

Universidad Autónoma del Estado de México

Facultad de Medicina

Unidad de Aprendizaje: Farmacología

Programa Educativo: Médico Cirujano

Espacio Académico: Facultad de Medicina

Responsable de la Elaboración: Dr. Javier Jaimes García

Fecha de elaboración: Septiembre de 2015

GUIÓN EXPLICATIVO

FARMACOCINÉTICA

Diapositiva 1

Datos de identificación

Diapositiva 2

Definición. La farmacocinética es la rama de la farmacología, que se encarga de estudiar los procesos a los cuales es sometido un fármaco en su paso por el organismo, incluye como se verá más adelante desde la absorción, distribución, metabolismo hasta la eliminación.

Y el conocimiento y comprensión de estos principios farmacocinéticos aumenta las posibilidades de éxito terapéutico y reducen incidencia de los efectos farmacológicos.

Diapositiva 3

La farmacocinética comprende varias fases, que se analizarán una a una en este bloque, que van desde la absorción, Distribución, biotransformación, depósitos tisulares, mecanismo de acción (Farmacodinamia) y excreción.

Diapositiva 4

Imagen en la que se muestra, una bicapa lipídica diferentes mecanismos de transporte celulares, íntimamente relacionados con la absorción de los fármacos.

Diapositiva 5

La absorción es la entrada del fármaco al organismo, y esta incluye a su vez varios procesos, desde la vías de administración, vías de absorción, mecanismos de transporte, características de los electrolitos hasta el proceso de biotransformación, los cuales se revisarán a continuación.

Diapositiva 6

Una vez que se ha definido que es el mecanismo de absorción, comenzaremos con la vía de administración.

Las diferentes vías de administración usadas en medicina, existen por varias razones, ya sea por conveniencia, para la prolongación de absorción farmacológica, o bien para evitar el efecto del primer paso, entre algunas otras más.

Diapositiva 7

Las vías de administración, las podemos dividir en dos grandes grupos que son vía enteral (oral) y parenteral que engloba básicamente el resto de las formas de administración farmacéuticas donde incluimos: intramuscular, intravenosa, subdérmica, transdérmica, rectal, intraarterial, intratecal, de aplicación tópica (como en mucosas, ojo, y piel), y otras más.

Diapositiva 8.

En las imágenes se muestran diferentes tipos de formas farmacéuticas y su administración.

Diapositiva 9

Dentro de la terapéutica práctica, un fármaco debe ser capaz de llegar a su sitio de acción, luego de su administración por alguna vía conveniente. Es habitual que el fármaco se introduzca en un compartimiento corporal, y que de ahí se desplace a su sitio de acción (generalmente en otro compartimiento). Para que esto suceda es necesario que el fármaco se **absorba** desde el sitio de su administración a la corriente sanguínea, y que se **distribuya** a su sitio de acción, habiendo pasado antes por varias **barreras**, que es lo que se revisará a continuación. Y al final luego de que el fármaco lleva a cabo su **mecanismo de acción**, este debe **eliminarse** a una velocidad que sea razonable, por medio de la desactivación metabólica, por excreción, o bien por un proceso que las incluya a ambas.

Por ejemplo para que un fármaco que se administró vía oral tenga un efecto en el SNC las barreras que debe cruzar son: las paredes del intestino y los capilares que lo irrigan, la barrera hematoencefálica y capilares que irrigan el cerebro.

Diapositiva 10

Se tratan aquí principios farmacocinéticos y **las vías de absorción** en este caso incluyen, la **penetración de los fármacos** a través de varios mecanismos como son las difusiones lipídica y acuosa, transportadores especiales, endocitosis y exocitosis. Además de la Ley de difusión de Fick, y la ecuación de Henderson y Hasselbalch, de las cuales se habla más adelante.

Diapositiva 11.

La difusión acuosa, se lleva a cabo dentro de los compartimientos acuosos más grandes del cuerpo como ejemplo está el espacio intersticial, y es a través de las zonas de inclusión de la membrana epitelial, y el recubrimiento de endotelio vascular por los poros acuosos ya que en algunos tejidos permiten el paso de moléculas de hasta 20,000 hasta 30,000 Da.

En el caso de las moléculas farmacológicas, la difusión acuosa es impulsada casi siempre por un desplazamiento a favor del gradiente de concentración que se describe con la Ley de Fick (que se describirá a detalle mas adelante). Se debe considerar que cuando un fármaco está unido a proteínas plasmáticas (albúmina comúnmente) y si el fármaco tiene carga eléctrica, su flujo será dependiente de los campos eléctricos.

Diapositiva 12

Imagen que muestra el desplazamiento a favor del gradiente de concentración.

Diapositiva 13

Para la penetración farmacológica la difusión lipídica resulta un factor limitante de los más importantes, debido a la gran cantidad de barreras lipídicas que separan el cuerpo, y estas a su vez separan los compartimientos acuosos, en este caso el coeficiente de partición **lípidos-agua** determina la facilidad con la que la molécula se desplaza entre medios acuosos y lipídicos.

Para el caso de ácidos y básicos débiles estos ganan o pierden protones con carga eléctrica según sea su PH, y la capacidad que tienen para desplazarse de un medio acuoso a uno lipídico o viceversa varía conforme el PH del medio, esto porque las moléculas que tienen una carga eléctrica son atraídas hacia las moléculas de agua.

Luego entonces la proporción entre la forma lipo e hidrosoluble de un ácido o una base débil se expresa mediante la ecuación de Henderson- Hasselbalch que de analizará más adelante.

Diapositiva 14

Para explicar el mecanismo de la difusión facilitada o transporte activo es necesario destacar, que existen muchas moléculas transportadoras especiales para sustancias importantes en la función celular, estos transportadores tienen como característica la selectividad, saturación, y son además susceptibles de inhibición. Muchos fármacos son parecidos a estos péptidos naturales y es así como pueden usar los transportadores y cruzar las membranas.

Existe una gran familia de transportadores que se une con ATP y es conocida como ABC, en ella se incluyen:

- Glucoproteína P
- Transportador tipo 1 de resistencia a múltiples fármacos (MDR1)

Y se encuentran en cerebro, testículos y otros tejidos

- Moléculas similares a la familia ABC, tienen transportadores tipo proteína relacionada con resistencia a múltiples fármacos (MRP)

Con funciones en excreción de algunos fármacos o sus metabolitos hacia la orina y la bilis.

En la imagen se aprecia el paso de moléculas por medio de un transportador de membrana, con la que se puede ver de manera animada la manera en que por ejemplo un fármaco podría utilizar este medio transporte para llegar al interior de la célula (por medio de una difusión facilitada).

Diapositiva 15

Endocitosis. Algunas sustancias son tan grandes o impermeables que llegan al medio intracelular por endocitosis, que es proceso en el cual la sustancia se une al receptor en la superficie celular, es rodeado por la membrana celular y llevado al interior de la célula, una vez en el citosol la sustancia puede liberarse por degradación de la membrana vesicular, el ejemplo de una sustancia que usa este medio es: vitamina B12

Diapositiva 16

La exocitosis es un mecanismo que permite la salida de algunas sustancias del interior al exterior de la célula, se dice que es el proceso inverso de la endocitosis. Un ejemplo donde se emplea este mecanismo es: en el caso de muchos neurotransmisores que se almacenan en vesículas limitadas por membrana, para evitar su destrucción metabólica en el citoplasma.

En la imagen se muestra primeramente como es que se lleva a cabo el proceso de endocitosis, y se muestra cómo es que la sustancia penetra en la membrana cubierta en otra membrana más pequeña (membrana vesicular), y del mismo modo se muestra la exocitosis que es la salida de la sustancia al exterior de la célula.

Diapositiva 17

Difusión de Fick.

Esta fórmula determina la facilidad con que el fármaco entra a la membrana lipídica desde el medio acuoso.

Diapositiva 18

La difusión de lípidos depende de una liposolubilidad relativamente alta, por lo que la ionización de los fármacos puede reducir mucho su capacidad para penetrar las membranas.

Diapositiva 19

La ecuación se aplica a fármacos ácidos como alcalinos. Y en relación con el pH, debido a que la forma sin carga (es decir la neutra) es la forma más liposoluble, por lo que más porcentaje del ácido débil estará en forma liposoluble en un pH ácido, y en cuanto a la proporción de una sustancia alcalina estará en su forma liposoluble en un pH alcalino.

La aplicación de este principio es en la manipulación de la excreción renal de los fármacos, dado que casi todos los fármacos se filtran en el glomérulo, si tenemos una sustancia que está en su forma liposoluble por el paso del túbulo renal, un gran porcentaje de esta sustancia se reabsorbe por difusión pasiva simple.

Si nuestro objetivo fuera acelerar la excreción del fármaco en una sobredosis, lo más importante sería evitar la reabsorción en el túbulo. Con frecuencia esto se logra con un ajuste en el pH urinario, y se debe tener en cuenta que los ácidos débiles se excretan con mayor rapidez en la orina alcalina y las bases débiles se excretan rápidamente en una orina ácida. Por lo que en el caso de una intoxicación, nos bastará con conocer si la sustancia que la causó era un ácido o una base para así poder tomar una decisión y hacer que la sustancia se elimine con rapidez. Como en el ejemplo mencionado en la diapositiva.

Diapositiva 20

Un ácido débil se define como una molécula que libera un protón (H^+), en cuanto al ácido y su relación con el pK_a , tenemos que un ácido con un pK_a bajo es un ácido fuerte por lo tanto muy disociable. Y si el pK_a es alto se trata de un ácido débil que se ioniza con dificultad.

En la tabla se muestran algunos ejemplos de algunos ácidos débiles y su pK_a .

Diapositiva 21

Una base débil se define de una manera sencilla como: una molécula que acepta un protón (H^+). Si una base tiene un pK_a débil es una base fuerte, que será por lo tanto muy disociable, por el contrario, si tenemos una base con un pK_a alto, estamos hablando de un ácido débil que se disocia con dificultad.

Diapositiva 22

Analizando el caso clínico y considerando la importancia del pH como ya se mencionó. Debemos considerar que las metanfetaminas son bases débiles, por lo que se filtran con facilidad en el glomérulo y reabsorberse enseguida en túbulo renal. La administración del cloruro de amonio a este paciente se usa para la acidificación de la orina, y con ello se convierte un gran porcentaje del fármaco en su forma disociada, que se reabsorbe poco, en el medio ácido y se elimina con mayor rapidez.

Diapositiva 23

Se define la biodisponibilidad como la fracción de fármaco que llega a la circulación sistémica después de que fue administrado sin importar la vía. En la tabla se la biodisponibilidad de las distintas vías de administración.

Diapositiva 24

Tenemos 3 factores que pueden hacer variar la biodisponibilidad de un fármaco que son: el grado de absorción, eliminación de primer paso y la velocidad de absorción, los cuales se explicarán uno a uno.

- a. Grado de absorción. Luego de que un fármaco se ha administrado por vía oral, es posible que no se absorba por completo, debido a varios factores como son: falta de absorción en el intestino, que sean fármacos demasiado lipofílicos que no son lo bastante solubles para cruzar la capa acuosa adyacente a la célula, o si son demasiado hidrofílicos ya que no puede cruzar la membrana lipídica, o por la presencia de un transportador inverso relacionado con la glucoproteína P que bombea el compuesto administrado fuera de las paredes del intestino de vuelta a la luz intestinal.

Diapositiva 25

- b. Eliminación de primer paso.

Después de que el fármaco se absorbe en la pared intestinal, es llevado a por medio de la sangre portal hacia el hígado, antes de que llegue a la circulación sistémica. Si bien, puede un fármaco metabolizarse en la pared intestinal e incluso en la sangre portal, lo habitual es que el fármaco sea metabolizado por el hígado (como ya se dijo, antes de pasar a la circulación sistémica), se debe tomar en cuenta que el hígado puede excretar el fármaco hacia la bilis, y es de esta manera como en cualquiera de estos sitios puede reducirse la biodisponibilidad. Y todo este proceso en general es que se le denomina: eliminación de primer paso.

Diapositiva 26

La biodisponibilidad sistémica del fármaco, puede expresarse mediante 2 relaciones matemáticas, la primera será para conocer el índice de extracción que es necesario conocer para aplicar la ecuación que nos sirve para calcular propiamente la biodisponibilidad sistémica del fármaco. Quedando las ecuaciones de la siguiente manera:

1. $ER = CL_{\text{Hepática}}/Q$, donde: ER es igual al índice de extracción, y Q es el flujo sanguíneo hepático.
2. $F = f \times (1 - ER)$, donde: F corresponde a la biodisponibilidad sistémica, y f es el grado de absorción.

Como ejemplo puede usarse la morfina, que su ER= 0.67, por lo que (1-ER) es 0.33, por lo tanto es de esperarse que la biodisponibilidad se aproxime al 33%.

Diapositiva 27

La velocidad de absorción depende de la vía de administración y la formulación del fármaco. Y pueden influir en la eficacia clínica la velocidad de absorción y la velocidad de administración.

El mecanismo de orden cero se da cuando la velocidad de absorción es independiente de la cantidad de fármaco que permanece a nivel de intestino. Y es de primer orden cuando la dosis completa se disuelve en líquidos gastrointestinales y es casi siempre proporcional a la concentración gastrointestinal.

Diapositiva 28

Imagen, sencilla que hace referencia a la distribución de un fármaco.
Agregar posible definición.

Diapositiva 29

Luego de la administración, y absorción, el fármaco se distribuye en los líquidos intersticial e intracelular según sean sus propiedades, fisicoquímicas particulares. Los factores que determinan su velocidad de "llegada" y la posible cantidad de fármacos que llegan a los tejidos son: el gasto cardíaco, el flujo sanguíneo regional, la permeabilidad capilar, y el volumen del tejido.

En la primera fase la mayor parte del fármaco es recibida por el hígado, riñones, encéfalo y otros órganos altamente perfundidos, y el aporte más lento será para la mayor parte de las vísceras, la piel y la grasa. En la segunda fase de la distribución puede requerir desde varios minutos hasta horas antes de que se equilibre la concentración en el tejido con la sangre, incluye una fracción más grande del tejido corporal, en comparación con la primera fase, y corresponde a la mayor parte de la distribución extravascular del medicamento.

Diapositiva 30.

Una gran cantidad de fármacos circulan en el torrente sanguíneo a través unidos de una manera reversible a proteínas plasmáticas, se pueden mencionar varios ejemplos como es el caso de la albúmina que es importante transportador para fármacos ácidos, y la glucoproteína ácida α_1 , que une fármacos básicos. Y para algunos fármacos existen proteínas transportadoras de hormonas específicas, como la hormona transportadora de hormonas sexuales para estrógenos o testosterona. Esta unión proteína- fármaco, limita su 1. Concentración en los tejidos y el su sitio de acción, ya que sólo el fármaco que se encuentra libre es que se encuentra en equilibrio con las membranas, 2. Su filtración glomerular, 3. Transporte y metabolismo del fármaco.

Diapositiva 31

La grasa como depósito.

Muchos de los fármacos que son liposolubles se almacenan por solución física en la grasa neutra, dado que la grasa constituye desde el 10% del peso corporal hasta un 50 % en personas obesas, esta puede servir como un reservorio para fármacos liposolubles, resulta además ser un reservorio bastante estable debido al flujo sanguíneo relativamente bajo.

Fijación hística. Muchos fármacos se acumulan en los tejidos en concentraciones mayores que en el líquido extracelular y sangre, esto ocurre con algunos componentes celulares como las proteínas, fosfolípidos o proteínas nucleares y es por lo general reversible. Si una fracción importante del fármaco es una de esta manera puede servir como reservorio y prolonga su acción, pero también puede causar toxicidad local.

Diapositiva 32

Hueso. Los algunos antibióticos como las tetraciclinas y algunos metales pesados pueden acumularse en el hueso por adsorción en la superficie de los cristales óseos. El hueso puede convertirse en reservorio y liberar lentamente agentes tóxicos como el plomo y el radio. Sin embargo la adsorción del fármaco en la superficie cristalina del hueso y su incorporación en estas estructuras representan una ventaja terapéutica en el tratamiento de la osteoporosis.

Transferencia placentaria. Esta tiene una gran importancia debido a las anomalías que puede causar en el feto y su desarrollo. Existen varios factores que son importantes determinantes en la transferencia placentaria de los fármacos como son: la liposolubilidad, la magnitud de su unión a proteínas plasmáticas, y el grado de ionización de ácidos y bases débiles. Se debe tener en cuenta que el plasma del feto es ligeramente más ácido que el de la madre (PH 7.0-7.2 contra los 7.4) de manera tal que los fármacos básicos sufren un atrapamiento iónico.

SNC y líquido Cefalorraquídeo. La penetración de un fármaco en el encéfalo depende del transporte transcelular, debido a que la células del endotelio vascular de este órgano tienen uniones muy estrechas y continuas. Luego entonces tenemos que estas células del endotelio vascular del encéfalo en conjunto con las células gliales pericapilares son las que constituyen la barrera hematoencefálica. Y a nivel de los plexos coroideos existe una barrera similar entre la sangre y el LCR que está formada por las células epiteliales con uniones herméticas. La liposolubilidad de las formas no ionizadas y la fracción libre del fármaco son determinantes importantes para la captación por el encéfalo, esto quiere decir que cuanto más lipófilo sea un fármaco, cruzara la barrera hematoencefálica con mayor facilidad. Otro modo en que los fármacos pueden entrar y salir del sistema nervioso es por acción de algunos transportadores específicos.

Diapositiva 33

El volumen de distribución (V_d) relaciona la cantidad de fármaco en el cuerpo con su concentración (C) en la sangre o plasma, según el líquido que se mida. Este volumen no siempre hace referencia a un volumen fisiológico sino que se refiere al volumen del líquido que es necesario para contener todo el fármaco del cuerpo en la misma concentración medida en la sangre o el plasma.

Diapositiva 34

Las biotransformaciones metabólicas ocurren en algún punto que va desde la absorción del fármaco al circulación general y hasta su eliminación renal. Solo unas pocas transformaciones ocurren en la luz y la pared intestinal, de manera general todas las reacciones metabólicas pueden corresponder a dos grandes categorías llamadas reacciones de fase I y de fase II.

Resulta entonces que las reacciones de fase I, convierten en la mayoría de las ocasiones al fármaco original en un metabolito más polar, esto con la introducción o exposición a un grupo funcional, como pueden ser hidroxilos, aminos, tioles, y los metabolitos resultantes pueden ser inactivos, con actividad incrementada, o bien con una actividad modificada. Si los metabolitos producto de las reacciones de fase I son lo suficiente polares se excretan con facilidad. Por el contrario, si dichos metabolitos no pueden ser eliminados con rapidez, son entonces sometidos a una reacción ulterior en la que un sustrato endógeno como el ácido glucurónico, ácido sulfúrico, ácido acético o algún aminoácido se combinan con el producto de la fase I, para formar un conjugado polar y que así sea eliminado. Estas conjugaciones son las características del metabolismo de fase II.

Las reacciones de fase II pueden preceder a las de fase I.

Diapositiva 35

El hígado es el principal órgano del metabolismo farmacológico, y algunos otros tejidos presentan una actividad considerable en esta actividad como, como el tubo digestivo, pulmones, piel, riñones y el cerebro.

Ahora hablaremos del efecto de primer paso, que se da luego de la administración de un fármaco por vía oral, donde muchos fármacos se absorben intactos en el intestino delgado y se transportan por el sistema portal hasta el hígado, donde se someten a un metabolismo extenso.

Hay algunos fármacos que sufren un metabolismo más extenso en el intestino que en el hígado y esto puede contribuir con el efecto de primer paso, y la importancia terapéutica es en personas con compromiso de la función hepática ya que dependen más del metabolismo que se lleva a cabo en el intestino. Algunos ejemplos son: clonazepam, ciclosporina, clorpromazina.

Los efectos del primer paso pueden limitar la biodisponibilidad de los fármacos orales, como en el caso de la lidocaína, por lo que de ser posible deben usarse

vías de administración alternativas con el fin de alcanzar concentraciones con eficacia terapéutica.

Diapositiva 36

Muchas de las proteínas que metabolizan fármacos y se encuentran en las membranas lipofílicas del retículo endoplásmico hepático, cuando las células son sometidas a un proceso de fraccionamiento y homogenización las membranas se reforman en unas vesículas que son llamadas microsomas, que tendremos de dos tipos los rugosos (por encontrarse en el retículo endoplásmico rugoso) encargadas de síntesis de proteínas y los microsomas lisos que son ricos en enzimas que se encargan del metabolismo oxidativo de los fármacos, estas enzimas son las oxidasas de función mixta o MFO por sus siglas en inglés (mixed, function oxidases).

Para la actividad de estas enzimas es necesario un agente reductor fosfato de dinucleótido de adenina nicotinamida NADPH por sus siglas en inglés (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) y oxígeno molecular. En una reacción típica se consume o “reduce” una molécula de oxígeno por cada molécula de sustrato.

El proceso de oxidación- reducción hay dos enzimas que tienen una función clave que son: 1) reductasa del citocromo P450 una molécula de esta enzima contienen 1 mol de FMN (mononucleótido de flavina) y un mol de FAD (flavina de adenina) y 2) una hemoproteína llamada citocromo P450 que funciona como oxidasas terminal, la membrana microsómica aloja múltiples formas de esta hemoproteína.

Diapositiva 37

La abundancia de P450 en comparación a la reductasa en el hígado contribuye a hacer la reducción de P450 hem, un paso limitante de la velocidad en la oxidación de los fármacos.

Paso 1. P450 oxidado (Fe^{3+}) se combina con un sustrato farmacológico para formar un complejo binario, nuestro sustrato se representa con las iniciales RH (óvalos azules)

Paso 2. El NADPH dona un electrón a la flavoproteína P450, y a su vez reduce el complejo oxidado P450 (Fe^{3+}) – RH, quedando con la reducción en P450 (Fe^{2+}) – RH (óvalos verdes)

Paso 3. Es introducido un segundo electrón donado por NADPH a través de la misma reductasa (óvalos rojos), esto nos sirve para reducir el oxígeno molecular, y este a su vez forma de un nuevo complejo “oxígeno activado”- P450 – sustrato (cuadro rojo).

Paso 4. Nuestro complejo formado en el paso 3 transfiere el oxígeno activado el oxígeno activado al sustrato farmacológico (ovalo morado) para formar el producto Oxidado (cuadro morado), de tal manera que el ciclo puede comenzar de nuevo.

Diapositiva 38

Se han identificado muchas isoformas de P450 de entre las cuales mencionaremos las más importantes por su contenido hepático en los humanos y estas son: CYP1A2 (15%), CYP2A6 (4%), CYP2B6 (1%), CYP2C9 (20%), CYP2D6 (5%), CYP2E1 (10%), CYP3A4 (30%).

Es importante señalar lo relevante que es CYP3A4 ya que ella sola cataliza el metabolismo de más de 50% de los fármacos que se metabolizan en el hígado.

Diapositiva 39

- Algunos fármacos con diferencias químicas pero que son sustratos para P450 cuando son administrados repetidamente pueden, inducen la expresión de P450 al intensificar la velocidad de síntesis o disminuir el ritmo de degradación, por lo que tenemos entonces que la inducción produce un metabolismo acelerado del sustrato y casi siempre hay un descenso en la acción farmacológica del inductor, y si los fármacos se transforman en metabolitos reactivos, entonces la inducción enzimática puede exacerbar la toxicidad mediada por el metabolito. Las enzimas P450 también pueden inducirse por la estabilización del sustrato, como ocurre en la inducción de las enzimas CYP3A4 mediada por el clotrimazol.
- Algunos sustratos farmacológicos inhiben la actividad enzimática del citocromo P450, y algunos otros causan una inhibición irreversible de P450 por medio de la interacción covalente de un intermediario reactivo generado por el metabolismo que puede reaccionar con la apoproteína P450 o la fracción hem.

Diapositiva 40

En esta tabla se muestran algunas enzimas (las que se encuentran en mayor proporción en el hígado humano) P450, algunos fármacos metabolizados (sustratos) así como su relación con inhibidores e inductores selectivos.

Diapositiva 41

Reacciones de Fase II.

Los fármacos originales o sus metabolitos de fase I, son sometidos a menudo a reacciones de acoplamiento con una sustancia endógena y así producir conjugados farmacológicos, estos conjugados son moléculas polares que son excretados con facilidad y son muchas de las veces inactivas.

La formación de estos conjugados requiere de intermediarios de alta energía y enzimas de transferencia específicas, de entre las cuales destacan las transferasas que se encuentran en el citosol o en microsomas. Entre estas destacan las que se muestran en el diagrama de esta diapositiva, de color azul se

ubica a las transferasas, y de color verde se muestra el tipo de conjugación que hacen cada una de estas transferasas.

Dando una pequeña reseña de estas enzimas tenemos que:

- Las UDP (glucuronosilo de uridín5'-difosfato), es el grupo más dominante de estas enzimas y catalizan el acoplamiento de una sustancia endógena activada
- Las SULT (sulfotransferasas humanas), catalizan la sulfatación de sustratos con fosfosulfato de fosfoadenosilo como donador endógeno.
- GSH y GST (transferasas citosólicas y microsómicas de glutatión) participan en el metabolismo de fármacos, xenobióticos, leucotrienos y prostaglandinas respectivamente.
- La Acetil- CoA (acetil coenzima A), es utilizada como reactante endógeno por sustratos como las N-acetiltransferasas.
- Las MT (metiltransferasas) producen metilación mediada por S-Adenosil-L-metionina
- Las EH (hidrolasas de epóxido), tienen una acción de hidrólisis en epóxidos (éter cíclico que se forma por átomo de oxígeno que se encuentra unido a dos átomos de carbono, y se encuentran unidos entre sí por un enlace covalente) endobióticos generados por la oxidación de P450.

Es importante considerar que algunas reacciones de conjugación pueden provocar la formación de algunas especies reactivas responsable de la toxicidad de fármacos, como sucede con la glucuronidación de los antiinflamatorios no esteroideos y que es causa de intoxicación (ejemplo el paracetamol).

Diapositiva 42

Ahora bien, se explica a continuación los tipos de conjugaciones que se dan en las reacciones de fase II.

- **Glucuronidación.** Se lleva a cabo por un reactante endógeno, que en este caso se trata del ácido glucurónico UDP, por medio de UDP glucuronosil-transferasa que se encuentra en los microsomas, y actúa sobre algunos sustratos como son: fenoles, alcoholes, ácidos carboxílicos, hidroxilaminas, sulfonamidas, De estos sustratos tenemos ejemplos representativos: Nitrofenol, morfina, paracetamol, diazepam, N-hidroxidapsona, sulfatiazol, digoxina.
- **Acetilación.** En este caso el reactante encargado es la acetil coenzima (Acetil-CoA), a través de la N-acetil transferasa que se localiza en el citosol, la acetilación se lleva a cabo en sustratos de tipo aminas. De las cuales algunos ejemplos son: Sulfonamidas, ionizada, clonazepam, dapsona, mezcalina.

Diapositiva 43

- **Conjugación con glutatión.** Cuando se da este tipo de conjugación, se involucra como reactante el glutatión (GSH), y es a través de la GSH-S-transferasa que se encuentra tanto en los microsomas como en el citosol, y es llevado a cabo para los sustratos como epóxidos, óxidos areno, grupos nitro, hidroxilaminas. Algunos ejemplos de estos sustratos son: el paracetamol, ácido etacrínico, bromobenceno.
- **Sulfatación.** Es una conjugación que requiere de fosfosulfato de fosfoadenosilo como reactante, y como transferasa a las sulfotransferasas que se localizan en el citosol, y actúan en sustratos como los fenoles, alcoholes y aminas aromáticas. Y algunos ejemplos que los representan son: Anilina, estrona, fenol, 3-hidroxycumarina, paracetamol, metildopa.

Diapositiva 44

- **Metilación.** Para que se lleve a cabo la conjugación, en este caso es necesaria la adenosil-metionina como reactante endógeno, para actuar a través de la transferasa transmetilasa con localización en citosol, y con una acción en sustratos como: catecolaminas, fenoles, aminas. Ejemplos de estos sustratos son: dopamina, adrenalina, piridina, histamina, tiouracilo.
- **Conjugación con agua.** Esta conjugación sucede usando el agua como reactante endógeno a través de las hidrolasas de epóxido que son transferasas que se encuentran en los microsomas como óxidos areno, oxiranos cis- disustituidos y monosustituidos como son 7,8 epóxido de benzopireno, 1,2- óxido de estireno, epóxido de carbamazepina, y los que se encuentran en el citosol que son los óxidos de alqueno, epóxidos de ácido graso donde el leucotrieno A₄ es un ejemplo.

Diapositiva 45

La relevancia clínica del metabolismo.

La dosis y la frecuencia de administración que son necesarias para alcanzar concentraciones terapéuticas eficaces en sangre y tejidos tendrán variaciones entre los pacientes por diferencias individuales en la distribución farmacológica, el metabolismo y la eliminación. Estas variantes son: factores genéticos, factores dietéticos y ambientales, edad y sexo, además de que puede haber interacciones entre fármacos durante el metabolismo o bien interacciones entre fármacos y compuestos endógenos.

Diapositiva 46

La dieta y factores ambientales contribuyen con las variaciones individuales en el metabolismo farmacológico, como es el caso de alimentos al carbón y verduras crucíferas que inducen enzimas CYP, mientras que el jugo de toronja inhibe el

metabolismo por CYP3A4 de los sustratos farmacológicos que se administran al mismo tiempo como se muestra en la tabla de inhibidores (más adelante). En trabajadores industriales y fumadores metabolizan algunos fármacos con mayor rapidez. Estas diferencias dificultan determinar dosis eficaces y seguras de fármacos.

Diapositiva 47

En la tabla se muestra una lista que contiene algunos fármacos que intensifican el metabolismo de otros fármacos en los seres humanos.

Diapositiva 48

En este cuadro se ilustran algunos fármacos que actúan como inhibidores del metabolismo farmacológico.

Diapositiva 49

La eliminación farmacológica es similar a los conceptos de eliminación que se tienen en la fisiología, es entonces la eliminación de un fármaco un factor que predice la velocidad de depuración con respecto a la concentración del compuesto, mediante una ecuación que involucra la concentración (que puede ser en sangre plasma o agua) y la velocidad de eliminación.

La eliminación es la suma de las eliminaciones separadas, es decir la que se lleva a cabo en riñones, pulmones, hígado y otros órganos.

Diapositiva 50

Una vez que se ha definido la eliminación sistémica, es mediante una relación matemática que se puede calcular su valor, y será entonces como ya se ha mencionado la suma de las concentraciones, la renal, hepática y otras vías.

En la depuración farmacológica se consideran dos sitios principales: riñones e hígado. Y es la eliminación del fármaco por medio de la orina la que representa a eliminación renal. En el hígado la depuración se da mediante la biotransformación del compuesto original en metabolitos, y la excreción de un fármaco sin cambios hacia la bilis.

Diapositiva 51

La eliminación es también conocida como saturable, dependiente de la dosis o de la concentración, no lineal y eliminación de Michaelis- Menten.

Esta ecuación representa una relación entre la $V_{Máx}$ que es la capacidad de eliminación máxima, con K_m que es igual a la concentración del fármaco donde la velocidad de eliminación el 50% de K_m . En concentraciones altas respecto a K_m la velocidad de eliminación depende casi por completo de la concentración

Si el ritmo de administración rebasa la capacidad de eliminación no puede alcanzarse un estado de equilibrio, y la concentración aumentará mientras la administración continúe. Este patrón es de importancia para tres fármacos de uso frecuente, que son: etanol, fenitoína y ácido acetilsalicílico.

Diapositiva 52

La eliminación dependiente del flujo: con diferencia de la eliminación limitada en esta los compuestos se depuran con facilidad por el órgano de eliminación, de tal manera que la mayor parte de la sustancia en la sangre que irriga al órgano se elimina en el primer paso por el mismo. Estos medicamentos se llaman fármacos de alta extracción, y dependen básicamente del aporte sanguíneo al órgano, distribución de las células sanguíneas.

Diapositiva 53

La vida media se define como el tiempo necesario para reducir a la mitad la cantidad de fármaco en cuerpo durante la eliminación o la administración constante. El tiempo que permanece el compuesto en el organismo depende del volumen de distribución (V_d) y de la eliminación (CL), por lo que se usan estos elementos en una relación matemática para calcular la vida media de un fármaco. La utilidad de la vida media es que indica el tiempo necesario para alcanzar un estado de equilibrio de 50% o para disminuir a un estado de equilibrio de 50%

Diapositiva 54

Referencias bibliográficas.

Diapositiva 55

Muchas Gracias!!