

UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA

FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA

OFICINA DE GRADOS Y TÍTULOS



PROGRAMA DE TITULACIÓN PROFESIONAL

ÁREA DE ESTUDIO: FARMACOLOGÍA

TÍTULO: FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

AUTOR: Bach. Silva Estela, Leslie Pamela

ASESOR: Mg. Méd. Aranibar Del Carpio, Omar

LIMA – 2017

TÍTULO DE LA MONOGRAFÍA:
FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

A Dios por la vida y por permitirme
lograr uno de mis tantos sueños,
ser una profesional

A mis padres Tere y Dany
por su amor, su apoyo y dedicación
en cada etapa de mi vida

A mis hermanos Paul y Pierre
por su cariño y apoyo incondicional
a lo largo de mi carrera

ÍNDICE

CARÁTULA.....	i
TITULO DE LA MONOGRAFÍA.....	ii
DEDICATORIA.....	iii
ÍNDICE.....	iv
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vi
RESUMEN.....	vii
ABSTRACT	ix
INTRODUCCIÓN.....	xi
DESARROLLO DEL TEMA.....	13
I. FARMACOLOGÍA.....	13
1.1 Generalidades	13
1.2 Reseña Histórica.....	13
1.3 Concepto.....	16
1.4 Aplicaciones.....	16
1.5 Tipos	17
1.6 Nomenclatura Farmacológica	19
1.7 Vías de administración.....	20
1.8 División de farmacología.....	25
II. FARMACOCINÉTICA	25
2.1 Generalidades	25
2.2 Concepto.....	25
2.3 Membrana biológica	26
2.4 Absorción	31
2.5 Distribución.....	34

2.6	Biotransformación.....	36
2.7	Excreción	43
III.	FARMACODINAMIA	51
3.1	Generalidades	51
3.2	Concepto.....	51
3.3	Principios de acción de los fármacos.....	51
3.4	Mecanismos de acción de los fármacos.....	53
3.5	Relación dosis – respuesta.....	61
3.6	Efecto combinado de los fármacos	63
3.7	Dosificación de fármacos.....	65
IV.	Conclusiones.....	68
V.	Bibliografía.....	69

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Trayecto de los fármacos absorbidos desde diversas vías de administración y lugares donde se produce metabolismo de primer paso.....	22
FIGURA 2: Esquema general de liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos (LADME).....	24
FIGURA 3: Ilustración de la organización de la membrana biológica.....	25
FIGURA 4: Curvas de concentración plasmática – tiempo, que ilustran diferencias de biodisponibilidad entre tres preparados que contienen la misma cantidad de un fármaco.....	31
FIGURA 5: Estado estacionario: logrado después de aproximadamente cuatro a cinco semividas durante la administración repetida a una velocidad constante.....	46
FIGURA 6: El canal iónico actúa como receptor; y cuando llega un ligando (molécula), el receptor se abre formando un canal.....	55
FIGURA 7: Curva de dosis – respuesta y curva logarítmica de dosis – respuesta.....	60
FIGURA 8: Relación gráfica entre la dosis efectiva, tóxica y letal de acuerdo con el número de individuos.....	61

RESUMEN

La finalidad del presente trabajo monográfico es dar a conocer la importancia del conocimiento de la aplicación clínica y científica de la farmacología, tanto para el Cirujano Dentista como para todos los profesionales del área de la salud. La farmacología es la ciencia que estudia los medicamentos y cuyo principal objetivo es el de proporcionar datos científicos que permitan elegir un tratamiento farmacológico de eficacia comprobada y seguridad, de las diversas opciones disponibles, para adaptarse al paciente. Se divide en dos ramas: la farmacocinética y farmacodinamia, las cuales determinan su utilidad terapéutica. La farmacocinética estudia las modificaciones que experimenta un medicamento dentro del organismo, desde que es administrado hasta que se elimina. Ésta comprende los procesos de Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo (biotransformación) y Excreción (eliminación), que se resumen mediante las siglas LADME. La absorción de un fármaco es el paso de éste, desde el lugar de su aplicación, que dependerá de la vía de administración; hasta llegar a los vasos sanguíneos o linfáticos. Mediante la circulación el fármaco se distribuye a varios tejidos corporales o sitios objetivos. La distribución está influenciada por la unión a proteínas, el flujo sanguíneo y la solubilidad. Posterior a esto, se produce la alteración química del fármaco en el organismo (metabolismo), para luego ser excretados al medio externo a través de diversas vías (orina, heces, saliva, leche materna, etc.). Por otro lado, la farmacodinamia, estudia la acción y las modificaciones bioquímicas y fisiológicas de los fármacos sobre el organismo vivo. Es así, que comprende el estudio de los principios de acción y mecanismo de acción de los fármacos, la relación dosis-respuesta, el efecto combinado de los fármacos y su dosificación. Por lo tanto, el odontólogo está en la obligación de investigar y comprender cada uno de los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos y de los factores que influyen en estos, antes de

prescribir algún medicamento, con el fin de evitar efectos adversos, tóxicos o interacciones medicamentosas.

Palabras claves: Farmacología, Farmacocinética, Biotransformación, Vía de administración, Sinergismo, Antagonismo, Farmacodinamia

ABSTRACT

The purpose of this monographic work is to present the importance of the knowledge of the clinical and scientific application of pharmacology, both for the Dental Surgeon and for all the professionals in the health area. Pharmacology is the science that studies drugs and whose main objective is to provide scientific data to choose a pharmacological treatment of proven effectiveness and safety, from all the available options, to adapt to the patient. It is divided into two branches: pharmacokinetics and pharmacodynamics, which determine its therapeutic usefulness. Pharmacokinetics studies the modifications that a drug undergoes in the organism, since it is administered until it is eliminated. This includes the processes of Liberation, Absorption, Distribution, Metabolism (biotransformation) and Excretion (elimination), which are summarized by the initials LADME. The absorption of a drug is the pass of the drug, from the place of its application, which depends on the route of administration; until they reach the blood or lymphatic vessels. Through circulation the drug distributes to body tissues or target sites. The distribution is influenced by protein binding, blood flow and solubility. Subsequent to this, the chemical alteration of the drug occurs in the body (metabolism), to be later excreted into the external environment through various pathways (urine, feces, saliva, breast milk, etc.). On the other hand, pharmacodynamics, studies the action and the biochemical and physiological modifications of the drugs into the organism. It includes the study of the principles and mechanism of action of the drugs, the dose-response relationship, the combined effect of the drugs and their dosage. Therefore, the dentist is under an obligation to investigate and understand each of the pharmacokinetic and pharmacodynamics processes and the factors that influence them, before prescribing any medication, in order to avoid toxic, adverse effects, or drug interactions.

Key words: Pharmacology, Pharmacokinetics, Biotransformation, Route of administration, Synergism, Antagonism, Pharmacodynamics

INTRODUCCIÓN

En primer lugar se tiene que conocer que es farmacología. En un sentido amplio, trata acerca de la interacción de moléculas químicas de administración exógena (sustancias farmacéuticas) con sistemas vivos. Abarca todos los aspectos inherentes al conocimiento de estos agentes, pero fundamentalmente de los que son importantes para el empleo eficaz y seguro con propósitos médicos.

En nuestra profesión es importante que se tenga conocimiento sobre farmacología, porque el odontólogo tiene que recetar y utilizar fármacos para el tratamiento de las afecciones dentales, además muchos pacientes sufren de enfermedades sistémicas, las cuales pueden estar siendo tratadas con otros agentes que podrían producir efectos sobre los dientes o interactuar con los fármacos recetados por el odontólogo, el cual puede estar frente a una emergencia médica durante su atención facultativa.

La farmacología se divide en farmacocinética que se refiere al movimiento del fármaco en el organismo y su alteración por éste; y la farmacodinamia que vendría a comprender los efectos fisiológicos y bioquímicos de los fármacos y su mecanismo de acción en los niveles de sistemas y aparatos.

La cinética y la dinámica de un fármaco determinan su utilidad terapéutica. La farmacocinética determina con qué frecuencia, en que cantidad y forma de administración y durante cuánto tiempo se debe administrar el fármaco para alcanzar y mantener la concentración plasmática requerida. La farmacodinamia determina su eficacia y los efectos adversos que puede producir, así como la concentración a la que se producen.

Muchos efectos adversos de fármacos y efectos tóxicos pueden anticiparse al comprender su mecanismo de acción, su farmacocinética e interacciones con otros fármacos. Así, las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de un fármaco contribuyen a un tratamiento seguro y exitoso.

DESARROLLO DEL TEMA

I. FARMACOLOGÍA

1.1 Generalidades

Es la ciencia que estudia las drogas; entendiéndose por droga o fármaco, en su aceptación general y amplia, toda sustancia que tiene acción sobre los seres vivos. (1)

La farmacología puede definirse como el estudio de sustancias que interactúan con sistemas vivientes por medio de procesos químicos en especial cuando se unen con moléculas reguladoras y activan o inhiben procesos corporales normales. Estas sustancias se administran para alcanzar un efecto terapéutico benéfico sobre algún proceso en el paciente o por sus efectos tóxicos en procesos regulatorios en parásitos que infestan al mismo. (2)

1.2 Reseña Histórica

Es indudable que el hombre prehistórico conocía los efectos benéficos o tóxicos de muchas sustancias vegetales y animales. En los registros escritos más antiguos de China y Egipto se encuentran listas de remedios de muchos tipos incluyendo unos cuantos que aún se reconocen como fármacos útiles. No obstante la mayoría eran inútiles o perjudiciales. (2)

Durante 2,500 años o más, antes de la era moderna hubo intentos esporádicos de introducir métodos racionales en la medicina pero ninguno tuvo éxito debido al predominio de sistemas de pensamiento que intentaban explicar todo lo referente a la biología y la enfermedad sin recurrir a la experimentación y observación. (2)

Al confirmarse el valor de estos métodos en el estudio de la enfermedad, los médicos de Gran Bretaña y otras partes de Europa comenzaron a aplicarlos para entender los efectos de los fármacos tradicionales usados en sus propias prácticas. Así empezó a desarrollarse la farmacoterapia o la ciencia de la preparación y el uso médico de fármacos, como precursora de la farmacología.

A finales del siglo XVIII y comienzos del XIX, François Magendie y más tarde su alumno Claude Bernard comenzaron a desarrollar los métodos de fisiología y farmacología experimentales en animales. Los adelantos en química, el desarrollo de la fisiología en esos siglos y parte del XX, establecieron el fundamento necesario para comprender como actúan los fármacos en los órganos y tejidos. (2)

La farmacología es una ciencia fundamentalmente descriptiva, que utiliza la observación y la experimentación para analizar la acción de los productos químicos sobre la materia viva, recurriendo a las técnicas habituales de la física, química y fisiología. (3)

Al carecer metodología propia, como ciencia biológica que es, sus avances dependen de las matemáticas, física y química. (3)

La aplicación de los principios científicos a la terapéutica cotidiana continúa, aunque por desgracia el público consumidor aún está expuesto a grandes cantidades de información inexacta, incompleta o no científica sobre los efectos farmacológicos de las sustancias químicas. Esto ha ocasionado una tendencia en el empleo de múltiples remedios costosos, ineficaces y a veces perjudiciales, así como el crecimiento de una enorme industria de "medicina alternativa". Por el contrario, la falta de comprensión de principios científicos básicos de la biología y estadística, la ausencia de un análisis crítico de temas de salud pública, han motivado el rechazo de la ciencia médica por un segmento del público, y una tendencia a suponer que todos los efectos adversos de los fármacos son el resultado de un ejercicio deficiente de la profesión. (2)

1.3 Concepto

La farmacología (del griego *Pharmacon*: medicamento y *logos*: tratado) es la ciencia que trata del estudio de los medicamentos. Un medicamento o fármaco es una sustancia química que interacciona con un sistema biológico modificando su comportamiento: esta modificación puede ser favorable o desfavorable para la materia viva: si la modificación es desfavorable, hablamos de toxicología. Este concepto etimológico de farmacología es demasiado amplio para el médico, que solo está interesado en aquellos fármacos útiles para la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades humanas, pudiéndose limitar su estudio a aquellos aspectos que proporcionan la base racional para su uso clínico. (3)

El objeto de la farmacología es principalmente proporcionar tales datos científicos, con los cuales se puede elegir un tratamiento farmacológico de eficacia comprobada y seguridad de las diversas opciones disponibles, para adaptarse al paciente. (4)

1.4 Aplicaciones

- En el diagnóstico de enfermedades, utilizando los fármacos en pruebas funcionales.
- En la prevención de enfermedades (antiinfecciosos, vitaminas, etc.).
- En el tratamiento radical de las enfermedades, al suprimir o eliminar parásitos (quimioterapia, antibióticos, antihelmínticos, etc.).

- En el alivio de los síntomas de las enfermedades.
- En la agricultura, para acelerar el crecimiento de plantas, eliminar insectos y otras plagas vegetales. (3)

1.5 Tipos

1.5.1 Farmacoterapia

Es la aplicación de la información farmacológica junto con el conocimiento de la enfermedad para prevenirla, mitigarla o curarla. La elección del fármaco más apropiado, de la dosificación y de la duración del tratamiento forma parte de la farmacoterapia. (5)

1.5.2 Farmacología Clínica

Es el estudio científico de los fármacos en el hombre. Comprende la investigación farmacodinámica y farmacocinética en voluntarios sanos y en pacientes, la evaluación de la eficacia y la seguridad de los fármacos y de estudios comparativos con otras formas de tratamiento, la vigilancia de las modalidades de empleo de las sustancias farmacéuticas, los efectos adversos, etc. (5)

1.5.3 Quimioterapia

Es el tratamiento de una infección sistémica o de una neoplasia con fármacos específicos que tienen toxicidad selectiva para el organismo infectante o la célula maligna y efectos mínimos o nulos sobre las células del huésped.

Los fármacos, en general, pueden dividirse en:

- Agentes farmacodinámicos: Están concebidos para que produzcan efectos farmacodinámicos en el receptor.
- Agentes quimioterapéuticos: Previstos para inhibir o matar al parásito invasor o la célula maligna con efectos farmacodinámicos mínimos o nulos en el receptor.(5)

1.5.4 Farmacia o farmacotecnia

Es el arte y la ciencia de la elaboración y distribución de fármacos o la preparación de formas farmacéuticas apropiadas para la administración de los agentes al hombre y los animales. Incluye la recolección, identificación, purificación, aislamiento, síntesis, regulación y control de calidad de las sustancias medicinales. Es fundamentalmente una ciencia tecnológica. (5)

1.5.5 Toxicología

Es el estudio del efecto tóxico de los fármacos y de otras sustancias químicas (de uso doméstico, contaminantes ambientales, industriales, agrícolas, homicidas) con énfasis en la detección, prevención y tratamiento de las intoxicaciones. (5)

También incluye el estudio de los efectos adversos de las sustancias farmacéuticas, dado que la misma sustancia puede ser un fármaco o un tóxico, según la dosis. (5)

1.6 Nomenclatura Farmacológica

1.6.1 Nombre químico

Describe con precisión la estructura del fármaco según las reglas de nomenclatura de los compuestos químicos (IUPAC); este nombre suele ser muy complicado y, por ello, se recurre con gran frecuencia al nombre genérico o al nombre registrado. (3)

1.6.2 Nombre genérico, oficial o denominación común internacional (DCI)

Se refiere al nombre común establecido por el que se conoce el fármaco como sustancia concreta e independiente de su fabricante. Debe ser sencillo, conciso y significativo, y es elegido, aprobado y divulgado por la Organización Mundial de la Salud. (3)

1.6.3 Nombre registrado o nombre comercial

Es el elegido o empleado por el fabricante. Si, como es frecuente, un fármaco lo fabrica más de una compañía, cada una utiliza su nombre registrado. Por ello, siempre que sea posible debe emplearse el nombre genérico y no el nombre comercial. (3)

1.7 Vías de administración

1.7.1 Locales

- **Tópica**

Consiste en la aplicación externa del fármaco en la superficie para una acción localizada. A menudo es la forma más conveniente y alentadora para el paciente. (5, 6)

- **Tejidos más profundos**

Algunas áreas profundas pueden ser abordadas usando una jeringa y una aguja, pero el fármaco debe estar en una forma tal que la absorción sea lenta, p.ej., intraarticular (acetato de hidrocortisona en la articulación de la rodilla). Infiltración de un nervio o inyección intratecal (lidocaína), inyección retro bulbar (acetato de hidrocortisona detrás del globo ocular). (5)

- **Irrigación sanguínea**

La inyección intraarterial se utiliza como medio de contraste en la angiografía; los antineoplásicos pueden administrarse a través de las arterias femoral o braquial para localizar el efecto en las neoplasias malignas de los miembros. (5, 6)

1.7.2 Sistémicas

- **Oral**

La ingestión oral es la forma más antigua y común de administración de fármacos. Es más segura, conveniente, no necesita ayuda, no es invasiva, a menudo es indolora, el medicamento no tiene que estar estéril y por lo tanto es más económico. (5)

- **Sublingual o bucal**

El comprimido o glóbulo que contiene el fármaco se coloca debajo de la lengua o se tritura dentro de la boca y se esparce por la mucosa bucal. Solo pueden administrarse de esta forma los agentes liposolubles y no irritantes (6)

- **Rectal**

Ciertos fármacos irritantes y desagradables pueden introducirse por vía rectal como supositorios o enemas de retención para que produzcan un efecto sistémico. Esta vía también puede utilizarse cuando el paciente experimenta vómitos recurrentes. Sin embargo, es algo incomoda y vergonzosa. (6)

- **Cutánea**

Los fármacos muy liposolubles pueden aplicarse sobre la piel cuando se busca una absorción lenta y prolongada. También se saltea el hígado. El agente puede incorporarse en una pomada y aplicarse sobre un área cutánea específica. (6)

- **Inhalación**

Algunos líquidos y gases volátiles se administran por vía inhalatoria para lograr una acción sistémica, p. ej., anestésicos generales. La absorción se produce desde la superficie de los alvéolos y la acción es muy rápida. (6)

- **Nasal**

La mucosa nasal puede absorber rápidamente muchos fármacos y se evitan por esta vía los jugos digestivos y el hígado. (6)

- **Parenteral**

Designa la inyección del fármaco que pasa directamente al líquido tisular o a la sangre sin atravesar la mucosa intestinal. Se evitan de tal modo las limitaciones de la administración oral. La acción del agente es más rápida y segura (valioso en emergencias). (5,6)

No produce irritación gástrica ni vómitos. La vía parenteral puede utilizarse incluso en el paciente inconsciente, el que no coopera o el que tiene vómitos. No hay posibilidades de interferencia de alimentos o los jugos digestivos. Se sortea el paso por el hígado. (6)

Las desventajas de la vía parenteral consisten en que la preparación debe estar esterilizada y es más costosa, la técnica es invasiva y dolorosa, se requiere la ayuda de otra persona (aunque es posible la auto inyección, p. ej., insulina en diabéticos), existen posibilidades de lesión tisular local y en general es más riesgosa. Las vías de administración parenteral importantes son: Subcutánea, intramuscular, intravenosa e inyección intradérmica. (6)

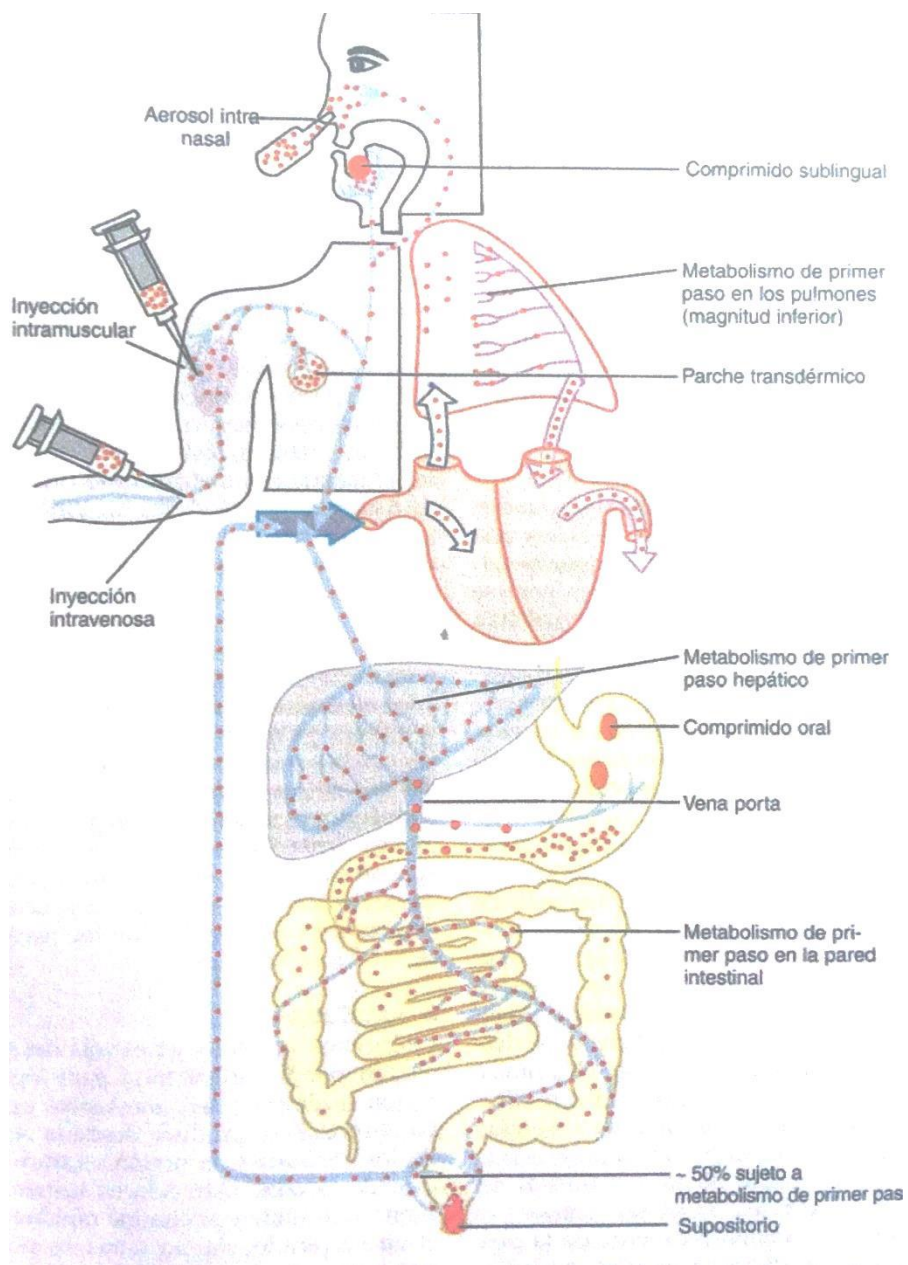


Figura 1: Tripathi, K. Farmacología en odontología. 1° edición. Buenos Aires. Medical

Panamericana. 2008. (5)

1.8 División de farmacología

La farmacocinética y la farmacodinamia son las principales divisiones de la farmacología.

II. FARMACOCINÉTICA

2.1 Generalidades

Es el movimiento de los fármacos por el organismo después de su administración, abarcando los procesos de absorción, distribución, biotransformación (metabolismo) y eliminación (excreción). (7)

2.2 Concepto

La farmacocinética es aquella parte de la farmacología que estudia la evolución del medicamento en el organismo en función del tiempo y de la dosis, o sea, que trata desde un punto de vista dinámico y cuantitativo los fenómenos de: liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación bajo la cual se administra, absorción, distribución, metabolismo o biotransformación, y excreción o eliminación de los medicamentos: esta trayectoria se resume mediante las siglas LADME, iniciales de cada uno de los procesos. (3)

Una vez que el fármaco se ha absorbido pasa al plasma, donde puede encontrarse en forma libre o unido a diversos biopolímeros; del plasma pasa a otros compartimientos del organismo, donde puede estar libre o combinado con distintas macromoléculas. (3)

La concentración plasmática del fármaco libre se encuentra en equilibrio dinámico con la de los otros compartimientos, aunque este equilibrio se encuentra profundamente modificado por los fenómenos de biotransformación y eliminación. (3)

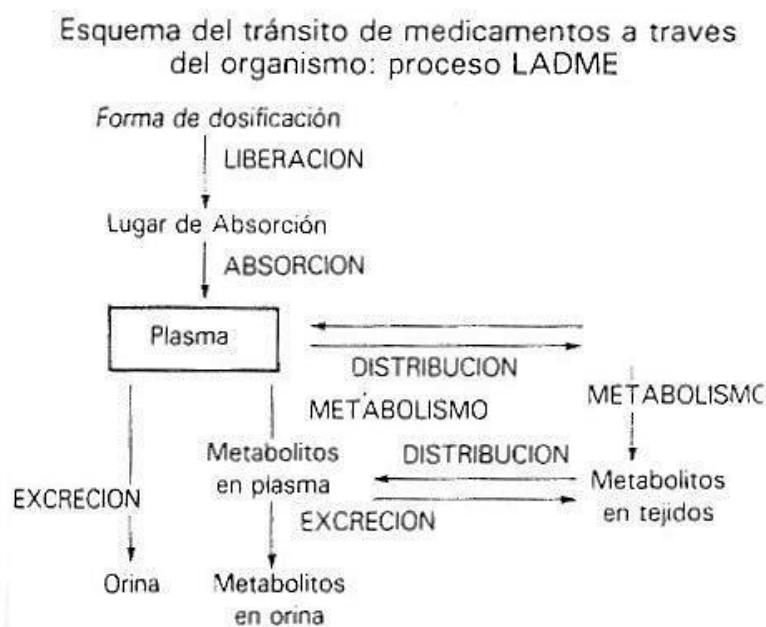


Figura 2: Velasco, A. y cols. Velázquez Farmacología. 16° edición. Madrid.

Interamericana. 1995 (3)

2.3 Membrana biológica

Ésta es una bicapa (de alrededor de 100 Å de espesor) de moléculas de fosfolípidos y colesterol, cuyos grupos polares están orientados hacia las dos superficies, mientras que las cadenas hidrocarbonadas no polares se hallan incluidas en la matriz, con moléculas proteicas extrínsecas e intrínsecas embebidas. Las proteínas son capaces de flotar libremente a través de la

membrana y algunas de las intrínsecas que abarcan todo el espesor de la membrana rodean finos poros acuosos. (5)

Los lípidos de la membrana hacen que esta sea relativamente impermeable a los iones y a las moléculas polares. Las proteínas de la membrana constituyen los componentes estructurales de la membrana durante el proceso de transporte. La cantidad de fármaco que pasa a través de una membrana celular y la velocidad a la que se mueve un fármaco son importantes para describir el curso temporal de acción y la variación en la respuesta individual. (8)

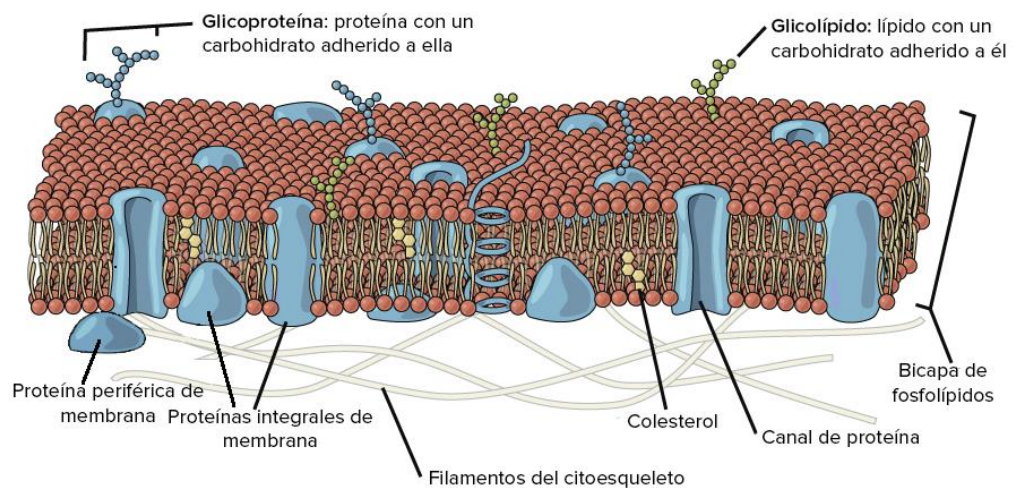


Figura 3: es.khanacademy.org. Estructura de la membrana plasmática. [Sede web]. La Coruña: es.khanacademy.org; 2012. [Actualizada el 20 noviembre del 2016; acceso 15 de junio del 2017]. Disponible en: <https://es.khanacademy.org>
Los fármacos son transportados a través de las membranas por:

2.3.1 Difusión pasiva y filtración

- **Difusión pasiva**

Una droga puede atravesar las membranas por medio de diferentes mecanismos. La difusión pasiva es la forma de transporte más común y consiste en el pasaje del lugar de mayor concentración para el de menor concentración. (9)

El fármaco se difunde a través de la membrana en la dirección de su gradiente de concentración, sin que la membrana tenga ninguna participación activa en el proceso. Éste es el mecanismo más importante para la mayoría de los fármacos; estos son sustancias extrañas y el organismo desarrolla mecanismos especializados solo para los metabolitos normales. (5)

Los fármacos liposolubles difunden por disolución en la matriz lipídica de la membrana y la velocidad de transporte es proporcional al coeficiente de partición lípido: agua del fármaco. Un fármaco más liposoluble alcanza una concentración más alta en la membrana y difunde con rapidez. Asimismo, cuanto mayor es la diferencia de concentración a ambos lados de la membrana, más rápida es su difusión. (5)

- **Influencia del pH**

Casi todos los fármacos son ácidos o bases débiles que están en solución, en su forma ionizada o no ionizada. (10)

Las moléculas no ionizadas por lo regular son liposolubles y se difunden a través de la membrana celular. (10)

En cambio, las moléculas ionizadas no pueden penetrar por la membrana lipídica, por su escasa liposolubilidad y el paso depende de la permeabilidad de la membrana, lo que está relacionado con la resistencia eléctrica de la misma. Por consiguiente, la distribución transmembrana de un electrolito débil suele depender de su pKa y del de pH entre uno y otro lado de la membrana. (10)

• **Filtración**

Es el paso de fármacos a través de poros acuosos de la membrana o espacios paracelulares. Esto se puede acelerar si el flujo hidrodinámico del solvente tiene lugar bajo un gradiente hidrostático o de presión osmótica, p. ej., a través de la mayoría de los capilares, incluidos los glomérulos. (6)

Los fármacos no liposolubles atraviesan las membranas biológicas por filtración si su tamaño molecular es inferior al diámetro de los poros. (6)

La mayoría de las células (mucosa intestinal, glóbulos rojos, etc.) tienen poros muy pequeños y los fármacos no pueden penetrar, en cambio los capilares (excepto los cerebrales) tienen poros grandes y la mayoría de los fármacos puede filtrar a través de ellos. (5)

Por ende, la difusión de los fármacos a través de los capilares depende de la velocidad del flujo sanguíneo capilar más que de la liposolubilidad del fármaco o el pH del medio. (5)

2.3.2 Transporte especializado

Se distinguen dos formas de transporte especializado:

a. Transporte activo

El movimiento tiene lugar contra un gradiente de concentración, requiere aporte de energía, pues es bloqueado por inhibidores metabólicos; es saturable, lo que quiere decir que a partir de una determinada concentración no se incrementa la velocidad de transporte; la sustancia transportada debe tener una determinada conformación molecular, por lo que las sustancias con una estructura química parecida pueden competir con el sistema de transporte. (3)

b. Difusión facilitada

Difiere del transporte activo en que no requiere energía y se verifica siempre a favor de un gradiente de concentración.

La absorción de macromoléculas se verifica por un procedimiento de pinocitosis. (3)

- **Pinocitosis**

Es el proceso de transporte a través de la célula en forma de partículas por formación de vesículas. Esto es aplicable a las proteínas y otras moléculas grandes, y contribuye poco al transporte de la mayoría de los fármacos. (6)

2.4 Absorción

Es el primero de los procesos farmacocinéticos, que ocurre después de la administración del fármaco en el organismo. Se define como el paso del fármaco del lugar de su aplicación hasta llegar a los vasos sanguíneos o linfáticos. El lugar donde se absorbe el fármaco depende de la vía de administración. (9)

2.4.1 Oral

Presenta las siguientes ventajas: es fácil y segura, permitiendo la autoadministración de los fármacos, económica y muy bien aceptada por el paciente. Entre sus inconvenientes destacan los siguientes: es demasiado lenta para ser útil en una situación de emergencia; los fármacos irritantes provocan náuseas y vómitos, la presencia de alimentos y otros medicamentos en el aparato digestivo modifica la rapidez e intensidad de la absorción. (3)

2.4.2 Subcutánea e intramuscular

Por estas vías, el fármaco se deposita directamente en la vecindad de los capilares. Los fármacos liposolubles atraviesan con facilidad toda la superficie del endotelio capilar. Los capilares, que son muy porosos, no obstruyen la absorción ni siquiera de moléculas grandes no liposolubles ni de iones. (5)

Las moléculas muy grandes se absorben a través de los vasos linfáticos. Así, muchos fármacos no se absorben por vía oral pero si por vía parenteral. (6)

La absorción por vía SC es más lenta que por vía IM, pero ambas suelen ser más rápidas y más uniformes y predecibles que la absorción oral. (5)

2.4.3 Sitios tópicos

La absorción sistémica tras la aplicación tópica depende fundamentalmente de la liposolubilidad de los fármacos. Pero pocos fármacos penetran de manera significativa a través de la piel. (6)

Se puede favorecer la absorción frotando el fármaco incorporado a una base oleaginosa o aplicando un vendaje oclusivo que aumenta la hidratación de la piel. (6)

2.4.4 Biodisponibilidad

Es un término que indica la medición tanto de la velocidad de absorción del fármaco como de la cantidad total que llega a la circulación sanguínea sistémica desde una forma de dosificación administrada. (11)

La vía de administración de fármacos en esta materia es esencial. Si se administra un fármaco por inyección intravenosa, toda la dosis entra en la circulación sanguínea. (11)

Esto no es cierto para los medicamentos administrados por otras vías, especialmente para los fármacos administrados por vía oral. Los medicamentos sólidos, como tabletas y cápsulas, deben disolverse. Esta es una fuente importante de diferencia en la biodisponibilidad de los fármacos. (11)

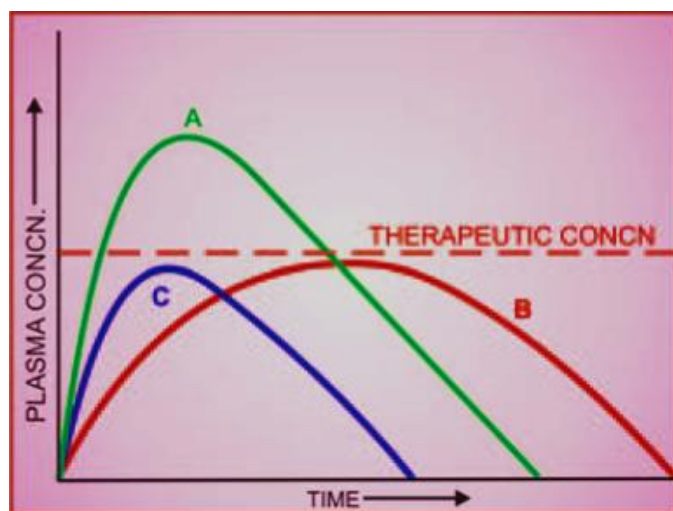


Figura 4: Tripathi, K. Essentials Medical of Pharmacology. 7° edición.

New Delhi. Jaypee Brothers Medical Publishers. 2013. (6)

2.5 Distribución

La circulación sistémica transporta y distribuye fármacos a varios tejidos corporales o sitios objetivos. La distribución de un fármaco absorbido en el cuerpo depende de la unión a proteínas, el flujo sanguíneo y la solubilidad. (12)

Cuando un fármaco viaja a través de la sangre, entra en contacto con proteínas tales como la albúmina de proteína plasmática. (12)

El fármaco puede permanecer libre en la circulación o unirse a la proteína. Solo las drogas libres pueden producir un efecto terapéutico. Los fármacos unidos a la proteína son farmacológicamente inactivos. Solo cuando las moléculas de proteína liberan el fármaco, el fármaco puede difundirse en los tejidos, interactuar con receptores y producir un efecto terapéutico. (12)

Se dice que un fármaco está altamente ligado a proteínas cuando más del 80% del fármaco circulante está unido a una proteína. Un fármaco se distribuye rápidamente a las áreas con un gran suministro de sangre, como el corazón, el hígado, los riñones. En otras áreas, como los órganos internos, la piel y el músculo, la distribución del fármaco ocurre más lentamente. (12)

La solubilidad, o la capacidad del fármaco para atravesar la membrana celular, afecta su distribución. Los fármacos liposolubles cruzan fácilmente la membrana celular, mientras que los fármacos solubles en agua no lo hacen. (12)

Volumen aparente de distribución

Se define como el volumen hipotético de fluido corporal en el que un fármaco se distribuye uniformemente a una concentración igual a la del plasma, suponiendo que el cuerpo es un compartimiento único. (13)

$$V_{ad} = \frac{\text{Cantidad total de fármaco en el cuerpo}}{\text{Concentración del fármaco en plasma}}$$

2.5.1 Redistribución

Es el movimiento de un fármaco desde el sitio de acción a sitios de acción no específicos. La duración de la acción de un fármaco puede verse afectada por la redistribución del fármaco de un órgano a otro. Si la redistribución ocurre entre sitios específicos y sitios no específicos, la acción de un fármaco será terminada. (8)

Por ejemplo, el tiopental produce sueño en cuestión de segundos, pero el efecto se termina en pocos minutos. (8)

Esto se debe a que el fármaco se distribuye por primera vez al SNC (sueño), posteriormente se redistribuye a través del plasma al músculo (acción terminada) y finalmente llega a los depósitos de grasa del cuerpo (ninguna acción todavía). (8)

2.6 Biotransformación

También conocido como metabolismo, significa alteración química del fármaco en el organismo, es necesaria para convertir compuestos no polares (liposolubles) en polares (no liposolubles), de manera que no sean reabsorbidos por los túbulos renales y puedan ser excretados. La mayoría de los fármacos hidrófilos, como gentamicina, neostigmina, decametonio, etc., no son biotransformados y se excretan sin modificaciones. (5, 6)

El sitio principal del metabolismo de los fármacos es el hígado; otros lugares son: riñón, intestino, pulmones y plasma. La biotransformación puede tener los siguientes resultados:

- a. **Inactivación:** La gran mayoría de fármacos y sus metabolitos activos se vuelven inactivos o menos activos; p. ej., lidocaína, ibuprofeno, paracetamol, cloranfenicol, propanolol y su metabolito activo 4 – hidroxipropanolol. (5)

- b. **Metabolito activo de un fármaco activo:** Se ha visto que muchos fármacos son transformados parcialmente en uno o más metabolitos activos; los efectos observados son la suma total de los del fármaco madre y su metabolito o sus metabolitos activos. (5)

c. **Activación de un fármaco inactivo:** Algunos fármacos son inactivos como tales y requieren conversión en el organismo a uno o más metabolitos activos. Un fármaco de este tipo se denomina profármaco. El profármaco puede brindar ventajas respecto de la forma activa por el hecho de ser más estable, tener mejor biodisponibilidad u otras propiedades farmacocinéticas convenientes, o presentar menos efectos colaterales y toxicidad. Algunos profármacos son activados selectivamente en el sitio de acción. (5)

Las reacciones de la biotransformación se pueden clasificar en:

2.6.1 Reacciones no sintéticas o de fase I

- **Oxidación:** Implica la adición de oxígeno (radical de carga negativa) o la remoción de un hidrógeno (radical de carga positiva). Es la reacción más importante del metabolismo de los fármacos.

Ejemplos: ácido acetilsalicílico, quinolonas. (7)

- **Reducción:** Acción opuesta a la oxidación. Corresponde a la retirada de un átomo de oxígeno o a la adición de un hidrógeno.

Ejemplos: cloranfenicol, hidrato de cloral, halotano. (7)

- **Hidrólisis:** Degradación de la molécula de agua mediante la remoción de una molécula de agua. Tiene lugar en el hígado, intestino, plasma y otros tejidos.

Ejemplo: lidocaína. (7, 5)

2.6.2 Reacciones sintéticas o de fase II

- **Glucuronización:** Reacción de síntesis más importante. Los compuestos con grupo hidroxilo o ácido carboxílico son fácilmente conjugados con ácido glucurónico, que proviene de la glucosa.

Ejemplos: cloranfenicol, ácido acetilsalicílico y morfina. (7)

- **Acetilación:** Compuestos con radicales de aminas o hidracina se conjugan con ayuda de la acetil coenzima-A. Las acetil transferasas se controlan por factores genéticos.

Ejemplos: sulfonamidas, isoniazida e hidralazina. (7)

- **Metilación:** Las aminas y los fenoles pueden ser metilados, con la metionina y la cisteína actuando como donantes de metilo:

Ejemplos: epinefrina, histamina y ácido nicotínico. (7)

- **Conjugación con sulfatos:** Los esteroides y los compuestos fenólicos son sulfatados por sulfocinasas.

Ejemplos: cloranfenicol, esteroides suprarrenales y sexuales. (5)

- **Conjugación con glicina:** Los salicilatos y otros fármacos que tienen grupos ácidos carboxilos son conjugados con glicina, pero esta no es una vía metabólica importante. (5)

- **Conjugación con glutatión:** Usualmente, la formación de un mercapturato suele ser la vía menor. Sin embargo, sirve para inactivar intermediarios quinona o epóxido altamente reactivos que se producen durante el metabolismo de ciertos fármacos.

Ejemplo: paracetamol. (5)

- **Síntesis de ribonucleósidos y nucleótidos:** Importante para la activación de muchos anti metabolitos de purina y pirimidina empleados en la quimioterapia del cáncer. (5)

La mayoría de los fármacos son metabolizados por muchas vías, de forma simultánea o secuencial. Solo pocos fármacos son metabolizados por enzimas del metabolismo intermedio.

Ejemplo: alcohol por deshidrogenasa. (5)

La misma enzima puede metabolizar numerosos fármacos. Las enzimas metabolizadoras de fármacos se dividen en dos:

- **Microsómicas:** Enzimas localizadas en el retículo endoplasmático liso, fundamentalmente en el hígado, pero también en el riñón, mucosa intestinal y pulmones. (5)

Las enzimas microsómicas catalizan la mayoría de oxidaciones, reducciones, hidrolisis y glucuronizaciones.

Ejemplos: citocromo P-450, las monooxigenasas, la glucoronil transferasa, etc. (5)

- **No microsómicas:** Presentes en el citoplasma y las mitocondrias de los hepatocitos, y en otros tejidos, incluso el plasma. (5)

Catalizan algunas oxidaciones y reducciones, muchas reacciones de hidrolíticas y todas las de conjugación, excepto la glucuronización.

Ejemplo: las flavoproteína – oxidasas, las esterasas, las amidasas y las conjugasas. (5)

2.6.3 Inducción enzimática

La administración repetida de ciertos fármacos aumenta la síntesis de enzimas microsomales. El fármaco se denomina inductor enzimático.

Ejemplo: Rifampicina, fenitoína, barbitúricos, etc. (13)

- Importancia clínica de la inducción enzimática microsómica

1. La inducción enzimática puede acelerar el metabolismo de los fármacos, reduciendo así la duración y la intensidad de la acción del fármaco que conduce al fracaso terapéutico. (13)

Ejemplo: la rifampicina induce la enzima metabolizadora del fármaco de los anticonceptivos orales, mejorando así su metabolismo y conduciendo a un fallo anticonceptivo. (13)

2. La autoinducción puede conducir al desarrollo de la tolerancia al fármaco. (13)

Ejemplo: la carbamazepina mejora su propio metabolismo. (13)

3. La inducción enzimática puede conducir a la toxicidad del fármaco.

Ejemplo: el aumento de la incidencia de paracetamol en alcohólicos se debe a la sobreproducción de metabolito tóxico del paracetamol.

4. La inducción enzimática también puede ser beneficiosa.

Ejemplo: fenobarbital en la ictericia neonatal induce a la enzima glucuronil transferasa, por lo tanto la bilirrubina se conjuga y la ictericia se resuelve. (13)

2.6.4 Inhibición enzimática

Ciertos fármacos inhiben la actividad de enzimas metabolizadoras y se conocen como inhibidores enzimáticos.

Ejemplo: cloranfenicol, ciprofloxacina, eritromicina, etc. (13)

La inhibición de un fármaco por otro ocurre cuando se metaboliza por la misma enzima. La inhibición es un proceso rápido comparado con la inducción. (13)

- **Relevancia clínica de la inhibición enzimática**

Puede dar como resultado toxicidad del fármaco.

Ejemplo: Aumento de la incidencia de hemorragia con warfarina, debido a la administración asociada de eritromicina o cloranfenicol, etc. (13)

Estos fármacos inhiben la enzima metabolizadora del fármaco de la warfarina, dando como resultado una concentración plasmática aumentada de warfarina y un efecto anticoagulante mejorado (sangrado). (13)

2.6.5 Metabolismo de primer paso (pre-sistémico)

Es un fenómeno del metabolismo del fármaco en que la concentración administrada es significativamente reducida por el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica.

Todos los fármacos administrados por vía oral se exponen a las enzimas metabolizadoras en la pared intestinal y en el hígado. La extensión del metabolismo pre – sistémico difiere según el tipo de fármaco y constituye un importante determinante de la biodisponibilidad. (9)

2.6.6 Factores que afectan el metabolismo de los fármacos

1. **Edad:** Los neonatos y los ancianos metabolizan algunos medicamentos en menor medida que los adultos. En estos casos se debe a la disminución de la cantidad y actividad de las enzimas microsomales hepáticas. (13)
2. **Dieta:** Una nutrición deficiente puede disminuir la función enzimática.
3. **Enfermedades:** Las enfermedades crónicas del hígado pueden afectar el metabolismo hepático de algunos fármacos. (13)

Ejemplo: aumento de la duración de la acción del diazepam en pacientes con cirrosis debido a su deterioro del metabolismo. (13)

4. **Administración simultánea de fármacos:** Esto puede resultar en un aumento o disminución del metabolismo de los fármacos (inducción o inhibición enzimática). (13)

2.7 Excreción

Después de ser absorbidos, distribuidos y biotransformados por el organismo, los fármacos son eliminados para el medio externo, pueden ser excretados del cuerpo por muchas vías, incluyendo la orina, las heces (fármacos no absorbidos, y los secretados en la bilis), saliva, sudor, leche materna, pulmones

(alcoholes y anestésicos), lágrimas. Cualquier ruta puede ser importante para un medicamento dado, pero el riñón es el sitio principal de excreción para la mayoría de fármacos. (7,11)

- **Orina:** Es la vía de excreción más importante para la mayoría de los fármacos. (6)
- **Materia fecal:** La mayor parte del fármaco presente en la materia fecal proviene de la bilis. El hígado transporta activamente hacia la bilis ácidos orgánicos (sobre todo los glucurónidos), bases orgánicas y esteroides, por distintos mecanismos de transporte activo inespecíficos. (6)

La mayor parte del fármaco, como el liberado por desconjugación de glucurónidos por las bacterias intestinales, es reabsorbida (ciclo enterohepático) y la excreción final se produce con la orina. (6)

- **Aire espirado:** Los líquidos volátiles (anestésicos generales, alcohol) y los gases son eliminados por los pulmones, independientemente de su liposolubilidad. (6)
- **Saliva y sudor:** Tienen menor importancia para la excreción de fármacos. El litio, el yoduro de potasio, la rifampicina y los metales pesados están presentes en estas secreciones. La mayor parte de la saliva, junto con el fármaco que

contiene, es deglutida y cumple el mismo destino que el fármaco administrado por vía oral. (6)

- **Leche materna:** No es importante para la madre sino para el lactante, que inadvertidamente recibe el fármaco. La mayoría de los fármacos pasan a la leche materna por difusión pasiva, por lo tanto los fármacos más liposolubles y menos ligados a proteínas pasan mejor. (6)

La cantidad total de fármaco que llega al lactante por amamantamiento suele ser pequeña y es posible administrar la mayoría de los fármacos a las mujeres que amamantan sin efectos adversos para el niño. No obstante, es conveniente administrar cualquier fármaco durante la lactancia solo cuando es imprescindible. (6)

2.7.1 Excreción renal

El riñón es responsable de la excreción de todas las sustancias hidrosolubles. La cantidad de fármaco o sus metabolitos presentes finalmente en la orina es la suma total de la filtración glomerular, la reabsorción tubular y la secreción tubular. (5)

$$\text{Excreción renal neta} = (\text{filtración glomerular} + \text{secreción tubular}) - \text{reabsorción tubular}$$

- **Filtración glomerular:** Depende de su unión a proteínas plasmáticas y del flujo sanguíneo renal. Solo moléculas de fármaco con peso molecular menor que 20.000 dáltons alcanzan el filtrado glomerular. Por lo tanto, los fármacos ligados a la albúmina (proteína plasmática cuyo peso molecular está alrededor de 68.000 dáltons) no se filtran y permanecen en el torrente sanguíneo. En esta etapa, la liposolubilidad y el pH no influyen en el paso, pero el tamaño molecular, la masa molecular y el grado de unión proteica ejercen un papel importante. (5, 9)

- **Reabsorción tubular:** Después de la filtración glomerular, una parte de la que se filtra también puede ser reabsorbida en los túbulos renales de nuevo a la sangre. Se produce un transporte activo de sodio (Na) por una bomba de alta capacidad a la corriente sanguínea (reabsorción activa), mientras que los aniones, por ejemplo: Cl, el agua y los fármacos liposolubles siguen pasivamente (reabsorción pasiva) por diferencias en los gradientes electroquímicos. (9)

En este último caso, el pH del medio influye en el grado de reabsorción del fármaco, pues la predominancia de la forma molecular o ionizada de acuerdo con el pH del medio dicta el patrón de absorción a través del epitelio tubular.

Así los fármacos de carácter básico son más bien excretados en la orina (que tiene pH ligeramente ácido, entre 5 y 6); lo contrario también es válido, es decir; fármacos de carácter ácido se favorecen en la excreción en orina alcalinizada).

(9)

- **Secreción tubular:** No se ve afectada por el contenido de unión a proteínas, se trata de un transporte mediado por los conductores (P-glicoproteína y MRP2) que presentan alta velocidad, pudiendo ser saturados. (9)

2.7.2 Cinética de eliminación

El conocimiento de la cinética de eliminación brinda la base para establecer regímenes de dosificación racionales para modificarlos de acuerdo con las necesidades individuales. Los parámetros farmacocinéticos importantes son la biodisponibilidad, el volumen de distribución, la semivida plasmática y el aclaramiento. (5,13)

- **Vida media plasmática ($t_{1/2}$):** Es el tiempo necesario para que la concentración plasmática de un fármaco disminuya en un 50% de su semivida plasmática original. (13)

Importancia clínica de la vida media plasmática

Ayuda a:

- Determinar la duración de la acción del fármaco
- Determinar la frecuencia de administración del fármaco
- Estimar el tiempo requerido para alcanzar el estado estacionario

En el estado estacionario, la cantidad de fármaco administrado es igual a la cantidad de fármaco eliminado en el intervalo de dosis. Se necesitan aproximadamente cuatro a cinco vidas medias para alcanzar el estado estacionario durante la administración repetida del fármaco. (13)

Un fármaco se elimina casi por completo en cuatro a cinco vidas medias después de una sola administración. (13)

- **Concentración en estado estacionario:** Si la dosis constante de un fármaco se administra a intervalos constantes en su $t_{1/2}$, la concentración plasmática del fármaco aumenta debido a su absorción y disminuye debido a la eliminación en cada intervalo de dosificación.

Finalmente, la cantidad de fármaco eliminado será igual a la cantidad de fármaco administrado en el intervalo de dosificación. Se dice que el fármaco ha alcanzado el estado estacionario o nivel de meseta aproximadamente después de 4 o 5 semividas. (13)

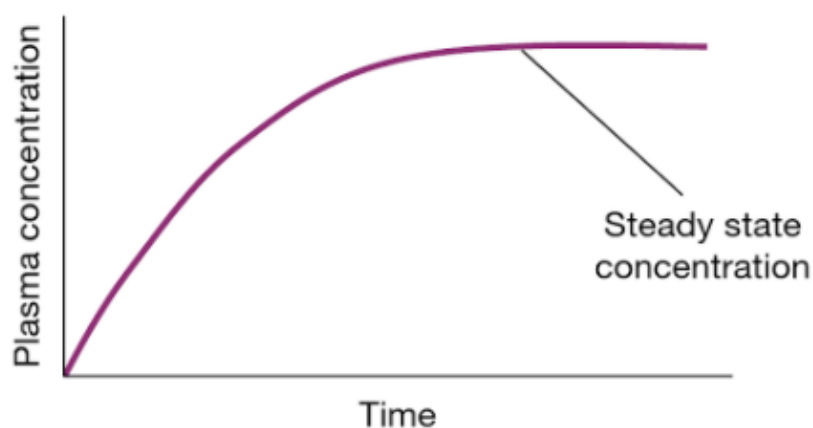


Figura 5: Boarder, M. y cols. Pharmacology for pharmacy and the health sciences. 2° edición. Gran Bretaña. Bell & Bain. 2017. (14)

- **Depuración, aclaramiento o clearance (CL):**

Se define como el volumen de plasma eliminado del fármaco por unidad de tiempo. (14)

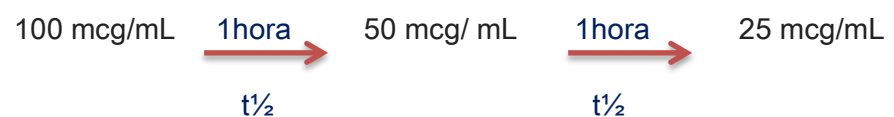
$$CL = \frac{\text{Tasa de eliminación}}{\text{Concentración plasmática del fármaco}}$$

Como en la mayoría de los fármacos los procesos que participan en la eliminación no son saturados con las concentraciones obtenidas en la clínica, siguen:

1. Cinética de primer orden (exponencial):

Una fracción constante del fármaco en el cuerpo se elimina por unidad de tiempo. (13)

Ejemplo: supongamos un fármaco "A" con un plasma ($t_{1/2}$) de 1 hora, después de la cinética de primer orden de eliminación y con una concentración de plasmática inicial de 100mcg/mL. (13)



La tasa de eliminación del fármaco es directamente proporcional a su concentración plasmática, la $t_{1/2}$ de los fármacos que siguen la cinética de primer orden siempre se mantendrá constante. El fármaco se eliminará casi completamente en cuatro a cinco vidas medias de plasma si se administra a una velocidad constante a cada semivida. (13)

La mayoría de los fármacos siguen la cinética de primer orden. (13)

2. Cinética de orden cero (lineal):

Se elimina una cantidad constante de un fármaco en el cuerpo por unidad de tiempo. La velocidad de eliminación es independiente de la concentración en el plasma. (13)

Ejemplo: un fármaco "B" con una concentración inicial de 200 mcg/ mL y eliminado a una velocidad de 10 mcg/h. Su eliminación será la siguiente:

200 mcg/mL $\xrightarrow[10 \text{ mcg}]{1 \text{ hora}}$ 190 mcg/ mL $\xrightarrow[10 \text{ mcg}]{1 \text{ hora}}$ 180 mcg/mL

La eliminación de algunos fármacos se acerca a la saturación en el rango terapéutico y la cinética cambia de primer orden a orden cero con dosis más altas. Una vez que la cinética cambia a orden cero, un aumento en la dosis dará lugar a un aumento marcado en la concentración plasmática que conduce a la toxicidad del fármaco. (5,13)

III. FARMACODINAMIA

3.1 Generalidades

Es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción.

La comprensión de la farmacodinamia puede proporcionar las bases para el uso terapéutico racional de un medicamento y el diseño de nuevos y mejores agentes terapéuticos. (10)

3.2 Concepto

La farmacodinamia estudia los mecanismos de acción de los fármacos y sus efectos en el organismo. Se constituye en uno de los campos más importantes de la farmacología, tanto para el clínico como para los investigadores. (7)

Para el clínico, el conocimiento del mecanismo de acción de los fármacos es la base para su uso racional y seguro; para los investigadores, representa un desafío constante para la comprensión de los mecanismos bioquímicos y fisiológicos en los diversos niveles de estructura del organismo. (7)

3.3 Principios de acción de los fármacos

Los fármacos no confieren nuevas funciones a ningún sistema, órgano ni célula; solo modifican el ritmo de la actividad en progreso. Los tipos básicos de acción farmacológica se pueden clasificar en:

- **Estimulación:** Algunos fármacos actúan aumentando la actividad de un órgano o sistema específico.

Ejemplo: la adrenalina estimula el corazón dando como resultado un aumento de la frecuencia cardiaca y la fuerza de contracción. (13)

- **Depresión o inhibición:** Algunos fármacos actúan disminuyendo la actividad de un órgano o sistema específico.

Ejemplo: los barbitúricos deprimen el sistema nervioso central, los anestésicos locales deprimen la conducción nerviosa. (5, 13)

- **Irritación:** Algunos agentes de aplicación tópica pueden causar irritación de la piel y tejidos adyacentes. Cuando un agente en aplicación sobre la piel alivia el dolor profundo, se conoce como contrairritante.

Ejemplo: aceite de eucalipto, salicilato de metilo, etc. (13)

- **Reemplazo:** Cuando hay una deficiencia de sustancias endógenas, pueden ser reemplazadas por fármacos.

Ejemplo: insulina en la diabetes mellitus, hierro en la anemia. (5, 13)

- **Acción citotóxica:** Los fármacos son selectivamente tóxicos para el organismo infectante o células cancerosas.

Ejemplo: penicilina, cloroquina. (5, 13)

3.4 Mecanismos de acción de los fármacos

Son muy pocos los fármacos que actúan en función de sus propiedades físicas y químicas. La mayoría de los fármacos ejerce sus efectos por la interacción con una biomolécula definida, la cual suele ser una proteína. (5)

Las proteínas funcionales que son el centro de acción farmacológica se pueden agrupar en cuatro categorías básicas: enzimas, canales iónicos, transportadores y receptores. (6)

3.4.1 Enzimas

Casi todas las reacciones biológicas se llevan a cabo bajo influencia catalítica de enzimas; por lo tanto, las enzimas son objetivo muy importante de la acción del fármaco. (5)

El fármaco puede aumentar o disminuir la velocidad de reacciones mediadas enzimáticamente. Sin embargo, en los sistemas fisiológicos, las actividades enzimáticas se fijan a menudo de forma óptima. (5)

Varias enzimas se estimulan a través de receptores y segundos mensajeros. La estimulación de una enzima aumenta su afinidad por el sustrato de modo que se reduce la constante de velocidad de la reacción (k_M). (6)

El aumento aparente de la actividad enzimática también puede producirse por inducción enzimática, es decir síntesis de más proteína enzimática. (6)

Esto no se puede llamar estimulación porque la constante de velocidad de la reacción no cambia. (6)

- **Inhibición inespecífica**

Algunos productos químicos y fármacos son capaces de desnaturalizar proteínas, es decir alteran la estructura terciaria de cualquier enzima con la que entran en contacto. (5)

Ejemplo: Las sales de metales pesados, el alcohol, el formaldehído, etc.

- **Inhibición específica**

Muchos agentes inhiben a determinada enzima sin afectar a otras. (5)

Esta inhibición puede ser:

• **Competitiva (de tipo equilibrio)**

El fármaco de estructura similar compite con el sustrato normal por el sitio de unión catalítico de la enzima, de modo que se alcanza un nuevo equilibrio. (5)

Estos inhibidores aumentan la constante de velocidad de la reacción (k_M), pero no modifican la velocidad máxima de la reacción ($V_{m\acute{a}x}$).

También puede haber una inhibición enzimática de tipo no equilibrio con fármacos que reaccionan con el mismo sitio catalítico de la enzima, pero forman enlaces covalentes fuertes o tienen una afinidad tan alta por la enzima que el sustrato normal no puede desplazar al inhibidor. (5)

En estas situaciones aumenta la K_M y disminuye la $V_{m\acute{a}x}$. (5)

- **No competitiva**

El inhibidor reacciona con un sitio cercano y no con el sitio catalítico, pero altera la enzima de una manera en la que ésta pierde su propiedad catalítica. (5)

Así, la K_m no se modifica y hay disminución de la $V_{m\acute{a}x}$. (5)

3.4.2 Canales iónicos

Algunos fármacos se unen directamente a los canales iónicos y alteran el flujo de iones. (13)

Ejemplo: los anestésicos locales bloquean los canales de sodio en la membrana neuronal para producir la anestesia local. (13)

3.4.3 Transportadores

Diversos fármacos producen su efecto al unirse a transportadores específicos que facilitan la difusión en la dirección del gradiente de concentración o bombean el metabolito o ion en contra del gradiente utilizando energía metabólica. (5, 13)

3.4.4 Receptores

Para que ocurra una acción específica y, consecuentemente, un efecto más específico, los fármacos se asocian a receptores, los cuales son sustancias químicas organizadas que normalmente se ubican en la superficie celular y presentan algún lugar de unión. Así, la interacción entre fármaco y receptor funciona como una combinación del tipo llave – cerradura, la cual promueve una conexión específica en el sitio, alterando la molécula del receptor y el funcionamiento de la célula. (9)

Varias sustancias intra y extracelulares, particularmente enzimas, moléculas transportadoras, canales iónicos, ADN, ARN, entre otras, se consideran receptores. (9)

La característica principal para que la molécula sea considerada un receptor, es ser capaz de alterarse como consecuencia de la unión específica y transmitir ese cambio a la célula objetivo. (9)

Los receptores tienen en su gran mayoría alta potencia (ejercen su acción en concentraciones muy pequeñas) y alta especificidad biológica (solo en algunos órganos). (9)

- Tipos de receptores:

- **Receptores acoplados a canales de iones:** Se regulan por voltaje y se activan por mecanismos de cambio en la carga eléctrica de las membranas excitables.

Son importantes en la conducción de impulsos nerviosos y están directamente implicados en los efectos de los anestésicos locales utilizados en odontología. (9)

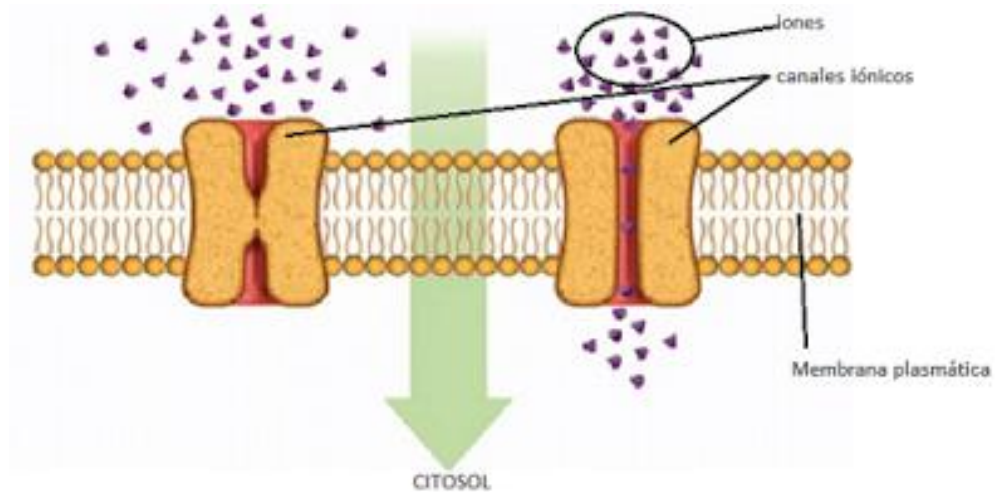


Figura 6: biological.blogspot.pe. Tipos de receptores de superficie celular. [Sede web]. Santiago de Chile: biological.blogspot.pe; 2015. [Actualizada el 02 de julio del 2015; acceso 10 de julio del 2017]. Disponible en:

<http://biological.blogspot.pe>

- **Receptores asociados a la proteína G:** Son varios tipos diferentes de receptores conectados a la membrana celular, los cuales tienen como característica común activar la proteína G, amplificando acentuadamente la señal biológica. (9)
- **Receptores asociados a enzimas:** Cuando se asocian a enzimas los receptores se le conoce como receptores catalíticos.

La activación de la molécula activadora de este receptor permite cambios químicos que usualmente activan otras enzimas intracelulares, induciendo cambios fisiológicos. (9)

- **Receptores intracelulares:** Se localizan en el líquido intracelular o en el citoplasma de la célula. En virtud del carácter de la membrana celular, las sustancias lipofílicas tienden a atravesar esta estructura más fácilmente. La unión altera la conformación del receptor, lo cual lleva a los efectos intracelulares. (9)

Hay también moléculas endógenas que tienen sitios específicos para la conexión, pero que no se alteran o no generan efectos biológicos visibles, como por ejemplo, la albúmina. Estas se llaman aceptores y actúan como lugares de almacenamiento para los fármacos. (9)

3.4.5 Sustancias que se unen a los receptores

Como ya se ha mencionado antes, los receptores son moléculas altamente especializadas y sensibles a la unión con otras moléculas de manera específica. (9)

Las interacciones químicas entre los ligandos y los receptores pueden ocurrir por medio de uno o más tipos de conexiones químicas conocidas, como enlaces covalentes, iónicos, interacción dipolos, puentes de hidrogeno o van der Waals. (9)

Entre las principales sustancias que pueden interactuar con los receptores están las moléculas endógenas, como hormonas, neurotransmisores, enzimas, etc., las cuales interactúan con los receptores provocando diversos efectos en el organismo. En general, los fármacos imitan la acción de esas sustancias cuando se unen a los mismos receptores. (9)

Sea propia de un fármaco o una sustancia endógena, la conexión tiene que obedecer a los preceptos de especificidad en cuanto al encaje químico con el receptor. (9)

Estos aunque sean químicamente idénticos, presentan diferente configuración espacial de la molécula. (9)

Existen algunos conceptos que ayudan a entender esa interacción:

- **Afinidad:** Capacidad del fármaco para combinarse con el receptor, sin embargo, no necesariamente la conexión induce el efecto. (5, 9)
- **Actividad intrínseca (eficacia):** Capacidad del fármaco de activar o cambiar químicamente el receptor, llevando a la formación de reacciones que desencadenan los efectos. Así, para que se produzca el efecto, el fármaco debe tener afinidad para conectarse al receptor y eficacia para activarlo. (5, 9)
- **Agonistas:** Sustancias que se unen a los receptores y provocan algún efecto, que puede ser total o parcial. (9)

- **Agonistas totales:** Moléculas que producen el mayor efecto posible. Presentan alta afinidad y alta actividad intrínseca. (9)
- **Agonistas parciales:** Producen algún efecto, pero siempre menor al efecto máximo, o sea, presentan alta afinidad (se unen a los receptores), pero baja actividad intrínseca. (5, 9)
- **Antagonista:** Sustancias que se unen a un receptor, pero no inducen ningún efecto. Existen dos tipos de antagonistas, los competitivos y los no competitivos. (9)
- **Antagonistas competitivos:** Se unen al receptor, pues usualmente tienen alta afinidad, pero actividad intrínseca nula.

Sin embargo, si la dosis del agonista se aumenta lo suficiente, ocurre el desplazamiento del antagonista del receptor, y el efecto máximo puede ocurrir.

(9)

- **Antagonistas no competitivos:** Son irreversibles, pues incluso el aumento de la dosis del agonista no causa el desplazamiento del antagonista, y no ocurre el efecto máximo. También tiene alta afinidad y actividad intrínseca nula. (5, 9)
- **Potencia:** Dosis necesaria para producir un efecto. Cuanto menor sea la dosis necesaria para producir el efecto, mayor será la potencia del agonista. Aunque

muy popular, el significado de este concepto es dudoso, pues la potencia de un agonista es muy afectada por su farmacocinética. (9)

Así mayor dosis puede ser necesaria en virtud de la mala absorción, y no propiamente de los factores farmacodinámicos. (9)

- **Eficacia:** Es el termino farmacológicamente más adecuado, en lugar de potencia, pues se refiere al número de receptores necesarios para una respuesta máxima. (9)

3.5 Relación dosis – respuesta

Cuando un fármaco se administra por vía sistémica, la relación dosis-respuesta tiene dos componentes: relación dosis – concentración plasmática y relación concentración plasmática – respuesta . (5)

La intensidad de la respuesta suele aumentar con el incremento de la dosis (o más precisamente, la concentración en el receptor) y la curva dosis – respuesta es una hipérbola rectangular. (5)

Si se grafica la dosis en una escala logarítmica, la curva se torna sigmoidea y se observa una relación lineal entre el logaritmo de la dosis y la respuesta en la zona intermedia. La curva logarítmica se puede caracterizar por su forma (pendiente) y posición. (5)

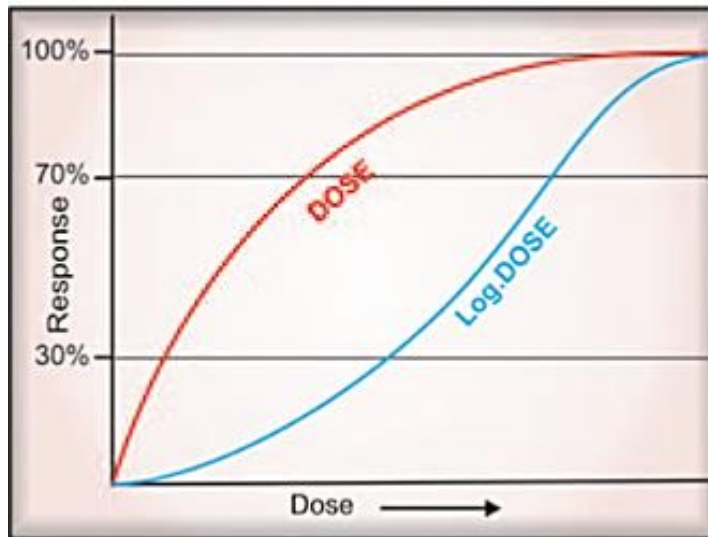


Figura 7: Tripathi, K. Essentials Medical of Pharmacology. 7° edición. New Delhi. Jaypee Brothers Medical Publishers. 2013. (6)

3.5.1 Índice terapéutico

A medida que aumenta la dosis de un fármaco, el riesgo de efectos indeseables también aumenta. (9)

Para efectos de seguridad en el uso de fármacos, el índice terapéutico se calcula por la relación entre la dosis letal y la dosis terapéutica. (9)

En general la dosis de un fármaco se calcula para ser efectiva en al menos el 50% de los individuos a los cuales es administrada, siendo llamada en ese caso DE50 (dosis efectiva en 50%).

Del mismo modo, la dosis letal (DL50) se calcula como la dosis que sera letal para el 50% de los individuos. (9)

El índice terapéutico (IT) es calculado por la siguiente relación matemática:

$$IT = \frac{DL50}{DE50}$$

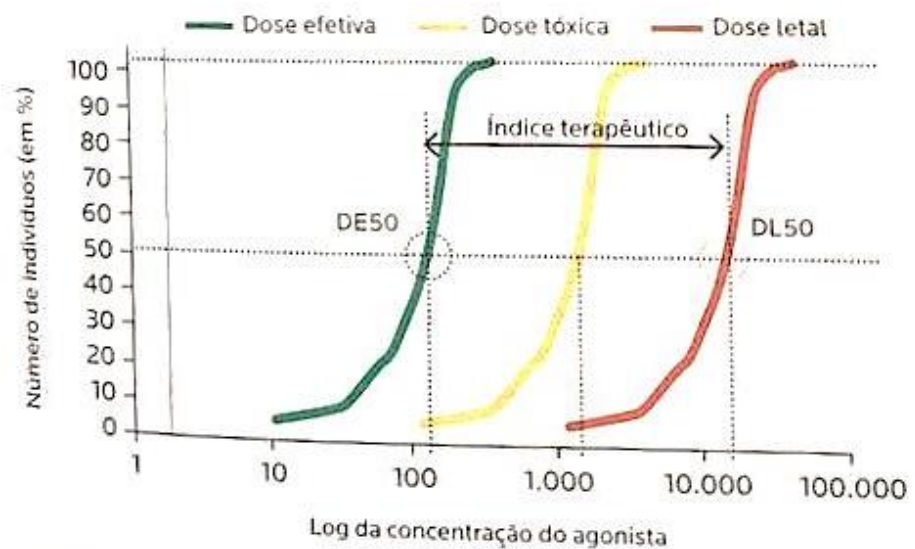


Figura 8: Dias, A., Groppo, F., Volpato, M., Rosalen. P., Ranali, J.

Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica em Odontologia. Artes Médicas.

São Paulo. 2013 (9)

3.6 Efecto combinado de los fármacos

Cuando se administran dos o más fármacos simultáneamente o en rápida sucesión, estos pueden ser indiferentes entre sí o mostrar sinergia o antagonismo. (5)

- Sinergia

La acción de un fármaco es favorecida o aumentada por otro. En un par sinérgico, ambos fármacos pueden actuar en la misma dirección o uno puede ser inactivo cuando se administra solo, pero a pesar de eso, aumenta la acción del otro cuando se los administra juntos.

La sinergia puede ser:

a. Aditiva: El efecto de los dos fármacos sigue la misma dirección y simplemente se suman. (6)

Ejemplo: Ácido acetilsalicílico + paracetamol = como analgésico y antipirético

b. Supraaditiva (potenciación): El efecto de la combinación es mayor que los efectos individuales de los componentes. (6)

Ejemplo: Adrenalina + cocaína = inhibición de la captación neuronal

- Antagonismo

Cuando un fármaco disminuye o anula la acción de otro. Por lo general en un par de antagonistas, uno de los fármacos es inactivo como tal, pero disminuye el efecto del otro. (6)

Según el mecanismo involucrado, el antagonismo puede ser:

a. **Físico:** Basado en la propiedad física de los fármacos. (6)

Ejemplo: El carbón adsorbe alcaloides y puede impedir su absorción. (Se ve en las intoxicaciones por alcaloides). (6)

b. **Químico:** Ambos fármacos reaccionan químicamente y forman un producto inactivo. (6)

Ejemplo: El KMnO_4 oxida los alcaloides, se le utiliza para el lavado gástrico en caso de intoxicaciones. (6)

c. **Fisiológico o funcional:** Los dos fármacos actúan sobre diferentes receptores o por distintos mecanismos, pero ejercen efectos opuestos sobre la misma función fisiológica; es decir, tienen efectos farmacológicos de dirección opuesta. (6)

Ejemplos: Histamina y adrenalina sobre los músculos bronquiales y la presión arterial, Glucagón e insulina sobre la glicemia. (6)

3.7 Dosificación de fármacos

La dosis es la cantidad apropiada de un fármaco para provocar algún grado de respuesta en un paciente. En consecuencia, la dosis de un fármaco se debe calificar en función de la respuesta elegida. (5)

La dosis de un fármaco depende de su concentración en el sitio de acción y de sus características farmacocinéticas. Se adoptan diferentes estrategias para individualizar la dosificación de los fármacos. (5)

1. Dosis estándar: La misma dosis es apropiada para la mayoría de los pacientes.

Ejemplo: anticonceptivos orales, penicilina. (5)

2. Dosis regulada: El fármaco modifica una función del organismo finamente regulada que puede ser medida con facilidad.

Ejemplo: antihipertensivos, hipoglucemiantes, anticoagulantes, diuréticos, anestésicos generales. (5)

3. Dosis ajustada según la concentración: La respuesta no es fácil de cuantificar, pero se ha demostrado que se logra un determinado rango de concentración plasmática del fármaco. Al principio se administra una dosis empírica destinada a alcanzar la concentración deseada y luego se efectúan ajustes por control real de la concentración plasmática. (5)

Cuando no hay recursos para controlar el nivel del fármaco, se practican ajustes aproximados observando al paciente con intervalos relativamente prolongados. (5)

Ejemplo: antidepresivos, antiepilépticos, litio. (5)

4. Dosis titulada: No se puede administrar la dosis adecuada para inducir el efecto terapéutico máximo a causa de los efectos adversos intolerables. Se alcanza la dosis óptima titulándola con un nivel aceptable de efectos adversos. Se puede indicar una dosis inicial baja y titulación ascendente (en la mayoría de situaciones no críticas) o una dosis inicial alta y titulación descendente (en situaciones críticas). (5)

Con frecuencia, es posible lograr una solución intermedia entre el efecto terapéutico máximo y los efectos colaterales tolerables.

Ejemplo: fármacos antineoplásicos, corticoesteroides. (5)

IV. Conclusiones

1. El odontólogo debe conocer y comprender los procesos farmacocinéticos, ya que son esenciales para una correcta prescripción.
2. La vía oral es la más segura, pero no la más rápida al momento de una emergencia.
3. La vía parenteral es la más rápida en casos de emergencia debido a que pasa directamente a la circulación sanguínea.
4. Se debe tener en cuenta los mecanismos de acción de los fármacos y sus efectos en el organismo.
5. A fin de evitar complicaciones es necesario un mejor conocimiento y cuidado en la dosificación de los fármacos.

V. Bibliografía

- 1) Litter, M. Compendio de Farmacología. 2ª edición. El Ateneo. Buenos Aires. 1988
- 2) Bertram, G. Farmacología básica y clínica. 8ª edición. Manual moderno. México. 2002
- 3) Velasco, A., Lorenzo, P., Serrano, J., Trelles, F. Velázquez Farmacología. 16ª edición. Interamericana. Madrid. 1995
- 4) Satoskar, R., Rege, N., Bhandarkar, S. Pharmacology and Pharmacotherapeutics [Internet]. 24ª edición. New Delhi: Elsevier; 2015 [15 de setiembre de 2015; 10 de junio del 2017]. Disponible en: <https://books.google.com.pe>
- 5) Tripathi, K. Farmacología en odontología. 1ª edición. Panamericana. Buenos Aires. 2008
- 6) Tripathi, K. Essentials of medical pharmacology [Internet]. 7ª edición. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013 [3 de agosto del 2013; 17 de junio del 2017]. Disponible en: <https://books.google.com.pe>
- 7) Dias, A. Terapêutica Medicamentosa em Odontologia. 3ª edición. Artes Médicas. São Paulo. 2014
- 8) Bablenis, E. Pharmacology for the dental hygienist [Internet]. 7ª edición. Norfolk: Elsevier; 2016 [13 de setiembre del 2016; 17 de junio del 2017]. Disponible en: <https://books.google.com.pe>
- 9) Dias, A., Groppo, F., Volpato, M., Rosalen. P., Ranali, J. Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica em Odontologia. Artes Médicas. São Paulo. 2013

- 10) Brunton, L., Chabner, B., Knollman, B. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12° edición. Mc Graw Hill. México. 2012
- 11) Moini, J. Fundamental pharmacology for pharmacy technicians [Internet]. 2° edición. USA: Cengage Learning; 2016 [6 de setiembre del 2016; 17 de junio del 2017]. Disponible en: <https://books.google.com.pe>
- 12) Ford, S., Roach, S. Roach's Introductory Clinical Pharmacology [Internet]. 10° edición. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014 [5 de octubre del 2014; 17 de junio del 2017]. Disponible en: <https://books.google.com.pe>
- 13) Shanbhag, T., Shenoy, S., Pharmacology for medical graduates [Internet]. 3° edición. India: Elsevier; 2015 [25 de setiembre del 2015; 17 de junio del 2017]. Disponible en: <https://books.google.com.pe>
- 14) Boarder, M., Dixon, J., Newby, D., Navti, P. Pharmacology for medical graduates [Internet]. 2° edición. USA: Oxford University Press; 2017 [23 de marzo del 2017; 17 de junio del 2017]. Disponible en: <https://books.google.com.pe>