

2. Farmacología general

Lidia Velasco Rodríguez

Residente en formación de análisis clínicos.
Hospital San Agustín, Linares.

RESUMEN

La farmacología es la ciencia que se va a encargar del estudio de los principios activos y sus efectos en los organismos. En este documento vamos a hablar sobre la historia de la farmacología y a desarrollar el concepto. Además, vamos a explicar los factores relacionados con los fármacos, conceptos de agonismo y antagonismo, interacciones de los receptores con los principios activos, tipos de receptores que podemos encontrarnos además de las acciones moleculares de los fármacos junto con los sistemas de transporte a nivel celular para estos. Otro punto de vista fundamental es conocer la farmacocinética y los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación implicados para la acción de los fármacos. Finalmente hablaremos sobre la posología, dosificación de los fármacos y los tipos de reacciones adversas posibles.

Palabras clave: Farmacología, fármaco, principio activo, agonistas, antagonistas, LADME, RAM, biotransformación.

ABSTRACT

Pharmacology is the science that will be responsible for the study of drugs and their effects on organisms. In this document we are going to talk about the history of pharmacology and develop the concept. In addition, we are going to explain the factors related to drugs, concepts of agonism and antagonism, interactions of receptors with drugs, types of receptors that we can find in addition to the molecular actions of drugs together with transport systems at the cellular level for these. Another fundamental point of view is to know the pharmacokinetics and the processes of absorption, distribution, metabolism and elimination involved in the action of drugs. Finally, we will talk about the posology, dosage of the drugs and the types of possible adverse reactions.

Keywords: Pharmacology, drug, active substance, agonists, antagonists, LADME, RAM, biotransformation.

INTRODUCCIÓN

Farmacología concepto

La farmacología es el estudio de los principios activos, los medicamentos y sus efectos sobre los procesos biológicos de los organismos vivos. Esta ciencia es una herramienta

fundamental y de primera línea para la aplicación de la medicina ya que se ha gracias a estos conocimientos se pueden aplicar los tratamientos adecuados a cada patología además de la realización del seguimiento de las patologías mediante la monitorización de estos principios activos y sus efectos en el organismo, todo ello imprescindible para el fin mayor de la medicina que es el de salvar vidas. (1)

Por otro lado, el concepto de fármaco se refiere a toda sustancia química capaz de interactuar con un organismo vivo, además dicha sustancia va a ser empleada para el tratamiento, curación, prevención o diagnóstico de alguna patología o para evitar la aparición de algún proceso fisiológico no deseado. Es necesario hacer una distinción entre el concepto de fármaco y de medicamento, ya que los fármacos son la sustancia activa, es decir, el principio activo con las propiedades deseadas que en asociación o combinación con el resto de sustancias conocidas como excipientes, van a originar el medicamento.

Por ello, el medicamento será la combinación del fármaco y sus excipientes elaborado por la técnica farmacéutica y destinado a prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o para modificar funciones fisiológicas.

Otro concepto que es necesario diferenciar es el de especialidad farmacéutica, el matiz en este caso es la composición ya que en la especialidad farmacéutica la composición del medicamento formado por el fármaco y los excipientes está totalmente definida y la forma farmacéutica y dosificación están determinadas y acondicionado en un envase final listo para la dispensación.

Así, la farmacología es un campo multidisciplinar con un amplio espectro que abarca todos los aspectos relacionados con los fármacos. Desde el origen de los principios activos tanto de forma natural como a través de su síntesis química, la preparación y elaboración de los medicamentos en base a los principios activos, el estudio de sus propiedades terapéuticas, las acciones fisiológicas (mecanismo de acción de los fármacos, dianas terapéuticas, farmacocinética y farmacodinámica), las vías de administración (vía oral, tópica, intravenosa, etc), las indicaciones terapéuticas y por último las reacciones adversas o toxicidad implicada tanto por los fármacos como los excipientes.(2)

Para poder hablar sobre la farmacología general es importante conocer y entender bien los conceptos mencionados anteriormente. Empezando por la farmacocinética que es la ciencia que estudia la actividad de los medicamentos en el cuerpo durante un periodo de tiempo, incluyendo el proceso mediante el cual los medicamentos se liberan, absorben, distribuyen, se metabolizan y se eliminan del cuerpo.

La farmacodinámica está estrechamente relacionada con la farmacocinética y es la ciencia que estudia los efectos y acciones de los fármacos. Para ello, estudia la interacción del fármaco a nivel molecular con las dianas terapéuticas

y estudia también las consecuencias de dicha interacción en las células y los sistemas biológicos.

El mecanismo de acción de un fármaco es un término empleado para describir la manera en que un medicamento u otra sustancia produce un efecto en el cuerpo. Por ejemplo, el mecanismo de acción de un medicamento podría ser la forma en que modifica un objetivo (diana) específico en la célula, es decir, una enzima o una función como la multiplicación celular. Conocer el mecanismo de acción proporciona información sobre la seguridad del medicamento y sus efectos en el cuerpo. Además, quizás ayude a identificar la dosis adecuada del medicamento y a los pacientes que es más probable que respondan al tratamiento. También se llama MA y modo de acción. (6)

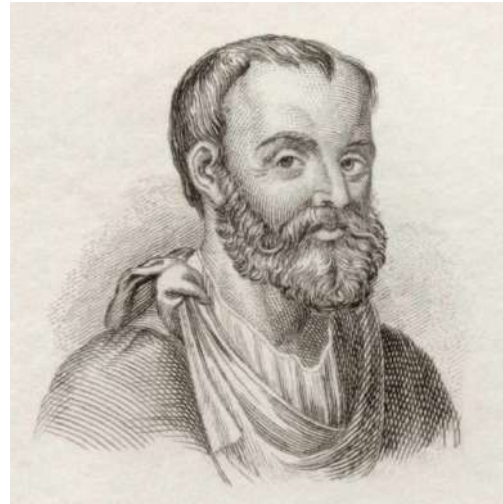
La toxicología es la ciencia que estudia los diversos efectos tóxicos o nocivos que pueden originarse a partir del uso de fármacos o medicamentos, además de los mecanismos por los que se producen estas reacciones tóxicas y de las circunstancias que favorecen su aparición. Esto se evalúa mediante las reacciones adversas y las enfermedades asociadas a los medicamentos, tanto si se emplean con fines terapéuticos como con fines suicidas.

Conociendo estos conceptos, debemos afrontar el concepto de medicamento como una sustancia capaz de beneficiar, pero a la vez de perjudicar si no se emplea adecuadamente, por ello es muy importante que se lleve una regulación de forma estricta por la sociedad desde el inicio de su producción, elaboración hasta su prescripción, dispensación y utilización. Es muy necesario llevar un control de los productos, no solo antes de salir al mercado mediante diversos ensayos clínicos, sino también una vez aprobado, gracias a los estudios de farmacovigilancia. La farmacovigilancia es por ello la ciencia y práctica de la revisión continua de la inocuidad de los medicamentos a medida que se prueban en ensayos clínicos y se comercializan para su uso. Como parte de la farmacovigilancia, se recolectan y analizan datos sobre los problemas causados por un tratamiento con un medicamento. Este proceso ayuda a encontrar maneras de prevenir los efectos adversos de los medicamentos y mejorar su inocuidad. También se llama FV.

Por último, es importante abordar el tema económico que conlleva la elaboración y el consumo de los medicamentos. Nace así la farmacoeconomía que es la ciencia que estudia el coste de los medicamentos no solo considerado en sí mismo sino también en la relación con las patologías (hospitalización, atención al paciente y baja laboral) y con el coste que supone desarrollar, elaborar y distribuir los fármacos. Las consecuencias serán la realización de estudios múltiples de coste efectividad y coste utilidad para la toma de decisiones.

Historia de la farmacología

El ser humano ha tratado desde los inicios de la especie de combatir las patologías y el dolor mediante remedios vegetales, animales o minerales. A medida que han avanzado los conocimientos sobre las sustancias empleadas se desarrolla la ciencia de la farmacología, esta ciencia es relativamente novedosa ya que tiene menos de 200 años, su inicio e in-

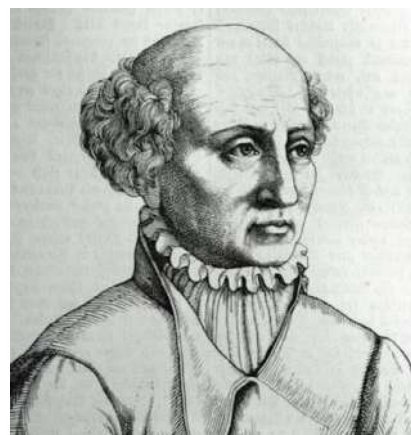


Claudio Galeno. (Wikipedia contributors. Galeno [Internet]. Wikipedia, The Free Encyclopedia).

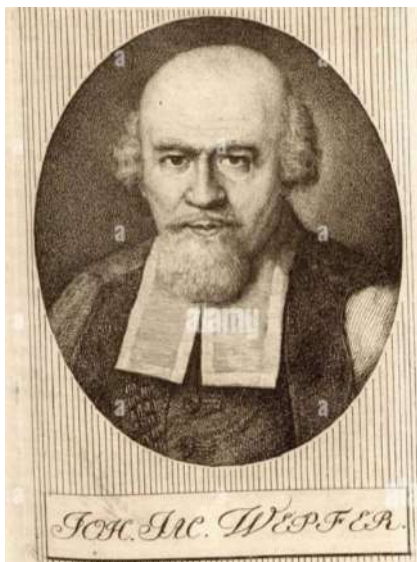
roducción se generó cuando se empezaron a aislar compuestos puros con propiedades terapéuticas, es decir, los principios activos y además el conocimiento de las técnicas necesarias siguiendo un método científico para aislar las sustancias. (1)

Claudio Galeno fue el primero que intentó reflexionar sobre las bases teóricas del tratamiento farmacológico. “Los empíricos dicen que todo se encuentra a través de la experiencia. Nosotros, sin embargo, opinamos que se descubre en parte por la experiencia, en parte por la teoría. Ni la experiencia sola ni la teoría sola son suficientes para descubrir todo”.

Theophrastus von Hoheiem, llamado Paracelso, comenzó a cuestionar las doctrinas recogidas tradicionalmente y potenció el conocimiento del principio activo en un medicamento prescrito. Fue acusado de “creador de venenos” debido a que prescribía principios activos bien definidos y con éxito en su acción farmacológica. Para defenderse de la acusación empleaba una frase que se ha convertido en el axioma de la farmacología: “Si queréis definir correctamente un veneno, ¿qué hay que no sea veneno? Todas las sustancias son venenos y nada está libre de venenos, solo la dosis diferencia un veneno de una medicina”.



Theophrastus von Hoheiem. (Historical drawing from the 19th Century, portrait of Philippus Theophrastus Aureolus [Internet]. agefotos-tock. [citado el 14 de marzo de 2022]).



Johann Jakob Wepfer. (Wikipedia contributors. Archivo:Johann Jakob Wepfer. Engraving by H. Pfenniger. Wellcome V0006227.jpg).

Johann Jakob Wepfer fue el primero en utilizar experimentos en animales de forma determinante para comprobar la veracidad de la afirmación sobre los efectos toxicológicos o farmacológicos. *“He reflexionado mucho. Finalmente, decidí aclarar el asunto mediante experimentos”*.

Rudolf Buchheim fue el fundador del primer Instituto Universitario de Farmacología, introduciendo de esta manera la emancipación de la farmacología como ciencia. No solo se centró en la descripción de los efectos de las sustancias, sino que también hizo hincapié en la explicación de sus propiedades químicas.

“La farmacología es una ciencia teórica, es decir, explicativa, y su rol consiste en presentarnos los conocimientos sobre medicamentos que promuevan nuestra evaluación correcta de su utilidad a la cabecera del enfermo”.



Rudolf Buchheim. (Fresquet Febrer JL. Rudolf Buchheim (1820-1879) [Internet]. Medicina, Historia y Sociedad. 2021).

Oswald Schmiedeberg contribuyó conjuntamente con sus alumnos a elevar el prestigio de la farmacología en Alemania. Fundó junto con el internista Bernard Naunyn la prime-



Oswald Schmiedeberg. (Wikipedia contributors. Oswald Schmiedeberg [Internet]. Wikipedia, The Free Encyclopedia).

ra revista de farmacología que se ha publicado regularmente hasta la actualidad.

Actualmente, a partir de 1920, empezaron a surgir departamentos de investigación farmacológica en la industria farmacéutica. A partir de 1960 se instalaron departamentos de farmacología clínica en muchas universidades. (8)

Con el desarrollo de la ciencia de la farmacología se empezaron a elaborar a partir de las sustancias naturales y principios activos los distintos fármacos de los cuales actualmente disponemos para tratar las diversas enfermedades.

Hasta finales del siglo XIX los medicamentos empleados para el tratamiento de las patologías eran productos obtenidos de la naturaleza principalmente de plantas que mediante los principios activos poseen efecto terapéutico o tóxico. Por lo tanto, desde la Edad Antigua se conservaban plantas durante todo el año bien mediante desecación o inmersión en aceites vegetales o alcohol. La concentración de los principios activos y por tanto su efectividad o toxicidad puede variar según su procedencia, obtención y almacenamiento. Por ello, fue necesario comenzar a aislar los principios activos de los productos naturales de forma química y su obtención pura para poder llevar a cabo una dosificación y elaboración adecuada en cada presentación. El objetivo de este aislamiento puro de las sustancias activas es la identificación de el o los componentes activos, el análisis de su efecto biológico y su evolución dentro del organismo, asegurarnos de la dosificación correcta y su empleo adecuado en la terapia y además la posibilidad de llegar a una síntesis química de la molécula activa una vez aislada.

Por todo ello, es fundamental el estudio de los fármacos desde su mecanismo de acción molecular, la interacción con sus dianas terapéuticas, la farmacocinética de cada fármaco que incluye los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de estos. También es importante la posología y dosificación, los factores fisiológicos y patológicos que condicionan la respuesta a los fármacos, sus reacciones adversas y por supuesto, las interacciones entre distintos fármacos y las consecuencias clínicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica en fuentes primarias, secundarias y terciarias. Se han consultado diversos libros de farmacología básica y general. Además, se han consultado diversos artículos de la base de datos de PubMed y se ha buscado información en páginas webs oficiales como son CIMA, FDA y OMS.

Las palabras clave empleadas para la búsqueda bibliográfica han sido: *Farmacología; fármaco; principio activo; agonistas; antagonistas; LADME; RAM; biotransformación.*

Con la bibliografía seleccionada se ha realizado una revisión y se ha elaborado este documento.

DESARROLLO

Como iniciación en la farmacología, es imprescindible que, una vez entendido el concepto de fármaco, empecemos a entender cómo actúan dichas moléculas activas en nuestro organismo originando esa respuesta terapéutica deseada. Estas sustancias son capaces de introducir cambios en nuestro organismo a nivel celular y por ello puede tanto estimular como inhibir los efectos propios de la célula. Para llevar a cabo estos cambios a nivel celular, los fármacos necesitan asociarse con estructuras celulares mediante interacción a nivel molecular bien con radicales o formando algún complejo. Las moléculas con que los fármacos son capaces de interactuar selectivamente se denominan receptores farmacológicos. Como consecuencia generalmente aparece una modificación constante y específica en la función celular.

Las estructuras celulares como neurotransmisores y sustancias endógenas, hormonas, mediadores y sustancias liberadas por las células, son las que fundamentalmente se comportan como receptoras farmacológicas y participan en la modulación de la respuesta terapéutica obtenida a nivel celular. Todas estas sustancias, tras la estimulación de sus receptores, codifican diferentes señales que van a ser transmitidas a través de receptores.

Por lo tanto, entendemos como receptor las estructuras macromoleculares de naturaleza proteica, asociadas a veces a radicales lipídicos o hidrocarbonados, que se encuentran localizados en gran número en las membranas externas de las células, en el citoplasma y en el núcleo celular. Tras esta interacción las respuestas funcionales que se pueden obtener serán:

- Cambios en la actividad enzimática, cascada de fosfatidil inositol.
- Modificaciones de los movimientos de iones y de los potenciales bioeléctricos.
- Modificaciones de la síntesis de proteínas a nivel de transcripción o traducción.

Por otro lado, es importante mencionar que no todos los fármacos van a tener sus receptores a nivel celular, existen fármacos cuya interacción se produce a nivel de elementos intracelulares y extracelulares que no se consideran recep-

tores en sentido estricto. Algunos ejemplos pueden ser los fármacos que actúan inhibiendo distintas enzimas, como por ejemplo los antidepresivos que actúan inhibiendo la enzima monoaminoxidasa que es la encargada del metabolismo de la serotonina y noradrenalina. Otro ejemplo pueden ser los fármacos quelantes, los cuales atrapan moléculas iónicas en la red de su estructura y facilitan su eliminación. (2)

Interacción entre el receptor y el principio activo

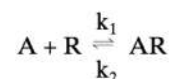
Los fármacos ejercen su acción sobre receptores celulares que conocemos como dianas moleculares que son nada menos que macromoléculas que intervienen en la señalización celular y podemos encontrarlas tanto en el interior celular como en su superficie. Los receptores son capaces de desencadenar una cascada de procesos bioquímicos que originarán el efecto final de la unión fármaco-receptora deseada.

Las moléculas que se unen a los receptores se denominan ligandos y estas uniones pueden favorecer la activación o la inactivación de dichos receptores, aumentando o reduciendo respectivamente su actividad. Cada ligando puede interactuar con muchos subtipos de receptores y muy pocos fármacos son específicos absolutamente de un receptor concreto, la mayoría presentan relativa selectividad. La selectividad es el grado en que un fármaco actúa sobre un sitio concreto en relación con otros sitios y depende en su mayoría de la unión fisicoquímica del fármaco y las dianas celulares.

Los ligandos se unen a regiones moleculares precisas de las macromoléculas receptoras denominadas sitios de reconocimiento. El sitio de unión del fármaco y el del agonista endógeno pueden o no coincidir. El fármaco que no se encuentra unido al ligando estará disponible para ello y alcanzar así su efecto terapéutico.

Para poder entender la interacción con las dianas es imprescindible conocer y diferenciar los conceptos de afinidad y especificidad.

La afinidad es la capacidad de fijación de una sustancia por "su" receptor, se lleva a cabo mediante enlaces moleculares pudiendo ser de tipo iónico, covalente, por fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógeno o interacciones hidrófobas. En general la unión es de carácter reversible, aunque en las situaciones que se forman enlaces covalentes fuertes la unión es irreversible. La fórmula que se aplica para explicar este comportamiento es la siguiente:



donde A son las moléculas de fármaco; R las moléculas de receptores libres; AR el complejo fármaco-receptor. k_1 y k_2 las constantes de velocidad de formación de los complejos. La afinidad de un fármaco por su receptor es interesante que sea alta.

En el estado de equilibrio, las velocidades de desintegración y formación son iguales y se puede obtener así la constante de disociación de la reacción (Kd). Si despe-

jamos en las ecuaciones llegamos a la conclusión que la concentración de fármaco necesaria para fijarse a la mitad de los receptores es igual a la constante de disociación. Su inversa es la afinidad, por lo tanto cuanto menos concentración sea necesaria, mayor será la afinidad de unión. Es importante que la afinidad de un fármaco por su receptor sea alta y permita adquirir una concentración terapéutica del fármaco en su lugar de acción en los órganos. Es importante tener en cuenta que el factor de la temperatura influye en la velocidad de asociación, de forma que es sensible a la temperatura aumentando su velocidad a temperaturas altas.

$[A] \cdot [R] \cdot k_1 = [AR] \cdot k_2$, por lo que:

$$\frac{[A] \cdot [R]}{[AR]} = \frac{k_2}{k_1} = K_D$$

La especificidad de un fármaco sobre su receptor es la cualidad que permite analizar las características de fijación concretas entre el fármaco y el receptor y no de otra molécula. Esto va a aportar información sobre la localización en tejidos y células.

Un concepto diferente pero muy importante, es la actividad intrínseca del fármaco, que corresponde al grado en que un ligando activa a un receptor y conduce a una respuesta celular, esta actividad depende de su estructura química.

Mediante estas ecuaciones podemos valorar el efecto farmacológico el cual también va a venir determinado por el tiempo de duración que el complejo fármaco-receptor persista. Este tiempo de vida del complejo estará condicionado por los procesos dinámicos que controlan la velocidad de asociación y disociación que se han visto mediante las ecuaciones anteriores. Con un menor tiempo de persistencia del complejo se verá un efecto farmacológico menos prolongado.

Tanto los factores externos como los mecanismos internos influyen en dicha capacidad de unión del fármaco a su receptor, los mecanismos de estimulación no son iguales en todos los órganos y tejidos por lo que también es un factor limitante de la respuesta final. Además, hay situaciones en las que la cantidad de receptores pueden aumentar o disminuir por enfermedades, mutaciones genéticas, envejecimiento, fármacos inductores, etc.

Agonistas y antagonistas

Los fármacos agonistas son aquellos que por el mero hecho de interactuar con la diana terapéutica provocan un cambio y como consecuencia se origina un efecto terapéutico deseado. Por el contrario, un fármaco antagonista será aquel que el hecho de interactuar con la diana terapéutica generará un cambio y como consecuencia bloquea la acción de la diana molecular. En general, tanto los fármacos agonistas como los antagonistas se unen al mismo receptor por lo que habrá situaciones de competición por la diana. Sin embargo, hay diferencias en las propiedades de unión tanto en farmacocinética como en farmacodinámica.

Por lo general, la unión de los antagonistas es más robusta y se modifica menos con factores exógenos como la tem-

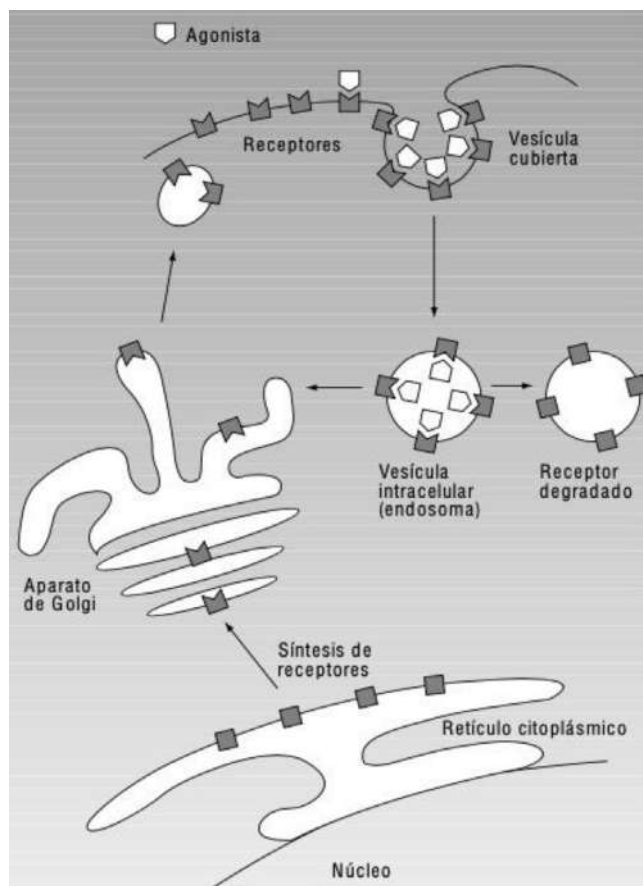
peratura. La unión de los agonistas es más sensible y más fácilmente modificable con factores exógenos.

Se ha desarrollado un modelo de interacción de alta y baja afinidad, por lo general los antagonistas se unen tanto a unos sitios como a otros, ocupan ambas poblaciones que pueden deberse a distintas conformaciones espaciales del receptor. En el caso de los agonistas suelen reconocer de forma bastante selectiva los sitios de alta afinidad. El antagonista no ocupa necesariamente el mismo sitio que el agonista en la molécula receptora.

Receptores moleculares

Los receptores son moléculas que forman parte de la estructura celular normal. Cada uno de ellos posee una velocidad de recambio o *turnover* definido y propio de su equilibrio de síntesis y desintegración. Existen factores que influyen en estos procesos de *turnover* y sería posible regular la actividad de estos. Esto podría modificarse tanto en cantidad de receptores, en afinidad y en capacidad de ocupación de receptores.

Es necesario conocer el concepto de desensibilización de receptores ya que es la pérdida de respuesta de la célula a la acción del ligando tras la unión. Esta desensibilización tiene consecuencias importantes en la capacidad homeostática de los procesos de activación celular a nivel fisiológico y patológico. En Farmacología, la desensibilización proviene de la acción del fármaco agonista. Este fenómeno también se conoce como *tolerancia aguda o taquiflaxia*.



Ciclo biológico de los receptores de membrana (2).

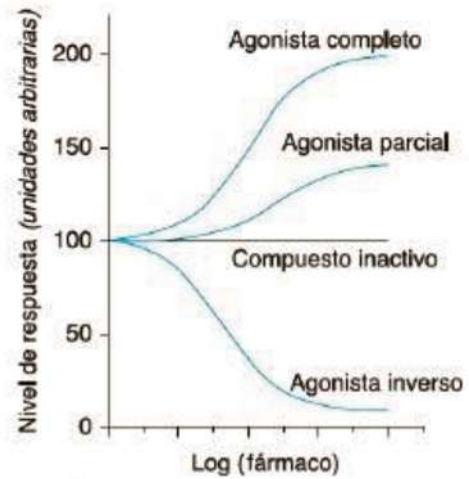
La desensibilización de receptores puede ser homóloga cuando afecta únicamente a la respuesta originada por el ligando cuando ocupa su receptor o heteróloga cuando no solo se produce pérdida de respuesta tras la unión del ligando, sino que también se ve disminuida la respuesta tras la unión de cualquier agonista de dichos receptores.

Por el contrario, el concepto de hipersensibilidad de receptores implica un incremento en la respuesta tras la unión del ligando a la diana o receptor. Esta situación se verá causada cuando el antagonista no es capaz de originar su acción en la diana, también puede ocurrir cuando se ve aumentado el número de receptores debido al aumento de su síntesis o a la disminución de su degradación.

Interacciones entre fármacos agonistas y antagonistas

Los fármacos van a llevar a cabo una interacción con su diana específica, dependiendo de la interacción farmacodinámica y farmacocinética vamos a clasificarlos en agonistas, cuando la interacción es favorable y se produce la respuesta deseada, o antagonistas, en el caso que la respuesta sea bloqueada debido a una interacción desfavorable y por lo tanto disminuye el efecto de la respuesta deseada. Además, tenemos algunos fármacos con características de agonistas parciales y las cinéticas de cada uno de ellos serán diferentes. A continuación, se desarrollan de forma más específica cada una de las interacciones de los fármacos con las dianas terapéuticas y por lo tanto su repercusión en la respuesta final.

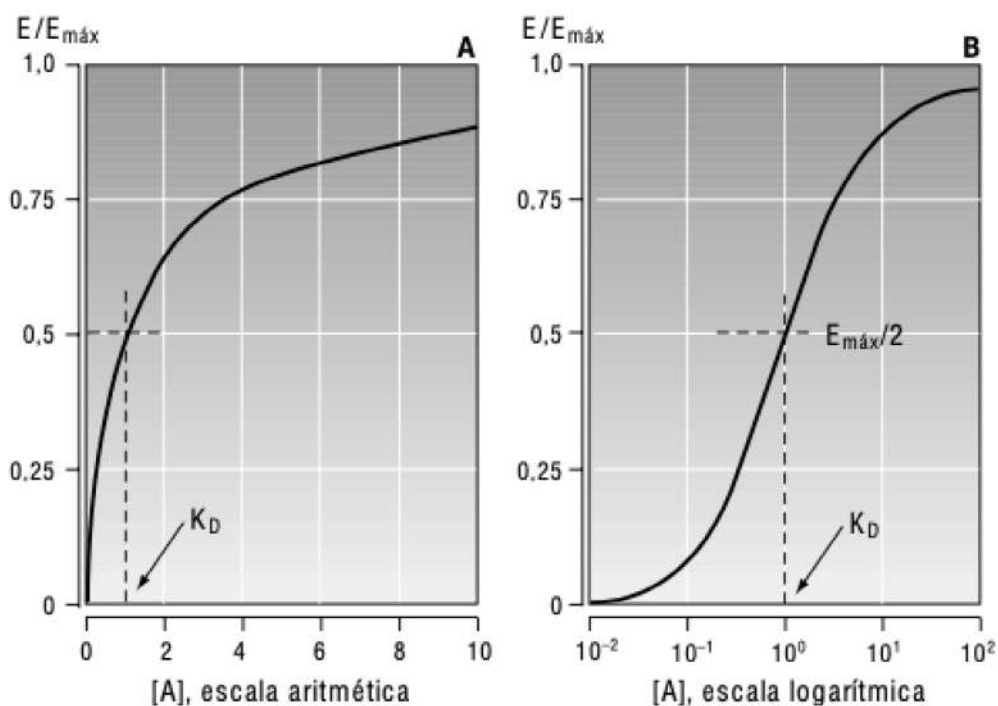
En primer lugar, los fármacos agonistas puros su efecto va a estar relacionado con el número de receptores capaces de ocupar. Estos fármacos van a tener elevada afinidad por la diana y una actividad intrínseca elevada capaz de reproducir el efecto deseado. La intensidad del efecto farmacológico producido por un agonista puro va a ser consecuencia



Nivel de respuesta según acción del fármaco. (Agonista inverso [Internet]. Hmong.es. tok.wiki; [citado el 14 de marzo de 2022]. Disponible en: https://hmong.es/wiki/Inverse_agonist)

de la capacidad de formación del complejo activado con la diana, esto va a definir el grado de eficacia del fármaco. La eficacia es una magnitud que relacionamos estrechamente con la capacidad intrínseca del agonista para generar el estímulo y por otro lado, influye también el número de receptores disponibles y existentes para formar el complejo activado.

La representación gráfica en la que se relacionan las concentraciones del fármaco agonista y la respuesta farmacológica resultante origina una curva dosis-respuesta. La curva que surge es una hipérbola en la que a medida que aumentan los receptores disponibles aumenta la respuesta final generada por el fármaco agonista. Si las concentraciones del agonista la expresamos de forma logarítmica, la gráfica que obtenemos sería una curva sigmoidea con un valor máximo.



Curvas teóricas dosis-respuesta en diferentes escalas (2).

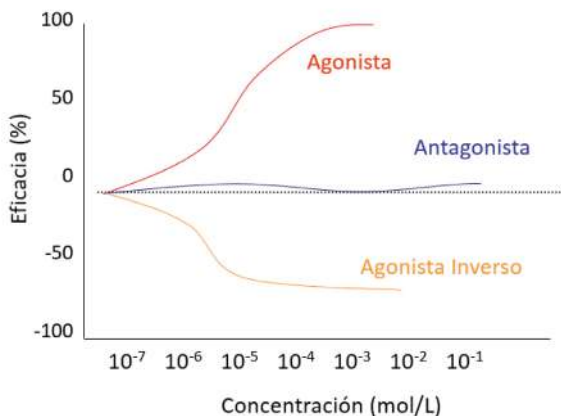
En segundo lugar, tenemos que describir el concepto de agonistas parciales, estos fármacos llevan a cabo su interacción con la diana terapéutica sin lograr un efecto máximo como es el caso de los agonistas puros, pero sí que mantienen el efecto deseado tras la estimulación de dichas dianas, es decir, el agonista parcial mantiene su afinidad, pero su actividad intrínseca es menor que la de un agonista puro.

En caso de actuar simultáneamente con un agonista de mayor eficacia, el efecto en este caso será combinado y no se originará una respuesta terapéutica tan eficaz como en el caso de administrar un agonista puro únicamente, por ello se podría considerar que en estas ocasiones actúa simulando un comportamiento antagonista ya que está impidiendo lograr la concentración máxima de agonista puro en la diana y por lo tanto el efecto terapéutico máximo.

En el siguiente lugar vamos a hablar del antagonismo no competitivo. Es importante definir que todos los tipos de antagonistas van a presentar afinidad por las dianas terapéuticas, pero no van a presentar actividad intrínseca, de ahí el hecho de que sean capaces de bloquear las dianas y por lo tanto su efecto terapéutico. Además, es importante conocer que la mayoría de los antagonistas no actúan sobre el mismo sitio que los agonistas, sino que actúan normalmente sobre parte de estas dianas con diferente afinidad, por regla general, son interacciones menos estables y los compuestos moleculares que interaccionan son más voluminosos.

Por lo tanto, cuando el compuesto antagonista no competitivo actúa sobre un sitio unido íntimamente con el receptor, pero distinto del que reconoce el fármaco agonista, produce un cambio conformacional bloqueando y originando el fenómeno de antagonista no competitivo. En este caso, la actuación del agonista queda totalmente bloqueada sin que pueda unirse a pesar de aumentar sus concentraciones circulantes. Esto impide que se alcance la ocupación máxima de receptores y por lo tanto la curva dosis se ve modificada. Sin embargo, si aumentamos la concentración del fármaco antagonista, al ser un bloqueo no competitivo, va a seguir bloqueando numerosas dianas y se acompañará de una reducción progresiva del efecto terapéutico final.

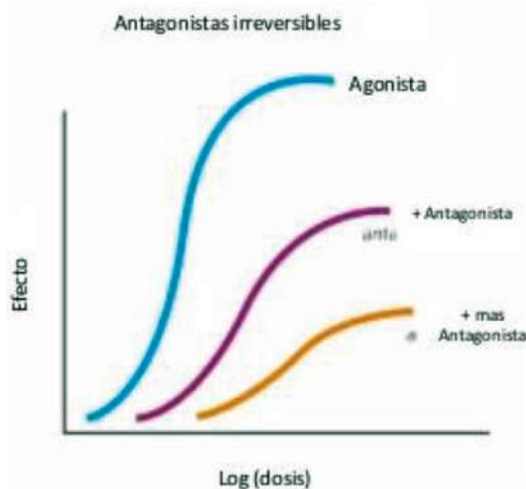
En el siguiente caso, presentamos el antagonismo competitivo. En este caso se mantienen las características de los



Eficacia vs concentración agonismo y antagonismo. (Nivel respuesta agonista y antagonista - Google Arama [Internet]. Google.com. [citado el 14 de marzo de 2022]).

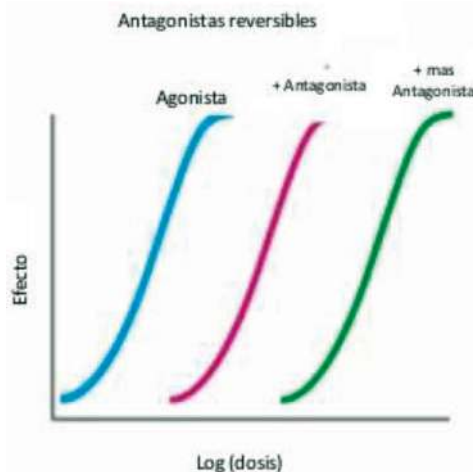
antagonistas las cuales van a presentar su afinidad por las dianas sin presentar actividad intrínseca. La diferencia en esta situación es que van a competir tanto el agonista como el antagonista por un objetivo común que es la diana terapéutica. Pueden encontrarse unidos de forma común a dicha diana, pero la interacción del antagonista va a producir una reducción o bloqueo del efecto del agonista.

Los antagonistas irreversibles son otro tipo de interacción posible en el cual la acción del antagonista con el receptor es muy intensa y va a originar una situación similar a la que encontramos con los antagonistas competitivos. A medida que aumenta su concentración se va a ver drásticamente disminuida la acción del efecto máximo incluso en presencia del agonista.



Efecto vs dosis. (Ocw.uv.es. [citado el 14 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://ocw.uv.es/ciencias-de-la-salud/farmacologia-clinica-aplicada-a-la-enfermeria/leccion2,farmacodinamia.pdf>)

Los antagonistas reversibles son los que nos encontramos en presencia de uniones más débiles entre el antagonista y el receptor, la situación será similar a un antagonismo competitivo. A medida que aumenta la concentración de agonista se podrá ir contrarrestando el bloqueo parcial por dichos fármacos.



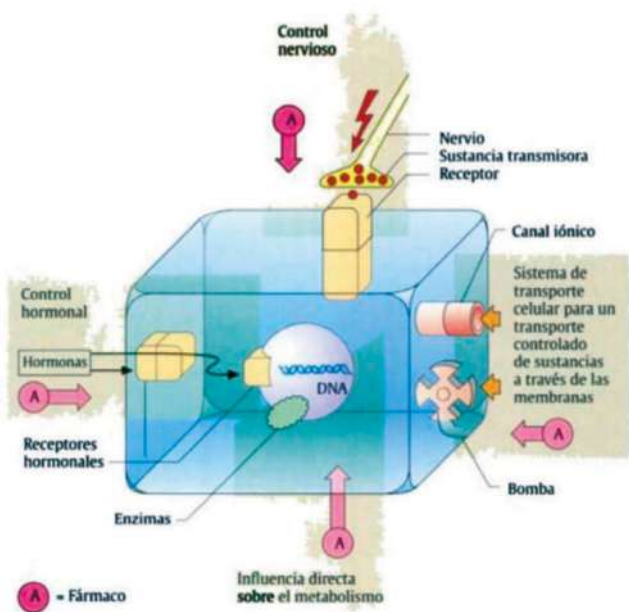
Efecto vs dosis. (Ocw.uv.es. [citado el 14 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://ocw.uv.es/ciencias-de-la-salud/farmacologia-clinica-aplicada-a-la-enfermeria/leccion2,farmacodinamia.pdf>)

Acciones moleculares. Mecanismos de los fármacos

La unidad funcional más pequeña de los organismos con vida propia es la célula. Su membrana celular es la que la mantiene separada del medio externo y a través de la cual se van a llevar a cabo los numerosos intercambios de sustancias siempre controlados a través de receptores ya sean proteínas de transporte, canales iónicos, etc.

La coordinación de las funciones de las células individuales es imprescindible para la vida del organismo y para que la célula pueda sobrevivir. Por ello, se producen interacciones a nivel de citosol entre células vecinas mediante gap junctions, puentes celulares y sobre todo mediante sustancias que actúan como mensajeras transmitiendo los estímulos generados. Como sustancias señal más frecuente tenemos los neurotransmisores, hormonas, prostaglandinas, citocinas, etc.

Las acciones originadas por la interacción de los medicamentos con sus receptores dianas, se basa generalmente en un efecto directo sobre las funciones celulares. Los sitios de unión pueden ser los mismos para los agonistas y antagonistas que los de las sustancias transmisoras, también pueden alterar el transporte de dichas sustancias a nivel de las membranas influyendo así en la interacción y función celular. Otro punto de interacción de las sustancias activas es directamente a nivel celular, interviniendo en los procesos metabólicos, inhibiendo o activando enzimas celulares



Dianas moleculares a nivel celular (8).

o incluso interrumpiendo o activando las funciones celulares a nivel nuclear.

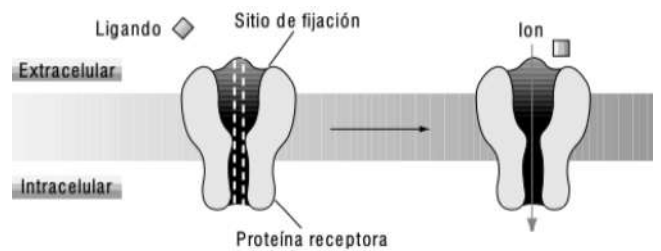
En resumen, la mayor parte de los receptores farmacológicos se encuentran en la célula y están listos para recibir y transformar las señales de los ligandos endógenos que actúan como mediadores de la comunicación intercelular.

Es por ello que hay una gran variedad de receptores, aunque las señales generadas mediante su unión a las sustancias activas generan mecanismos moleculares bastante constantes y que se traducen originando secuencias moleculares similares en casi todos los casos, siendo las respuestas a estos limitadas.

Los receptores que reciben señales de los ligandos endógenos están localizados en la superficie celular o membrana para la unión de moléculas hidrófilas y lipófilas, sin embargo, los que reciben señales intracelularmente normalmente están estimulados por sustancias lipófilas que son capaces de atravesar la membrana celular como es el caso de los esteroides, tiroxina y algunas vitaminas liposolubles.

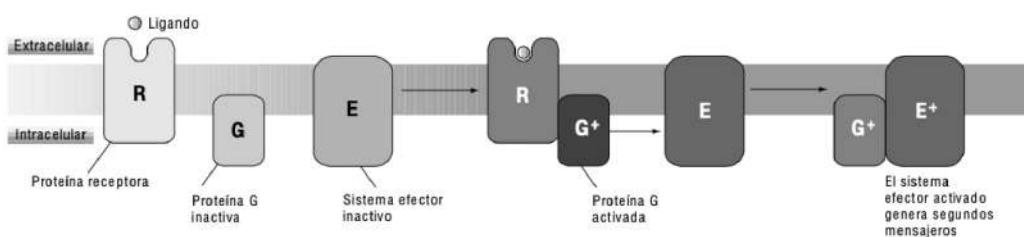
Los receptores de membrana se clasifican en varias categorías:

- *Receptores asociados a canales iónicos:* La unión de los ligandos produce un cambio conformacional en el canal y es capaz de modificar el flujo de iones que lo atraviesan y desencadena por tanto una variación de concentración de las sustancias a ambos lados de las membranas generando así un estímulo.



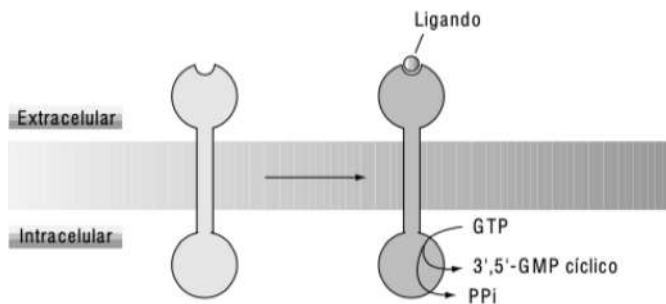
Receptores asociados a un canal (2).

- *Receptores asociados a proteínas G:* La unión en este caso del ligando activa una proteína G que a su vez activa o inhibe una cascada enzimática que regula la síntesis de segundos mensajeros o actúa sobre un canal iónico posteriormente. Esto generará un cambio en las concentraciones de las sustancias finales y por consiguiente un estímulo celular.



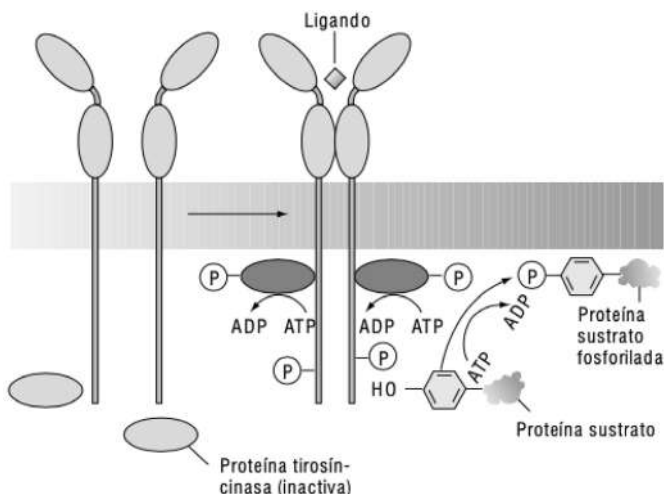
Receptor asociado a proteína G (2).

- **Receptores que poseen actividad enzimática intrínseca:** La unión de los ligandos produce un cambio conformacional con capacidad enzimática como es el caso de tirosincinasas, guanilato ciclasas, etc. Normalmente utilizan esta vía los péptidos y factores de crecimiento.



Receptor con actividad intrínseca asociada (2).

- **Receptores que carecen de actividad intrínseca enzimática, pero están asociados a la cascada de tirosincinasa:** Los ligandos activan al receptor que interactúa mediante una cascada enzimática en la cual se van a dar sucesivas fosforilaciones que van a liberar finalmente citocinas mediadoras de los estímulos.



Receptores asociados a tirosin cinasas (2).

Todos los fármacos van a lograr interactuar sobre muchos de estos receptores, pero su acción finalmente va a originar una interacción con moléculas del organismo entre las que destacan:

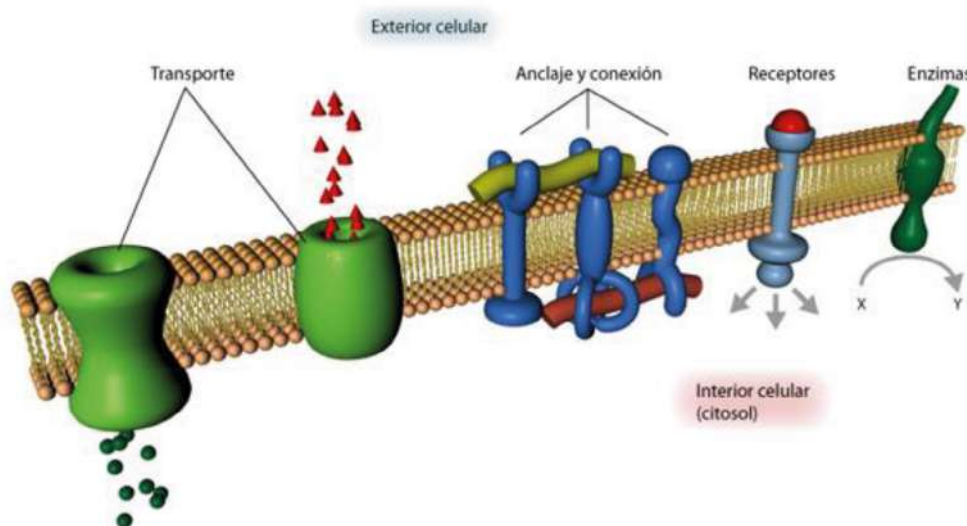
- Canales iónicos en membranas celulares y nucleares
- Bombas de transporte activo de iones y moléculas transportadoras
- Enzimas extracelulares e intracelulares.

Por ello es muy importante conocer las acciones relacionadas con las moléculas de transporte. Ya que la membrana es permeable al agua y a la mayoría moléculas de pequeño tamaño hidrosolubles, para el resto de moléculas se necesitan las proteínas de membrana transportadoras.

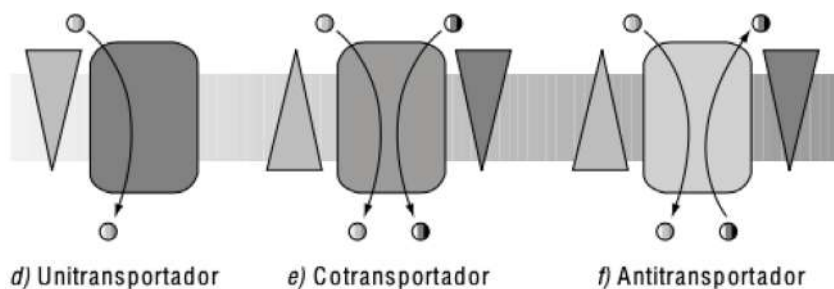
Las proteínas canales van a transportar agua e iones a favor de gradiente de concentración, es decir, desde el lugar de mayor concentración al de menor concentración. Estas proteínas son de gran tamaño y atraviesan la membrana de forma completa de un lado al otro formando en su interior un poro que actuará como canal permitiendo el paso a través de este de las moléculas. La conformación de estas proteínas puede hacer que el canal se encuentre abierto, cerrado o inactivo. Esto va a condicionar el paso de las moléculas y gracias a la acción de los fármacos se puede modular el estado del canal.

Las bombas de transporte activo de iones asociadas a ATP, son ATPasas que hidrolizan estas moléculas para obtener energía y así ser capaces de transportar moléculas en sentido contrario al gradiente de concentración, por ello el transporte es activo, ya que hay consumo de energía para llevar a cabo el proceso.

Las proteínas transportadoras o enzimas van a favorecer el movimiento de pequeñas moléculas a las que se unen y las intercambian a ambos lados de la membrana plasmática. Sin embargo, como diferencia de las proteínas canales, estas están limitadas en cuanto a sitios de unión para el transporte por ello solo puede fijar una o unas pocas moléculas al mismo tiempo que cambiarán su conformación y se desplazarán al lado contrario. Por todo esto, la



Proteínas receptoras en la membrana celular (9).



Tipos de transporte mediante proteína transportadora de membrana (2).

velocidad de transporte de este tipo de proteínas es más limitada. Hay diferentes tipos proteínas transportadoras: Unitransporte cuando solo transfiere una molécula a favor de gradiente; Cotransporte en el cual transporta varias moléculas contra gradiente de concentración y por lo tanto necesitan acoplarse a una reacción energética; Antitransporte en el cual se transportan varias moléculas cada una en una dirección diferente.

Canales iónicos

Los canales iónicos van a permitir el flujo de iones a favor de su gradiente tanto de concentración como gradiente eléctrico ya que poseen carga eléctrica en su superficie. Este gradiente va a tener la dirección desde el origen de mayor concentración hacia el de menor concentración. Además, estos canales los podemos clasificar en función del tipo de ión para el que son permeables, K^+ , Ca^{2+} , etc. También se pueden clasificar en función de las posibilidades que provocan la abertura del canal. Podemos encontrarnos canales abiertos casi indefinidamente, en este caso el paso de los iones sólo vendría definido por el gradiente electroquímico de la sustancia en sí pero lo más frecuente es que los canales se mantengan cerrados o inactivados y se necesite señales específicas para la apertura o activación de dichos canales.

Las señales que podemos encontrarnos para activar o abrir los canales son:

- Despolarización o cambio en el potencial transmembrana (canales dependientes de voltaje).
- Activación mediante ligandos extracelulares sobre dominios específicos de las proteínas que componen el canal y que actúa por lo tanto como transportadora
- Elementos intracelulares generados tras la interacción de ligandos sobre receptores o el metabolismo celular puede ocasionar también cambios y la activación correspondiente del canal.
- Fuerzas mecánicas que provocan distensión de las proteínas que conforman el canal o que provocan una mayor tensión y por lo tanto se consigue su activación o apertura.

Los estados en los que nos podemos encontrar los canales en función de su conformación van a ser los siguientes:

- Cerrado: En este caso el canal se encuentra disponible para ser activado, es un estado de reposo.

- Abierto: En esta situación el canal se encuentra activo y lleva a cabo su función.
- Inactivado: Esta situación es especial, el canal se encuentra cerrado, pero no está disponible su activación. Normalmente se produce tras la exposición mantenida del receptor al ligando, el canal tras haber estado activado necesita un proceso de recuperación durante el cual no puede volver a ser activado.

Por último, es importante hablar de la selectividad de cada canal, esto va a depender del tipo de estímulo que lo active, es decir, si es activado en función de cambios en el voltaje o si por ejemplo es activado mediante un ligando, por otro lado, el tipo de iones que deje pasar a través del canal va a ser también parte de su caracterización y genera esa selectividad. Esta selectividad permite pasar los iones en función de su carga, tamaño y/o composición.

- *Canales dependientes de voltaje:* Estos canales participan en el transporte de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} tras recibir un cambio en el potencial de membrana. Son frecuentes en células excitables y sirven para propagar los potenciales de acción a través de estas. Son canales muy selectivos para cada ión y tienen elevada conductancia. Estos canales son muy similares estructuralmente y todos tienen varias unidades proteicas que engloba la membrana completa de un lado al otro. Como son transmembrana, hay zonas de la proteína que poseerán carácter hidrófilo y otras hidrófobas y para que la proteína puede responder a las alteraciones del potencial eléctrico debe tener en su estructura unos aminoácidos que se comporten como un dipolo y actúe así como sensor de voltaje. Este sensor de voltaje tendrá la función de detectar el cambio en el potencial y por ello el cambio en el campo eléctrico que genere la apertura del canal tras llevar a cabo un cambio conformacional en la proteína.
 - *Canales de Na^+ :* Permitirá la entrada masiva de Na^+ en la célula y por ello la despolarización en forma de potencial de acción. Su selectividad hacia este catión es importante y lo lleva a cabo actuando en un primer instante como filtro o sitio de reconocimiento en función del tamaño y carga.
 - *Canales de Ca^{2+} :* Estos canales permiten la entrada de Ca^{2+} y los encontramos tanto en membranas extracelulares como en membranas intracelulares en tejidos como el músculo cardíaco donde tienen un papel muy relevante en la contracción. Se han determinado diferentes subtipos de canales de calcio, tipos L, N, P,

Q y T. Además, la actividad de estos canales no solo es dependiente de voltaje, sino que es regulada por numerosos mediadores.

- *Canales de K⁺*: Mediante estos canales se podrán movilizar los cationes de K⁺ a través de las membranas, estos canales poseen una gran variedad de propiedades de excitación y conductancia.
- *Canales iónicos asociados a receptores*: En este caso que el canal se abra o se cierre se va a ver asociado a la interacción específica de un ligando con el receptor de la membrana celular asociado al canal. Estos canales muestran características comunes, independientemente del ligando que los active y del ión para el cual sean selectivos, por ellos podemos hablar de superfamilia de proteínas. Estas proteínas son grandes y están compuestas por cinco subunidades que se unen de forma organizada en la membrana celular. Las subunidades son muy heterogéneas en cuanto a composición por ello se origina una gran diversidad de miembros dentro de la familia. Como consecuencia de la estrecha relación entre la activación del receptor y que el canal se abra y se active, la latencia entre ambas es muy corta, por ello la disociación del ligando de su receptor provoca el cierre inmediato del canal, de ahí que estos receptores sirvan para emitir señales que exigen una rápida respuesta, sobretodo a nivel del sistema nervioso. También es importante saber que estos receptores sufren procesos de rápida desensibilización a su ligando, lo que limita la respuesta y protege así de una intensidad elevada de respuesta. La activación del receptor despolariza o hiperpolariza la membrana en la que se encuentra, según sea el movimiento iónico que genere. Nos encontramos las siguientes respuestas despolarizantes:
 - *Receptor nicotínico* activado por acetilcolina que abre el canal y permite la entrada de Na⁺.
 - *Receptor de 5HT₃* cuya activación por serotonina permite la entrada de cationes monovalentes
 - *Receptores ionotropos de glutamato* asociados a canales de Na⁺ y K⁺ y a canales de Na⁺ y Ca²⁺.

Sistema de cotransporte y anti-transporte

En este tipo de transporte vamos a ver combinado y acoplado un transporte a favor de su gradiente electroquímico con la presencia del movimiento de otra u otras sustancias en contra de su gradiente. Si el transporte de ambas sustancias se origina en la misma dirección hablaremos de cotransporte y si lo hacen en sentido contrario, hablaremos entonces de antitransporte.

Sistemas enzimáticos de transporte activo

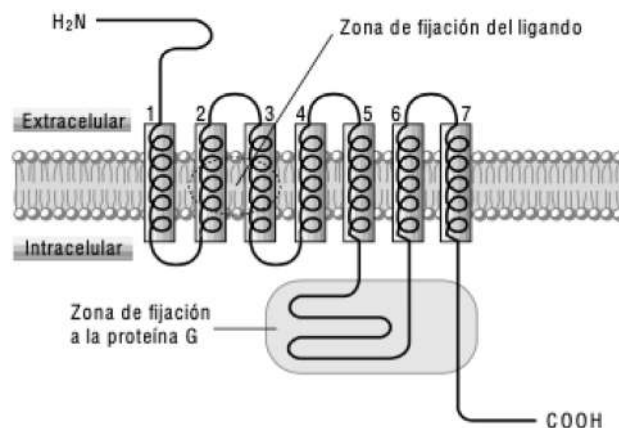
Las condiciones de que el transporte sea activo es que se realice en contra de gradiente electroquímico y se consuma energía de algún proceso acoplado que es capaz de aportar dicha energía libre. Esto se consigue en la mayoría de los casos gracias a las conocidas bombas de protones denominadas protón-ATPasas que poseen dominios de unión al

ATP y es capaz de hidrolizar esta molécula obteniendo así la energía almacenada en ella y la emplea para movilizar el ión correspondiente en contra de gradiente de concentración o en contra de gradiente de potencial.

Activación de proteínas G

Existen muchas moléculas que para llevar a cabo su acción a nivel celular interaccionan con receptores de membrana que están asociados a distintas proteínas fijadoras de GTP que se conocen como proteínas G. Estas proteínas tienen su propio mecanismo de acción efector que por el hecho de ser activadas se desencadena una respuesta específica. Existe mucha diversidad de receptores que están acoplados a proteínas G y en estos pueden actuar tanto fármacos agonistas como antagonistas.

Las proteínas G son moléculas receptoras que mantienen un patrón común, consiste en una secuencia de aminoácidos con siete segmentos de carácter hidrófobo que se insertan en la membrana plasmática y la atraviesan. La terminación C es intracelular y la terminación N es extracelular. Cuando el receptor se une se produce un cambio conformacional en estas proteínas que inducen en el interior distintas fosforilaciones sucesivas que desencadenan la cascada de reacción y el efecto final.



Estructura molecular de los receptores que se encuentran asociados a proteínas G (2).

Acciones de los receptores de membrana con capacidad enzimática

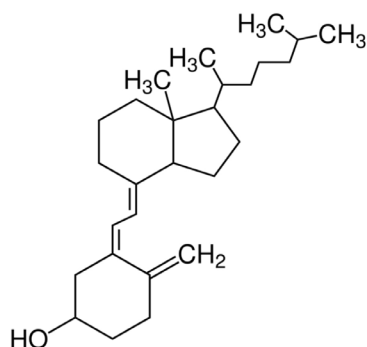
Consisten en una familia de receptores de membrana que poseen actividad enzimática intrínseca, por lo tanto, la unión del receptor con el ligando en la parte externa de la membrana va a inducir una modificación conformacional y en la cara interna de la membrana esta proteína va a ser capaz de llevar a cabo su acción enzimática. Esta acción enzimática irá dirigida a distintos sustratos que serán específicos en cada caso, algunos ejemplos son las proteínas cinasas que producen una autofosforilación sobre sus residuos de tirosina. Es un ejemplo muy importante ya que los receptores con actividad tirosin cinasa intrínseca tienen un papel muy importante en las funciones de la insulina y los factores de crecimiento.

Receptores en membrana nuclear

Otro tipo de receptores son los receptores intracelulares que pueden actuar a nivel del núcleo y regulan normalmente la expresión génica. Normalmente para llevar a cabo esta acción se producen dos fases, la primera por inducción temprana sobre el ARNm a través de proteínas cinasas que fosforilan residuos de aminoácidos una vez penetrado en el núcleo. La segunda fase, es más tardía en la que los factores de transcripción pasan al núcleo y activan genes con capacidad de codificar diferentes proteínas o enzimas.

La unión de los receptores al ADN se realiza de diferentes formas y por ello se pueden clasificar así los distintos receptores. Un caso muy significativo que actúa por este mecanismo de acción son las moléculas esteroideas que poseen una fijación de receptores en repeticiones invertidas.

En general, las moléculas que actúan a nivel intracelular poseen elevado carácter lipófilo para poder difundir a través de la membrana externa celular y también la membrana nuclear. Los ligandos que se comportan así son los de naturaleza esteroidea, los retinoides y las hormonas liposolubles como la vitamina D y sus metabolitos. Todos estos ligandos son capaces de modificar los factores de transcripción y actuar al nivel de la regulación génica.



Estructura molecular de vitamina D (2).

Regulación de los receptores

La cantidad y disponibilidad de los receptores va a ser determinante a la hora de llevar a cabo la respuesta final. Por ello, su regulación tanto por fenómenos de disminución o por fenómenos de aumento de estos va a ser fundamental para la modulación de los efectos finales. Los fenómenos de regulación por disminución se conocen como *down-regulation* y los fenómenos de regulación por aumento se conocen como *up-regulation*. Estos procesos requieren cambios de número de receptores o de disponibilidad de estos, se va a ver modificado por fenómenos de endocitosis junto con lisis o fenómenos de síntesis con externalización de los receptores.

La endocitosis es el proceso por el que las células integran moléculas o partículas externas mediante la formación de una vesícula y lo desplazan hacia el interior celular. Este proceso irá seguido de la degradación en dichas vesículas mediante los lisosomas. Si este fenómeno ocurre con los receptores de membrana o con el receptor-ligando ya unido vamos a ver disminuida la respuesta final deseada. Si esto se suma a que no se lleva a cabo un recambio lo suficiente-

mente veloz de modo que los nuevos receptores tardan en llegar a la membrana, vamos a tener así un mecanismo de regulación por disminución de la respuesta.

Por otro lado, los fenómenos en los que se produce un aumento de la síntesis de receptores y la velocidad con la que llegan a la superficie celular se ve aumentada, vamos a disponer de mayor número de receptores capaces de unirse a ligandos específicos y desencadenar así la respuesta deseada. Este fenómeno corresponde con una regulación mediante aumento de la respuesta.

Existe otro mecanismo de regulación conocido como desensibilización de los receptores. Consiste en la pérdida de respuesta o atenuación de respuesta por una rápida y seguida estimulación sin dejar apenas tiempo de latencia para la recuperación completa de los receptores y su capacidad de llevar a cabo la respuesta tras la estimulación del ligando.

Farmacocinética: absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos (LADME)

La farmacocinética puede definirse como el estudio de la variabilidad de las concentraciones de los fármacos en plasma sanguíneo en individuos a los que se les ha administrado una dosis estándar de dicho fármaco. Este concepto también va a ser muy interesante evaluar en pacientes en un estado normal como en pacientes con diferentes patologías donde cada factor que conforma la farmacocinética puede verse influido y alterado. Es muy importante para la valoración de la farmacocinética tener en cuenta factores como la edad, peso, etnia y patologías crónicas de los pacientes. Todo esto se va a conseguir mediante el estudio en diferentes tipos de poblaciones de pacientes los factores que afectan a la liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos y será de gran utilidad a la hora de establecer una posología y dosificación de los tratamientos. (10)

La farmacología se ha convertido en una herramienta fundamental como guía para el control de la farmacoterapia mediante el manejo de las concentraciones séricas de los fármacos. El empleo de los principios farmacocinéticos y biofarmacéuticos en la predicción de las concentraciones plasmáticas de fármacos, además de los cambios a través del tiempo de dichas concentraciones, es algo que se emplea a día de hoy para el manejo de los pacientes. Es importante tener en cuenta que los modelos farmacocinéticos son modelos poblacionales orientados a conjuntos de poblaciones de características similares en cuanto a edad, etnia, etc. En ocasiones concretas, sería conveniente realizar estudios individualizados de la farmacocinética de los pacientes como se lleva a cabo en situaciones de monitorización de fármacos.

Para seguir hablando de la farmacocinética es importante tener en cuenta que para que los fármacos produzcan sus efectos terapéuticos o tóxicos, deben alcanzar el intervalo necesario de concentración en la biofase que será el medio donde interactúa con sus receptores. Por debajo de este intervalo terapéutico no se observará ningún efecto farmacológico o será sub terapéutico debido a una

infradosificación, y por encima de este rango terapéutico se pueden originar efectos tóxicos o efectos excesivos que den lugar a reacciones adversas no deseadas.

La intensidad de los procesos de liberación, absorción, metabolismo, distribución y eliminación va a verse modificada con el tiempo, por ello las concentraciones en el organismo de los fármacos fluctúan con el tiempo.

Además de la fluctuación de las concentraciones con el tiempo es importante tener en cuenta el concepto de biodisponibilidad. La biodisponibilidad será la fracción o porcentaje de dosis administrada que alcanzará la circulación sistémica del paciente. Hay muchos factores que pueden alterar dicha biodisponibilidad y es importante tenerlos en cuenta en las formulaciones farmacéuticas. Estos factores pueden estar relacionados con las características de la fórmula farmacéutica administrada que será diferente en función de la forma de dosificación (comprimido, cápsula), en función de las características de absorción y disolución inherentes a la forma química administrada (sal, éster), la vía de administración (oral, parenteral), el grado de metabolización del fármaco antes de alcanzar la biofase y la estabilidad del principio activo en el tracto gastrointestinal. Los fármacos pueden sufrir cierto aclaramiento y ser metabolizados por las bacterias gastrointestinales, la mucosa gástrica, el hígado, etc; antes de alcanzar la circulación sistémica.

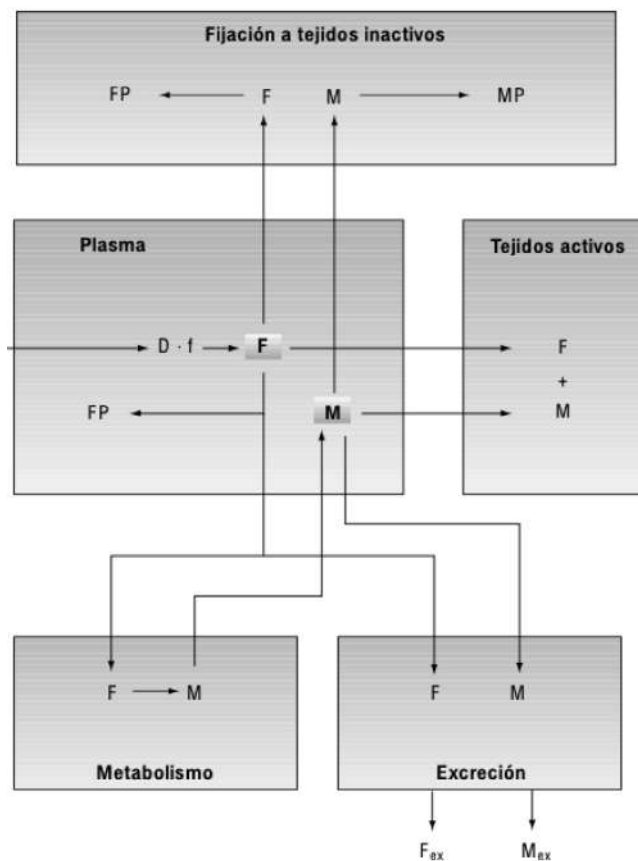
Para calcular la cantidad de fármaco absorbido que podrá alcanzar la circulación sistémica será necesario multiplicar por la biodisponibilidad. Se representa con la letra F y es un valor entre 0 y 1 siendo 1 una biodisponibilidad del 100% como la que obtenemos en una administración intravenosa donde el fármaco accede por completo a la circulación sistémica.

Antes de seguir hablando de la farmacocinética es muy importante conocer unos conceptos para comprender la relación entre la concentración en la biofase y los efectos terapéuticos obtenidos.

- a. **Concentración mínima eficaz (CME):** Concentración por encima de la cual empieza a observarse el efecto terapéutico.
- b. **Concentración mínima tóxica (CMT):** Concentración por encima de la cual empiezan a aparecer efectos adversos tóxicos.
- c. **Índice terapéutico:** Rango que se encuentra entre CMT y CME. Cuanto mayor es este rango mayor seguridad tendrá el fármaco y más fácil será conseguir los efectos terapéuticos sin producir efectos tóxicos.
- d. **Periodo de latencia (PL):** Tiempo que va desde que se administra el fármaco hasta que comienza el efecto farmacológico.
- e. **Duración de la acción:** Conocido como tiempo de eficacia, tiempo durante el que se mantienen concentraciones de fármaco en el margen terapéutico y por lo tanto hay efectos farmacológicos óptimos.

Por último, antes de iniciar la descripción de cada proceso de la farmacocinética de los principios activos es necesario

tener en cuenta la variabilidad individual. La administración de una misma dosis de un principio activo en un grupo de población produce un efecto deseado en la mayoría de estos, pero en algunos pacientes en concreto puede resultar ineficaz y en otros presentar efectos tóxicos. Esto es conocido como variabilidad individual en la respuesta a los fármacos y va a depender en la mayoría de los casos de las diferencias entre la población en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación que va condicionar la pauta posológica y la dosificación en cada caso para la obtención de los mismos niveles de concentración en plasma. No solo va a estar condicionado por factores farmacocinéticos dicha respuesta, sino que también será importante la variabilidad de la farmacodinámica que pueden verse alterados la sensibilidad del organismo a los fármacos y por lo tanto la relación entre los niveles plasmáticos y los efectos conseguidos. Habrá que tener en cuenta tanto los factores fisiológicos (genética, edad, etnia, embarazo, etc.); factores patológicos (alteraciones funcionales a nivel de distintos órganos como riñón, hígado, etc.); factores iatrogénicos.



Procesos farmacocinéticos (2).

Absorción

El proceso de absorción engloba desde la liberación del fármaco de su forma farmacéutica (comprimido, cápsula), la disolución, la incorporación de los fármacos en el organismo desde el lugar de administración, los mecanismos de transporte y la eliminación presistémica que condiciona la disponibilidad de los fármacos. Además de las características de cada vía de administración y la velocidad de alcance de la circulación sistémica.

Cada fármaco tendrá unas características de absorción que van a depender de diferentes factores como su estructura molecular, esto va a condicionar la elección de la vía de administración y la presentación farmacéutica más adecuada. Por ello la absorción de un fármaco va a depender de diversas características:

- a. *Características físicoquímicas de los fármacos*: La estructura molecular, su peso molecular, el tamaño, la solubilidad, la liposolubilidad, el carácter ácido o alcalino, el grado de ionización, etc. Son características que van a influir en el mecanismo de absorción y la velocidad de este.
- b. *Características de la presentación farmacéutica*: El fármaco debe estar disuelto para poder realizar la absorción. En función de la presentación farmacéutica va a verse influida la velocidad de liberación, bien necesite disgregación, disolución o la formulación sea comprimido o cápsula, el tamaño de las partículas y la presencia de excipiente también van a condicionar la liberación de los principios activos.
- c. *Características del lugar de absorción*: Dependiendo de la vía de administración, bien sea oral, parenteral, tópico, etc. En general, la absorción va a estar condicionada por la superficie y el espesor de la membrana de absorción, el flujo sanguíneo que irriga la zona de absorción y en concreto en la vía oral, también serán importantes el pH del medio y la motilidad gastrointestinal.
- d. *Eliminación presistémica y efecto de "primer paso"*: Todas las vías de administración excepto la vía intravenosa puede tener una absorción incompleta debido a que el fármaco sea eliminado parcialmente antes de alcanzar la circulación sistémica. Por ejemplo, en la administración oral, el pH ácido gástrico puede degradar parte de los fármacos antes de alcanzar la circulación sistémica y por tanto la biofase. El efecto de primer paso más importante es el conocido como primer paso hepático que consiste en la metabolización del fármaco absorbido en el tracto gastrointestinal que llega al hígado a través de la vena porta y se metaboliza en él antes de haber llegado a su biofase. El primer paso hepático condiciona la biodisponibilidad de muchos fármacos y por ello se necesita una dosis elevada de estos en su administración por vía oral.

Vías de administración

Es fundamental conocer las principales vías de administración de los fármacos para poder comprender adecuadamente los procesos de absorción de estos.

- a. *Vías enterales*: Las vías enterales más importantes son la vía oral, la vía sublingual y la vía rectal.
 - La *vía sublingual* va a consistir en la absorción del fármaco de forma muy rápida a través de la mucosa sublingual que pasa a la circulación sistémica inmediatamente a través de la vena cava. Esta vía de absorción evita el efecto de primer paso y junto con la vía intravenosa se considera que posee una biodisponibilidad completa.
 - La *vía oral* es la vía de mayor aplicación y depende estrechamente de la absorción del tipo de preparación

farmacéutica ya que va a condicionar los procesos de disgregación y disolución de los principios activos. La vía oral es cómoda, barata y adecuada para tratamientos crónicos. Esta vía requiere la capacidad de deglución y no estaría indicada para principios activos que irriten la mucosa o en situaciones en las que el paciente se encuentre inconsciente o presente vómitos. La absorción de los principios activos se produce en su mayoría en el duodeno por difusión pasiva, pero pueden absorberse algunas sustancias en el estómago y en el yeyuno e íleon aunque de forma minoritaria.

- La *vía rectal* es una vía más incómoda para los pacientes y se emplea en situaciones en las que los principios activos son irritantes por vía oral o son destruidos por el pH tan ácido que presenta el estómago. También se emplea como alternativa a la vía oral en pacientes con vómitos, inconscientes o quirúrgicos. Dependiendo de la formulación farmacéutica empleada se va a ver influenciada la velocidad de absorción, para formulaciones como supositorios la absorción puede ser lenta e irregular y para formulaciones en solución aumenta mucho la velocidad de absorción.
- b. *Vías parenterales*: Las vías parenterales son más invasivas y molestas para el paciente, las componen la intravenosa, intraarterial, intramuscular y subcutánea.
 - La *vía intravenosa* tiene como ventaja su rapidez de acción al pasar directamente el fármaco a la biofase sin depender de los procesos de absorción y además se alcanzan de forma inmediata las concentraciones deseadas en plasma. Por todo esto es de elección en situaciones urgentes. Además, otra de las ventajas es que se reducen los efectos irritantes a nivel del tracto gastrointestinal. En cuanto a sus desventajas es la necesidad de personal cualificado para la administración de los fármacos por esta vía, el elevado riesgo de infección y además que en el caso de producirse una reacción adversa esta sea grave.
 - La *vía intraarterial* se emplea para alcanzar una concentración local sobre todo en diferentes órganos donde queremos que acceda el principio activo de forma completa a la biofase.
 - La *vía intramuscular* se emplea fundamentalmente en situaciones en las que la vía oral no es la más adecuada, sobretodo porque exista una mala absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal, porque el fármaco sea degradado por vía oral, en situación de pacientes con vómitos o bien porque tengan un elevado efecto de primer paso hepático y no se alcancen las concentraciones necesarias en plasma por vía oral. A veces esta vía se utiliza para conseguir un efecto más rápido si el músculo está bien irrigado permite una absorción rápida. Por el contrario, hay algunos fármacos que se absorben de forma lenta por vía intramuscular y es un efecto deseado para que se prolongue su acción en el tiempo, también hay que tener en cuenta que existen distintos fármacos que no se pueden administrar por esta vía ya que precipitan formando cristales en el tejido muscular.

- La *vía subcutánea* es óptima para una absorción más lenta ya que no hay tanta irrigación como en los músculos y por lo tanto el fármaco pasa de forma más lenta al torrente sanguíneo. Una situación de vasoconstricción o hipotensión va a disminuir aún más la absorción y por el contrario en una situación de vasodilatación se verá aumentada. Mediante esta vía se pueden preparar fórmulas que emplean bombas de infusión para que la velocidad se regule a las necesidades del paciente.
- c. *Otras vías*: Hay más vías que se emplean de forma minoritaria pero no por ello son menos importantes, dependiendo de los efectos deseados, los tipos de principios activos y las características deseadas de absorción se escoge la vía más adecuada. Por ello otras alternativas son: vía dérmica, vía nasal, vía epidural, intratecal e intraventricular, vía inhalatoria, vía conjuntival, vía uretral, vía vesical, vía vaginal y vía intraperitoneal. A continuación, se describen brevemente alguna de estas vías.
- La *vía dérmica* se emplea en forma de emulsiones, pomadas o cremas y fundamentalmente se usa para el tratamiento local de afecciones de la piel. Las características de hidrosolubilidad y liposolubilidad de cada fármaco van a ser fundamentales en el proceso de absorción de los mismos. Los fármacos liposolubles van a ser capaces de difundir de manera correcta a través de las capas de la piel y los fármacos con carácter hidrosoluble solo podrán actuar a nivel más superficial en las capas de la piel. La administración por vía dérmica también evita el efecto de primer paso hepático y reduce la variabilidad interindividual en la absorción a nivel del tracto gastrointestinal, además es fácil el cumplimiento terapéutico para los pacientes y prolonga la duración de la acción de los fármacos, por ello también se utiliza en el tratamiento de procesos crónicos.
 - La *vía nasal* es útil para el tratamiento local de congestión y rinitis y también se emplea para la administración sistémica de fármacos de forma muy rápida ya que la absorción es casi instantánea.
 - Las *vías epidural, intratecal e intraventricular* se emplean para acceder al sistema nervioso central y atravesar la barrera hematoencefálica con los fármacos oportunos y conseguir concentraciones elevadas de forma localizada. Los inconvenientes es que se necesita personal cualificado y que existe un elevado riesgo de infecciones y neurotoxicidad.
 - La *vía inhalatoria* se usa para administrar fármacos que van a tener acción local o sistémica. Dependiendo de la formulación farmacéutica los principios activos van a alcanzar distintas partes de las vías respiratorias ejerciendo su acción. En función del tamaño de partícula estos podrán acceder a zonas más profundas y vías inferiores. A mayor tamaño de partícula los fármacos se quedarán en las vías superiores al impactar en estas. Hay que tener en cuenta que puede haber efecto de primer paso a nivel pulmonar cuando se busca una acción sistémica. Esta vía también se emplea para la administración de gases y anestésicos locales y por ella también acceden tóxicos a nuestro organismo como son el humo de tabaco, la contaminación y los alérgenos entre otros.

Cinética de absorción

La cinética de absorción va a englobar los procesos de liberación del fármaco desde la presentación farmacéutica, su disolución en el medio y la absorción propiamente dicha. Además, tendrá en cuenta la eliminación presistémica que condicionan la biodisponibilidad.

La velocidad de absorción es la cantidad de moléculas de fármaco que se absorben por unidad de tiempo, depende de su constante de absorción (K_a) y de la concentración de fármaco que haya en la disolución en el lugar de absorción.

La semivida de absorción ($t_{1/2}$) será el tiempo que tarda en reducirse a la mitad la concentración de moléculas que quedan por absorberse en el lugar de absorción y posee una relación inversa con la constante de absorción.

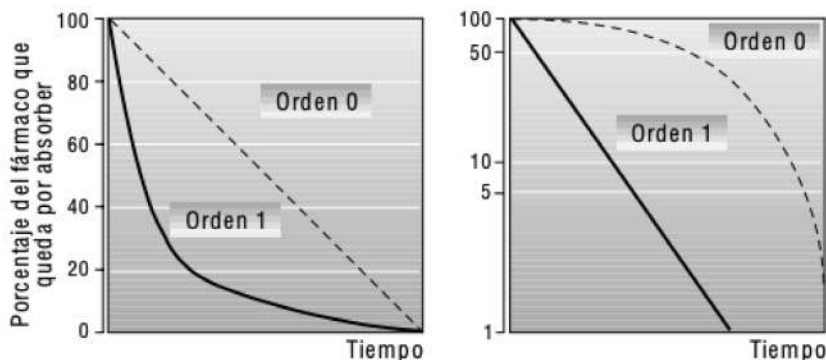
$$t_{1/2} = \ln 2 / K_a$$

Por lo tanto, cuanto más rápida sea la absorción de un fármaco, mayor será su constante de absorción y menor su semivida de absorción, es decir, tardará menos en reducirse a la mitad la concentración de moléculas que están pendientes de absorción.

Tipos de cinética de absorción

La absorción puede ser de orden 1 o de orden 0.

En la absorción de orden 1, la velocidad de absorción disminuye con la cantidad de fármaco remanente que queda



Cinética de absorción de orden 1 (línea continua) y orden 0 (línea discontinua) (2).

por absorberse, el número de moléculas que se absorbe va disminuyendo de forma exponencial con el tiempo. Esta curva puede verse como una recta si se representa en una escala semilogarítmica. Esta cinética es la típica de la mayor parte de las formas farmacéuticas en su absorción.

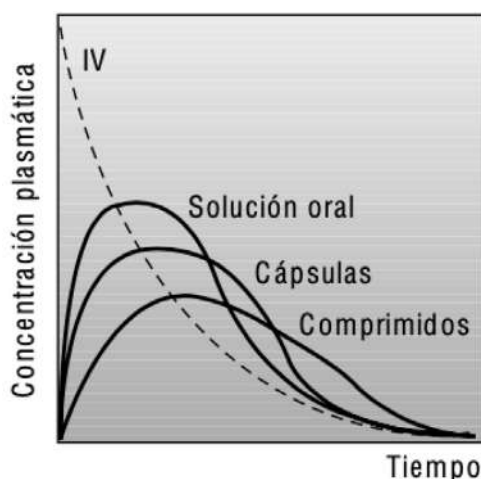
En la absorción de orden 0, el número de moléculas que se absorben durante el tiempo permanece constante, no depende de la cantidad remanente de moléculas en el lugar de absorción. Esta absorción es característica de formas de administración constantes como la perfusión intravenosa continua.

Factores que alteran la absorción

No solo depende la absorción de la formulación farmacéutica y de la vía de administración, sino que también puede verse alterada por otros factores como son fisiológicos, patológicos o iatrogénicos.

En cuanto a los factores fisiológicos puede haber diferentes capacidades de absorción en función de la edad, especialmente en niños recién nacidos prematuros, durante el embarazo o en los ancianos que puede haber alteraciones tanto en la vía oral, alteraciones del pH, como en la intramuscular o subcutánea por alteraciones del flujo sanguíneo. Los alimentos también pueden modificar tanto la velocidad como la cantidad de absorción, habrá alimentos que dificulten dicha absorción y otros que la favorezcan incluso que aumenten la velocidad. Esto también ocurre con la administración concomitante de varios fármacos que interactúan entre sí. Puede darse el caso que se saturen los mecanismos de absorción y por ello se vea disminuida e impedida su acción. Por todo esto, muchas veces como pauta posológica se recomienda espaciar los fármacos de las comidas hasta dos horas para no interferir en el proceso de absorción.

Existen factores patológicos como puede ser una situación de vómitos, diarrea o alguna enfermedad u obstrucción digestiva que impidan o dificulten el proceso de absorción. Situaciones como la insuficiencia cardíaca o shock hemodinámico van a producir un flujo sanguíneo deficiente y las vías de administración intramuscular y subcutánea pueden verse afectadas disminuyendo su velocidad de absorción.



Influencia de la formulación farmacéutica en la curva de concentraciones plasmáticas de un fármaco (2).

Otros factores que pueden afectar a la absorción de carácter desconocido son cambios de pH, la motilidad gastrointestinal, el flujo sanguíneo, la formación de precipitados a nivel muscular, van a modificar las condiciones de absorción.

Es importante tener en cuenta para evaluar la absorción el tipo de formulación farmacéutica, ya que cada formulación farmacéutica va a liberarse y disolverse de forma diferente y por lo tanto la absorción en cada caso será diferente. Los comprimidos tardan más en disgregarse que las cápsulas por lo que estas tendrán una velocidad de absorción mayor. La administración de una solución oral no necesita proceso de disgregación por lo que la absorción será más rápida.

Distribución

La distribución de los fármacos consiste en el acceso de estos hasta los órganos o tejidos diana donde debe llevar a cabo su acción farmacológica y es capaz de alcanzar las concentraciones adecuadas para ello. La distribución está condicionada por diversos factores que veremos a continuación y es importante la elección adecuada de los fármacos sobretodo cuando se quiere acceder a órganos o áreas especiales como el sistema nervioso central o en situaciones de embarazo o lactancia que la distribución es importante para evitar poner en riesgo al feto o al recién nacido respectivamente.

Los principios activos podemos encontrarlos de forma libre en sangre (forma activa), unidas a proteínas plasmáticas o unidas a proteínas tisulares. Las uniones de los fármacos a las proteínas son muy variables y característicos de cada principio activo. Esto determinará la cantidad de fármaco libre y por lo tanto activo en sangre que fluctúa desde el 100% hasta el 1% en distintos casos. La unión más frecuente es a la proteína albúmina que es la mayoritaria en sangre periférica. El carácter ácido o básico de las distintas proteínas es uno de los condicionantes de su unión a los fármacos dependiendo de su perfil ácido-base. En condiciones normales la unión a proteínas es reversible y dependerá de la cantidad de fármaco libre, aunque el porcentaje de la concentración total del fármaco que se encuentra unido a proteínas permanece constante dentro de un intervalo amplio de concentraciones, en la mayoría de los casos.

La distribución de los fármacos hacia los tejidos y órganos será a favor de gradiente de concentración y dependerá de las características de la molécula, su tamaño, lipofilia y grado de ionización, además de la unión a proteínas plasmáticas y el flujo sanguíneo del órgano. Los fármacos de carácter liposoluble tendrán mayor facilidad de acceso a zonas irrigadas y difundirán bien a través de las membranas por lo que serán de fácil acceso al sistema nervioso central y otros órganos. Los fármacos de carácter más hidrosoluble difundirán bien a través de hendiduras intercelulares y tendrán más difícil el acceso al sistema nervioso central debido a la baja permeabilidad de la barrera hemoencefálica.

Dentro de los órganos los fármacos se pueden encontrar en forma libre (forma activa) o unidos a proteínas tisulares

que actuarán como reservorio de estos pero no son activos. Los fármacos muy liposolubles pueden acumularse en tejidos grasos y originar toxicidad.

Cinética de distribución

Para entender la cinética de distribución tenemos que comprender que el organismo está formado por múltiples compartimentos reales y ficticios. Existen compartimentos no acuosos que pueden actuar como depósito de sustancias liposolubles unidas a proteínas tisulares y depósitos acuosos como el agua plasmática, intersticial o intracelular. Desde el punto de vista de la cinética consideramos tres compartimentos en función de la velocidad de acceso del fármaco a estos:

- a. *Compartimento central:* Incluye el agua plasmática, intersticial e intracelular fácilmente accesible, la de los tejidos bien irrigados como son los órganos principales (corazón, pulmón, hígado, riñón) y también el SNC si el fármaco es capaz de atravesar la BHE.
- b. *Compartimento periférico superficial* que incluye el agua intracelular poco accesible, la de los tejidos menos irrigados como pueden ser el músculo, la piel, la grasa.
- c. *Compartimento periférico profundo* que abarca los depósitos tisulares a los que el fármaco se une y se acumula dificultando su liberación.

En función de la distribución de los fármacos en los distintos compartimentos vamos a poder clasificar su cinética en monocompartimental, cuando se distribuye de forma uniforme y rápida por todo el organismo que forma el compartimento central; bicompartimental, cuando los fármacos además de acceder al compartimento central acceden en un segundo lugar al compartimento periférico superficial; y tricompartmental cuando se distribuyen hasta compartimentos periféricos profundos y se acumulan unidos a proteínas tisulares.

Para comprender del todo la cinética de la distribución es imprescindible hablar sobre el volumen aparente de distribución (Vd). El volumen de distribución no es un volumen real sino un volumen aparente en el que se puede ver la relación entre la cantidad de fármaco y la concentración plasmática de este en un determinado momento.

$$V_d = \frac{\text{Cantidad de fármaco}}{\text{Concentración plasmática}}$$

Este volumen se debe a que el fármaco no solo se encuentra disuelto dentro del organismo en el compartimento central y en el agua del organismo, sino que se encuentra disuelto en compartimentos periféricos y unido a diferentes proteínas y en diferentes medios líquidos, por ello el volumen aparente de distribución será diferente para cada fármaco en función de sus características propias. En otras palabras, el volumen de distribución de un fármaco es el volumen que tendría que haberse disuelto la dosis administrada de un fármaco para alcanzar la concentración plasmática observada, dependerá del volumen real en el que se distribuye el fármaco, de su unión a proteínas plasmáticas y de su unión a proteínas tisulares.

La distribución de los fármacos será propia de cada uno de ellos y depende de sus características fisicoquímicas que condicionan su paso a través de las membranas y por lo tanto condicionan que su distribución sea restringida al plasma sanguíneo o que lleguen a otros accesos como el espacio intersticial o incluso el agua intracelular; el peso del individuo también va a condicionar la distribución, por ello hay muchos fármacos que se dosifican en función del peso o de la superficie corporal como los citostáticos; y la proporción de agua por unidad de peso también va a ser un condicionante del volumen de distribución, esta cantidad de agua varía a lo largo de la edad alcanzando en el recién nacido hasta un 85% del total y en los adultos se ve disminuido hasta el 65%.

La unión a proteínas plasmáticas es importante tenerlo en cuenta ya que va a aumentar la concentración del fármaco en el plasma sanguíneo, a parte de la cantidad que se encuentre libre y sea activa tendremos este fármaco en el plasma y parecerá que el volumen de distribución es menor.

La unión a proteínas tisulares, por el contrario, producirá un acumulo de fármaco en los tejidos periféricos y dará la impresión de un volumen de distribución mucho mayor del real.

El volumen aparente de distribución es muy utilizado para poder calcular las dosis iniciales de choque que deberían administrarse para alcanzar la concentración de fármaco en el margen terapéutico de forma inmediata. (10)

Factores que alteran la distribución

La distribución se puede ver alterada por todos los factores que influyen en los parámetros que condicionan la distribución. Esto puede condicionar la concentración máxima que se alcance tras la administración de una dosis única, inicial o dosis de choque. Sin embargo, no afectan a las dosis que alcanzaremos en una situación de dosis múltiples o dosis de mantenimiento que ya se ha alcanzado el equilibrio hemodinámico y de distribución de los fármacos.

a. *Factores que influyen en el volumen real.* El cambio de peso, los edemas y derrames pleurales cambian el volumen. En estos casos, de extravasación aumentará el volumen de distribución de los fármacos con carácter hidrosoluble y reducirán por tanto el de los fármacos con carácter liposoluble. La situación de insuficiencia cardíaca reducirá el flujo sanguíneo que accede a los tejidos y por lo tanto disminuirá el volumen de distribución de todos los fármacos. Circunstancias patológicas como puede ser la inflamación de las meninges, puede aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y aumentar así el volumen de distribución de algunos fármacos.

b. *Factores que influyen en la unión de proteínas plasmáticas.* Como hemos dicho que es un condicionante de la retención de fármacos en el plasma unido a las proteínas, disminuciones en estas bien fisiológicas como en el recién nacido o bien patológicas como en una situación de desnutrición con hipoalbuminemia pueden al-

terar la unión de estos fármacos a las proteínas que será específico para cada principio activo ya que cada uno posee una afinidad y en función de la proteína que se vea afectada se refleja ese aumento del volumen de distribución.

- c. *Factores que influyen en la unión a las proteínas tisulares.* Cada modificación a este nivel va a influir en el volumen de distribución, una mayor fijación a estas aumentará el volumen y una reducción en la unión a proteínas tisulares disminuirá significativamente el volumen aparente de distribución.

Metabolismo

El estudio del metabolismo consiste en conocer los procesos de biotransformación de los fármacos en el organismo con el objetivo de bio-activarlos o eliminarlos más fácilmente del organismo. La mayoría de estos procesos se producen en el hígado ya que es el órgano fundamental encargado de la biotransformación de las moléculas, para ello tiene sistemas enzimáticos específicos que realizan esta función. Existe una minoría de fármacos que no sufren transformación alguna y son excretados sin modificar.

Existen múltiples reacciones implicadas en el proceso de metabolización que tiene lugar fundamentalmente a nivel hepático y se dan en dos fases. Las reacciones de *fase I* o de funcionalización que consisten en reacciones de oxidación y reducción, que lo que hacen es añadir o modificar grupos funcionales generando en la mayoría de los casos aumentos de polaridad de la molécula obteniendo como resultado la inactivación de la molécula o la activación de ésta en caso de profármacos, pero el objetivo de esta fase I es el aumento de la polaridad facilitando su eliminación. Las reacciones de *fase II* son las conocidas como reacciones de conjugación en las cuales el producto obtenido de las reacciones de fase I se acopla a un sustrato endógeno (ácido glucurónico, ácido acético, etc.) y como consecuencia aumenta el tamaño de la molécula de forma relevante llevando a su inactivación y facilitando su excreción en la mayoría de los casos.

Cada fármaco tiene su metabolización específica y puede incluso sufrir varias transformaciones, por ello como resultado se pueden originar a partir de un fármaco diversos metabolitos, pueden ser inactivos, pero otros pueden ser activos o incluso tóxicos para el organismo. Todo esto vendrá condicionado en cada organismo por la dotación enzimática propia que en algunos casos condiciona la toxicidad o la ineficacia de algunos fármacos. (11)

En primer lugar, vamos a hablar de las reacciones de fase I o reacciones de funcionalización, en estas se encuentran las reacciones oxidativas, reacciones de reducción y reacciones de hidrólisis.

- a. *Reacciones oxidativas:* Son muy variadas y afectan a distintos radicales. Podemos encontrar hidroxilaciones en cadenas alifáticas; hidroxilaciones en anillos aromáticos; desalquilación de grupos asociados a N, O y S; desaminación oxidativa; formación de sulfóxidos; desulfuración; oxidación de aminas; hidroxilación de aminas; formación de epóxidos

- b. *Reducciones:* Se llevan a cabo en la fracción microsomal hepática y también mediante las bacterias intestinales (azorreducción)
- c. *Hidrólisis:* Reacciones producidas por hidroxilas ampliamente distribuidas por el organismo en tejidos y plasma, esta gran distribución facilita la rápida rotura de las moléculas por este mecanismo de metabolización. Hay diversas enzimas con esta funcionalidad como pueden ser esterasas, amidasas, peptidasas, etc.

En segundo lugar, las reacciones de fase II o de conjugación van a ser determinantes en la eliminación final de los fármacos al generarse moléculas grandes y de elevada polaridad, las reacciones en fase II que podemos encontrar son las siguientes:

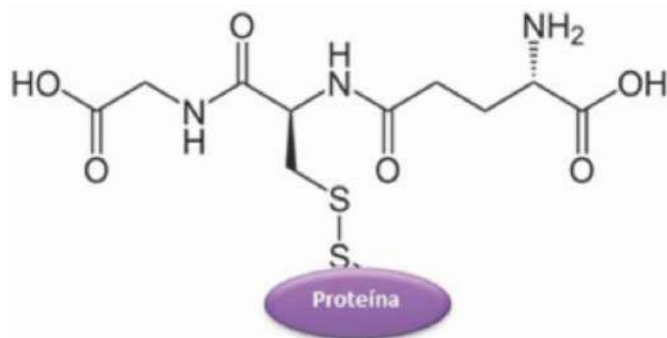
- a. *Glucuronidación:* Mediante enzimas a nivel hepático que catalizan la síntesis del ácido uridindifosfato glucurónico (UDPG) a partir de glucosa y servirá como donador de grupos ácido glucurónico a los fármacos que van a metabolizarse. Los derivados de glucurónidos formados son en general moléculas mucho más hidrosolubles que el compuesto de partida y se excretan de forma más fácil en orina o bilis. En general pierden su actividad, aunque existen algunas excepciones que aumentan la actividad o incluso la toxicidad del fármaco original que pueden generar compuestos de carácter electrófilo que se une de forma covalente al ADN o ARN causando procesos teratogénicos.

- b. *Acilación:* El proceso de acilación consiste en la unión de radical acilo a los fármacos mediante enzimas aciltransferasas aumentando así su solubilidad. Las reacciones de acetilación son muy dependientes de los factores genéticos intrínsecos de cada individuo, por ello existen acetiladores rápidos que en algunas ocasiones se va a ver una pérdida de eficacia del principio activo por un rápido metabolismo; y acetiladores lentos, que por el contrario vamos a tener situaciones en los que diversos fármacos que son inocuos originan toxicidad en algunos individuos.

- c. *Conjugación con glutatión:* El glutatión (GSH) es un tripéptido hidrosoluble formado por glutamil-cisteinil-glicina. Es una molécula única que participa en la homeostasis celular y teniendo importancia en la defensa del daño oxidativo además de la metabolización de los fármacos. Esta molécula es un antioxidante celular presente en todos los órganos y tejidos y sobre todo en el hígado donde se encuentran las mayores concentraciones. Por ello la actividad funcional del glutatión es la detoxificación de xenobióticos, incluidos los fármacos y productos cancerígenos y este metabolismo es inducible por diferentes sustancias xenobióticas. (12)

- d. *Sulfatación:* Consiste en la adición de moléculas de sulfato a grupos fenólicos y grupos hidroxilos mediante enzimas sulfotransferasas. Estos conjugados aumentan su polaridad y así su excreción por vía renal y biliar.

- e. *Metilación:* Consiste en la adición de radicales metilos a los fármacos mediante enzimas metiltransferasa que se encuentran en muchos tejidos. Un detalle importan-



Molécula GSH unida a proteína (12).

te es que el grupo metilo debe ser previamente activado en forma de S-Adenosilmetionina (SAM).

Factores que modifican el metabolismo de los fármacos

De los procesos cinéticos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación, sin duda el metabolismo es el que más se va a ver influido por factores diversos tanto fisiológicos como edad, peso; como genéticos con diferentes polimorfismos a nivel de las enzimas hepáticas; como ambientales en función de la exposición a agentes ambientales, la dieta y además factores patológicos como una insuficiencia a nivel hepático van a condicionar todos los procesos de biotransformación de los fármacos. Por todo ello, los procesos de biotransformación van a ser los principales responsables de la variabilidad interindividual de las concentraciones plasmáticas alcanzadas en los diferentes individuos tras unas mismas condiciones previas de dosificación y posología.

Eliminación

La eliminación incluye los mecanismos de metabolización y de excreción. Para esta eliminación los fármacos tienen que transformarse y degradarse y hacerse más hidrosolubles para así poderlos eliminar principalmente a través de la excreción renal o mediante la vía biliar. La mayoría de los fármacos se eliminan por alguna de estas dos vías. La eliminación y sus características serán fundamentales para la elección de los tratamientos ya que hay que tener en cuenta su duración en el organismo para evitar efectos tóxicos y ajustar la posología de administración en función de la eliminación.

La eliminación de un fármaco va a consistir en la desaparición de éste del organismo y existe una variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos que puede tener su explicación en las distintas vías de metabolismos y excreción y por lo tanto en que el fármaco tarde mas o menos tiempo en eliminarse.

En cuanto al metabolismo hay fármacos que se administran en forma de profármacos y gracias a los procesos de metabolismo se volverán activos en el organismo, pero tras esta actividad se seguirán metabolizando hasta su inactivación. Los factores genéticos son muy importantes y van a condicionar los sistemas de metabolización del organismo, además de numerosos factores fisiológicos y patológicos van a

producir una gran variabilidad interindividual en el proceso de metabolización.

Por otro lado, en los procesos de excreción van a tener relevancia distintas vías siendo la más importante la excreción a nivel renal, seguida de la biliar, el sudor y la saliva. Esto va a ser interesante cuando los fármacos se eliminan por estas vías y además se pueden emplear para tratar enfermedades localizadas en dichos órganos de excreción como por ejemplo las enfermedades urinarias con la fosfomicina que se excreta exclusivamente por vía urinaria. A continuación, se describe cada vía de excreción detenidamente.

- a. **Excreción renal:** Constituye la vía más importante de eliminación de los fármacos sobre todo cuando los fármacos se eliminan exclusivamente por esta vía bien ya metabolizados o de forma inalterada en su forma activa. La cantidad de fármaco que se elimina a través de esta vía será el resultado de los procesos de filtración glomerular del fármaco en los capilares glomerulares, mediante poros que sobretodo se filtrarán moléculas de bajo peso molecular, además de la secreción tubular pasiva o activa mediante proteínas específicas para los fármacos administrados y la reabsorción tubular que será fundamentalmente por difusión pasiva. La suma de estos tres procesos determinará la cantidad de fármaco que se elimina.
 - b. **Excreción biliar e intestinal:** Es la segunda vía más importante de excreción y está muy relacionada con el metabolismo de los fármacos. Se produce por secreción activa con sistemas de transporte específicos para sustancias de carácter ácido, básico o neutras y las sustancias que principalmente se eliminan por esta vía son las de elevado peso molecular (tras la conjugación a nivel hepático), sustancias con grupos polares que se adquieren tras el metabolismo hepático (glucuronidación, sulfatación, etc.), compuestos ionizables y algunos compuestos organometálicos. Por otro lado, la excreción a nivel intestinal de algunos fármacos en las heces también es de importancia y se lleva a cabo por difusión pasiva en partes distales a favor de gradiente de concentración.
- Hablando de estas vías de eliminación hay que tener en cuenta el concepto de circulación enterohepática que consiste en la reabsorción tanto de bilis como del intestino de nuevo el fármaco y por lo tanto condiciona un retraso en la caída de las concentraciones plasmáticas prolongando la duración del efecto terapéutico. Esto hay que tenerlo en cuenta en situaciones de intoxicación o toxicidad de algunos fármacos, puede reducirse este efecto administrando carbón activado por vía oral que actuará como quelante atrapando en la luz intestinal el fármaco y evitando la reabsorción enterohepática.
- c. **Excreción salival:** Es poco importante cuantitativamente, los fármacos pueden pasar a la saliva por difusión pasiva en su mayoría, aunque hay algunos que pasan por transporte activo y otros en los que el pH salival influye en su difusión.
 - d. **Excreción a través de la leche materna:** Hay fármacos que pueden llegar al lactante a través de la leche materna,

por ello hay que controlar la administración de estos ya que puede causar reacciones tóxicas y adversas graves para los recién nacidos. Los fármacos que pasan a la leche lo hacen por difusión pasiva y normalmente son liposolubles y con bajo grado de ionización y baja unión a proteínas plasmáticas. Además, el pH de la leche materna es ligeramente más ácido que el del plasma por ello los fármacos de carácter básico tendrán mayor coeficiente de difusión.

Cinética de eliminación

Para entender la eliminación de los fármacos es necesario comprender la cinética en el organismo y las constantes farmacocinéticas determinantes que son el aclaramiento (Cl) y la constante de eliminación (K_e).

La semivida de eliminación ($t_{1/2e}$) es el tiempo que tarda la concentración plasmática de un fármaco en reducirse a la mitad. Es la inversa de la constante de eliminación:

$$t_{1/2e} = \ln 2 / K_e$$

Cuanto mayor sea la eliminación de un fármaco, mayor será la constante de eliminación y menor su semivida de eliminación o lo que es lo mismo el tiempo que tarda en eliminarse la mitad de la concentración del fármaco.

Las cinéticas de eliminación, al igual que las de absorción, pueden ser de orden 0 y de orden 1.

a. *La cinética de eliminación de orden 1 o de primer orden es la que tenemos en procesos en los que el descenso de la concentración plasmática por eliminación es directamente proporcional a la concentración plasmática de fármaco remanente en sangre. Si se representa en una gráfica el descenso será de forma exponencial y si los representamos en una gráfica semilogarítmica se verá como una línea descendente. La constante de eliminación será la pendiente de la recta.*

b. *La cinética de eliminación de orden 0 se ve representada en situaciones en las que la eliminación por unidad de tiempo es constante y no depende de las concentraciones plasmáticas remanentes del fármaco. En esta situación el descenso de los niveles plasmáticos de fármaco es lineal en la representación numérica.*

Existe una cinética que combina la cinética de orden 1 y la de orden 0, es la cinética denominada de Michaelis-Menten, en un principio el fármaco se elimina por una cinética de orden 0 hasta que se saturan los procesos de eliminación y por lo tanto se empieza a eliminar mediante una cinética de orden 1, esta es la cinética más frecuente en la práctica.

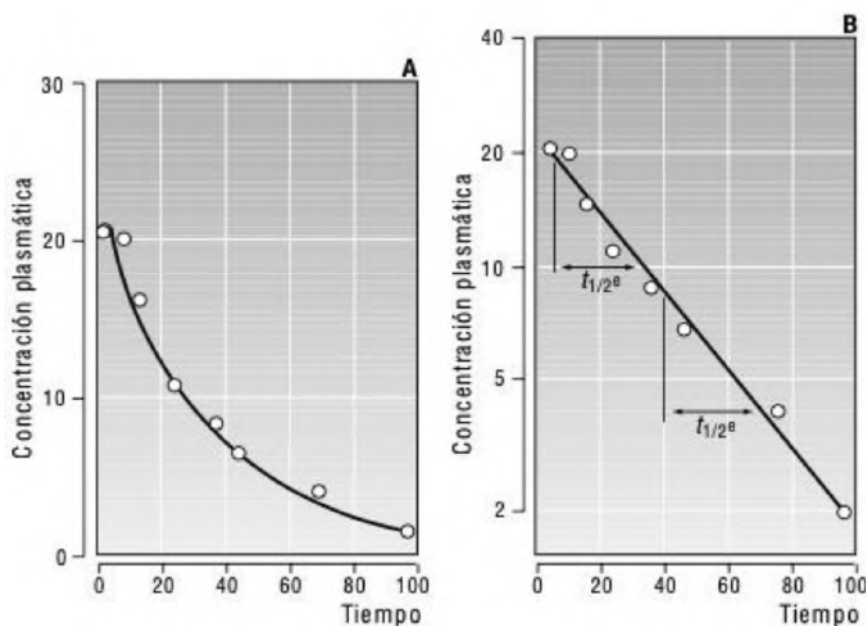
Para comprender la cinética de eliminación es muy importante conocer el concepto de aclaramiento (Cl). El aclaramiento de un fármaco por un órgano expresa la capacidad de dicho órgano para eliminarlo de la circulación sistémica. Las unidades de medida son mililitros de plasma que se aclaran por unidad de tiempo. Se puede calcular el aclaramiento de cada órgano concreto para un fármaco, pero en la práctica se calcula el aclaramiento total del organismo, para ello se emplea la dosis (D) y la biodisponibilidad intrínseca del fármaco (f) entre el área bajo la curva (AUC) de las concentraciones plasmáticas.

$$Cl = \frac{D \cdot f}{AUC}$$

Los órganos que mayor importancia tienen en el aclaramiento de los fármacos son el hígado y el riñón, por ello tienen sus fórmulas específicas para calcular el aclaramiento intrínseco de cada órgano para un fármaco concreto.

Factores que alteran la eliminación de los fármacos

Existen factores fisiológicos, ambientales, patológicos y iatrogénicos que pueden modificar la cinética de eliminación y por lo tanto producir acúmulo de los fármacos



Cinética de eliminación de orden 1 representación numérica (A) y representación semilogarítmica (B) (2).

y por tanto una respuesta tóxica. Por otro lado, pueden ser factores que favorecen la eliminación y por lo tanto reducir el efecto terapéutico de los principios activos.

Todos los factores que alteren la función renal y/o hepática, bien por enfermedad, inmadurez o interacciones van a reducir el aclaramiento de los fármacos. Todo esto es necesario tenerlo en cuenta a la hora de la dosificación y la posología de los fármacos donde habrá que modificar los intervalos y las dosis de administración para evitar los efectos tóxicos por la deficiente eliminación.

Modificaciones en los factores de distribución como es el volumen aparente de distribución, variación de la unión a proteínas tanto plasmáticas como tisulares, también va a influir en la eliminación de los fármacos y su aclaramiento.

Posología farmacológica

La posología o pauta de administración de los medicamentos en condiciones ideales debería ajustarse e individualizarse para cada paciente teniendo en cuenta sus características fisiológicas y patológicas que pudieran afectar a la cinética de los fármacos. En la práctica rutinaria, para poder usar de forma racional los medicamentos se necesita un diagnóstico correcto y unos conocimientos adecuados para seleccionar el fármaco óptimo además de la pauta de administración más eficiente con mayor margen terapéutico y menor riesgo de toxicidad. Para realizar esto se han propuesto modelos poblacionales de dosificación en los que se valora la dosis, la frecuencia de administración, la duración del tratamiento para mantener las concentraciones terapéuticas durante el tiempo suficiente en plasma sanguíneo y la vía más adecuada de administración.

Para poder ajustar los regímenes posológicos es muy importante tener en cuenta las características de las patologías que van a ser tratadas, la eficacia y toxicidad del fármaco propuesto para el tratamiento, las características farmacocinéticas y factores que puedan alterarlas, la vía de administración, la formulación farmacéutica destinada para su administración, la relación coste/beneficio y uno de los factores más importantes es el cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

El objetivo de diseñar una pauta posológica es mantener una concentración estable de fármaco dentro del margen terapéutico de este en el plasma sanguíneo, además de predecir su intensidad de efecto terapéutico y su duración de acción. Para poder diseñar estos regímenes es muy importante apoyarnos en los modelos farmacocinéticos que tengan en cuenta los procesos de absorción, distribución, biotransformación y eliminación que hemos visto anteriormente. Por ello hay que tener en cuenta que las estimaciones farmacológicas variarán en función del modelo aplicado que se verá condicionado por las siguientes características:

- a. *Posología de administración:* Es importante tener en cuenta si la administración se llevará a cabo en dosis única o dosis múltiple. Además, hay que tener en cuenta si se administra dosis de choque inicial.
- b. *Vía de administración:* Será muy importante para valorar la concentración plasmática si la vía de administración es

intramuscular como por ejemplo intravenosa donde se alcanzan las concentraciones deseadas de manera instantánea o por el contrario si la vía de administración es extravascular como la vía oral donde será muy importante tener en cuenta la cinética de absorción.

- c. *La distribución del fármaco:* Pueden seguir diferentes modelos bien monocompartmental, bicompartimental o multicompartmental.

Gracias a los modelos farmacocinéticos podemos predecir la concentración plasmática que alcanzaremos de fármaco en un determinado momento y también cuánto tardaremos en alcanzar una concentración dentro del margen terapéutico. Además, se pueden calcular todos los parámetros farmacocinéticos conocidos, como concentración máxima tras dosis inicial, dosis de mantenimiento, fluctuación de concentraciones plasmáticas, etc. Para todo esto si no se conocen las constantes de un paciente concreto se emplean constantes poblacionales de las mismas características del paciente (embarazada, anciano, etc). Además, es muy útil para el control de los fármacos de estrecho margen terapéutico que necesitan monitorizar de forma estrecha como es el caso de algunos antibióticos que generan bastante toxicidad si las concentraciones supera el margen terapéutico o algunos fármacos biológicos para el tratamiento de enfermedades autoinmunes de elevado coste que necesitan estar en un intervalo terapéutico muy estrecho en plasma sanguíneo.

- a. *Dosis única intravascular y extravascular:* Este tipo de administración se realiza de forma puntual, normalmente con el fin de emplear una dosis de choque y alcanzar concentraciones terapéuticas deseadas de forma inmediata. Si la administración se realiza directamente intravascular, no habrá proceso de absorción y la cantidad absorbida será completa, por lo que la concentración alcanzada tras esta administración será directamente proporcional a la dosis e inversamente proporcional al volumen de distribución del fármaco. Por el contrario, si la administración es extravascular si habrá proceso de absorción definido por su constante de absorción (K_a). La concentración máxima alcanzada en este caso no solo dependerá de la dosis sino también de la fracción de fármaco absorbido y seguirá siendo inversamente proporcional al volumen de distribución. Una vez que se complete el proceso de absorción, el descenso de las concentraciones plasmáticas dependerá del proceso de eliminación y de su constante correspondiente (K_e).
- b. *Perfusión intravenosa:* Gracias a esta administración podemos mantener unos niveles constantes plasmáticos de fármaco de forma prolongada. Se realiza mediante infusión intravenosa con gotero o bomba de infusión. Al iniciar la infusión continua del fármaco en el organismo va a depender de la velocidad de infusión que va a ser constante (orden 0) mientras que la eliminación seguirá un proceso de orden 1. Como consecuencia la entrada de fármaco es mayor que la salida y la concentración plasmática aumenta con rapidez. Sin embargo, cuanto más aumenta la concentración plasmática, mayor es su eliminación de acuerdo a la cinética de orden 1, por lo que la cantidad eliminada se aproxima a la administrada hasta que se alcanza un equilibrio don-

de se mantiene la concentración plasmática constante para una velocidad de infusión dada. Esta concentración se denomina nivel estable o concentración de equilibrio que dependerá directamente de la velocidad de infusión e inversamente del aclaramiento del fármaco. Con estos modelos cinéticos podemos calcular el aclaramiento de los fármacos si conocemos la velocidad de infusión y los niveles plasmáticos de fármaco en el equilibrio.

- c. *Dosis múltiples*: Esta pauta posológica es la más frecuente en el día a día de los pacientes y es muy empleada en tratamientos crónicos. El objetivo de este tipo de administración es emplear una dosis y un intervalo de dosificación que mantenga la concentración terapéutica dentro del rango adecuado.

Relación entre el nivel plasmático y el efecto conseguido

La variabilidad interindividual de los individuos a la respuesta a los fármacos se debe a muchos factores como ya hemos descrito anteriormente, tanto fisiológicos como patológicos. Todos estos factores pueden interferir en la relación de la administración de una dosis concreta con el nivel de concentración plasmática alcanzada o incluso entre la relación del nivel plasmático y el efecto deseado. Todos estos factores influyen sobre los procesos farmacocinéticos. Esto se puede predecir mediante estudios poblacionales en subgrupos específicos y relacionado con la monitorización de los niveles plasmáticos de fármacos. Pero, además, la respuesta depende de la presencia de factores que alteran la relación entre los niveles plasmáticos y tisulares, esto es más difícil de prever y controlar y debido a ellos puede darse que una misma concentración plasmática en sangre no produzca el mismo efecto.

Los factores que alteran la relación entre concentraciones plasmáticas y tisulares pueden ser:

- a. *Alteración en la unión a las proteínas del plasma*. Sabemos que la forma libre es la forma activa del fármaco por lo que modificaciones en la unión de las proteínas como puede ser en una insuficiencia renal que se reducen los niveles de albúmina puede aparecer una mayor concentración tisular de fármaco libre y por ello un mayor efecto.
- b. *Distribución bicompartimental y tricompartmental*. Puede originar una disociación entre el curso temporal de la concentración plasmática y los efectos
- c. *Cambios en el flujo sanguíneo regional*. Si se reduce la perfusión de los tejidos, aunque existan niveles de fármaco adecuados de forma libre en plasma no accede adecuadamente a ciertos tejidos y no se puede realizar su efecto.
- d. *Cambios en la permeabilidad de barreras fisiológicas*. Un ejemplo muy representativo es la inflamación de la barrera hematoencefálica en una meningitis, esto va a aumentar la permeabilidad a algunos fármacos influyendo así en el efecto final para unas mismas concentraciones plasmáticas.

Los factores que alteran la relación entre las concentraciones tisulares y el efecto:

- a. *Metabolitos activos*. Situaciones en las que tras la biotransformación se originan metabolitos activos, esto se adiciona a la acción del fármaco como tal aumentando así su efecto.
- b. *Enantiómeros*. Algunos fármacos poseen diferentes características farmacodinámicas en función del enantiómero. Por ello la proporción entre ellos en el organismo será determinante para el efecto final.
- c. *Resistencia adquirida y tolerancia farmacodinámica*. Esto se relaciona con la pérdida o disminución de efecto frente a una concentración de fármacos. Por lo tanto, concentraciones que anteriormente eran suficientes y eficaces dejan de serlo, existen diversos mecanismos de tolerancia.

Reacciones adversas a los medicamentos

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se definen como toda reacción tóxica o nociva que ocurre de forma no intencionada tras la administración de los fármacos. Las RAM constituyen un gran aumento de los costes sanitarios y además son una importante causa de morbimortalidad. Existen sistemas de farmacovigilancia muy actualizados que nos permiten la prevención de los riesgos asociados al uso de medicamentos y la notificación de las RAM de forma rápida. Sobre todo, para los fármacos de reciente comercialización, la identificación de estas RAM es de gran importancia y está al alcance de la mayoría de la población.

Para la comercialización de los medicamentos se llevan a cabo ensayos clínicos muy estrictos, pero aún así es necesario el programa de farmacovigilancia de forma progresiva en el tiempo. Solo la minoría de los medicamentos comercializados se retiran del mercado y la notificación espontánea de RAM es el método más utilizado y sencillo para evaluar problemas de seguridad, aunque el principal inconveniente es la infra notificación.

Las reacciones adversas de los fármacos son muy complejas, generan toxicidad y muchas veces es difícil valorar por todos los factores que intervienen en su generación. Los efectos pueden aparecer de forma inmediata tras la administración, o por el contrario a largo plazo; pueden ser muy frecuentes o, sin embargo, muy puntuales; en ocasiones pueden evitarse si la dosis se ajusta de forma muy meticulosa y en otras ocasiones es dosis independiente; pueden ser reacciones adversas leves, graves o incluso mortales. Por todo esto, hay que tener en cuenta las patologías de los pacientes y mantener actualizados en las historias clínicas las reacciones adversas previamente notificadas para cada paciente.

Es complicado conocer la incidencia de aparición ya que algunas pueden pasar inadvertidas, ya que no llaman la atención del paciente o médico, en otras ocasiones pueden estar sobrevaloradas ya que incluso el efecto placebo puede originar estas reacciones adversas. (13)

Es importante valorar la gravedad de las reacciones adversas y conocer la terminología de forma correcta para describirlas.

Efecto secundario: Efecto observado como consecuencia de la acción de un fármaco, pero no forma parte de su acción propia, por ejemplo, una hipopotasemia debida al tratamiento con fármacos diuréticos.

Efecto colateral: Efecto que forma parte de la acción propia farmacológica del medicamento, pero cuya aparición es indeseable, por ejemplo, sequedad de las mucosas en el tratamiento con anticolinérgicos.

Reacción alérgica: Reacción inmunológica desencadenada ya que bien el fármaco o alguno de sus metabolitos adquieren un carácter antigénico para el organismo. Se requiere sensibilización previa con el mismo fármaco o un fármaco de estructura molecular parecida (sensibilización cruzada) y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo. Suelen ser reacciones muy graves.

Reacción idiosincrásica: Reacción anormal frente a un fármaco de origen desconocido, aunque se considera que posee una genética determinada. Si la enzima responsable de la metabolización del fármaco posee algún polimorfismo o alteración genética se verá directamente implicada en la generación de efecto tóxico o disminución del efecto terapéutico.

Reacción adversa: Cualquier reacción indeseable y nociva que se presenta en un individuo para una dosis normal empleada en el tratamiento, profilaxis o diagnóstico de una enfermedad. Este término engloba todos los anteriores quedando excluidas las reacciones por intoxicación debido a sobredosificación. Las reacciones adversas se pueden clasificar en dos tipos; las reacciones adversas de tipo A, corresponden a respuestas farmacológicas exageradas, predecibles a partir del mecanismo de acción del fármaco; y las reacciones de tipo B, son inesperadas sin relación con el mecanismo de acción del fármaco.

Índice terapéutico: Relación entre la dosis tóxica y la terapéutica. Cuanto mayor es el índice terapéutico de un fármaco, menor será su riesgo de sufrir una reacción adversa.

Entre los mecanismos que desencadenan una reacción adversa pueden aparecer diversas causas y se podrá clasificar la reacción adversa como tipo A o tipo B.

Las de tipo A están relacionadas con la acción farmacológica, puede ser un efecto exagerado por exceso de concentración del fármaco, la intensidad será creciente en función de la dosis suministrada, se pueden apreciar efectos en otros órganos dependiente de la dosis, pueden aparecer de

forma diferida en días y meses, genera efecto tóxico que se instaura directamente en la célula por causa del propio fármaco o por alguno de sus metabolitos.

Las de tipo B no están relacionadas con la dosis, son en ocasiones de tipo inmunológico y se manifiestan como respuestas de tipo anafiláctico o alérgico. Pueden surgir como consecuencia de un contacto prolongado, aunque sea con dosis terapéuticas y también pueden aparecer de forma diferida en días y meses.

Además, hay que conocer que existen diferentes factores responsables de la aparición de estas RAM a tener en cuenta: Factores que no son propios del fármaco (intrínsecos del paciente como la edad, sexo, genética o extrínsecos del paciente, el ambiente); propios del fármaco (interacciones, efectos colaterales) y factores por mal uso de estos.

Por lo tanto, las reacciones adversas a los fármacos son una respuesta que hay que vigilar de forma estrecha ya que pueden ser desde muy leves hasta muy graves o incluso mortales. Por ello el papel de la farmacovigilancia es esencial tras la comercialización de los fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brenner GM, Stevens CW. Farmacología Básica [Internet]. 5a ed. Brenner GM, Stevens C, editores. Elsevier; 2019. Disponible en: <https://books.google.at/books?id=HHWCDwAAQBAJ>
2. Florez J. Farmacología humana- 3 ed. Masson; 1998.
3. Farmacología Humana. Elsevier Health Sciences; 2013.
4. Office of the Commissioner. U.S. Food and drug administration [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2022 [citado el 10 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov>
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: CIMA: Centro de información de medicamentos [Internet]. Aemps.es. [citado el 10 de enero de 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
6. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2011 [citado el 10 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/farmacocinetica>
7. Mercant i Ramírez JE. Historia de la farmacoterapia: siglos XVIII y XIX. La farmacia monástica de la Real Cartuja de Valldemossa. Universitat Autònoma de Barcelona; 2008.
8. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Farmacología: texto y atlas. Ed. Médica Panamericana; 2010.
9. Saldívar-González F, Prieto-Martínez FD, Medina-Franco JL. Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. Educación química

Diferencias entre las características de los tipos de reacciones adversas (2).

	A (respuesta exagerada)	B (respuesta peculiar)
Farmacológicamente predecible	Sí	No
Dosis-dependiente	Sí	No
Incidencia y morbilidad	Elevada	Baja
Mortalidad	Baja	Elevada
Tratamiento	Ajuste de dosis	Retirada del fármaco

[Internet].2017;28(1):51–8.Disponible en:<http://www.scielo.org.mx/pdf/eq/v28n1/0187-893X-28-01-00009.pdf>

10. Claudio González QF. FARMACOLOGÍA DEL PACIENTE PEDIÁTRICO. Rev. médica Clínica Las Condes [Internet]. 2016;27(5):652–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300918>

11. Metabolismo de fármacos [Internet]. Conogasi. 2017 [citado el 27 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://conogasi.org/articulos/metabolismo-de-farmacos/>

12. Bioquímica A, Latinoamericana C. Org.ar. [cited 2022 Feb 28]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v47n3/v47n3a07.pdf>

13. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. Med Clin (Barcelona) [Internet]. 2020;154(5):178–84. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775319306372>

+ Publicación Tesina

(Incluido en el precio)



Máster en laboratorio. Especialista en análisis clínicos



1500
HORAS

60
ECTS

+ Publicación Tesina

(Incluido en el precio)



Máster en atención de enfermería en las unidades de cuidados intensivos



Universidad
Isabel I

1500
HORAS

60
ECTS