



UNIVERSITAT DE BARCELONA



ESCOLA CATALANA DE MEDICINA  
DE L'EDUCACIÓ FÍSICA I L'ESPORT

---

# Principios Básicos de la Farmacología

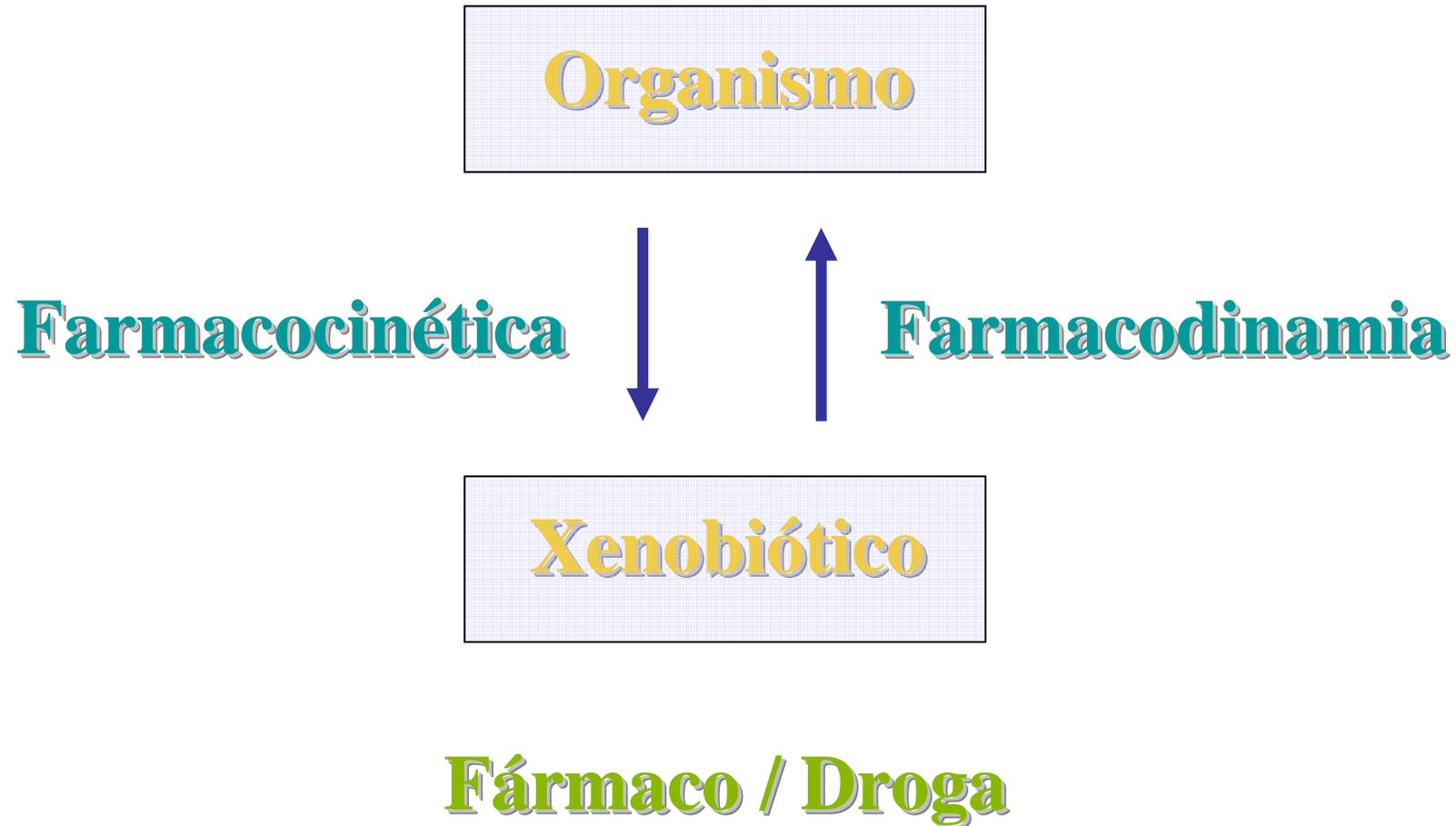
---

Dr. J.Bruno Montoro Ronsano

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

# Principios Básicos de la Farmacología

---



# Principios Básicos de la Farmacología

---

**Fármaco** (*Phármakon, φάρμακον*):

-Una sustancia que se utiliza para el diagnóstico, el alivio, el tratamiento y/o la curación de la enfermedad, así como para su prevención

-Una sustancia capaz de modificar la estructura y/o las funciones de un organismo vivo

**Farmacología** (*Phármakon Logon, φάρμακον λογον*):

# Principios Básicos de la Farmacología

---

## Farmacodinamia:

- El **Efecto** bioquímico-fisiológico que desarrolla el Fármaco en el organismo
- El efecto es consecuencia de la interacción con componentes de estructura macromolecular: **Mecanismo de Acción**
- El mecanismo de acción se evalúa a nivel molecular: el Fármaco interactúa con otras moléculas –**Receptor**–, originando la acción farmacológica

# Principios Básicos de la Farmacología

---

## El Receptor Farmacológico:

-Molécula, generalmente proteica, ubicada en la célula en un área fisiológica concreta –**Lugar de Acción** del Fármaco-

-**Estructuralmente Específica** para un mediador interno –hormona, autacoide-, al que el Fármaco mimetiza y con el que compite

-La **Unión** química con el Receptor es, en general **Reversible** (fuerzas de van der Waals, puentes de H, hidrofilia/fobia), y raramente irreversible (enlace covalente)

# Principios Básicos de la Farmacología

---

## Interacción Fármaco - Receptor:

- Afinidad**: capacidad de unión del Fármaco al Receptor
- Actividad Intrínseca**: capacidad para producir la acción, tras la unión al receptor
  
- Acción Farmacológica**: cambio concreto que provoca el Fármaco
- Efecto Farmacológico**: manifestación observable de la Acción Farmacológica
  
- Potencia**: cantidad –en peso- de Fármaco requerida para un Efecto
- Tolerancia**: pérdida del Efecto, tras la administración de dosis repetidas (**Taquifilaxia**: si se desarrolla rápidamente)

# Principios Básicos de la Farmacología

---

## Tipos de Fármacos, con relación al Receptor:

- Agonista**: tiene Afinidad y Actividad Intrínseca
- Antagonista**: tiene Afinidad, pero no Actividad Intrínseca
- Agonista parcial**: tiene Afinidad y cierta Actividad Intrínseca
- Agonista-antagonista**: efecto de un Agonista parcial ante un Agonista
- Agonista inverso**: tiene Afinidad y Actividad Intrínseca, pero inversa

# Principios Básicos de la Farmacología

---

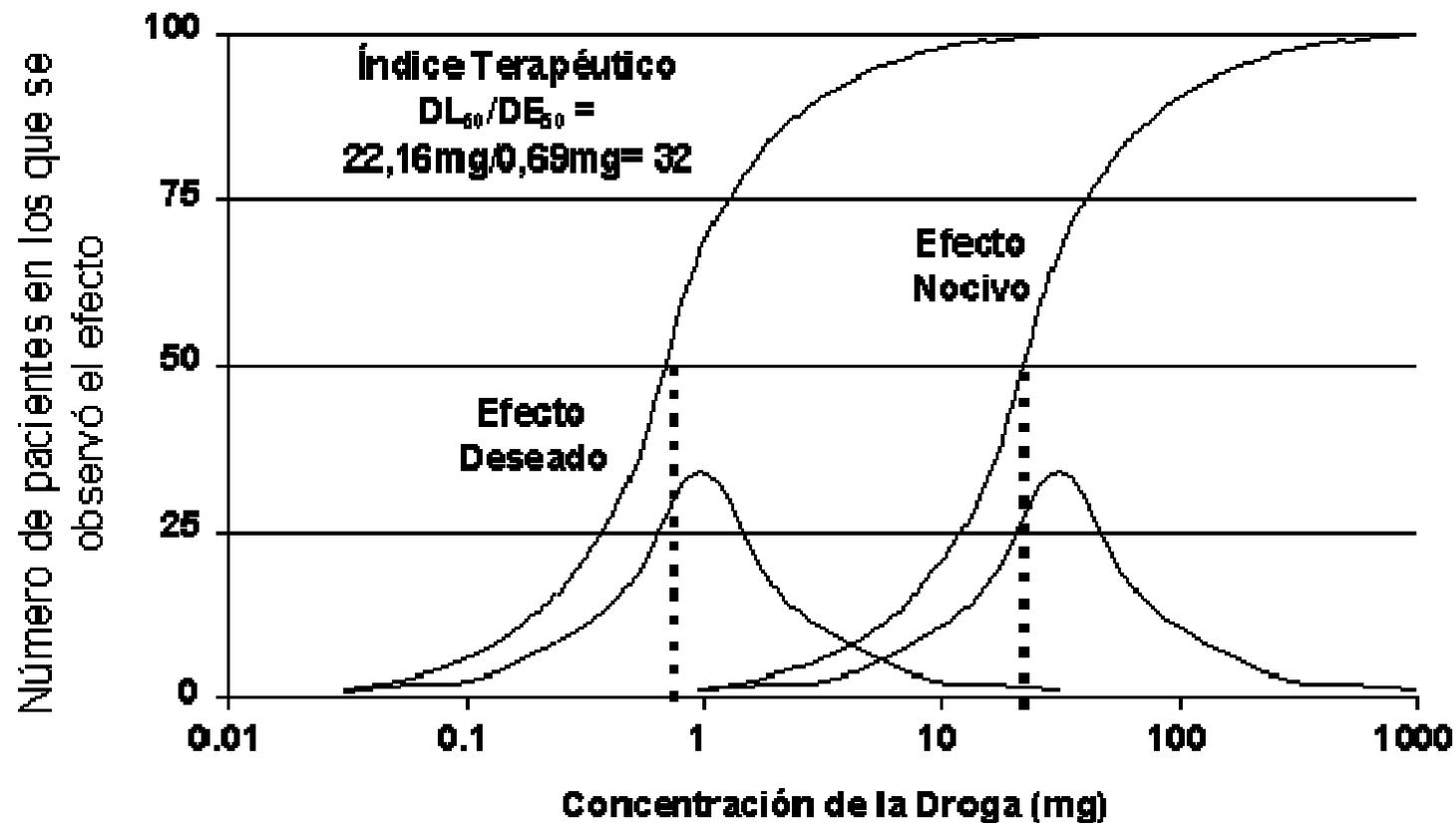
## Tipos de Receptores:

- **Asociados a canales iónicos:** se estimula la apertura del canal. Muy rápidos (milisegundos)
- **Acoplados a Proteínas G:** la mayoría de los receptores. Agonista, receptor, proteínas G (transductores) y efectores celulares (enzimas y/o canales iónicos)
- **Con actividad enzimática propia:** la misma proteína reconoce el ligando (extracelular) y activa el enzima (intracelular)
- **Receptores intracelulares:** la unión es intracelular. Muy lentos (horas)

# Principios Básicos de la Farmacología

---

## Representaciones gráficas:

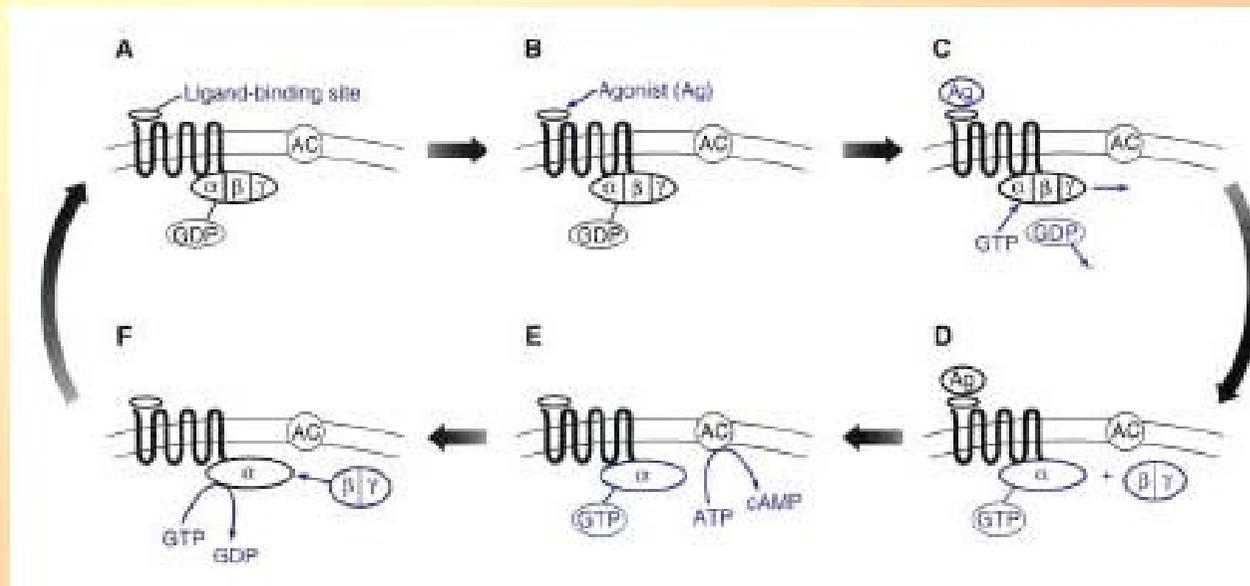


# Principios Básicos de la Farmacología



# Principios Básicos de la Farmacología

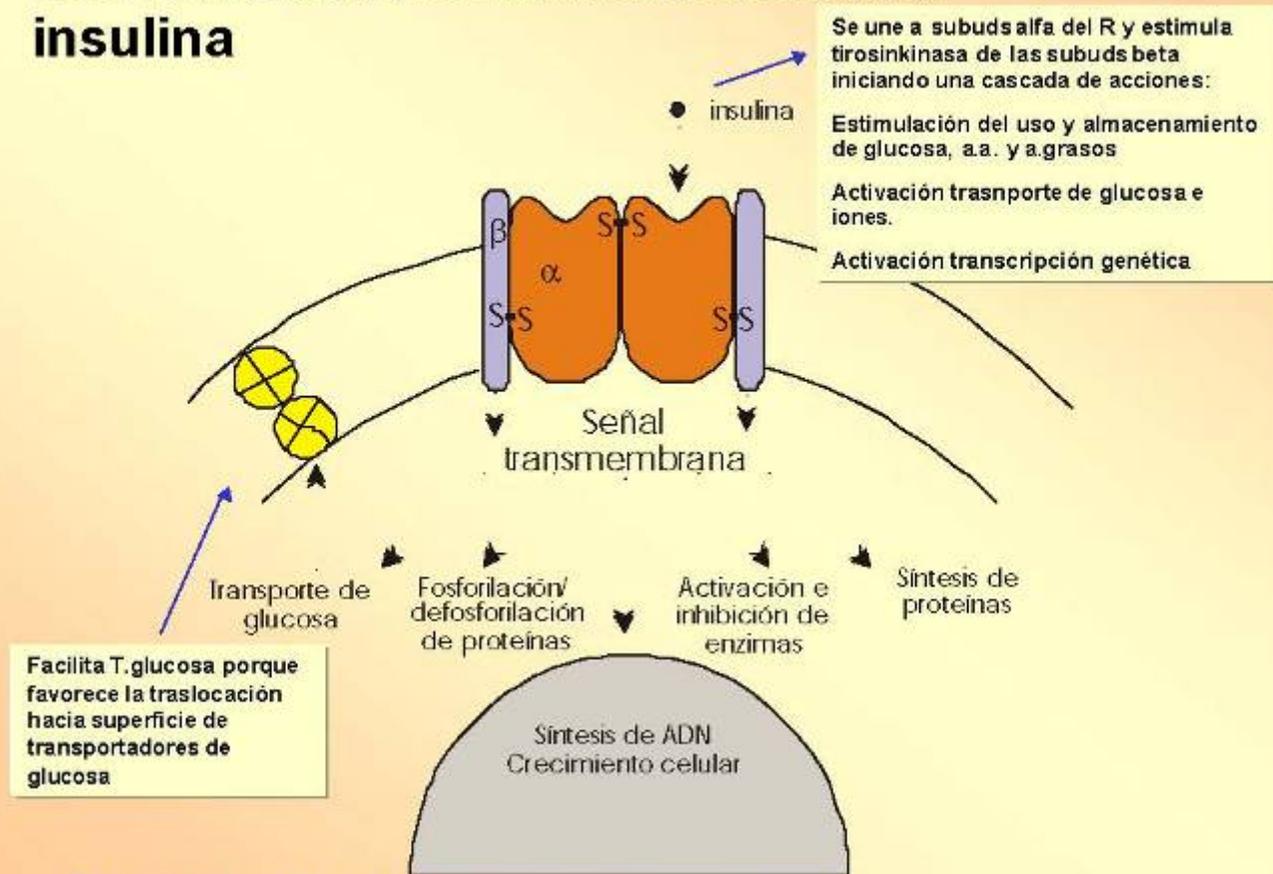
## Asociados a Proteína G: Traducción de señal con proteína G acoplada a un R



**A:** Típica proteína G acoplada al Receptor con un sitio de enlace en la superficie externa y un sitio en la superficie interna de la MP. **B y C:** Cuando el Agonista (Ag) se une al R, causa disociación del GDP a GTP. **D:** La activación de subunidad alfa por GTP, causa disociación de beta y gamma. **E:** La subunidad alfa luego activa adenilciclasa (AC) y ATP da AMP. **F:** La hidrólisis del GTP catalizada por la GTPasa de la subunidad alfa produce reasociación de beta y gamma.

# Principios Básicos de la Farmacología

## Con actividad enzimática intrínseca: insulina



# Principios Básicos de la Farmacología

---

## Acción Farmacológica sin Receptor:

-**Inhibición enzimática**

-**Propiedades Físico-Químicas:**

-Osmóticas

-Quelantes

-Carga eléctrica

-Tensioactiva

-Radioisótopos y Radiopacos

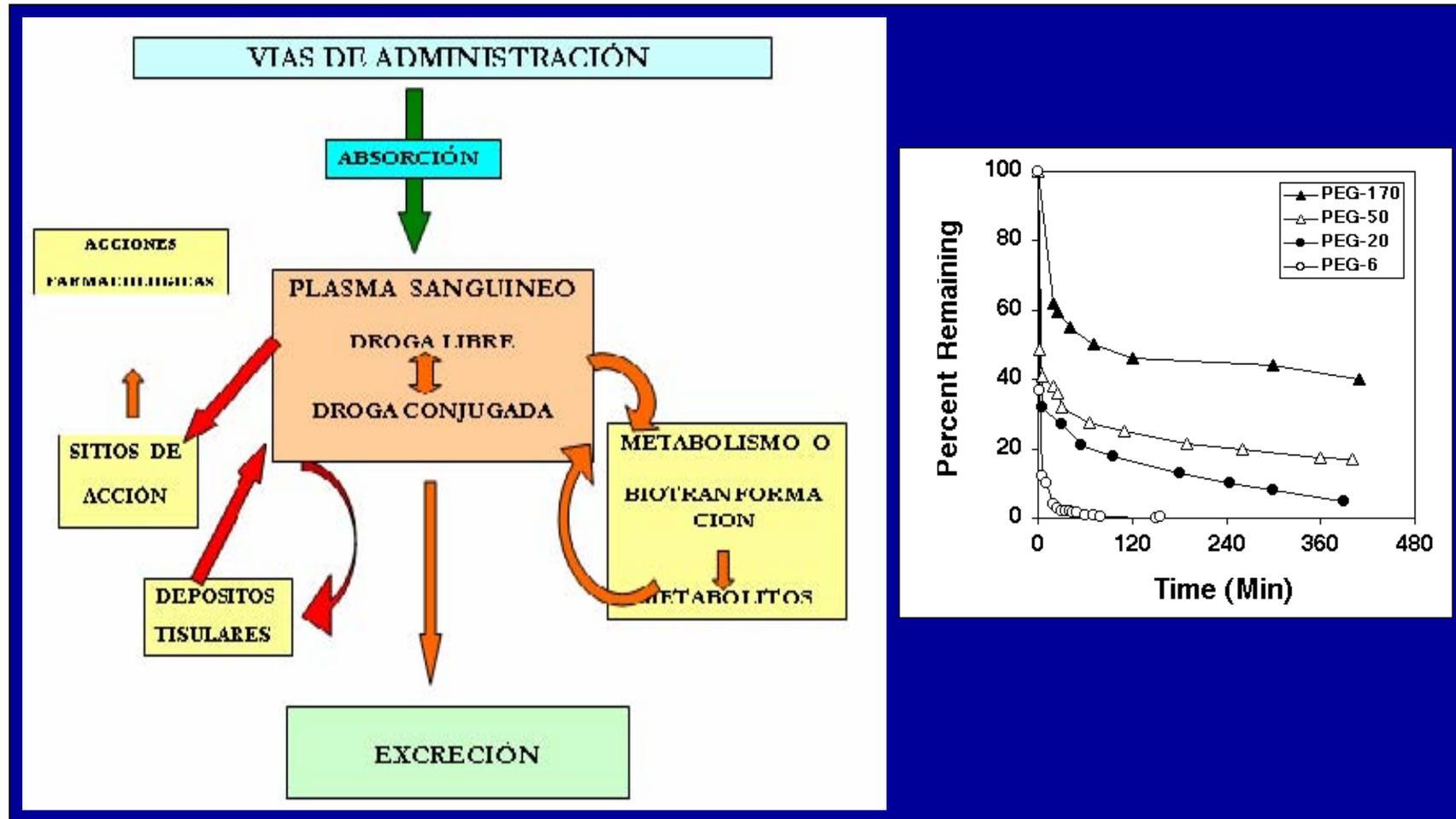
# Principios Básicos de la Farmacología

---

## Farmacocinética:

- El **Efecto** –o los múltiples procesos- que el organismo desarrolla sobre el Fármaco
- Analiza, interpreta y describe** el movimiento del fármaco en el organismo
- Comprende los procesos de **Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción**

# Principios Básicos de la Farmacología



# Principios Básicos de la Farmacología

---

## Análisis Farmacocinético, Tipos:

### -Compartimental:

El Modelo reproduce el proceso fisiológico, cada fase, los datos experimentales se ajustan -por regresión no lineal- a la ecuación matemática del modelo.

$$C_t = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

**Monocompartimental**

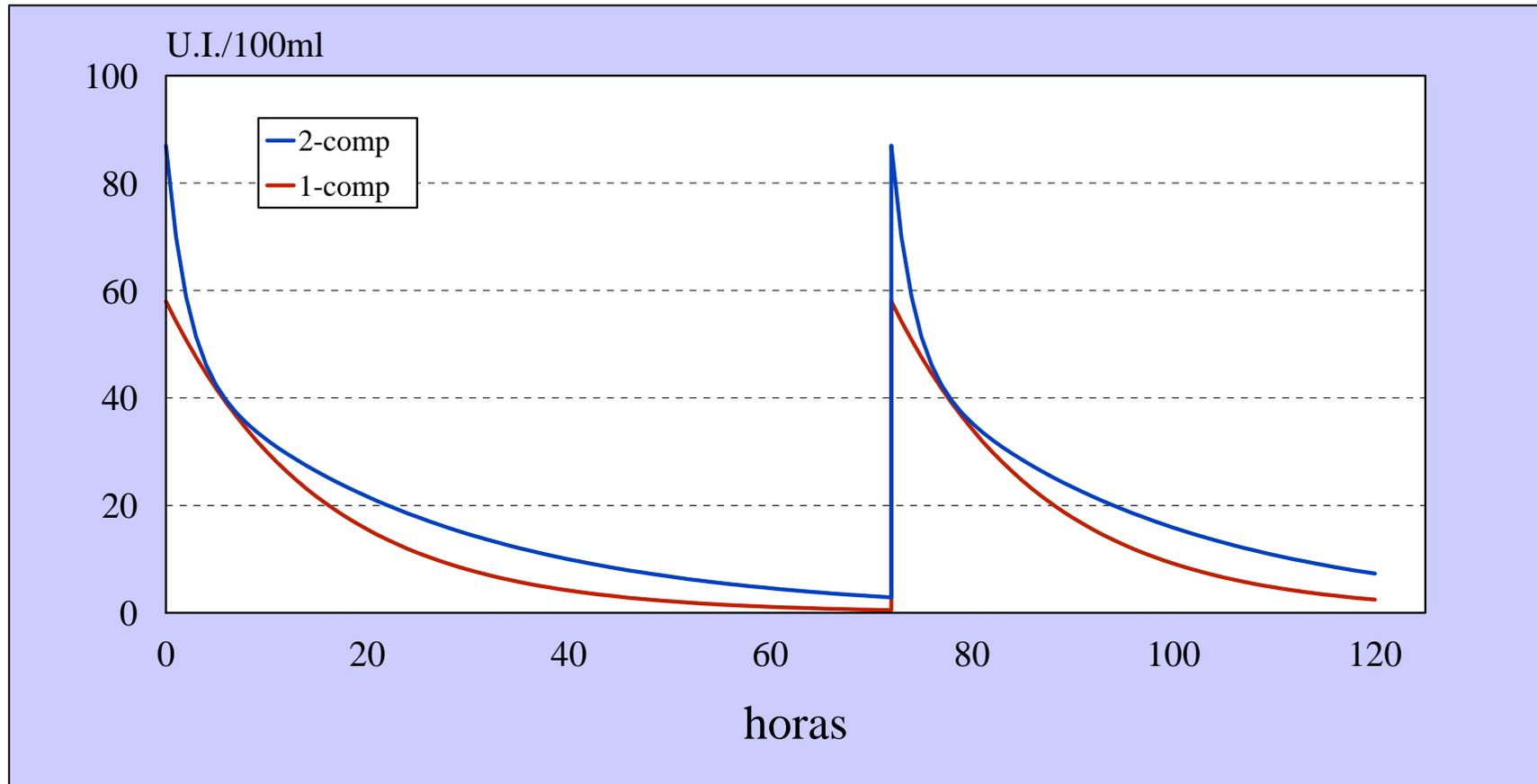
**Bicompartimental**

### -No-compartimental:

No existe un modelo fisiológico, se integra matemáticamente la curva.

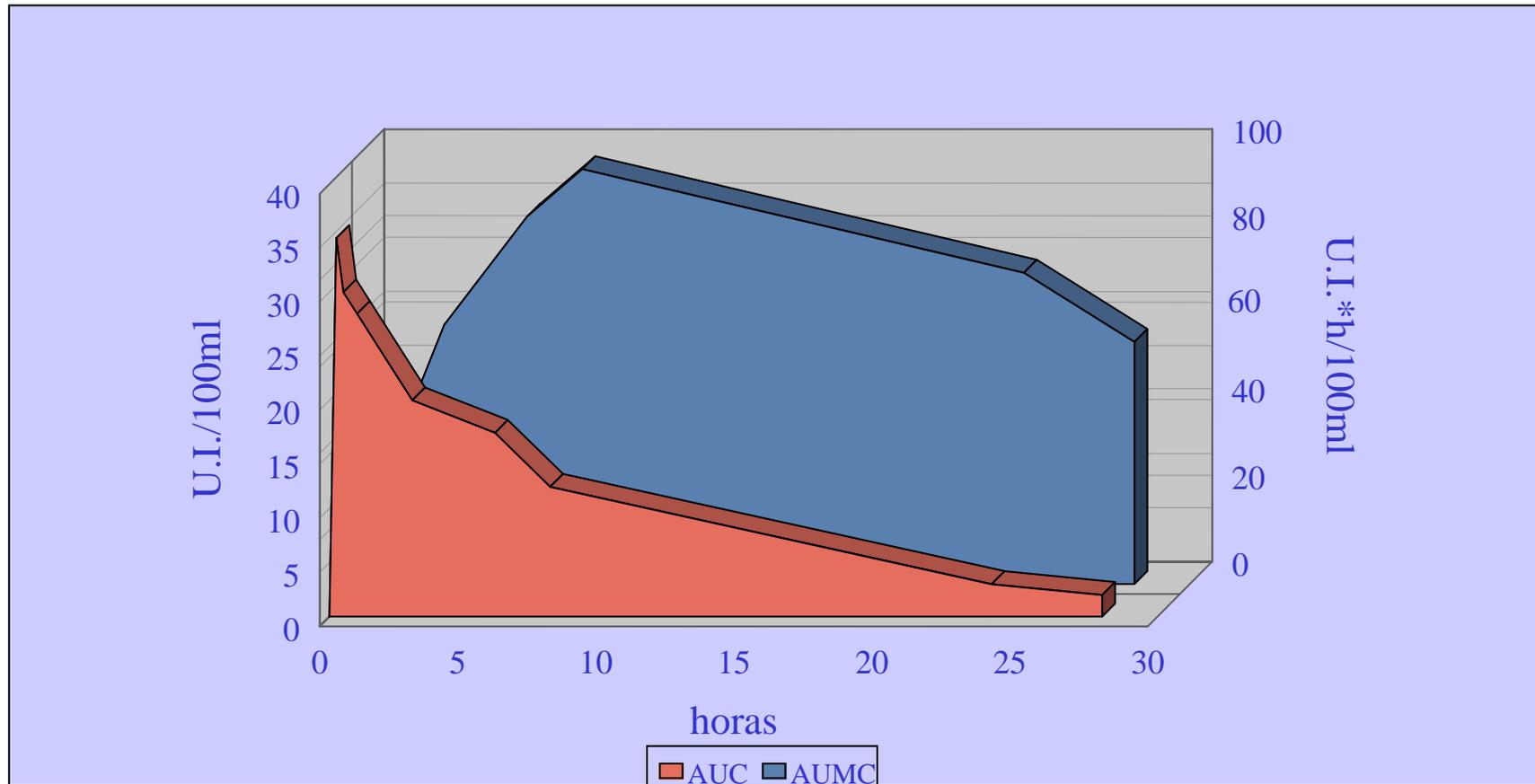
# Principios Básicos de la Farmacología

---



# Principios Básicos de la Farmacología

---



# Principios Básicos de la Farmacología

---

## Parámetros cualitativos: Caracterizan el proceso

**V<sub>dss</sub>**

Volumen aparente en el que el fármaco se diluye, en el estado estacionario, en el organismo

**Cl**

Capacidad del organismo para eliminar un fármaco, expresado como el volumen que es 'liberado' de fármaco por unidad de tiempo

**MRT**

Tiempo medio de permanencia del fármaco en el organismo

**T<sub>1/2</sub>**

Tiempo en que la concentración de fármaco disminuye a la mitad

## Parámetros cuantitativos: Expresan cantidad/exposición

**AUC**

**C<sub>max</sub>**

# Principios Básicos de la Farmacología

---

## Absorción: Estructura de la Membrana:

### LÍPIDOS DE LA MEMBRANA

#### A. LÍPIDOS POLARES

##### 1. *FOSFOGLICÉRIDOS*

Fosfatidiletanolamina

Fosfatidilcolina

Fosfatidilserina

##### 2. *ESFINGOLÍPIDOS*

Esfingomielina

Cerebrósidos

Gangliósidos

#### B. LÍPIDOS NO POLARES

Triglicéridos

Colesterol

### PROTEÍNAS DE LA MEMBRANA

**Proteínas Receptor:** Colinérgicos, Adrenérgicos, Muscarínicos, Nicotínicos, Histaminérgicos, Serotoninérgicos, otros.

**Proteínas Bomba:** de cloruros, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, ATPasa, I<sup>-</sup>, Ca<sup>++</sup>, ATPasa, de catecolaminas, otras.

**Proteínas Enzimas:** Fosfolipasa A2, COX 1, COX 2, Adenilciclase, Acetilcolinesterasa, NAcetiltransferasas, Metiltransferasas, COMT, MAO, Dopadecarboxilasa, Tirosohidroxilasa, otras

**Proteínas Canal:** Canales de Ca<sup>++</sup>, Canales de Na<sup>+</sup>, otros

# Principios Básicos de la Farmacología

---

**Absorción:** Mecanismos:

- Absorción **pasiva** o difusión pasiva
- Absorción **activa** o transporte activo
- **Filtración** o difusión acuosa
- Difusión **facilitada**
- **Pinocitosis**

# Principios Básicos de la Farmacología

---

## Absorción: Factores:

1-**Solubilidad**: Es más rápida en solución acuosa, < en oleosa y < aún en forma sólida

2-**Cinética de Disolución** de la Forma Farmacéutica del Medicamento. De ella depende la Velocidad y la Magnitud de la Absorción del fármaco

3-**Concentración del fármaco**: A mayor concentración, mayor absorción.

4-**Circulación** en el lugar de absorción: a > circulación > absorción

5-**Superficie** de absorción: a > superficie, > absorción, (mucosa alveolar o intestinal, gran absorción)

6-**Vía de administración**: Fundamental en la absorción

# Principios Básicos de la Farmacología

---

Vía	Biodisponibilidad(%)	Características
IV	100 (por definición)	De inicio más rápido
IM	75 a < 100	A menudo son posible volúmenes grandes; puede ser dolorosa
SC	75 a < 100	Volúmenes menores que en la IM; puede ser dolorosa
Oral	5 a <100	La más conveniente; el efecto de primer paso puede ser significativo
Rectal	30 a < 100	Menos efecto de primer paso que en la oral
IH	5 a < 100	A menudo de inicio muy rápido
TD	80 a < 100	Por lo general, absorción muy lenta; usada por carecer de efecto de primer paso, tiempo de acción prolongado

# Principios Básicos de la Farmacología

---

## Absorción VO: Factores:

### FISIOLÓGICOS

- pH gástrico
- Tránsito y dilución gastrointestinal
- Peptidasas
- Permeabilidad intestinal
- Especificidad de localización
- Flujo glicoproteína-P
- Citocromo P-450 en pared intestinal
- Degradación bacteriana
- Primer-paso hepático

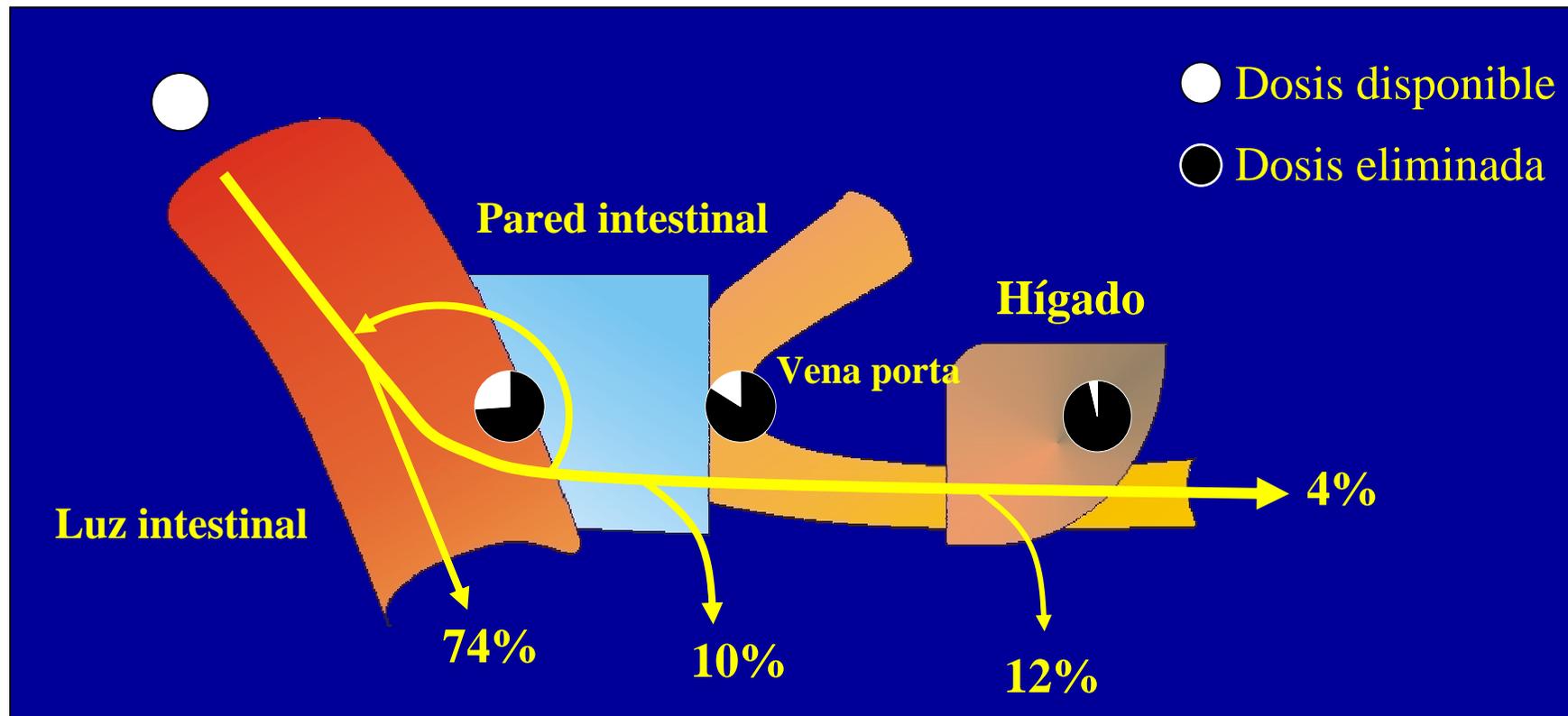
### FISICO-QUÍMICOS

- Disolución
- Solubilidad
- Peso molecular
- Log P
- Solvatación potencial
- Agregación
- Interacción con alimentos y mucus
- Perfil de liberación

# Principios Básicos de la Farmacología

---

## Biodisponibilidad:

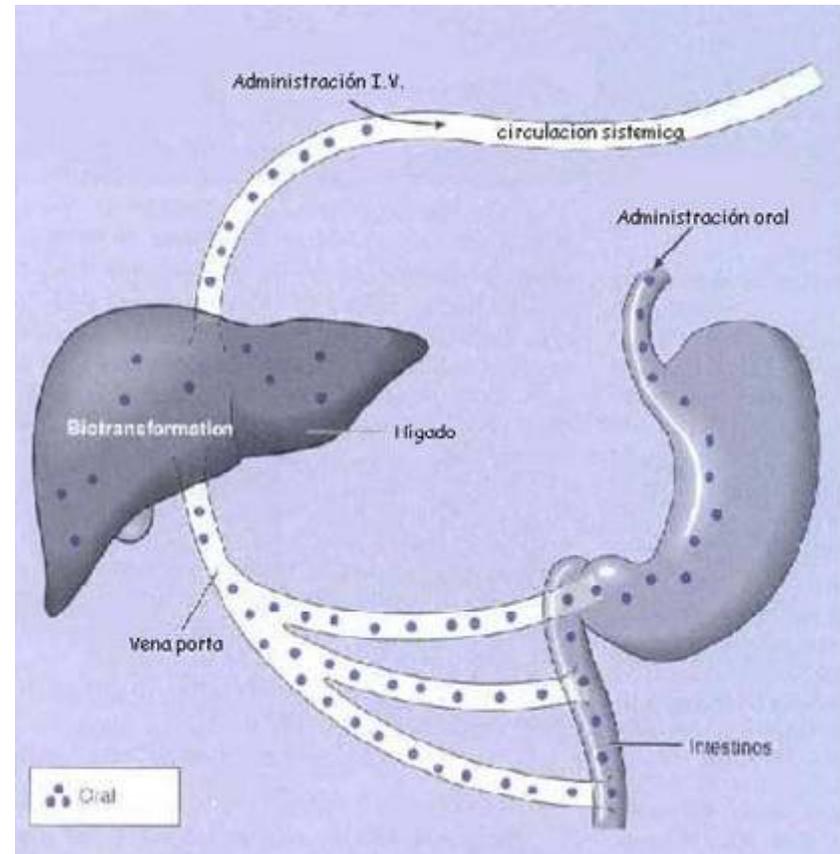


# Principios Básicos de la Farmacología

---

## Efecto de primer paso:

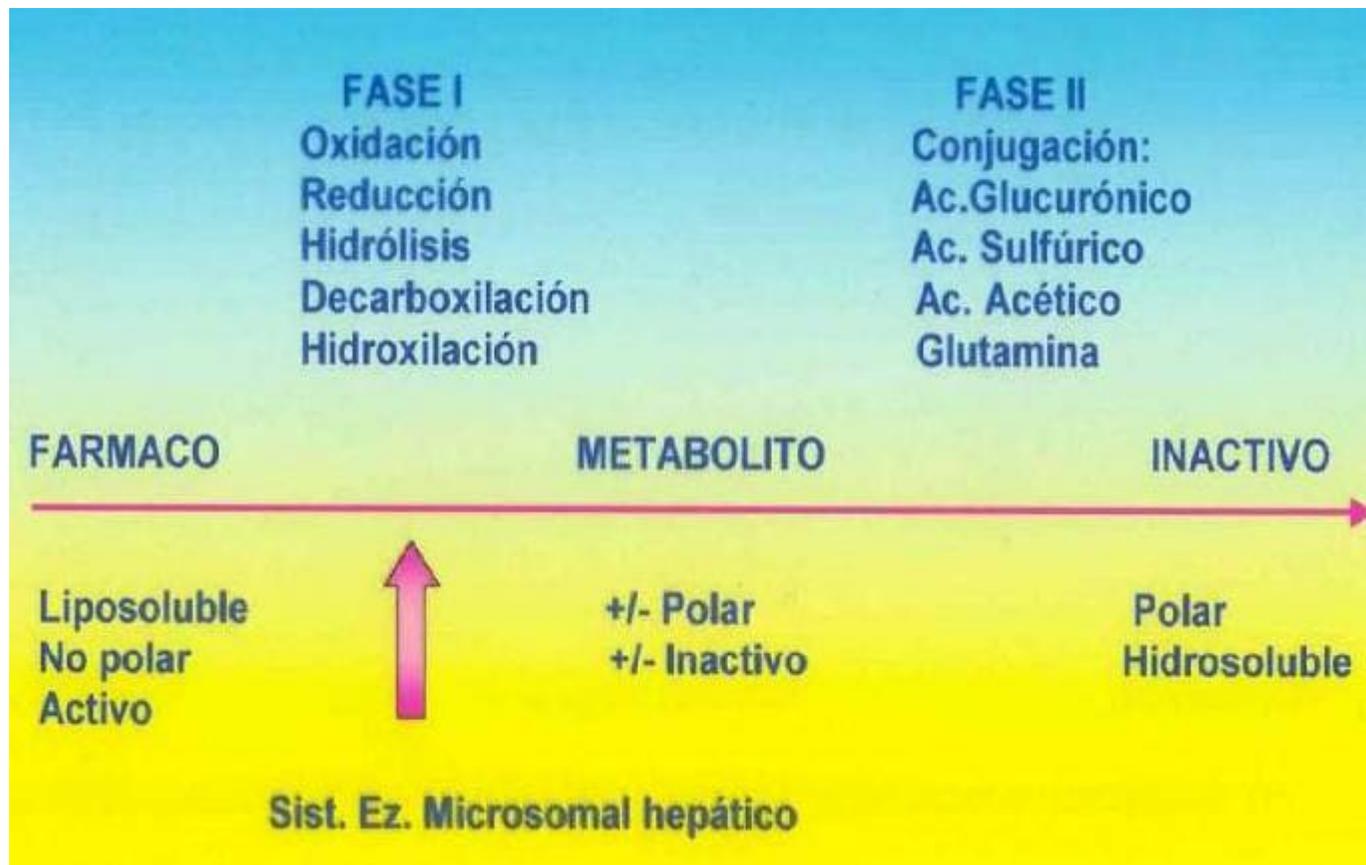
Los Fármacos que se absorben en el intestino pueden ser biotransformados por enzimas presentes en la pared intestinal y en el hígado, antes de acceder a la circulación sistémica



# Principios Básicos de la Farmacología

---

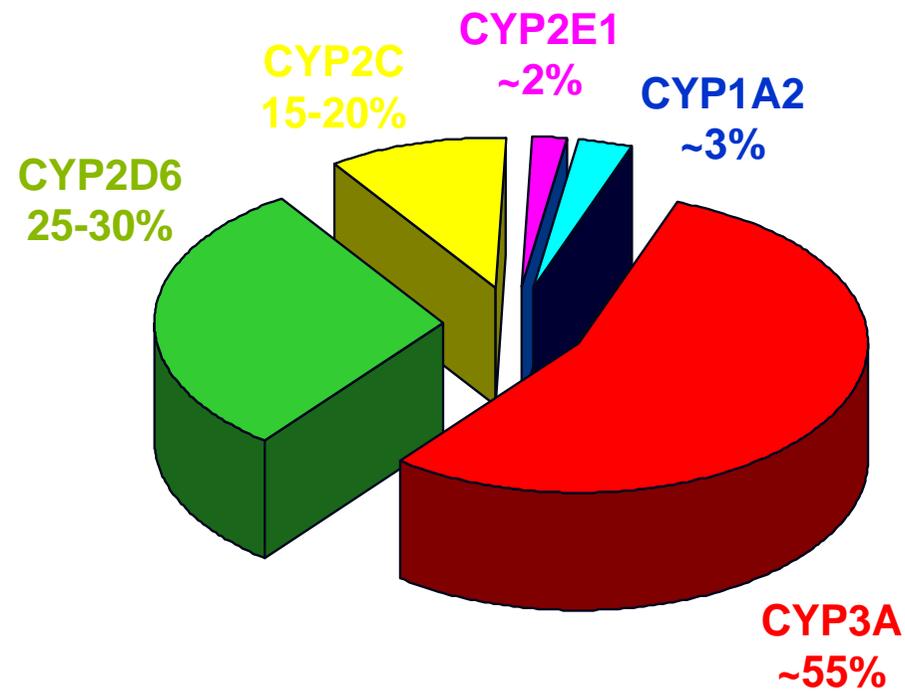
## Metabolismo:



# Principios Básicos de la Farmacología

---

**Metabolismo:** Sistema enzimático Citocromo P-450:



# Principios Básicos de la Farmacología

---

## Excreción:

### Renal:

- a) Filtración glomerular: Fármacos libres y Metabolitos
- b) Reabsorción tubular pasiva: Túbulo proximal y distal. Influencia del pH
- c) Secreción tubular activa: Bomba de secreción de ácidos y bases débiles

### Biliar y Fecal:

- a) Fármacos inalterados no absorbidos
- b) Metabolitos en bilis, por transporte activo. Circulación enterohepática

### Pulmonar:

- a) Líquidos volátiles y gases: Anestésicos generales, alcohol, disolventes

### Láctea:

Importante: efecto en el lactante

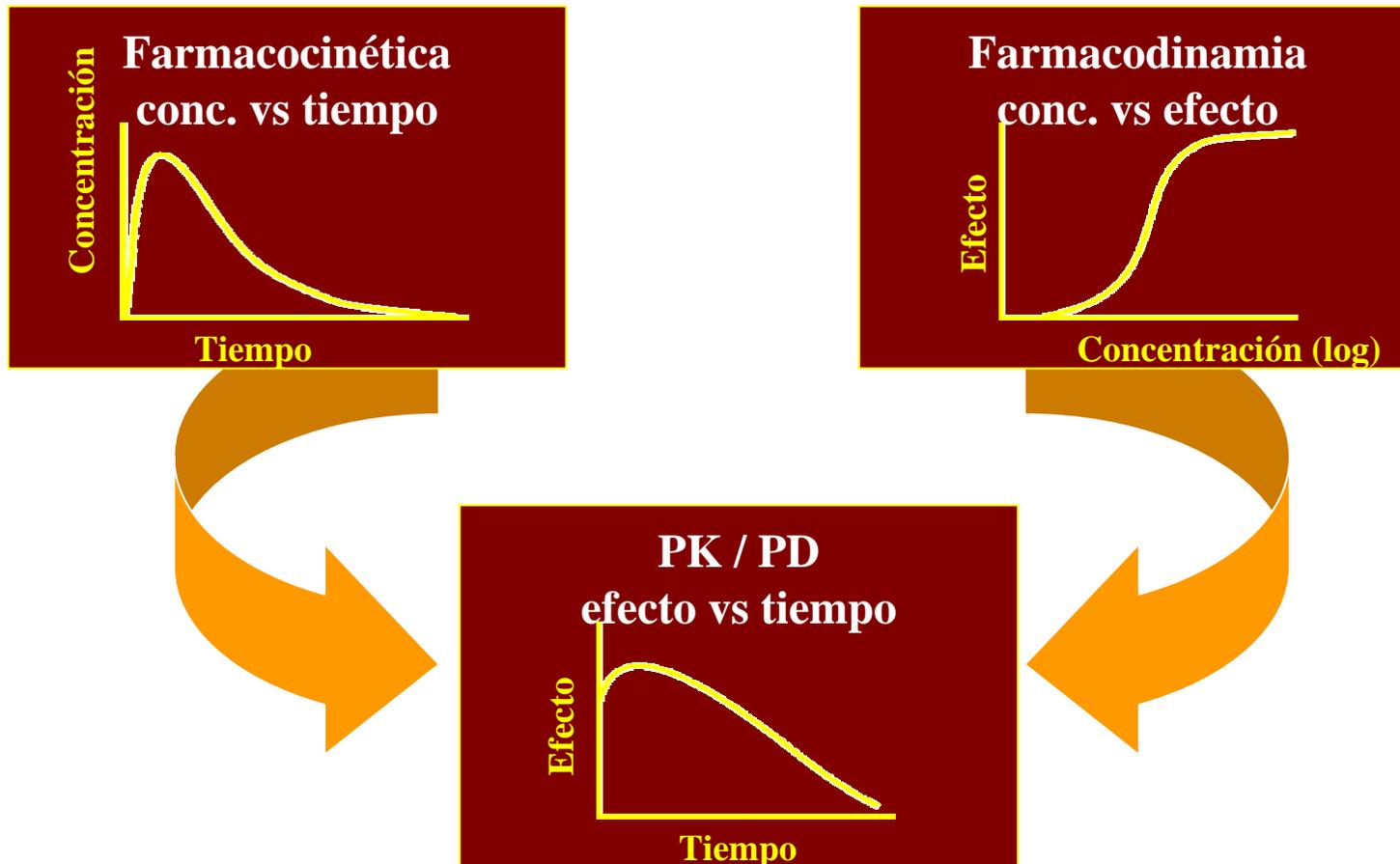
### Otras vías:

Saliva: difusión simple, fármacos no ionizados. Sudor. Lágrimas. Piel, pelos

# Principios Básicos de la Farmacología

---

## Farmacocinética / Farmacodinamia: Modelos PK/PD



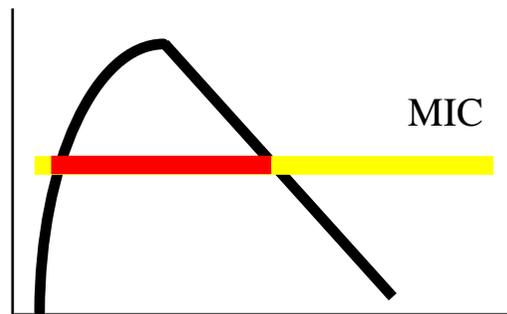
# Principios Básicos de la Farmacología

---

## Perfiles PK/PD:

*Time > MIC*

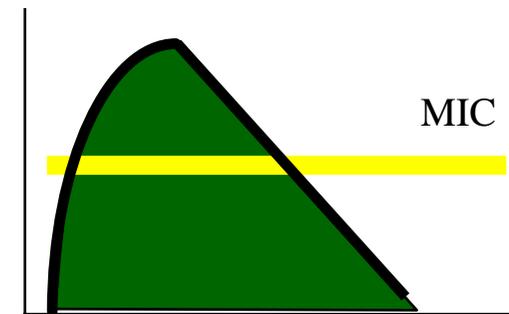
(time-dependent killing)



- Penicillins
- Cephalosporins

*AUC<sub>24</sub>/MIC*

(concentration-dependent killing)

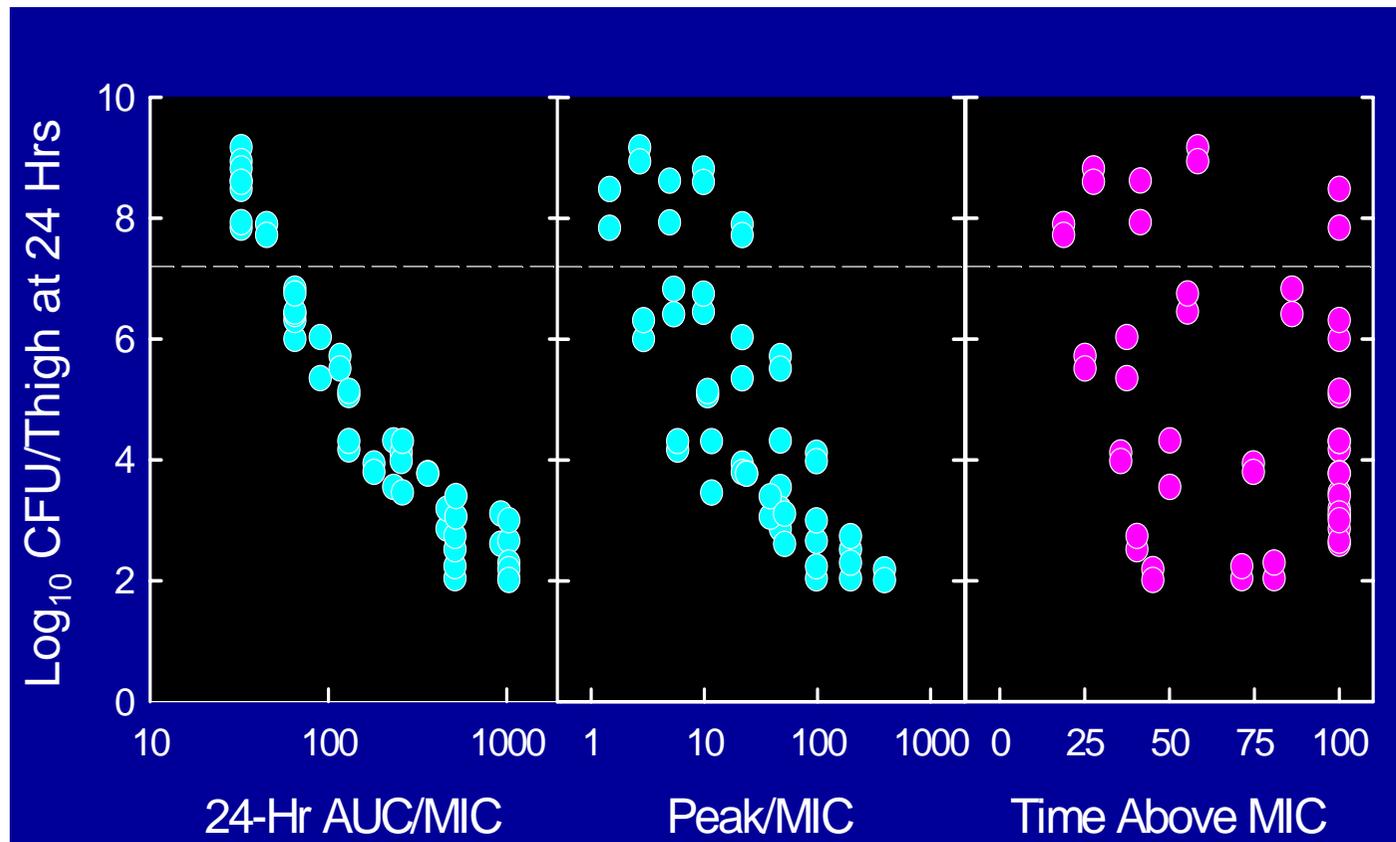


- Aminoglycosides
- Quinolones

# Principios Básicos de la Farmacología

---

## Perfiles PK/PD:



# Principios Básicos de la Farmacología

---

**Perfil PK/PD:** Determina:

- Eficacia y/o seguridad** del Fármaco
- Duración** del Efecto Terapéutico
- Vía de administración y Formulación farmacéutica**
- Esquema posológico** (dosis e intervalo)
- Coste del tratamiento**

# Principios Básicos de la Farmacología

---

## Farmacognosia: Origen de los Fármacos:

- A- **Vegetal:** Obtenidos de una planta o parte de ella. Alcaloides
- B- **Animal:** Obtenidos de mamíferos. Hormonas, anticuerpos
- C- **Mineral:** De naturaleza mineral. Sales minerales, gases, elementos
- D- **Sintético:** Síntesis química, la principal fuente de obtención de fármacos
- E- **Semisíntesis:** Modificando la estructura química de moléculas naturales
- F- **Bioteología:** Hibridación, Transferencia génica (recombinación de ADN) y Terapia Génica

# Principios Básicos de la Farmacología

---

**Biotecnología:** Expectativas de desarrollo:

**Fármacos Biotecnológicos:**

35 % de las Nuevas Sustancias Activas -37- comercializadas en 2001

**Fármacos en Investigación Clínica (1996-1998), que se comercializan:**

34 % Biotecnológicos, 8 % Entidades Moleculares

*‘success ... product that focus on targeted treatment in specific disease states by using knowledge based on genomics, proteomics, and metabolomics’*

**Próximos 10 – 15 años:**

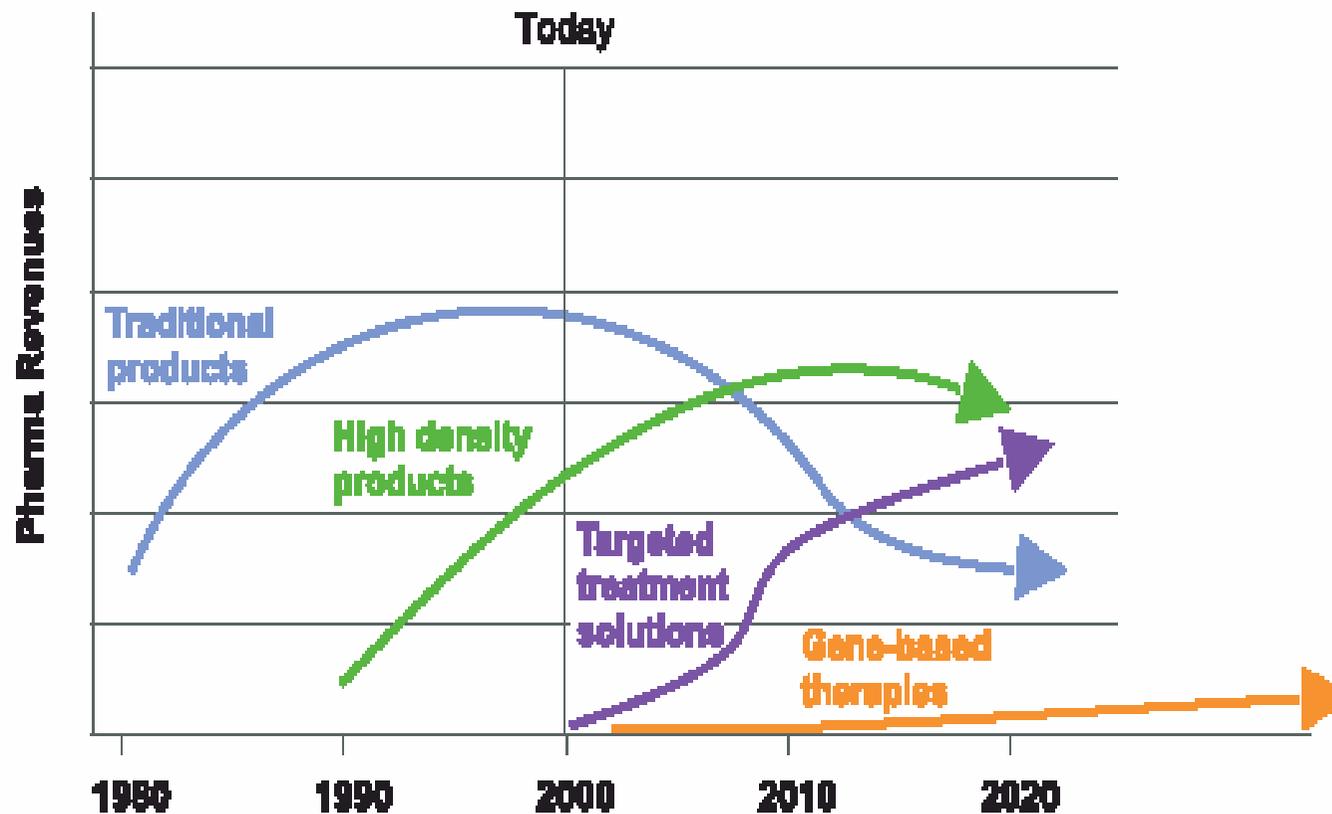
50 % de las Nuevas Sustancias Activas, sólo Anticuerpos

**(Informe Pharma 2010: The Threshold to Innovation. IBM Business Consulting Services, NY, 2002)**

# Principios Básicos de la Farmacología

---

**Biotecnología: Expectativas de desarrollo:**



# Principios Básicos de la Farmacología

---

*“...si no fuera por la gran  
variabilidad entre los  
pacientes la medicina  
podría ser considerada  
como una ciencia y no un  
arte”*

*William Osler, 1892*



# Principios Básicos de la Farmacología

---

## CAUSA DE VARIABILIDAD

## CONSECUENCIAS

---

### FACTORES FISIOPATOLÓGICOS

(edad, enfermedad, etc.)

Afectan a la farmacocinética y farmacodinámica

### INTERACCIONES

Inducción

Inhibición

Aumenta el aclaramiento

Disminuye el aclaramiento

### VARIACIONES GENÉTICAS

Receptores, enzimas, etc.

Transportadores (MDR1, Glicoproteína-P)

Enzimas (CYP P450)

Interacción entre fármaco y “dianas”

Farmacocinética

Afecta al metabolismo de fármacos.

Cambios en la biodisponibilidad y el aclaramiento

# Principios Básicos de la Farmacología

---

**Todo está en el Genoma ...**

## **Farmacogenómica:**

Influencia del Genoma (completo) sobre el Efecto de un Fármaco

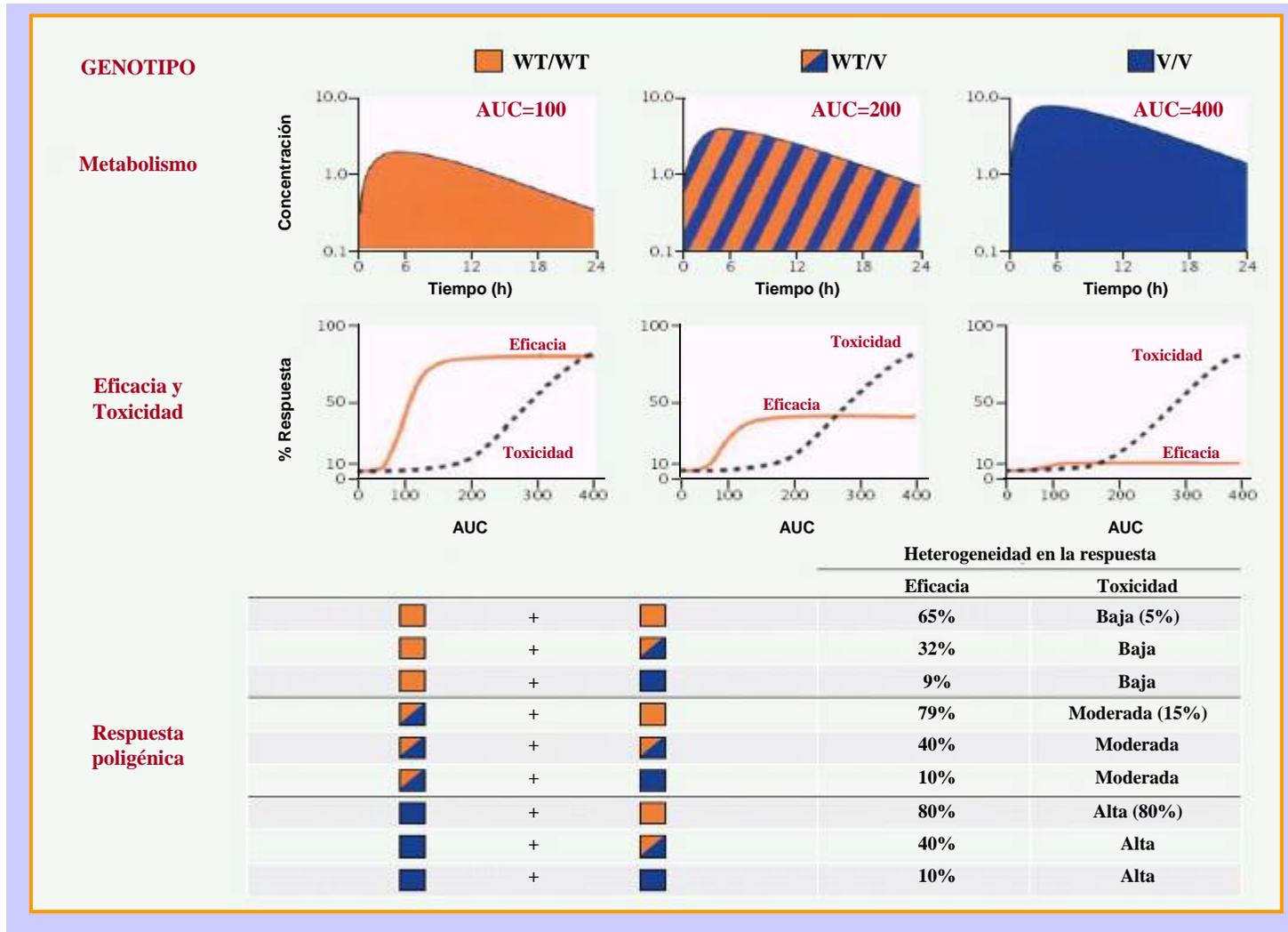
## **Farmacogenética:**

Análisis de la base genética de la variación en la respuesta a un Fármaco (Eficacia y/o Seguridad) en un gen

## **Proteómica:**

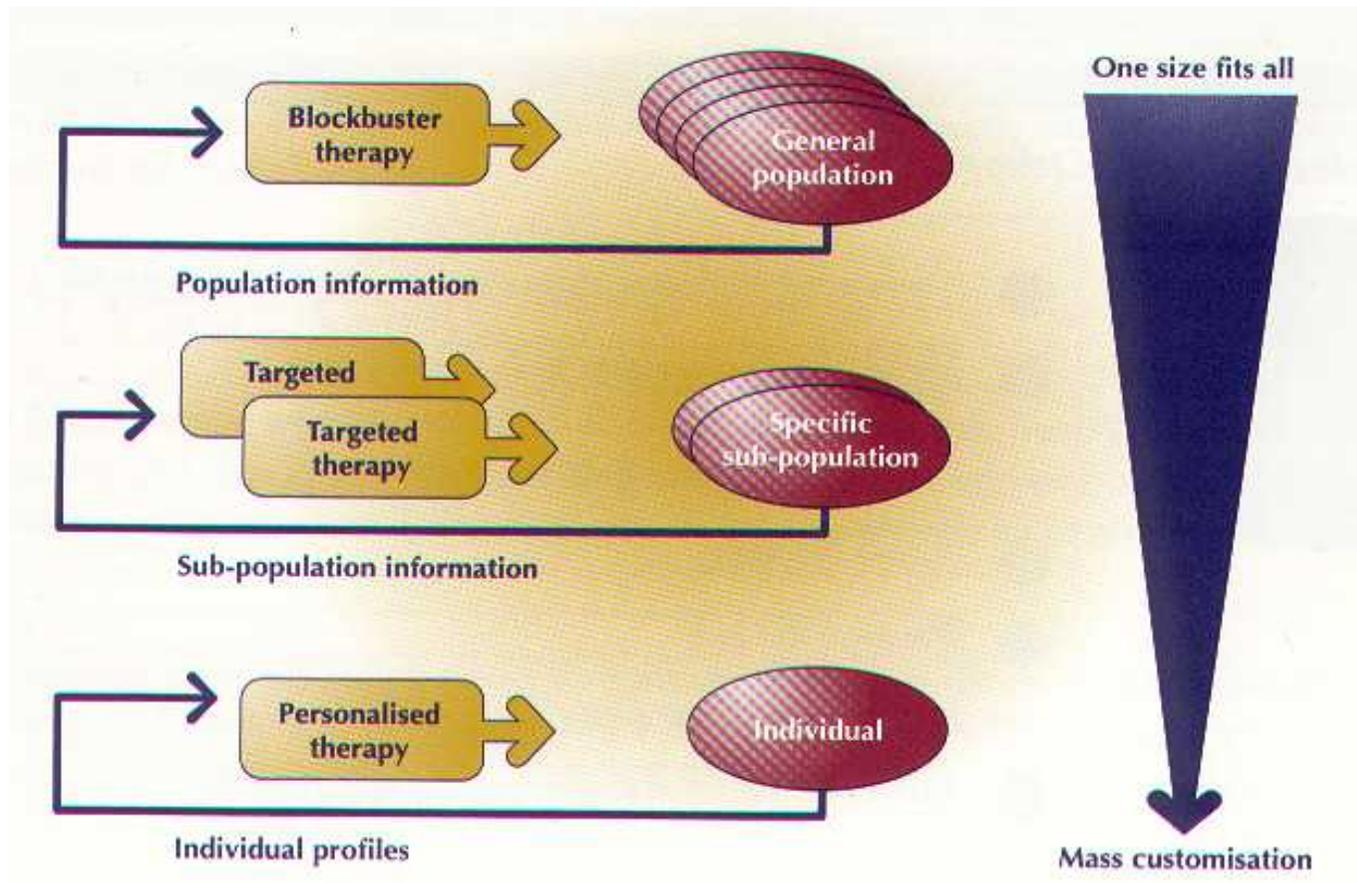
Traducción de la Información genética en nuevos Fármacos y Dianas de Fármacos

# Principios Básicos de la Farmacología



# Principios Básicos de la Farmacología

---



# Principios Básicos de la Farmacología

---

## Farmacoepidemiología:

Estudio de los determinantes, características y efectos del uso de los Fármacos en **grandes poblaciones**

Examina las diferencias entre la **experimentación controlada** y la práctica habitual con Fármacos

Analiza el impacto “real” del uso de los Fármacos en la **práctica clínica habitual**

# Principios Básicos de la Farmacología

---

## **Farmacovigilancia:**

Conjunto de **métodos**, **observaciones** y **registros** que permiten durante la etapa de comercialización o uso expandido de un Fármaco detectar reacciones adversas y eventualmente, efectos farmacológicos o terapéuticos beneficiosos, no previstos en las etapas previas de control y evaluación de un Fármaco

## **Reacción Adversa a Medicamento:**

Cualquier **efecto perjudicial** que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica (OMS)