia

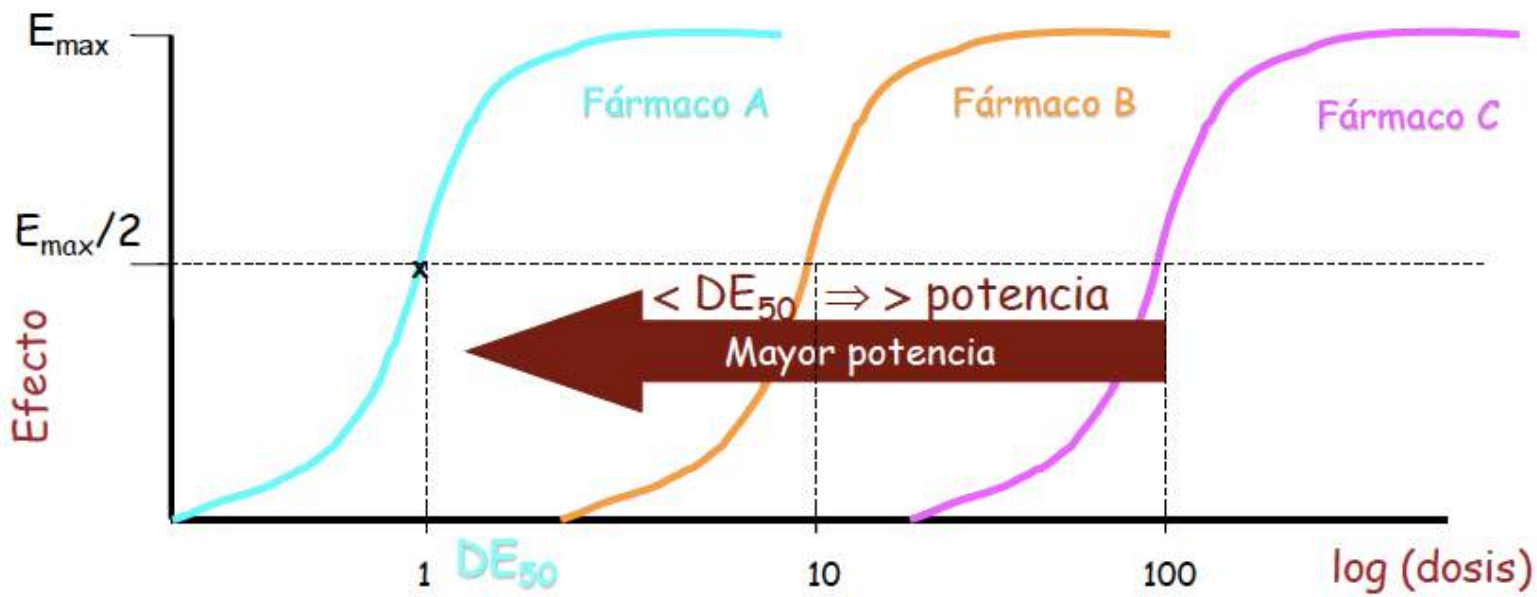


Curvas Dosis-Efecto
Potencia / Eficacia



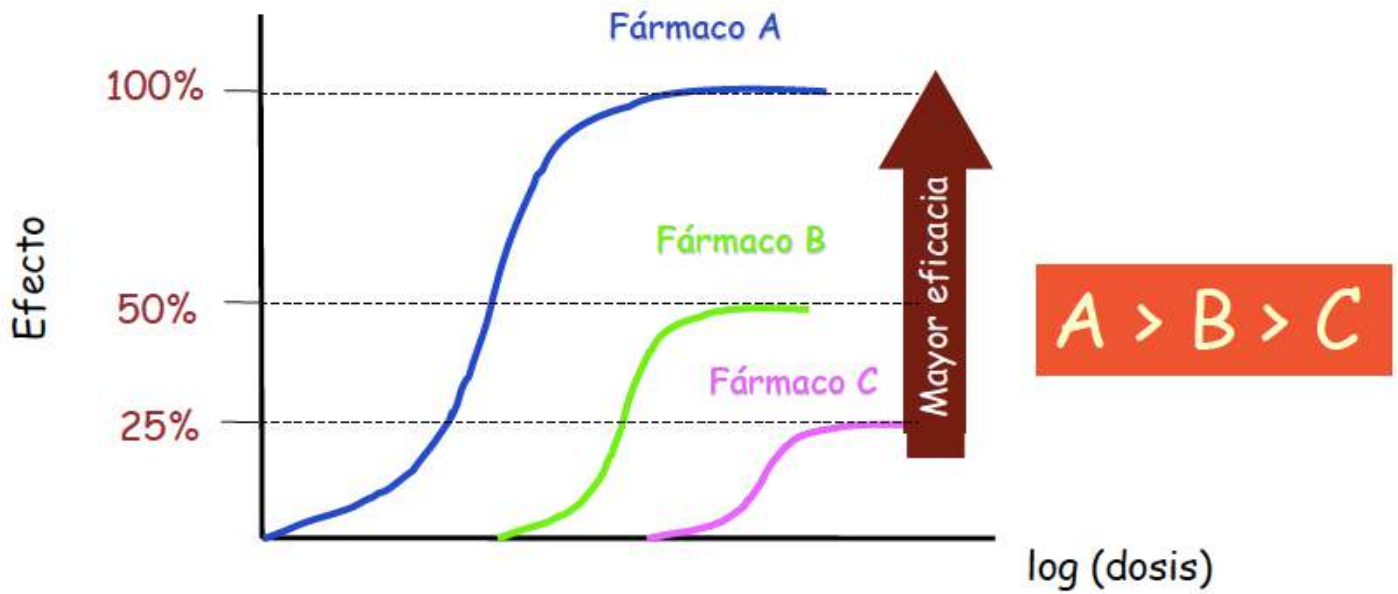


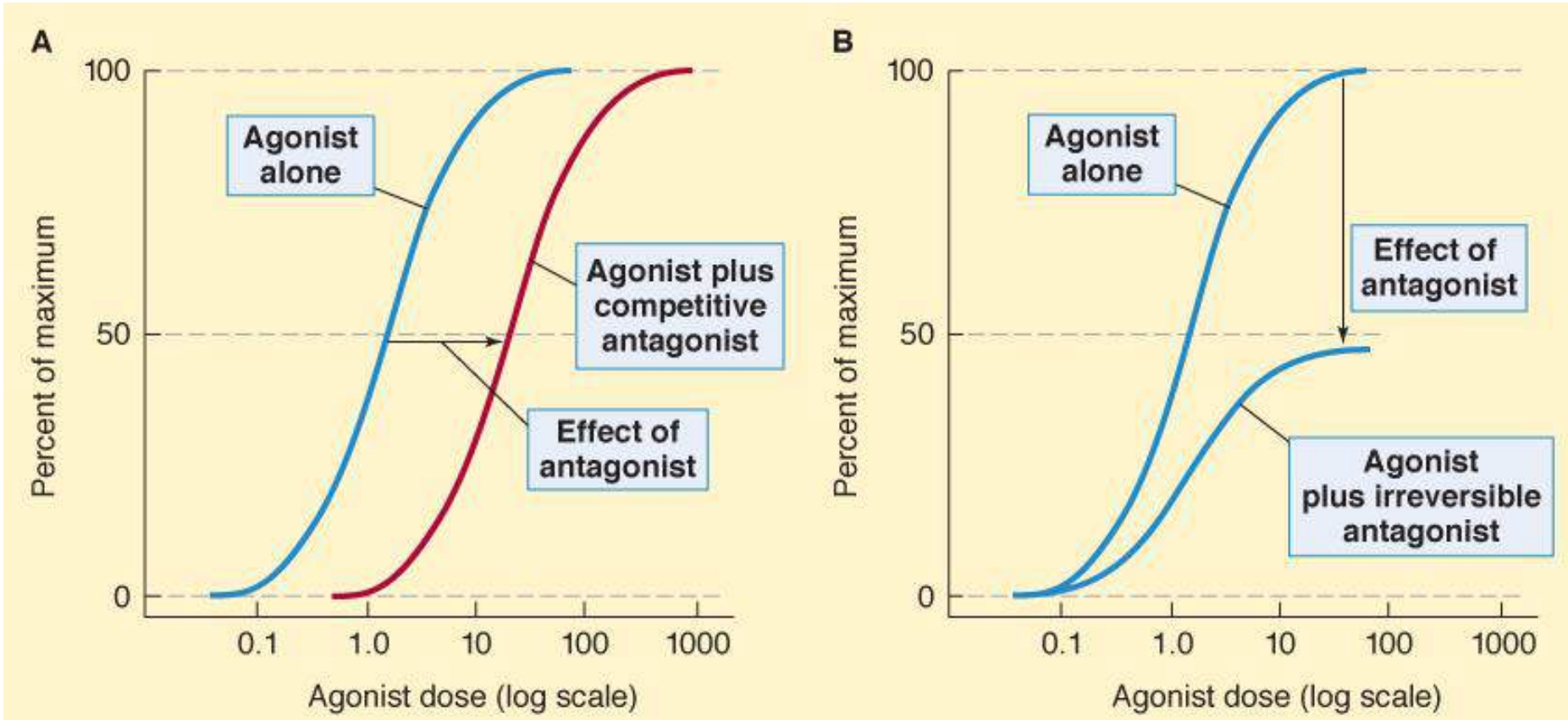
Potencia de un fármaco



Eficacia de un fármaco

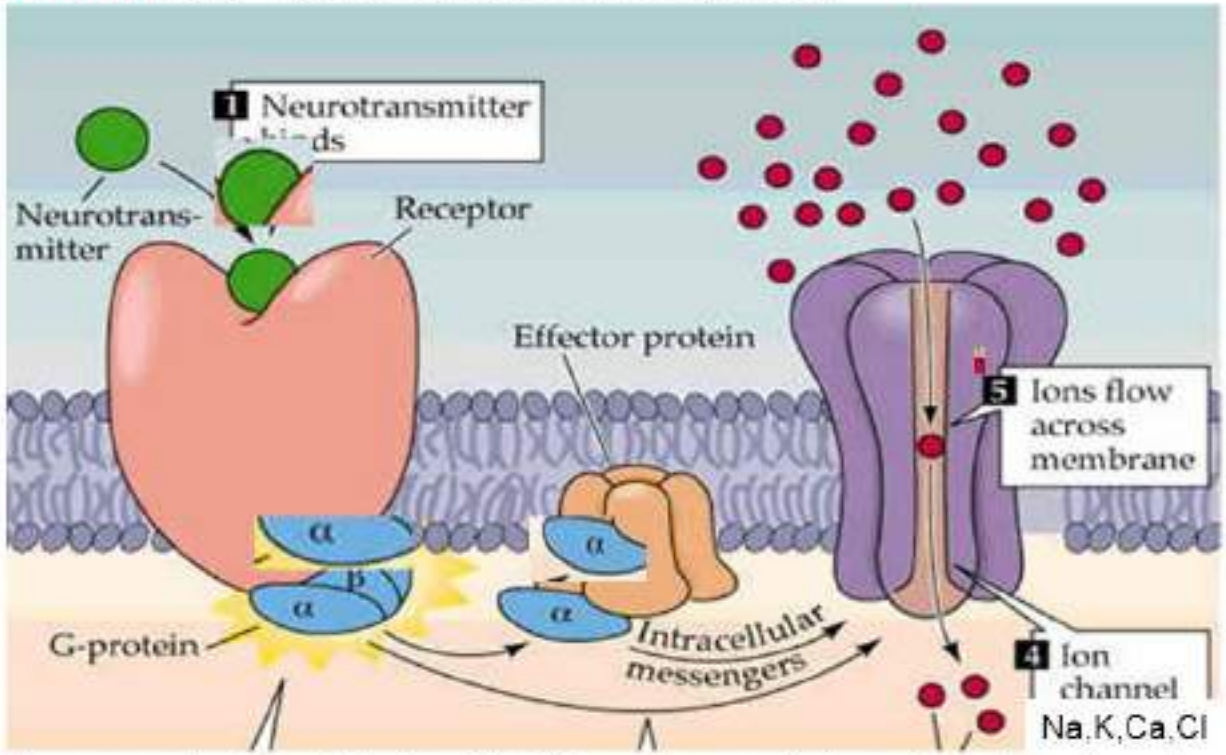
Máxima respuesta producida por un fármaco (E_{max})




A
100
50
0
Percent of maximum
Agonist alone
Agonist plus competitive antagonist
Effect of antagonist
0.1
1.0
10
100
1000
Agonist dose (log scale)
B
100
50
0
Percent of maximum
Agonist alone
Effect of antagonist
Agonist plus irreversible antagonist
0.1
1.0
10
100
1000
Agonist dose (log scale)

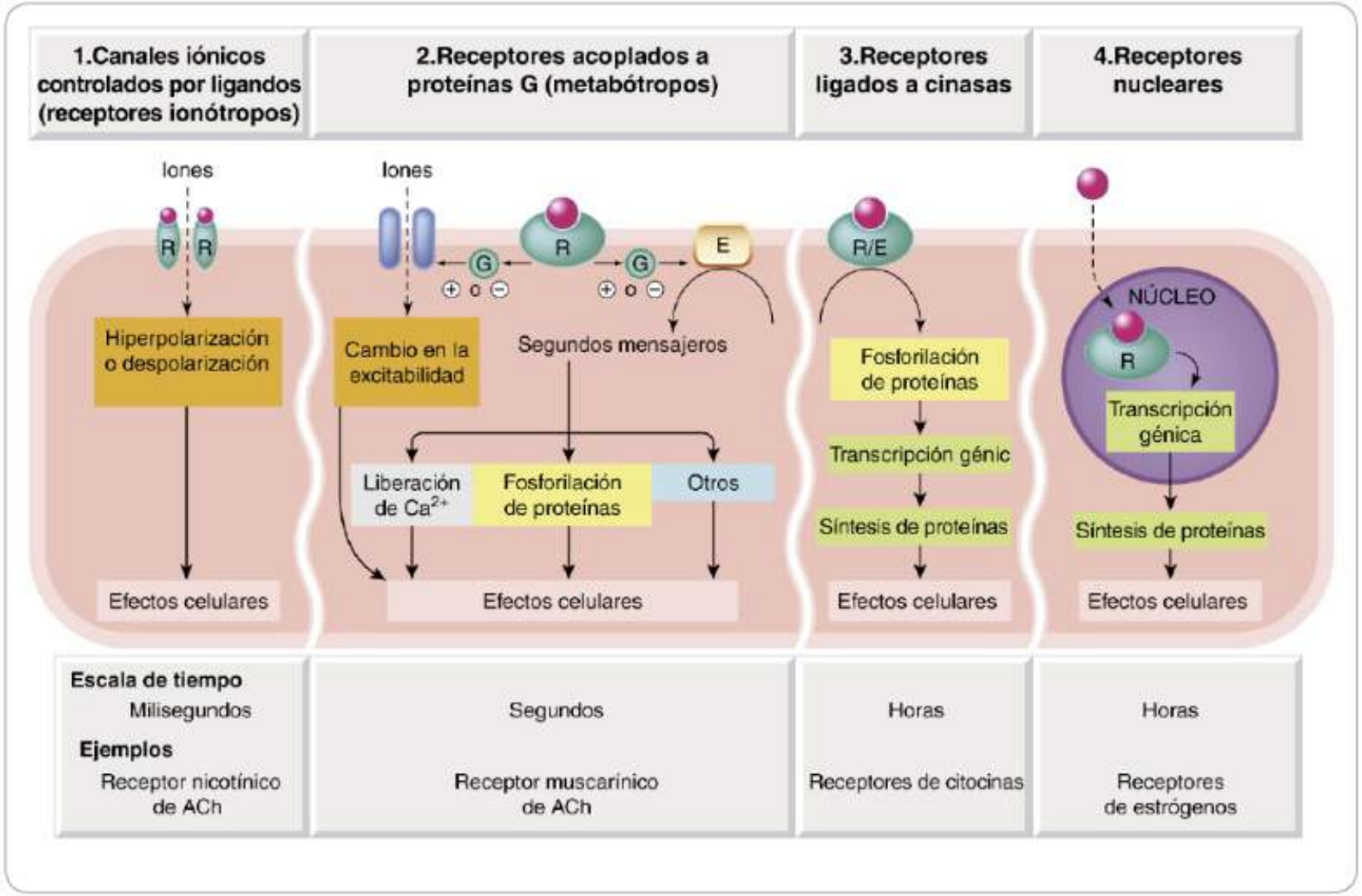
TIPOS DE RECEPTORES

1. **Ionotrópicos** o ligados a canales iónicos (Ca, Na, K y Cl).
2. **Metabotropicos** o acoplados a proteína G (GPCR): muscarinicos, adrenoR.
3. **Ligados a kinasas**
4. **Nucleares**, que regulan la transcripción génica.



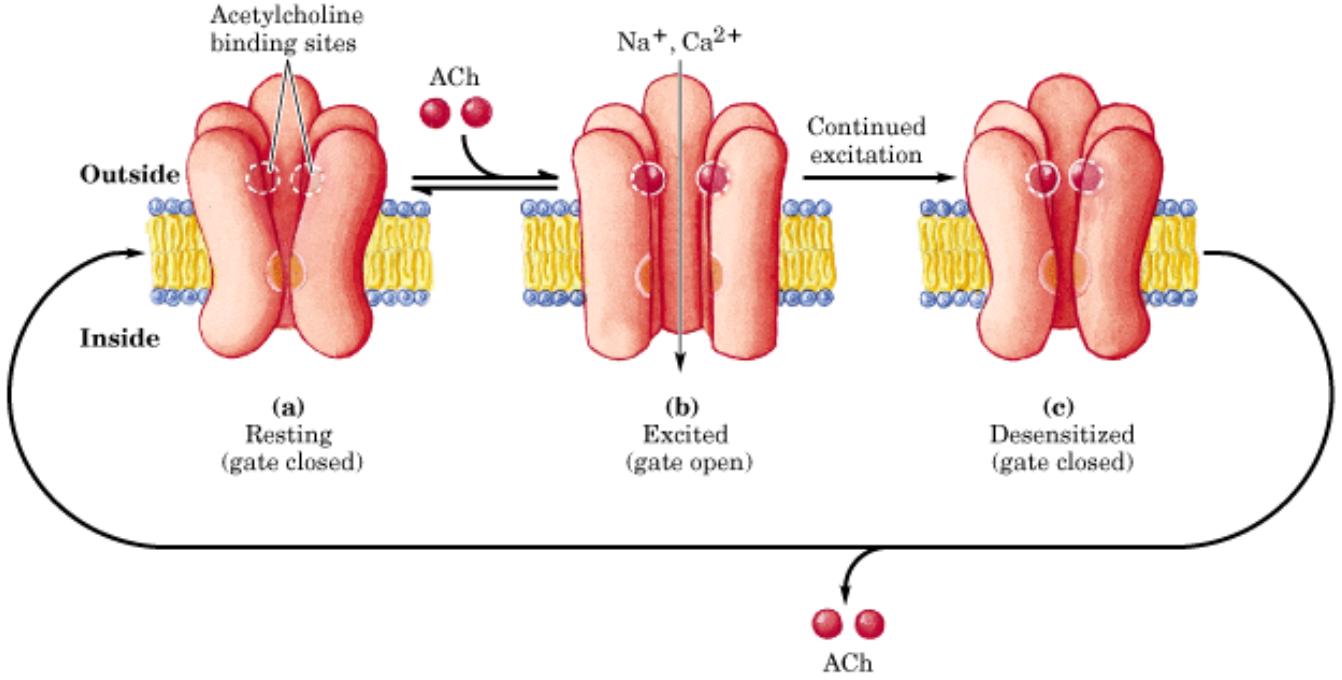
La secuencia de aa da la longitud de la cadena proteica, esta se inserta en el espesor de la memb formando contorsiones con hélices q` van del interior al exterior con asas tanto extra como intrac, distinta en c/R.

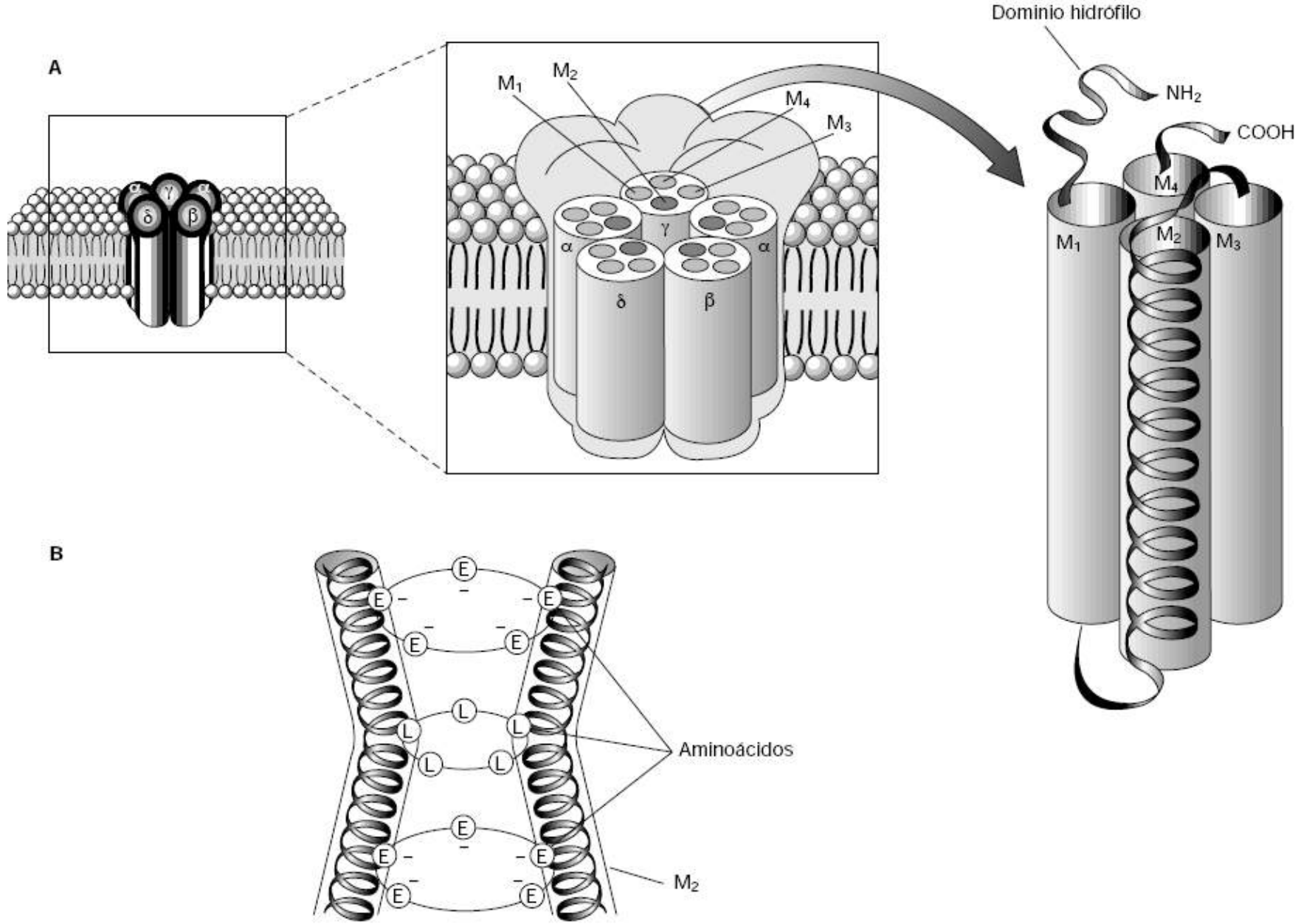
MECANISMOS MOLECULARES DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS



RECEPTORES IONÓTROPOS O LIGADOS A CANALES IÓNICOS

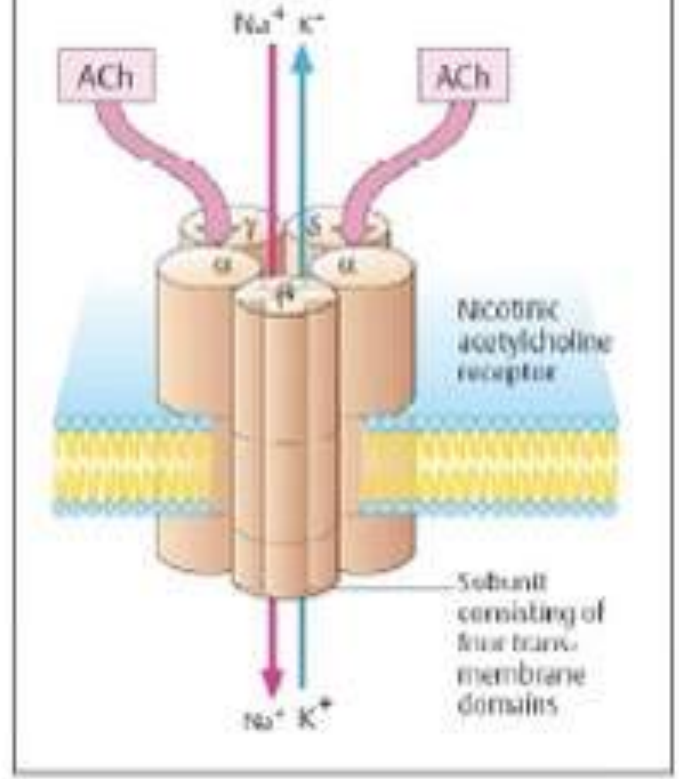
- Localización: membrana
- Estructura: ensamblaje oligomérico de subunidades alrededor de un poro central
- Efector: canal iónico
- Acoplamiento: directo
- Ejemplo: receptor nicotínico d acetilcolina, receptor de GABA



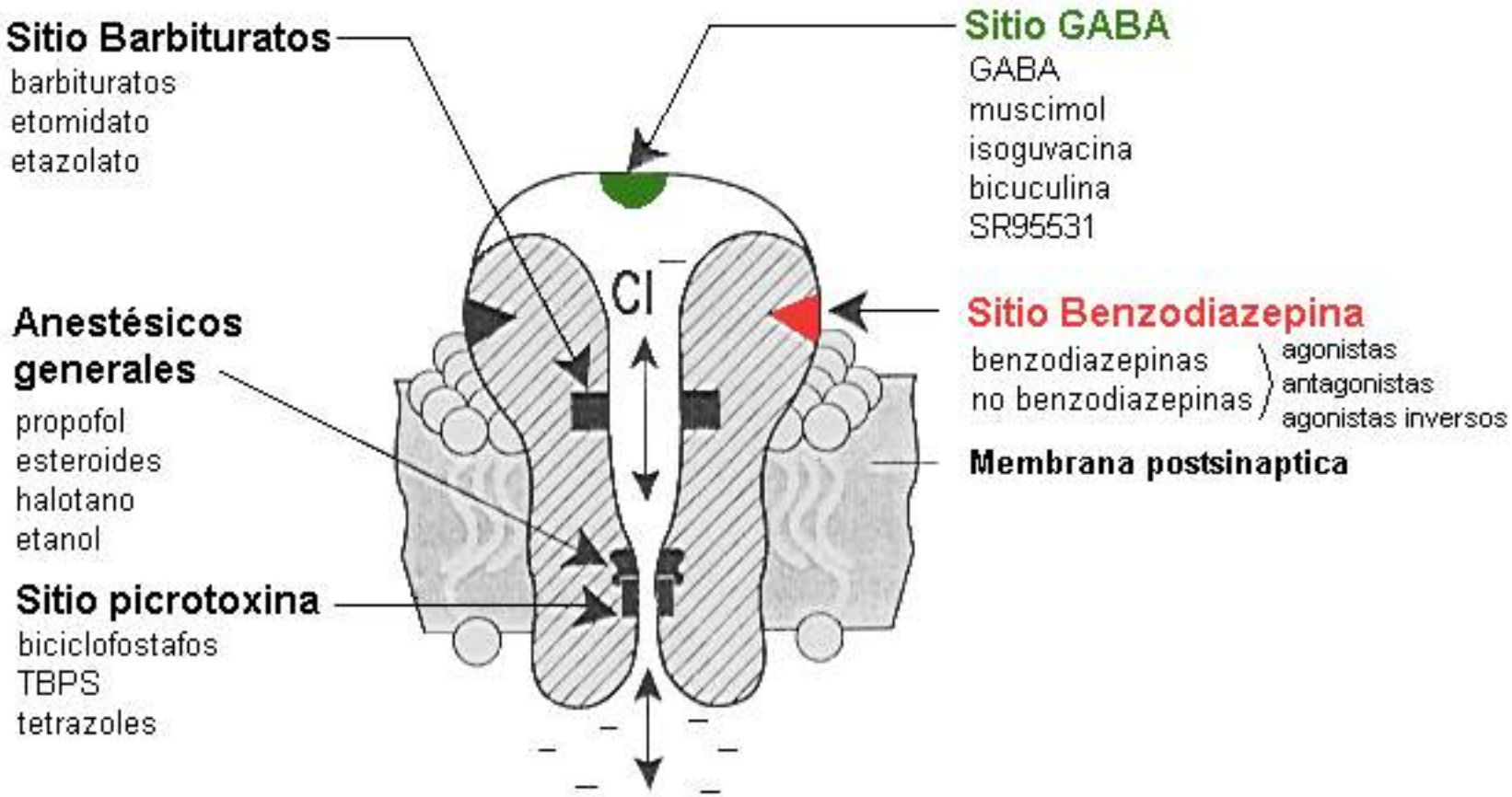


6. Modelo de canal de Na^+ dependiente de receptor (colinérgico nicotínico). A) Disposición de las cinco subunidades ($\alpha 2$, δ) y de los segmentos transmembranales M_1-M_4. B) Segmentos M_2 que constituyen las paredes del canal, con anillos de aminoácidos cargados negativamente (lisina y glutamato). (Modificado de Feldman et al, 1997.)

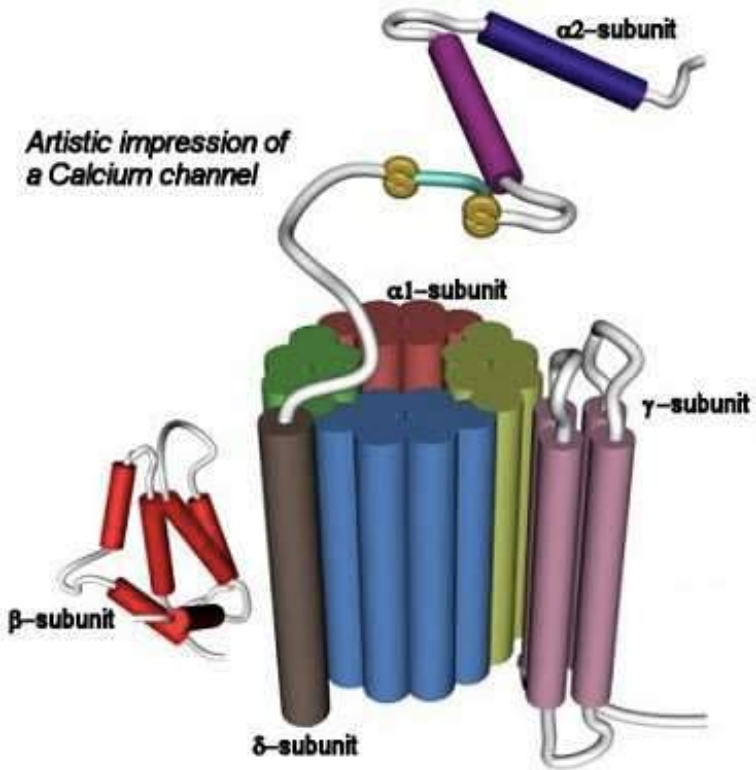
CANAL IÓNICO ACTIVADO POR LIGANDO

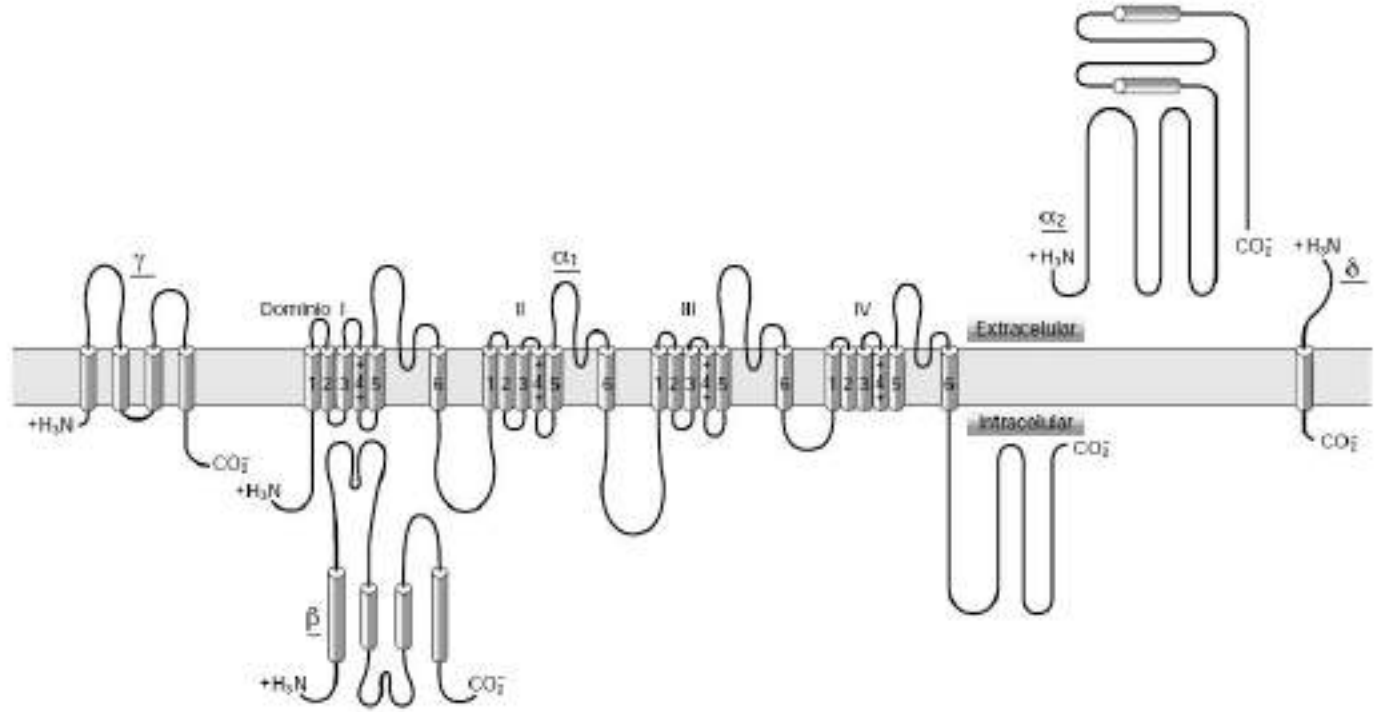


RECEPTOR GABAA



Sitio de enlace funcional sobre el canal iónico del receptor $GABA_A$
Sitio de enlace para el neurotransmisor natural GABA, sus agonistas y antagonistas
Sitio de enlace para drogas alostéricas y una variedad de otros ligandos





CANAL DE CA2+ DEPENDIENTE DE VOLTAJE

CANAL DE K+ VOLTAJE DEPENDIENTE

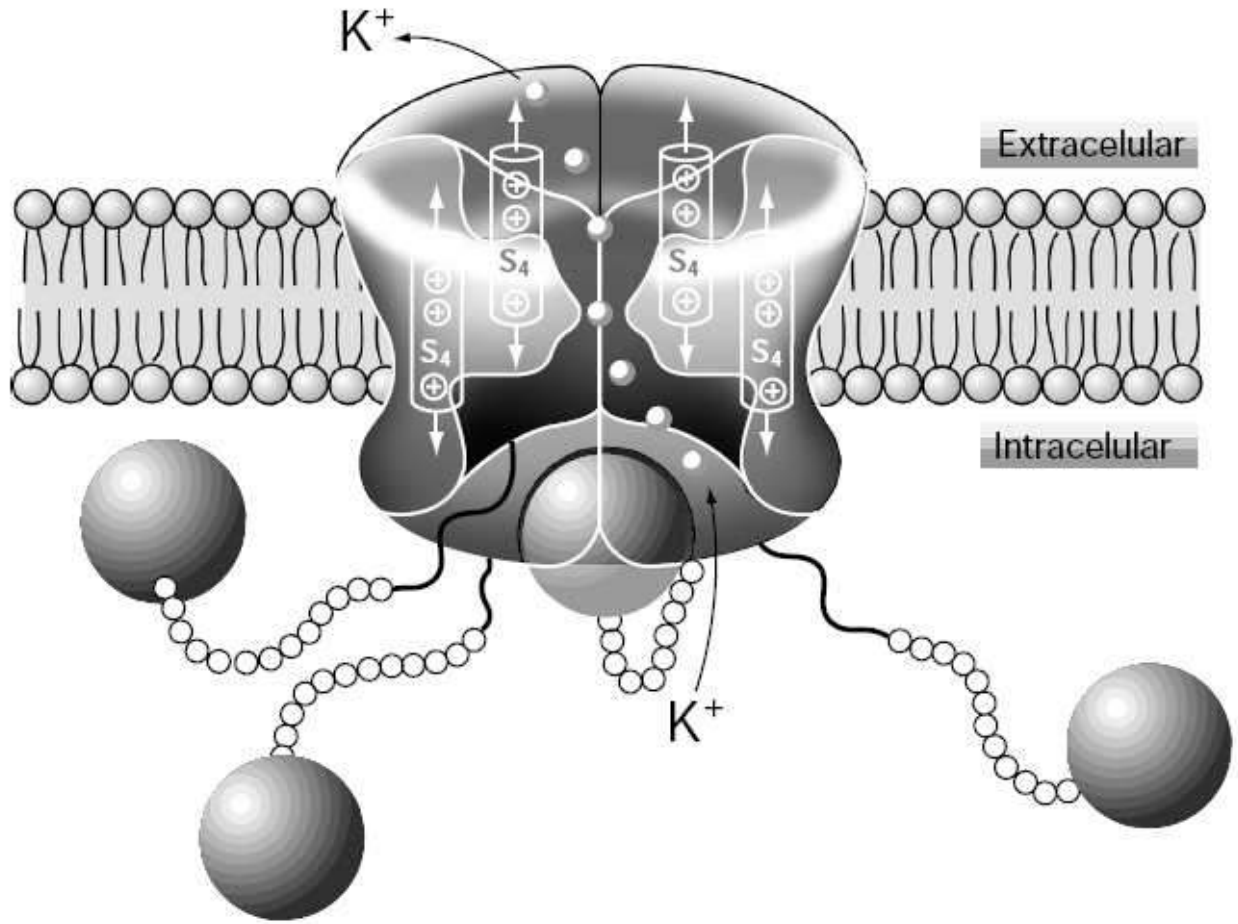
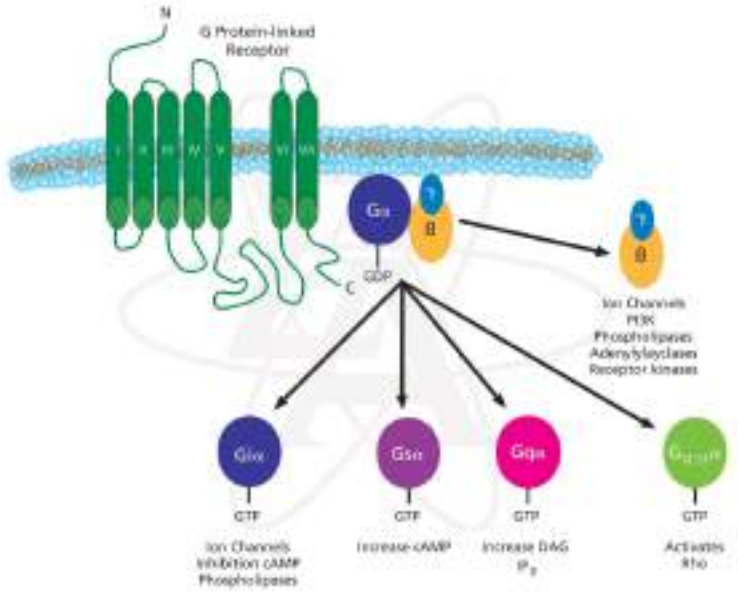


Fig. 3-5. Canal de K^+ (Kv) formado por la confluencia de cuatro unidades básicas independientes.

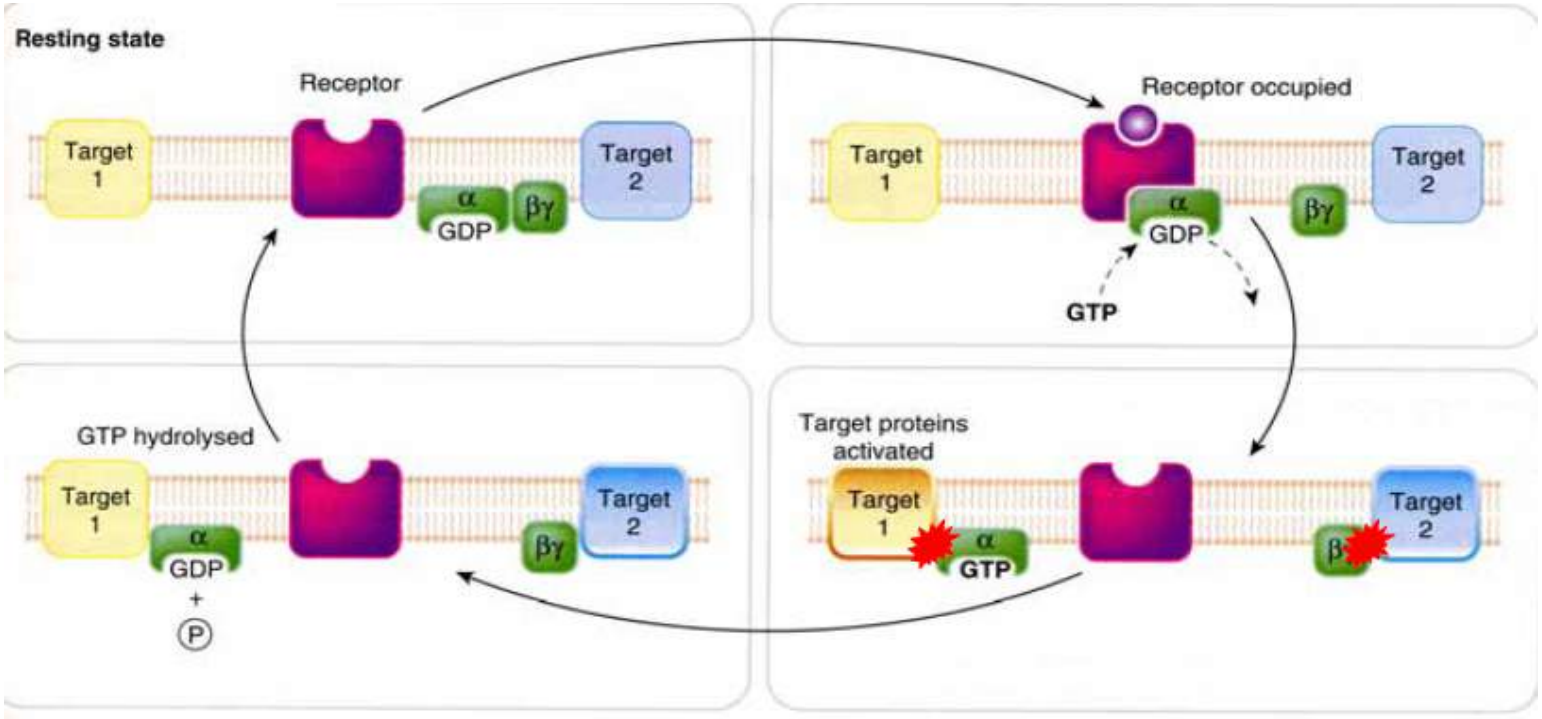
RECEPTORES METABÓTROPOS O ACOPLADOS A PROTEÍNAS G

- Localización: membrana
- Estructura: ensamblaje mono- u oligomérico de subunidades con 7 hélices transmembrana y dominio de acoplamiento a proteína G intracelular
- Efector: canal o enzima
- Acoplamiento: proteínas G o arrestina
- Ejemplos: receptor muscarínico de acetilcolina, receptores adrenérgicos

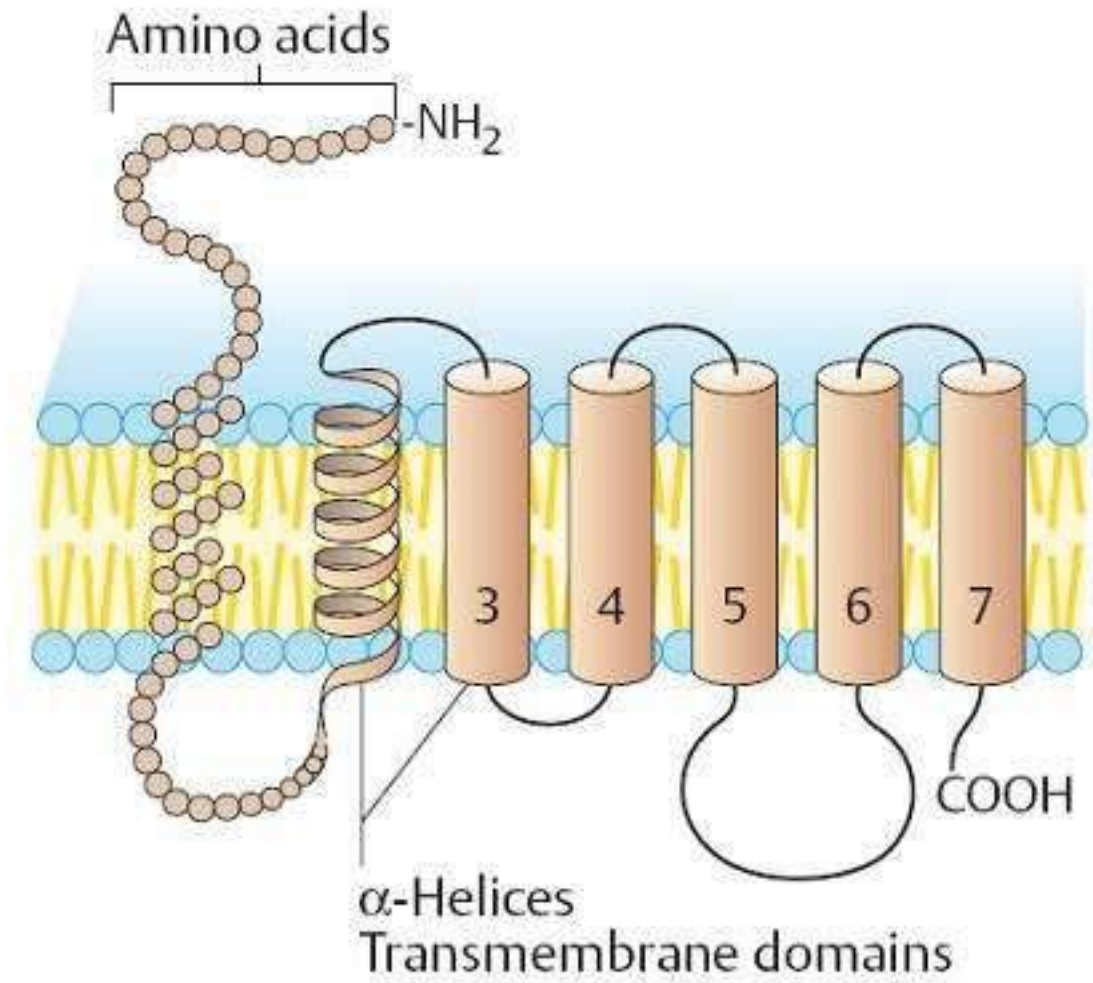


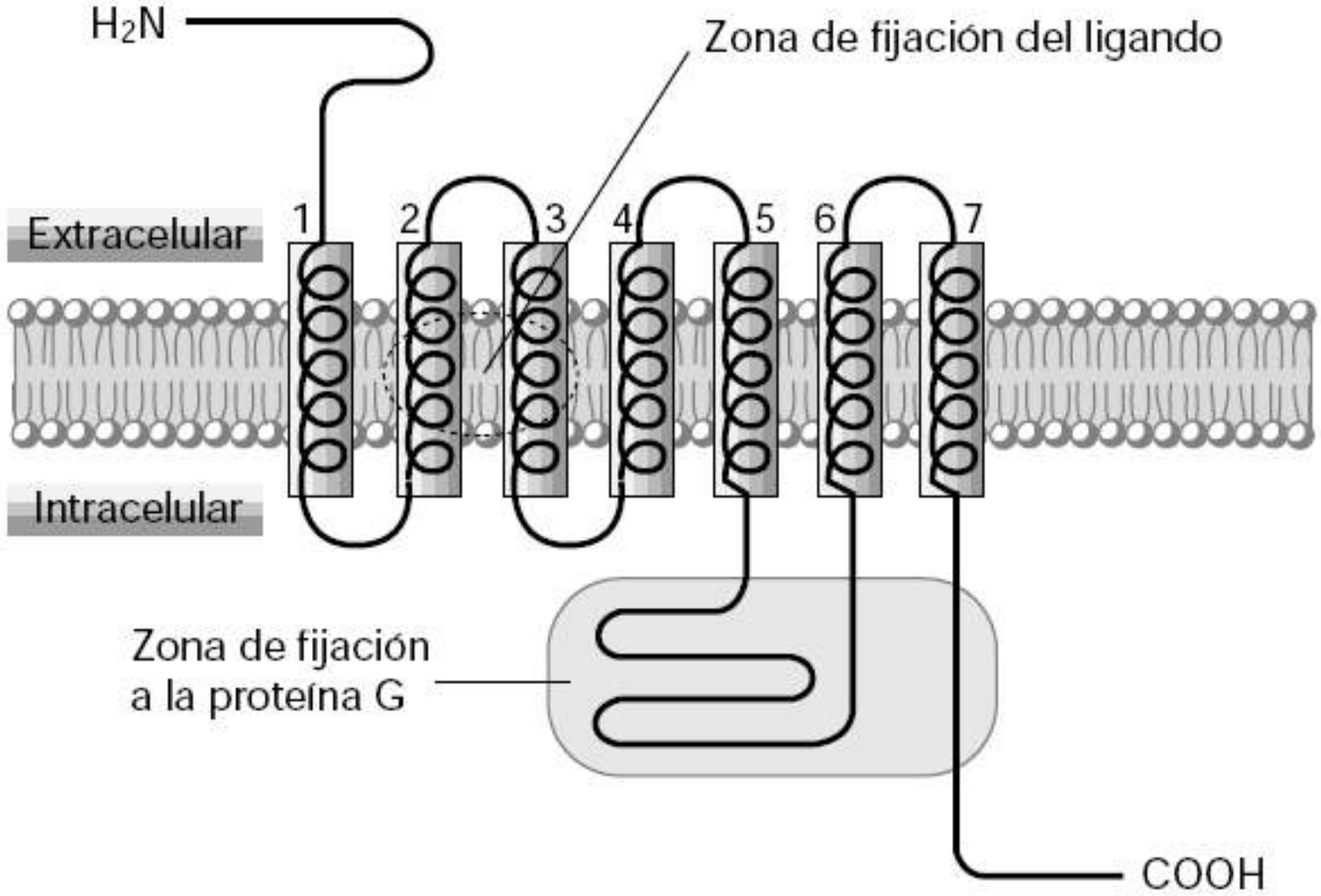
Receptores Metabotrópicos: Proteinas G

-Papel de las proteinas G (heterotrímeros α, □, γ)



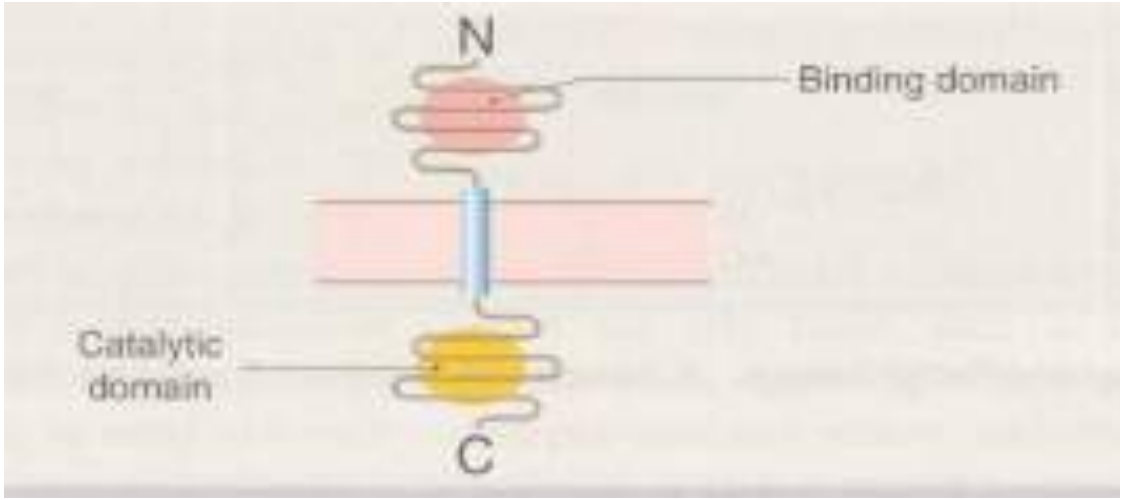
Familias de proteinas G en función de la subunidad □ : **Gi, Gs, Go, Gq**


Amino acids
-NH2
3
4
5
6
7
COOH
α-Helices
Transmembrane domains

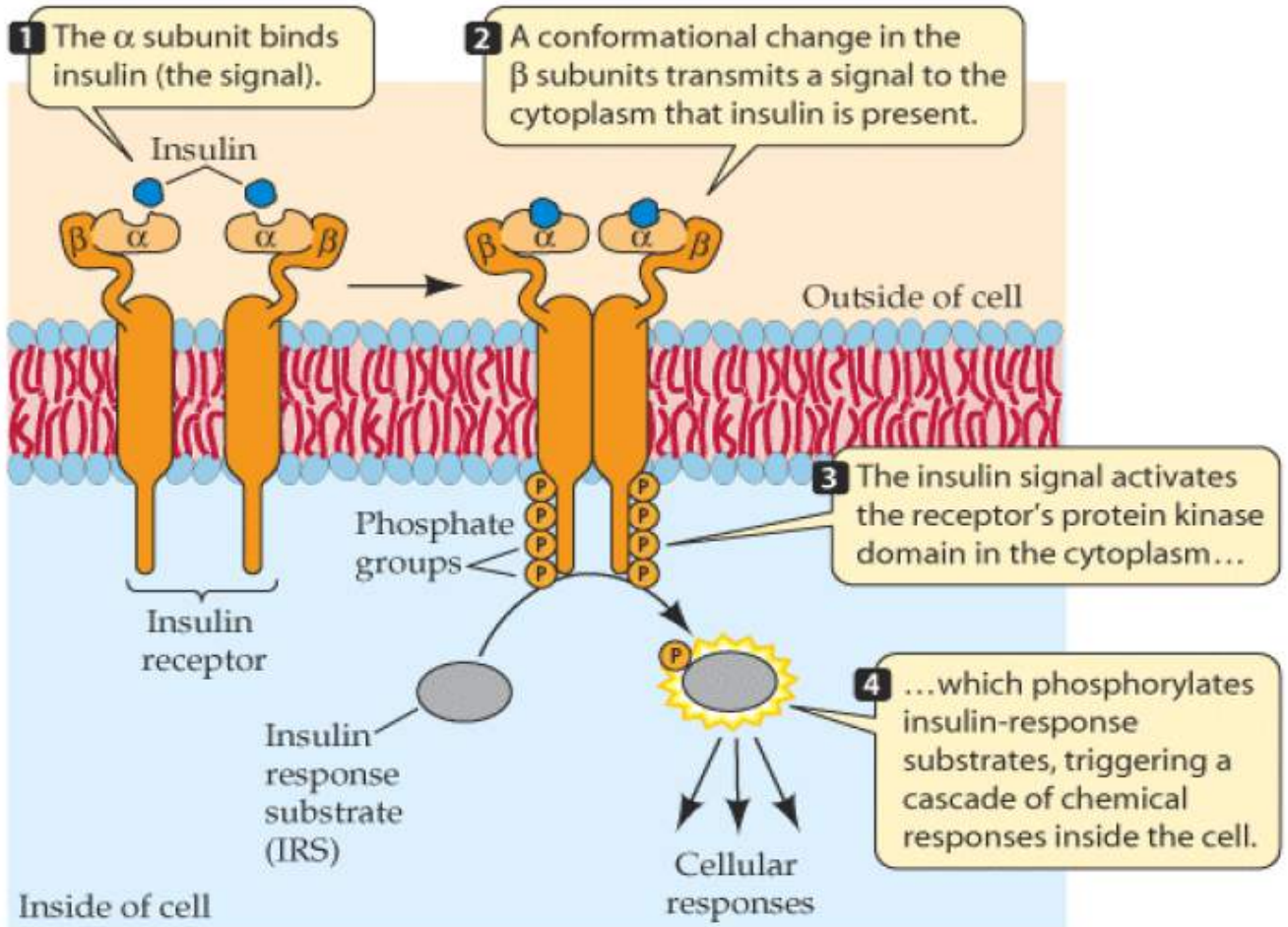

H_2N
Zona de fijación del ligando
Extracelular
1
2
3
4
5
6
7
Intracelular
Zona de fijación
a la proteína G
COOH

RECEPTORES LIGADOS A CINASAS

- Localización: membrana
- Estructura: hélice transmembrana simple que conecta el dominio del receptor extracelular y el dominio de la cinasa intracelular
- Efector: proteína cinasa
- Acoplamiento: directo
- Ejemplos: receptores de insulina, de factores de crecimiento, de citocinas



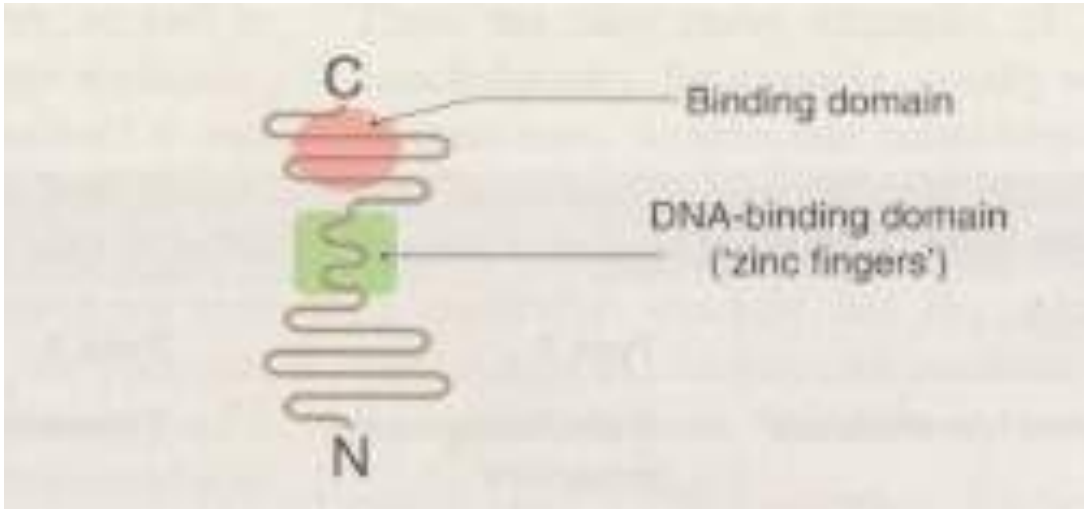
Protein Kinase Receptors

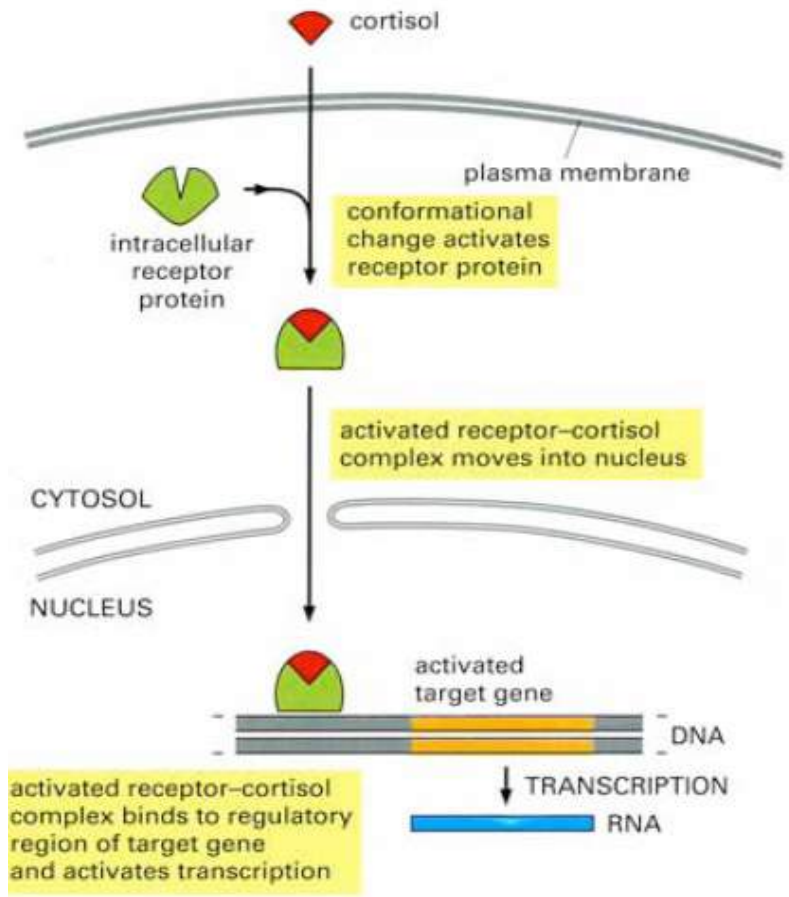


The insulin receptor is an example of a Protein Kinase Receptor

RECEPTORES NUCLEARES

- Localización: intracelular
- Estructura: estructura monomérica con dominios para el receptor y la unión del ADN
- Efector: transcripción génica
- Acoplamiento: a través del ADN
- Ejemplos: receptores de esteroides

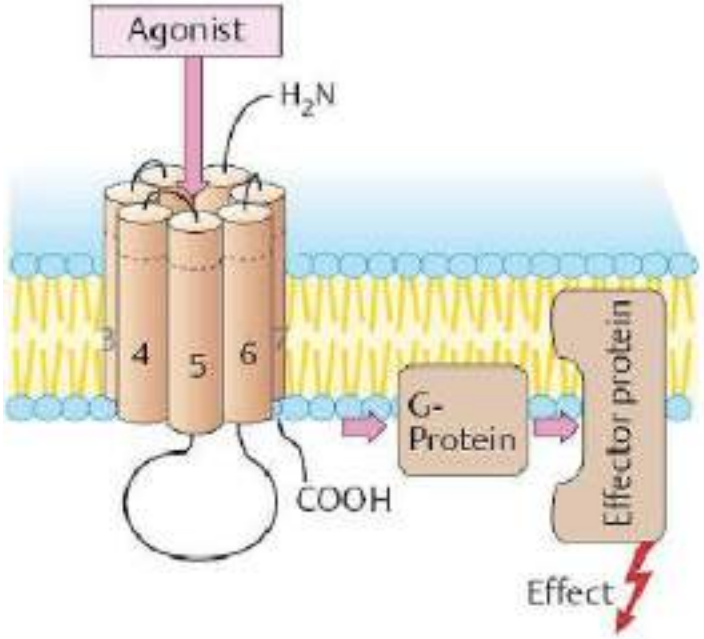



cortisol
plasma membrane
intracellular receptor protein
conformational change activates receptor protein
activated receptor–cortisol complex moves into nucleus
CYTOSOL
NUCLEUS
activated target gene
DNA
TRANSCRIPTION
RNA
activated receptor–cortisol complex binds to regulatory region of target gene and activates transcription

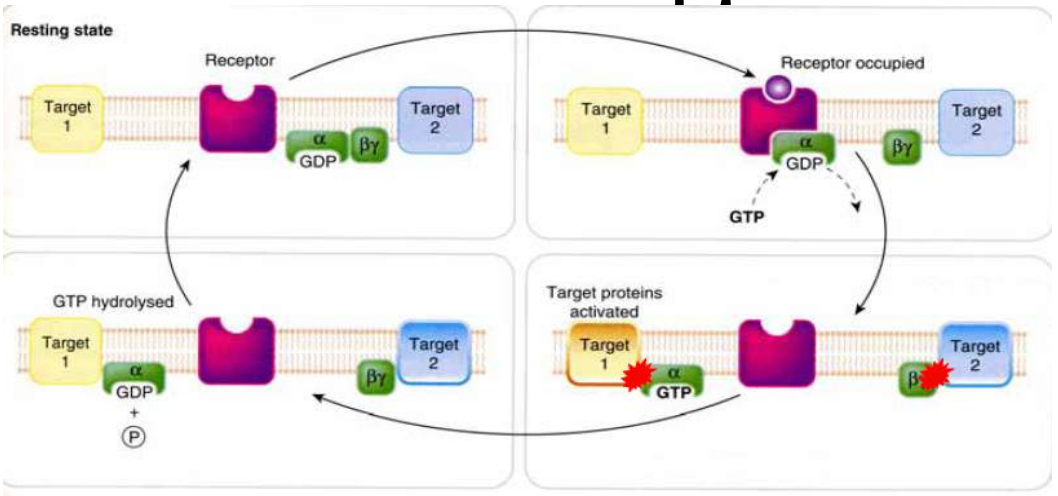
SISTEMAS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES: PROTEÍNAS G, CANALES IÓNICOS, SISTEMAS EFECTORES

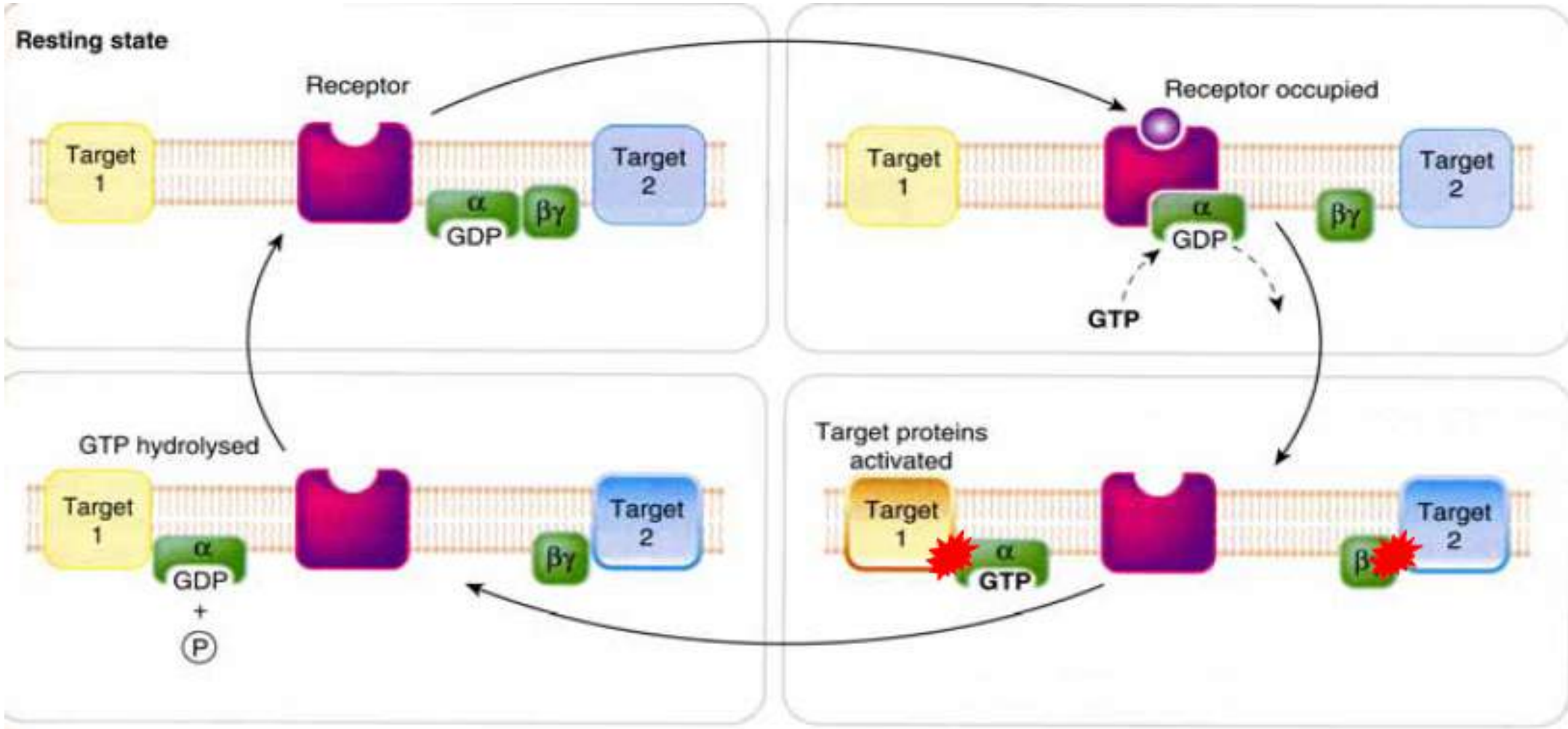
EFECTORES CONTROLADOS POR PROTEÍNAS G

- Los **receptores acoplados a proteínas G GPCR** (*G protein-coupled receptors*), se denominan así ya que ejercen muchas de sus acciones al interaccionar con GTPasas heterotriméricas, que a su vez modulan la actividad de enzimas y también de algunos canales iónicos.



- La proteína G es una proteína de membrana constituida por 3 subunidades **α**, **β** y **γ**, ancladas a la membraba mediante residuos lipídicos adheridos.
- La subunidad **α** posee actividad GTAasa.
- El acoplamiento de la subunidad **α** a un receptor ocupado por un agonista hace que el GDP unido se intercambien por GTP intracelular.
- El complejo **α**-GTP se disocia del receptor y del complejo **βγ** e interactúa con una proteína diana (diana 1 que suele ser enzima como adenilato ciclasa o fosfolipasa C)
- El complejo **βγ** activa también una proteína diana (diana 2 que puede ser un canal iónico o una cinasa).
- La activador del efector concluye cuando la molécula de GTP unida se hidroliza, lo que permite a la subunidad **α** recombinarse con **βγ**.

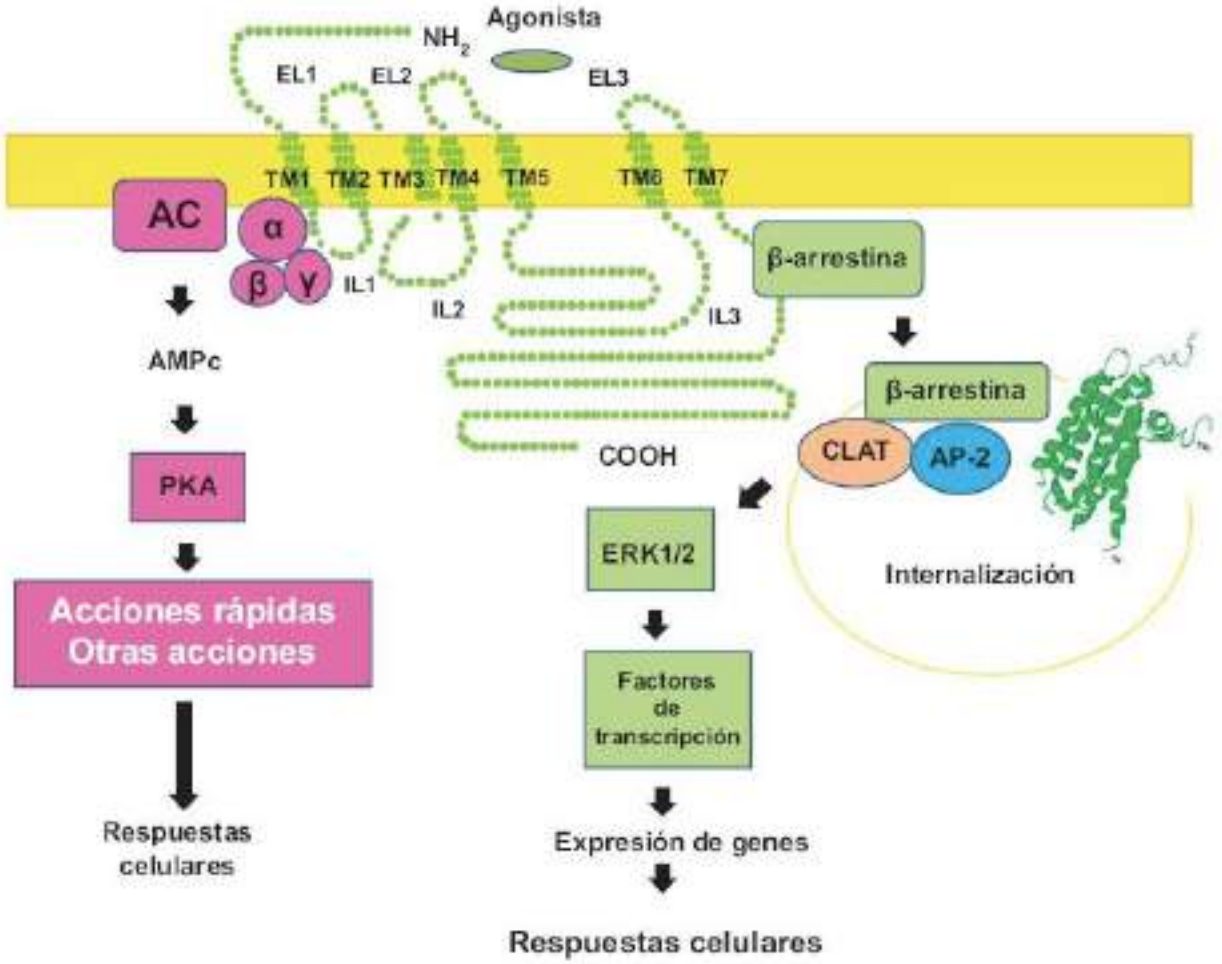



Resting state
Receptor
Target 1
Target 2
α
GDP
βγ
Receptor occupied
GTP
GTP hydrolysed
+
P
Target proteins activated

GPCR extendido en la membrana plasmática con sus siete dominios transmembranales (TM 1-7), sus asas extracelulares (EL 1-3) e intracelulares (IL 1-3), así como sus extremos amino (NH2) y carboxilo (COOH) terminales.

En la porción izquierda se muestra la señalización a través de la proteína G (α, β y γ) y el sistema de la adenil ciclasa (AC) que genera AMP cíclico (AMPc) y activa a la proteína cinasa A (PKA).

En la parte izquierda se indica la señalización endosomal a través de la β-arrestina hacia las MAP cinasas (ERK 1/2). AP-2: proteína adaptadora, CLAT: clatrina.



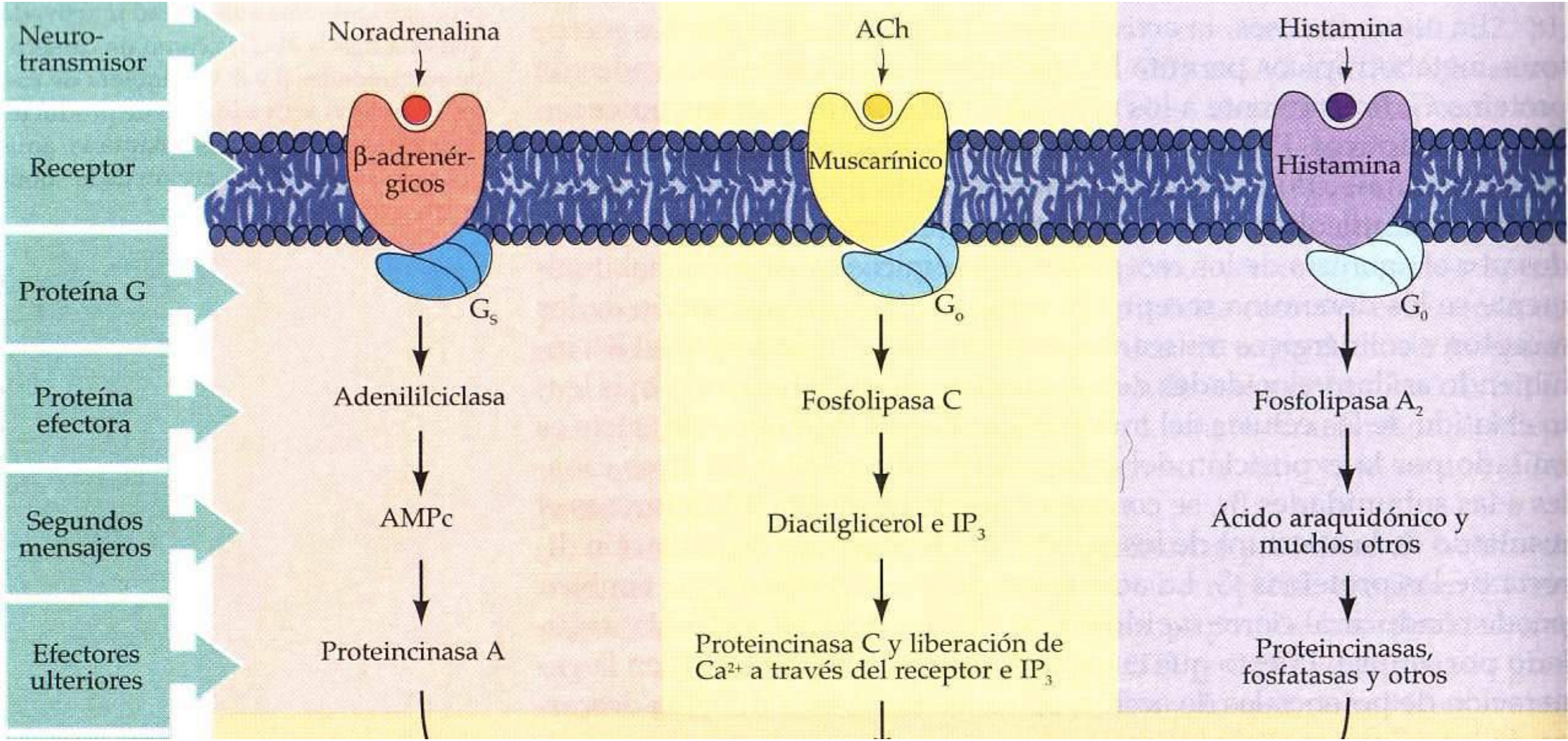
- Se ilustra esquemáticamente un GPCR en su forma extendida a lo largo de la membrana y la estructura real cristalográfica en el receptor internalizado.
- Estos receptores constan de siete zonas que atraviesan la membrana plasmática, por lo que reciben también el nombre de receptores de siete dominios transmembranales.
- Los segmentos transmembranales se unen entre sí mediante tres asas intracelulares y tres asas extracelulares.
- El extremo aminoterminal se localiza en el exterior de la célula, mientras que el extremo carboxilo es intracelular.
- El receptor ejerce su acción primariamente desde la membrana plasmática a través de activar a las proteínas G.
- Además, puede existir otra señalización a través de la proteína β-arrestina (principalmente detectada en los receptores internalizados, es decir, que han migrado, por tráfico vesicular, a los endosomas). Esta proteína tiene la capacidad de unirse a una gran cantidad de elementos de señalización.
- La activación de las MAP (*mitogen activated protein*), cinasas que conducen a la expresión genética.

Vías de 2os mensajeros clave controladas por receptores a través de prot G

- Adenilato ciclasa/AMPc
  - Activadas o inhibidas por ligandos farmacológicos, dependiendo de la naturaleza del receptor y las proteínas G
  - La adenilato ciclasa cataliza la formación del mensajero intracelular AMPc
  - El AMPc activa diversas proteína cinasa como PKA que controlan el funcionamiento celular mediante fosforilación de enzimas, transportadores y otras proteínas.
- Fosfolipasa C/trifosfato de inositol IP3/Diacilglicerol DAG
  - Cataliza la formación de 2 mensajeros a partir de fosfolípidos de membrana: IP3 y DAG
  - IP3 libera Ca2+ de los compartimentos intracelulares y aumenta Ca2+ citosólico lo que produce diversos efectos: contracción, secreción, activación enzimática, hiperpolarización de la membrana.
  - DAG activa la proteína cinasa C PKC que controla numerosas funciones mediante la fosforilación de proteínas.

Las prot G ligadas a receptores también controlan:

- canales iónicos (apertura de canales de K+ → hiperpolariza membrana, inhibición canales Ca2+ → liberación neurotransmisor)
- Fosfolipasa A → formación de ac araquidónico y eicosanoides


Neuro-transmisor
Receptor
Proteína G
Proteína efectora
Segundos mensajeros
Efectores ulteriores
Noradrenalina
ACh
Histamina
β-adrenér-gicos
Muscarínico
Histamina
G_s
G_o
G_0
Adenililciclasa
Fosfolipasa C
Fosfolipasa A_2
AMPc
Diacilglicerol e IP_3
Ácido araquidónico y muchos otros
Proteincinasa A
Proteincinasa C y liberación de Ca^{2+} a través del receptor e IP_3
Proteincinasas, fosfatasas y otros

Existen distintos tipos de proteínas G que interactúan con distintos receptores y controlan diferentes efectores.

- Gs, asociadas a la activación de la adenil ciclasa.
- Gi, asociadas a la inhibición de la adenil ciclasa y a la modulación de diversos canales iónicos.
- Gq/11, asociadas a la generación de IP_3 y diacilglicerol, con la movilización de calcio intracelular y la activación de la proteína cinasa C.
- G12/13, asociadas a la GTPasa rho y a la dinámica del citoesqueleto, fundamentales para determinar la forma celular y la migración.

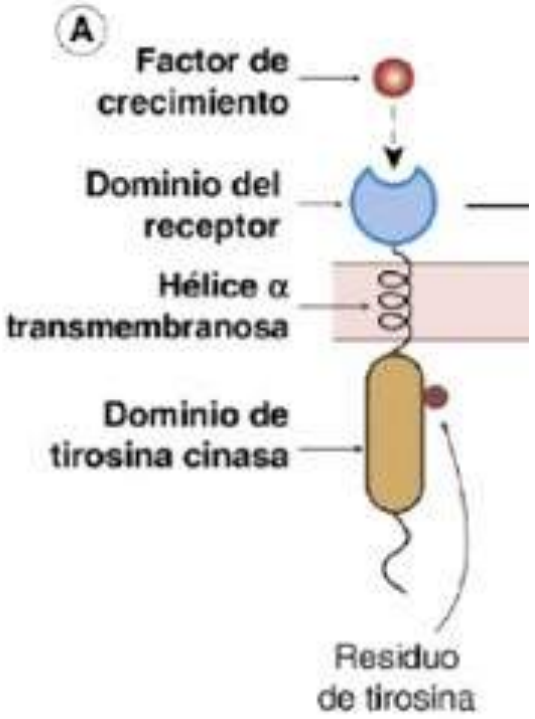
Si bien algunos GPCR tienen una fuerte preferencia para interaccionar con un solo tipo de proteína G, otros muchos pueden acoplarse a varias.

Familia/ Subfamilia	Efecto	ADP-ribosilación	Distribución	Ejemplos de Receptores
Gs				
α_s	+AC	CTX	todos los tejidos	Adrenalina
	+ Canal Ca^{2+}			Noradrenalina
	+ Canal Na^+			Histamina
				FSH, LH
α_{olf}	+AC	CTX	epitelio neuro-olfatorio	odorantes
Gi				
α_t, α_o	-AC	PTX	cerebro y otros tejidos	Ach
	+ Canal K^+			Noradrenalina
	+PLC			opiáceos
	+PLA2			Angiotensina
	+ Canal Ca^{2+}			Muchos péptidos
α_t	+Fosfodiesterasas específicas de GMPc	CTX,PTX	retina	fotoreceptores (retinal)
α_z	+PLC		cerebro, adrenes	
	-AC		plaquetas	
α_g	+AC	PTX	papilas gustativas	quimoreceptores
Gq				
α_q, α_{11}, α_{14}	+PLC		varios	ACh
α_{15}, α_{16}				Noradrenalina
G12				
α_{12}, α_{13}	?		ubicuas	?

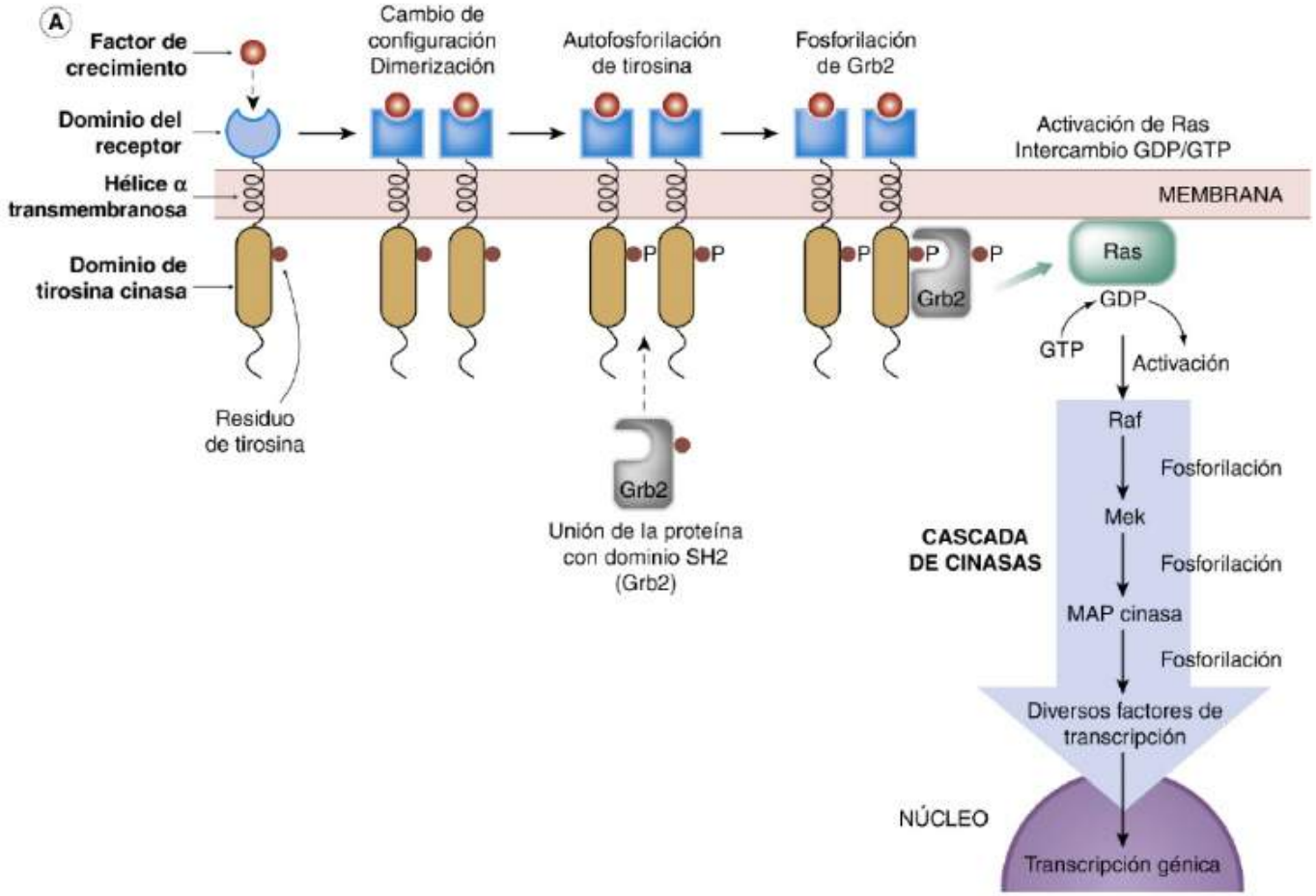
- En el humano se conocen aproximadamente 800 genes que codifican para GPCR, muchos de ellos con ligandos naturales conocidos y otros en los que aún no se conoce el ligando endógeno (receptores huérfanos). Dada su enorme variedad e importancia, no es sorprendente que se haya estimado que entre 30 y 40 % de los fármacos de uso común en la práctica médica tienen su blanco en los GPCR.

RECEPTORES LIGADOS A CINASAS

- Hay muchos tipos de estos receptores.
- Los receptores de distintos factores de crecimiento incorporan una tirosina cinasa en su dominio intracelular.
- Los receptores de citocinas poseen un dominio intracelular que se une a cinasas citosólicas y las activa cuando el receptor es ocupado.
- Todos los receptores comparten una arquitectura común, con un extenso dominio extracelular para la unión de los ligandos, conectado al dominio intracelular por una única hélice transmembrana.



- Generalmente, la transducción de señales supone una dimerización de receptores, seguida de una fosforilación de residuos de tirosina.
- Los residuos de fosfotirosina actúan como aceptores de los dominios SH2 de diversas proteínas intracelulares, lo que les permite controlar muchas funciones celulares.

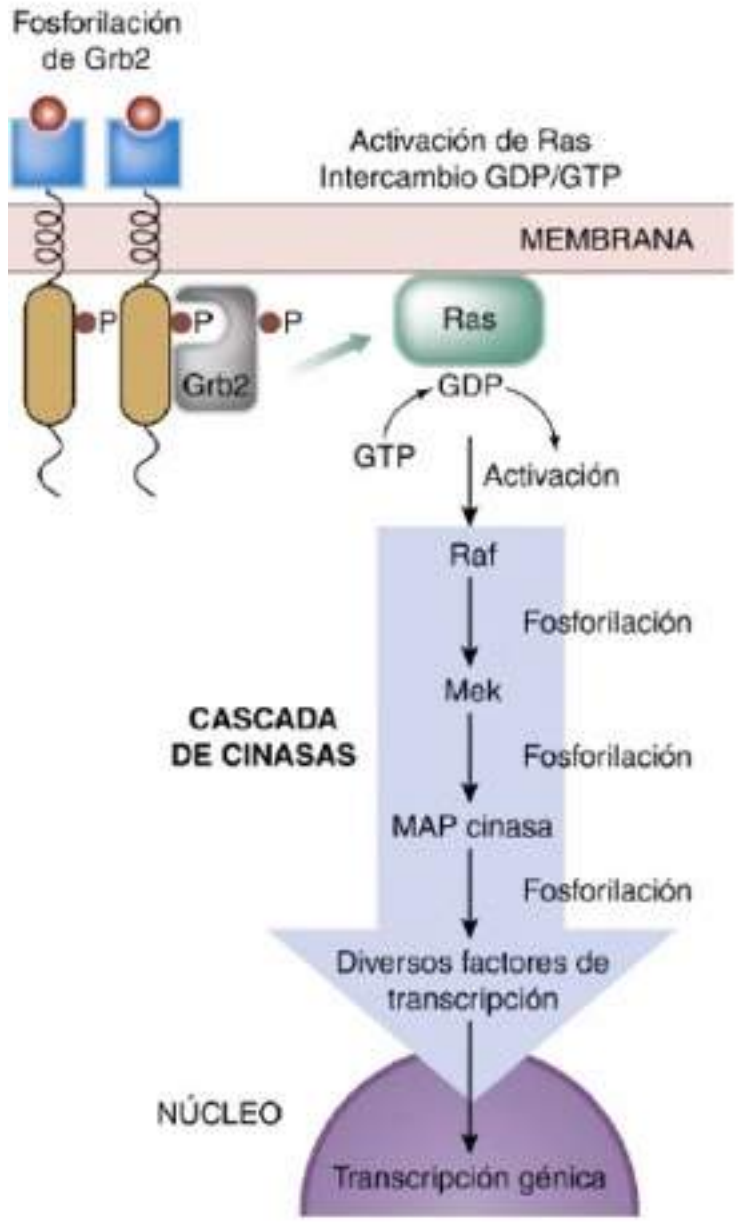


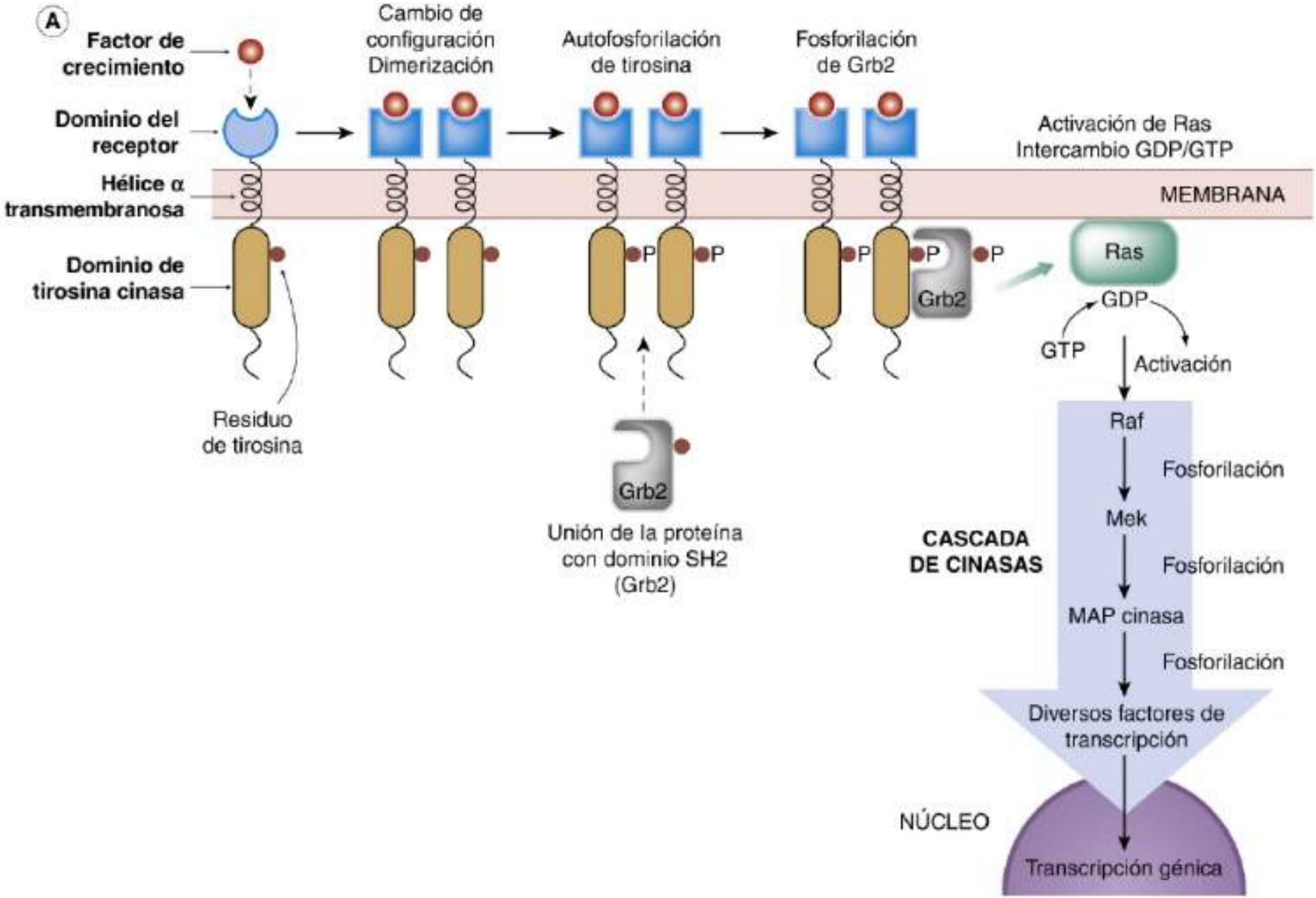
- Participan fundamentalmente en procesos que controlan el crecimiento y la diferenciación celular e indirectamente en la regulación de la transcripción génica.

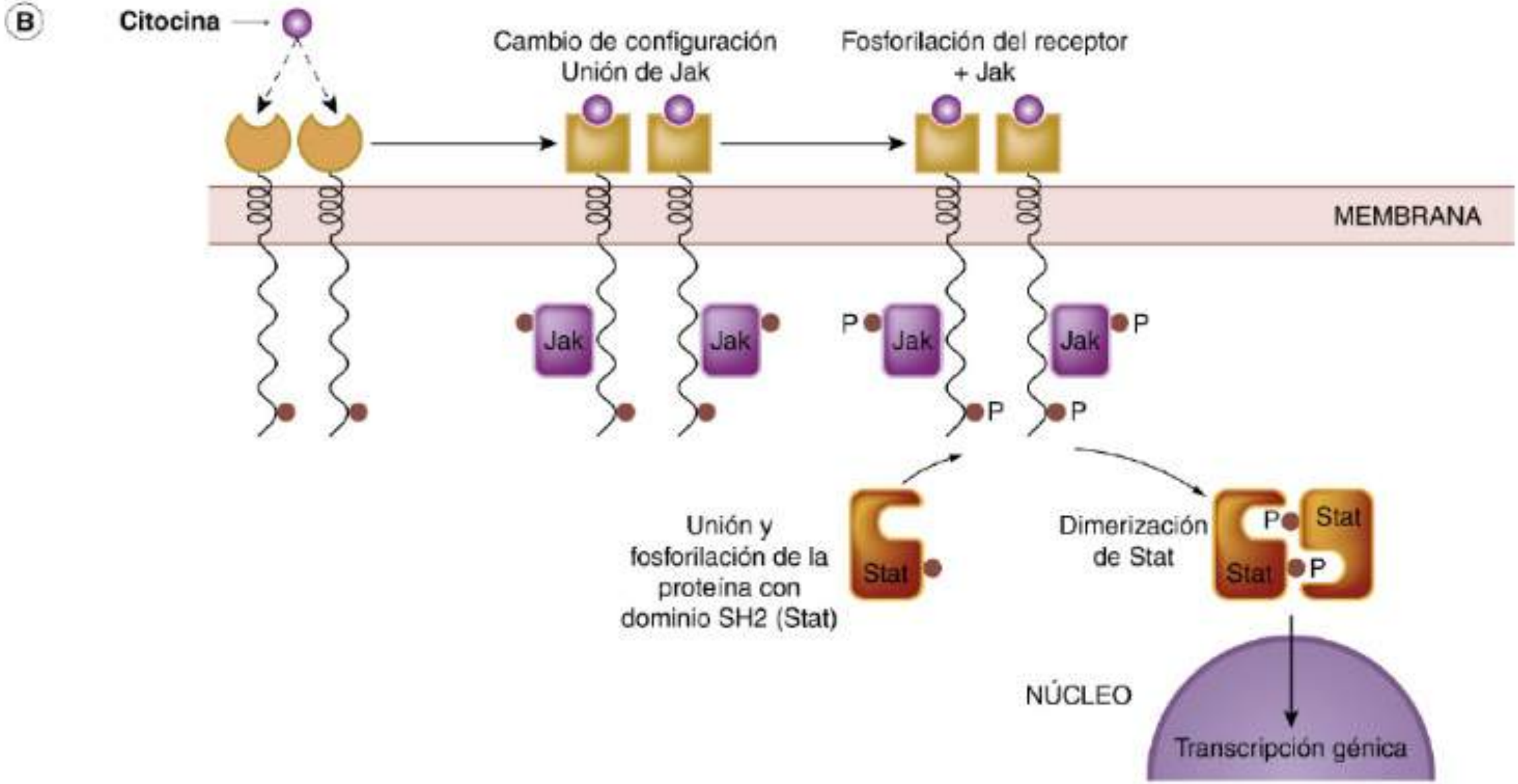
- Dos de las vías más importantes son:

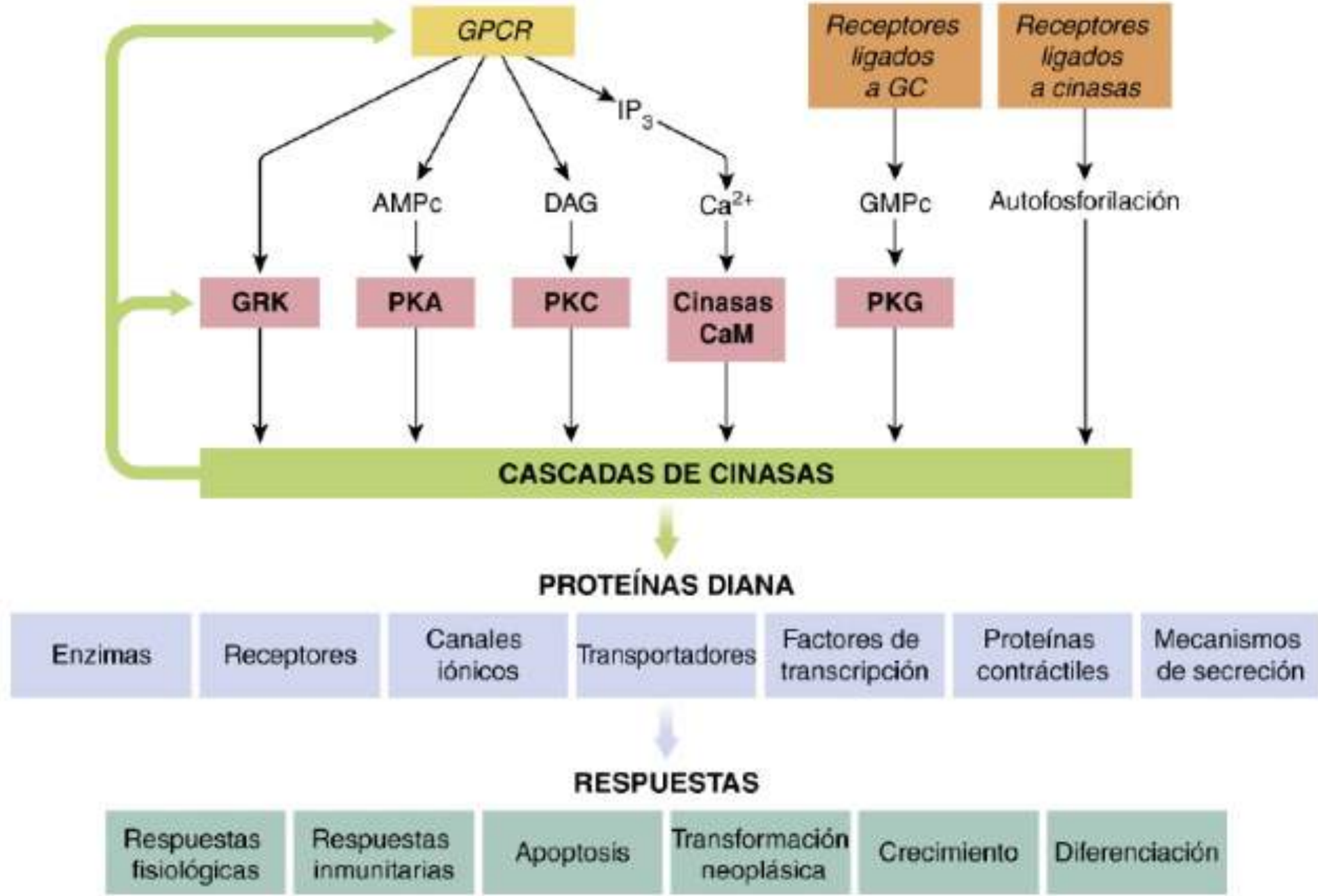
  - La vía de Ras/Raf/proteína cinasa activada por mitógenos (MAP cinasa), importante para la división, el crecimiento y la diferenciación celulares.

  - La vía Jak/Stat, activada por muchas citocinas y que controla la síntesis y liberación de diversos mediadores inflamatorios.




A
Factor de crecimiento
Dominio del receptor
Hélice α transmembranosa
Dominio de tirosina cinasa
Residuo de tirosina
Cambio de configuración Dimerización
Autofosforilación de tirosina
Fosforilación de Grb2
Activación de Ras Intercambio GDP/GTP
MEMBRANA
P
Grb2
Unión de la proteína con dominio SH2 (Grb2)
Ras
GDP
GTP
Activación
CASCADA DE CINASAS
Raf
Fosforilación
Mek
Fosforilación
MAP cinasa
Fosforilación
Diversos factores de transcripción
NÚCLEO
Transcripción génica

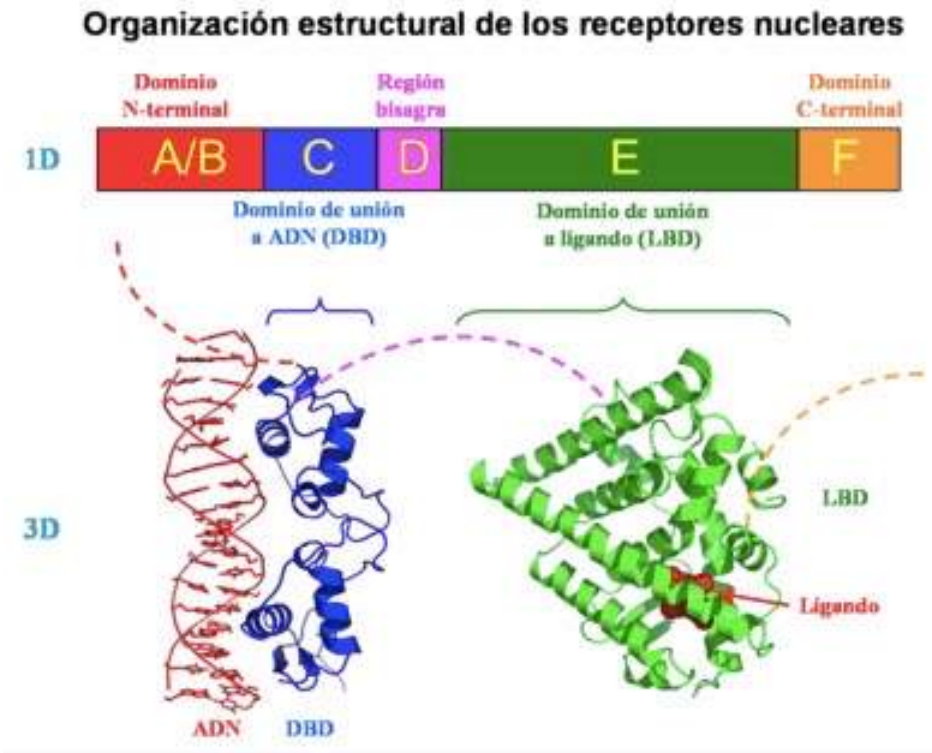

B
Citocina
Cambio de configuración
Unión de Jak
Fosforilación del receptor
+ Jak
MEMBRANA
Jak
Jak
P
Jak
Jak
P
P
P
Unión y
fosforilación de la
proteína con
dominio SH2 (Stat)
Stat
Dimerización
de Stat
P
Stat
Stat
P
NÚCLEO
Transcripción génica


GPCR
Receptores ligados a GC
Receptores ligados a cinasas
IP3
AMPc
DAG
Ca2+
GMPc
Autofosforilación
GRK
PKA
PKC
Cinasas CaM
PKG
CASCADAS DE CINASAS
PROTEÍNAS DIANA
Enzimas
Receptores
Canales iónicos
Transportadores
Factores de transcripción
Proteínas contráctiles
Mecanismos de secreción
RESPUESTAS
Respuestas fisiológicas
Respuestas inmunitarias
Apoptosis
Transformación neoplásica
Crecimiento
Diferenciación

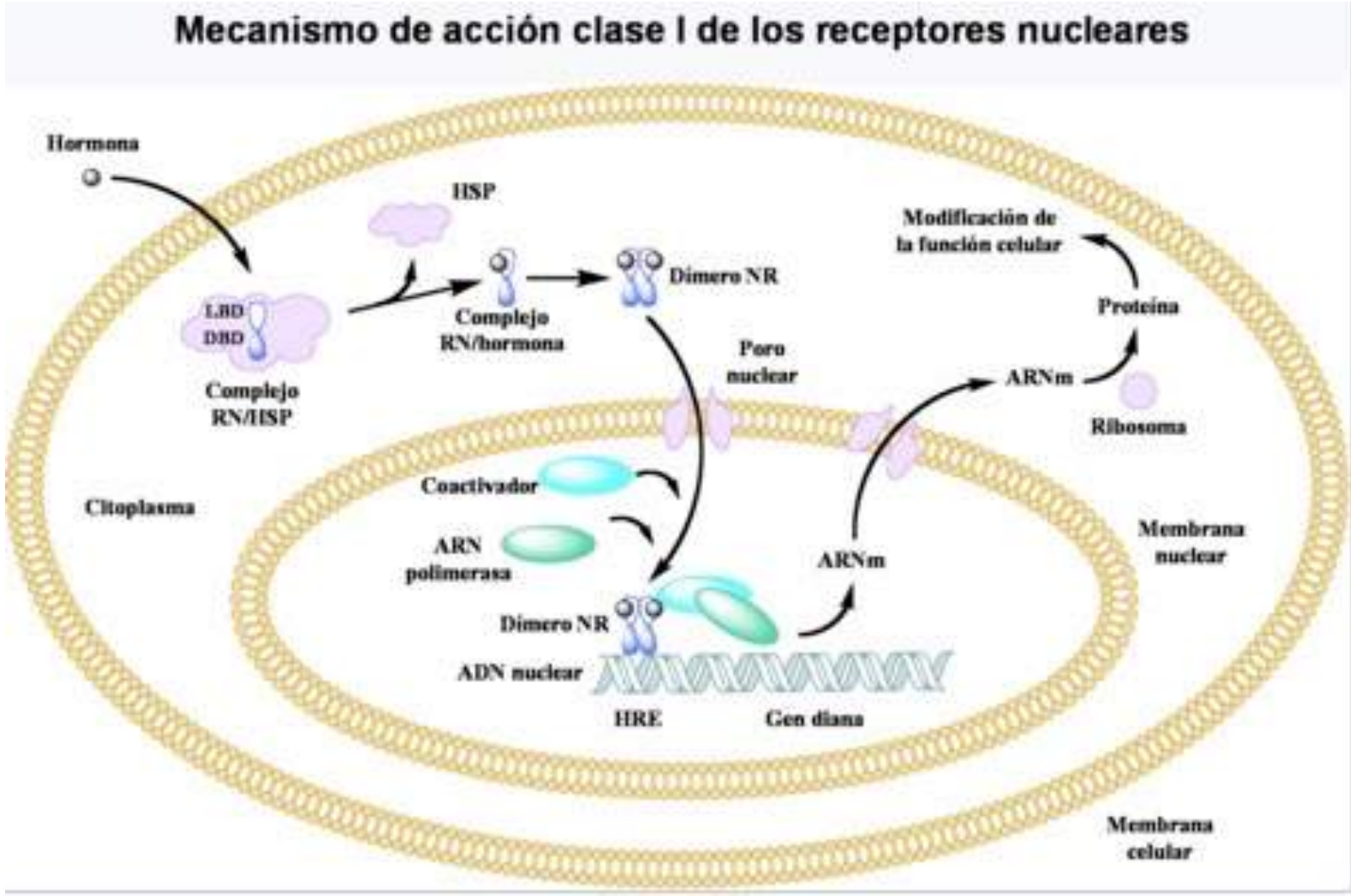
RECEPTORES NUCLEARES

- Familia de 48 receptores solubles que detectan señales lipídicas y hormonales, y que modulan la transcripción génica.

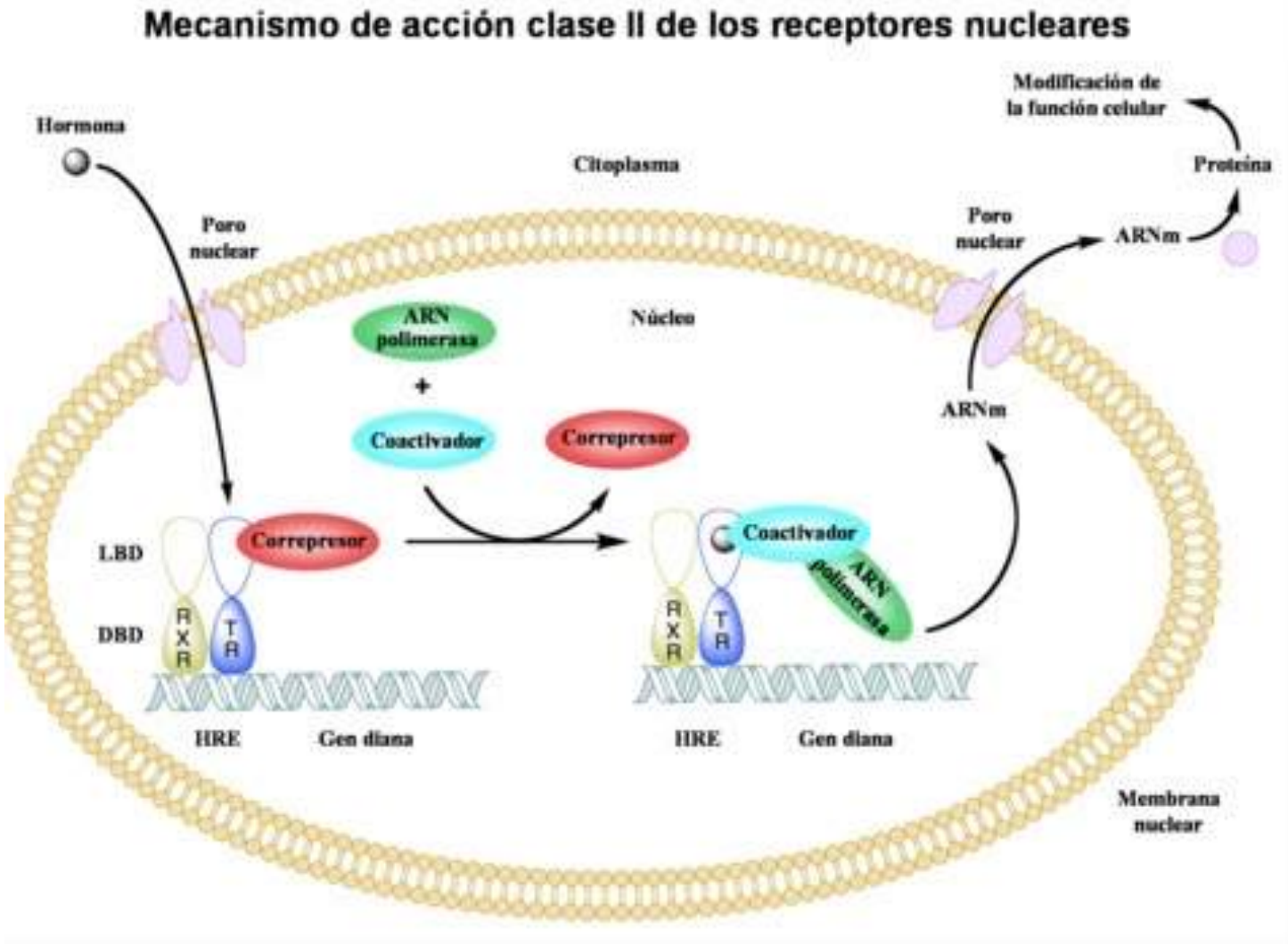
- Sus ligandos son múltiples y variados, incluidos fármacos y hormonas esteroideas, hormonas tiroideas, vit A y D, algunos lípidos y xenobióticos.



- Existen 2 clases principales:
  - Receptores nucleares NR de clase 1. Están en el citoplasma. Forman homodímeros en presencia de su ligando y migran hacia el núcleo. Sus ligandos son fundamentalmente de naturaleza endocrina. (pej: hormonas esteroideas).



- Receptores nucleares NR de clase 2. Tienen expresión constitutiva en el núcleo y forman heterodímeros con el receptor X de retinoides. Por lo general sus ligandos son de naturaleza lipídica. (pej: ac. grasos).

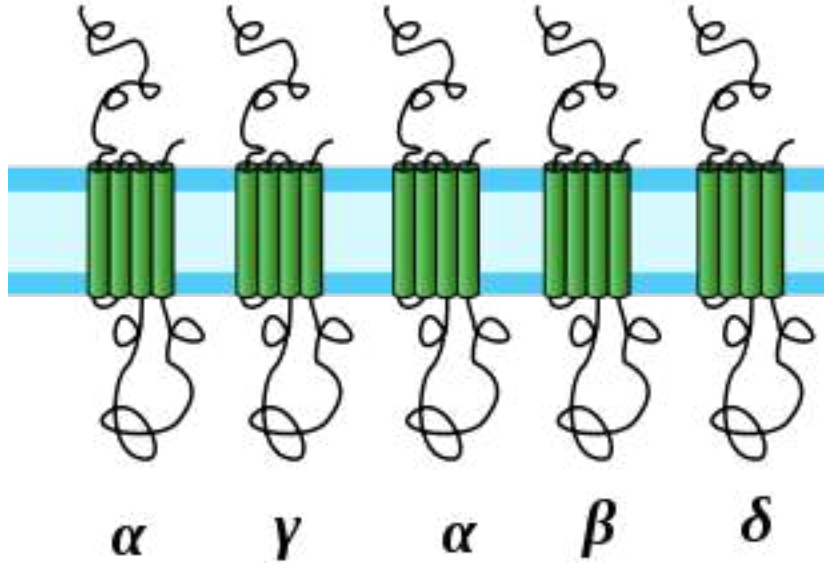


- Los complejos ligando-receptor desencadenan modificaciones en la transcripción génica al unirse a promotores génicos sensibles a hormonas y reclutar factores coactivadores o correpresores.

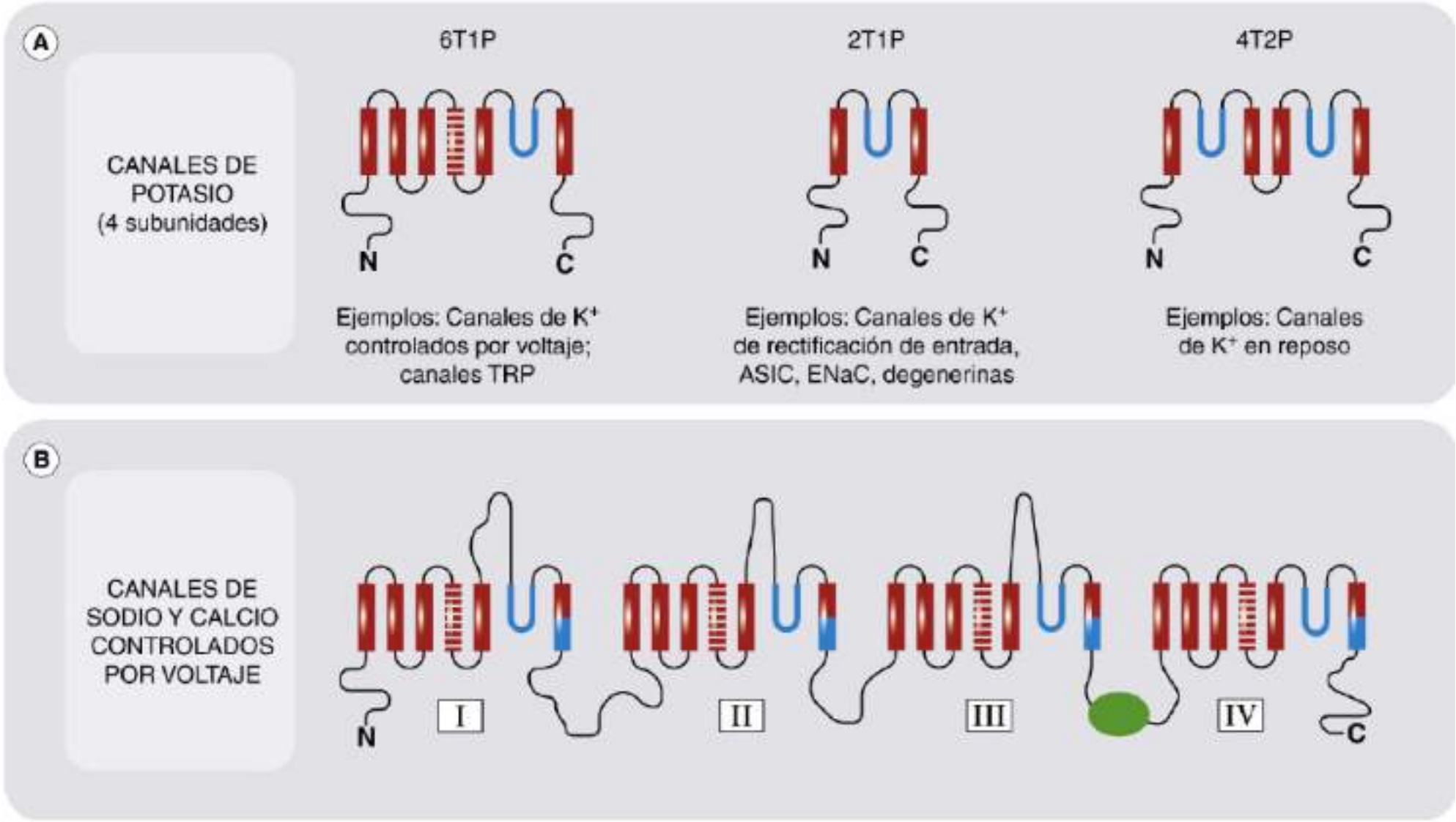
- Esta familia de receptores es la diana de cerca del 10% de los fármacos, y las enzimas que regula afectan a la farmacocinética del aprox 60% de los fármacos.

CANALES IÓNICOS COMO DIANAS FARMACOLÓGICAS

- Son canales activados por ligando.
- Permiten el paso de iones.
- Transmisión rápida, sin efectores.
- Compuestos por varias subunidades.
- Tres familias en función de su estructura:
  - Pentaméricos: GABAA, glicina, nicotínicos,...
  - Tetraméricos: NMDA, AMPA,...
  - Triméricos: purinérgicos, ...



Receptor nicotínico


A
CANALES DE POTASIO (4 subunidades)
6T1P
N
C
Ejemplos: Canales de K+ controlados por voltaje; canales TRP
2T1P
N
C
Ejemplos: Canales de K+ de rectificación de entrada, ASIC, ENaC, degenerinas
4T2P
N
C
Ejemplos: Canales de K+ en reposo
B
CANALES DE SODIO Y CALCIO CONTROLADOS POR VOLTAJE
N
I
II
III
IV
C

- Muchos fármacos y mediadores fisiológicos ejercen sus efectos al modificar el comportamientos de los canales iónicos.
- Varios factores modulan los mecanismos de compuerta y la permeabilidad de los canales iónicos controlados por ligandos y por voltaje:
    1. Ligandos que se unen a distintos sitios de la proteína del canal. Pueden bloquear el canal o alterar el proceso de compuerta (facilitando o inhibiendo la apertura del canal).
    2. Ligandos de GPCR. Modifican el estado de fosforilación de determinados Aa en la región intracelular de la proteína del canal.
    3. Señales intracelulares. Especialmente Ca2+ y nucleótidodos como ATP y GTP. Muchos canales tiene regiones de unión para estos mediadores. El aumento de Ca2+ abre determinados tipos de canales de K+ y Cl- e inactiva canales de Ca2+ controlados por voltaje. El ATP intracelular se une y cierra los canales de K+ controlados por ATP.

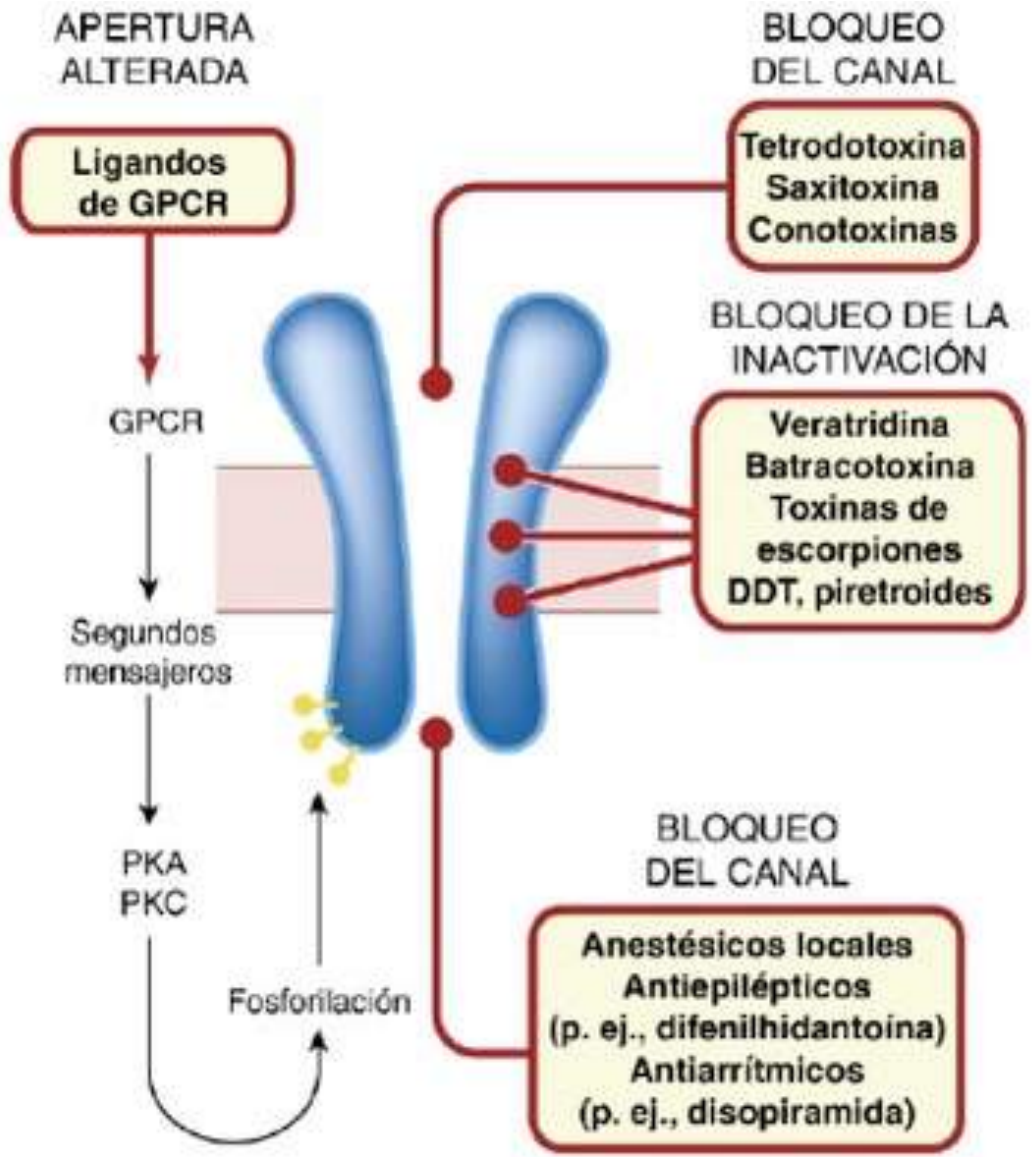


Fig. 3.21 **Dominios de unión a los fármacos de los canales de sodio controlados por voltaje (v. capítulo 43).** La multiplicidad de lugares de unión y de efectos parece característica de muchos