

El viaje de los fármacos: farmacocinética, farmacodinamia e interacciones farmacológicas

Viviana García Mir
Geovanny Efrén Ramón Japón
Raquel Estefanía Sánchez Prado

El viaje de los fármacos: farmacocinética, farmacodinamia e interacciones farmacológicas

Viviana García Mir
Geovanny Efrén Ramón Japón
Raquel Estefanía Sánchez Prado



© Viviana García Mir

vgarcia@utmachala.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5288-4771>

Geovanny Efrén Ramón Japón

gramonj@utmachala.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3413-2322>

Raquel Estefanía Sánchez Prado

aquei Estefanía Sánchez Prado

resanchezp@utmachala.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4743-8996>

Primera edición, 2025-11-01

ISBN: 978-9942-53-068-4

DOI: <http://doi.org/10.48190/9789942530684>

Distribución online

🔓 Acceso abierto

Cita

García, V., Ramón, G., Sánchez, R. (2025) El viaje de los fármacos: farmacocinética, farmacodinamia e interacciones farmacológicas. Editorial Grupo Compás

Este libro es parte de la colección de la Universidad Técnica de Machala y ha sido debidamente examinado y valorado en la modalidad doble par ciego con fin de garantizar la calidad de la publicación. El copyright estimula la creatividad, defiende la diversidad en el ámbito de las ideas y el conocimiento, promueve la libre expresión y favorece una cultura viva. Quedan rigurosamente prohibidas, bajo las sanciones en las leyes, la producción o almacenamiento total o parcial de la presente publicación, incluyendo el diseño de la portada, así como la transmisión de la misma por cualquiera de sus medios, tanto si es electrónico, como químico, mecánico, óptico, de grabación o bien de fotocopia, sin la autorización de los titulares del copyright.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Prefacio

El conocimiento profundo del recorrido que siguen los medicamentos en el organismo, su interacción con las estructuras biológicas y los efectos que producen constituye un pilar esencial en la formación de los profesionales de la salud. Este libro nace como respuesta a la necesidad de contar con un material actualizado, didáctico y contextualizado sobre los fundamentos de la farmacocinética, la farmacodinamia y las interacciones farmacológicas.

Objetivo general del libro

Brindar a los estudiantes y profesionales de la salud una comprensión clara, integradora y aplicada de los principios farmacocinéticos, farmacodinámicos y de las interacciones entre fármacos, a través de un enfoque teórico-práctico, que fortalezca el razonamiento clínico y la toma de decisiones terapéuticas basadas en evidencia.

Estructura del libro

La obra se organiza en tres capítulos fundamentales:

Farmacocinética: Describe el proceso ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción), junto con los parámetros y modelos farmacocinéticos, vinculando conceptos teóricos con casos clínicos ilustrativos.

Farmacodinamia: Analiza los mecanismos de acción de los fármacos a nivel molecular y celular, receptores farmacológicos y curvas dosis-respuesta.

Interacciones Farmacológicas: Expone los tipos, mecanismos y consecuencias clínicas de las interacciones entre medicamentos, con énfasis en su relevancia en terapias combinadas.

Cada capítulo incluye introducciones contextuales, desarrollo temático detallado, ilustraciones, tablas comparativas y ejemplos prácticos, que facilitan el aprendizaje significativo.

Características pedagógicas del libro

- Lenguaje claro y accesible, que permite abordar conceptos complejos de forma comprensible.
- Ejemplos clínicos contextualizados, útiles para reforzar la teoría con situaciones reales.
- Esquemas e ilustraciones explicativas, que visualizan los procesos biofarmacéuticos y moleculares claves.
- Preguntas de autoevaluación y actividades complementarias, orientadas a fomentar el pensamiento crítico y la aplicación del conocimiento.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

- Citas extraídas de literatura científica reciente y bases de datos especializadas, que respaldan el contenido del texto.

Este libro ha sido diseñado pensando en los estudiantes de carreras de Ciencias de la Salud, especialmente Bioquímica y Farmacia, Medicina, Enfermería, Psicología Clínica pero también es útil para profesionales que buscan fortalecer sus competencias en el uso racional de medicamentos. Esperamos que esta obra no solo contribuya al aprendizaje académico, sino también a la práctica clínica segura y responsable.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Contenido

Capítulo I Farmacocinética:	10
1. Introducción. Concepto de farmacocinética	10
2. Parámetros farmacocinéticos	11
3. Absorción	13
3.1. Mecanismos de absorción de fármacos	14
3.2. Absorción y biodisponibilidad	17
3.3. Factores que influyen en la absorción	18
3.4. Factores físico-químicos	18
3.5. Vías de administración de los fármacos	20
3.6. Formulación farmacéutica	24
3.7. Factores fisiológicos y patológicos	24
3.8. Interacciones con otros medicamentos	25
3.9. Ejemplos prácticos	25
3.10. Actividad para estudiantes	26
4. Distribución	27
4.1. Factores que afectan la distribución	27
4.2. Acceso de los fármacos a los tejidos	28
4.3. Explorar la distribución de fármacos a áreas especiales	29
4.4. Cinética de distribución y modelos de distribución	30
4.5. Factores que influyen en la distribución	32
5. Metabolismo de fármacos	34
5.1. Enzimas del citocromo p450 (cyp450) en el metabolismo de fármacos	35
5.2. Inductores e inhibidores de CYP-450	37
5.3. Reacciones de reducción e hidrólisis	38
5.4. Factores que modifican el metabolismo de fármacos	40
6. Excreción de los fármacos	42
6.1. Excreción renal	42
6.2. Factores que modifican la excreción renal	45
6.3. Excreción por otras vías	45
6.4. Cinética de eliminación	45
7. Futuro de la farmacocinética y su impacto en la farmacología	48

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

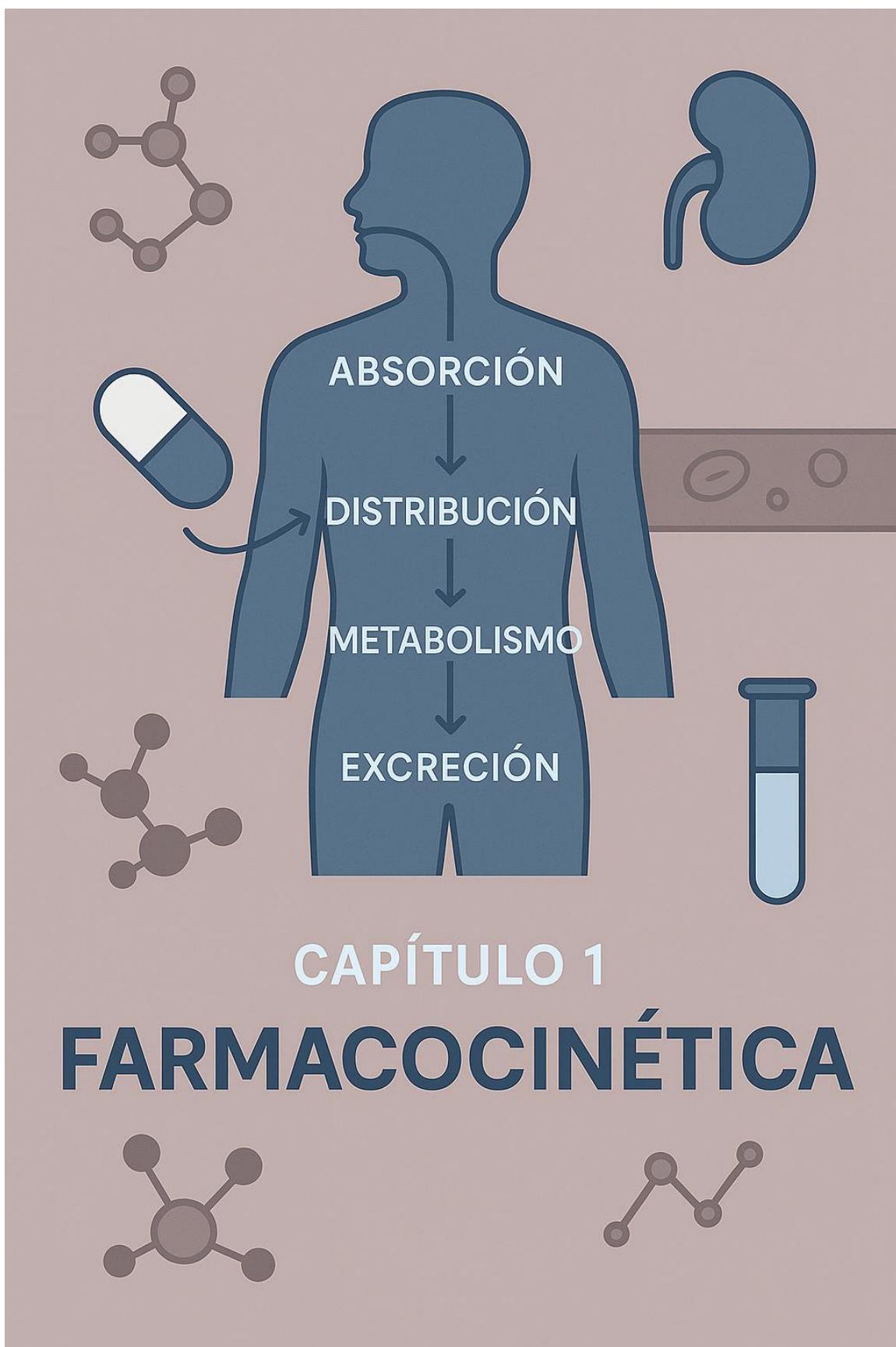
8. Ejercicios prácticos	49
9. Referencias bibliográficas	51
Capítulo II: Farmacodinamia: Introducción a los fármacos y sus receptores	58
1. Mecanismos de acción de los fármacos.....	59
1.1 Interacción Fármaco-Receptor	59
1.2 Receptores farmacológicos	60
1.3 Fármacos que actúan sin receptores.....	60
1.4 Modificación de la actividad del receptor	60
1.5 Transducción de señales intracelulares	61
1.6 Afinidad	61
1.7 Especificidad.....	61
1.8 Acción farmacológica	62
1.9 Efecto farmacológico.....	62
1.10 Tipos de receptores.....	63
1.11 Actividad intrínseca o eficacia	67
1.12 Modelo de estados del receptor: R y R*	67
1.13 Relación dosis-respuesta	69
1.14 Inhibición enzimática	70
1.15 Modulación de canales iónicos.....	72
1.16 Mecanismo de acción de fármacos relacionado a canales iónicos.....	72
1.17 Regulación de transportadores.....	75
1.18 Fármacos en el tratamiento de la adicción.....	77
2. Regulación de receptores y tolerancia	78
2.1 Desensibilización.....	78
2.2 Regulación a la Alta.....	78
2.3 Regulación a la Baja	79
2.4 Tolerancia.....	80
3. Desarrollo de nuevos fármacos	81
4. Desafíos.....	82
4.1 Receptores huérfanos.....	82
4.2 Éxito en ensayos clínicos	82
4.3 Costo de desarrollo	82

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

5. Aplicaciones clínicas y futuras perspectivas	82
5.1 Terapia personalizada	83
5.2 Terapia Génica.....	83
5.3 Terapia de precisión	83
5.4 Terapia con ARN.....	84
5.5 Inteligencia artificial	84
5.6 Nanotecnología	84
5.7 Receptores farmacológicos y enzimas	85
6. Actividades prácticas	85
6.1 Caso práctico 1: Farmacodinamia de un antihipertensivo	85
6.2 Caso práctico 2: Farmacodinamia de un broncodilatador.....	86
6.3 Caso práctico 3: Farmacodinamia de un anticoagulante oral (warfarina)	87
6.4 Caso práctico 4: Farmacodinamia de un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol)	87
7. Referencias bibliográficas	88
Capítulo III: Interacciones Farmacológicas	92
1. Introducción a las interacciones farmacológicas	92
1.1. Definición y relevancia en la práctica clínica.....	92
1.2. Importancia de identificar y prevenir interacciones farmacológicas.....	93
2. Clasificación de las interacciones farmacológicas	94
2.1. Farmacocinéticas.....	94
2.2. Farmacodinámicas	102
.....	103
2.3. Interacciones químicas	105
3. Factores de riesgo para las interacciones farmacológicas	107
3.1. Polifarmacia.....	108
3.2. Edad	110
3.3. Comorbilidades.....	111
3.4. Factores genéticos	112
3.5. Estilo de vida y hábitos	114
4. Interacciones farmacológicas clínicamente relevantes	119
4.1. Casos comunes.....	119

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

4.2. Medicamentos de alto riesgo	122
4.3. Interacciones con productos naturales	122
5. Métodos para evaluar y prevenir interacciones farmacológicas.....	127
5.1. Sistemas de alerta en software clínico	127
5.2. Consultas en bases de datos de interacciones medicamentosas	127
5.3. Rol del farmacéutico en la identificación y manejo	128
5.4. Monitoreo terapéutico de medicamentos (MTM).....	128
5.5. Educación al paciente sobre el uso seguro de medicamentos	128
6. Estrategias para el manejo de interacciones.....	129
6.1. Ajustes en la dosis	129
6.2. Cambios en la vía de administración.....	129
6.3. Espaciado de medicamentos en el tiempo	129
6.4. Uso de alternativas terapéuticas	129
7. Estudios complementarios de casos reales y situaciones clínicas.....	130
8. Avances y retos en el estudio de las interacciones farmacológicas.....	133
9. Conclusiones.....	133
10. Autoevaluación.....	134
11. Referencias bibliográficas	136



El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Capítulo I Farmacocinética: *Paso de las drogas a través del organismo*

1. Introducción. Concepto de farmacocinética

Imagina que después de una noche eterna de estudio –ojos rojos, apuntes por todas partes–, decides tomar un ibuprofeno para calmar ese martilleo constante en la sien. Lo acompañas con un sorbo de agua, sin pensar demasiado, y al rato... el alivio llega. Silencioso, pero efectivo. Y entonces, tal vez sin querer, te preguntas: ¿qué pasó realmente durante esa hora? No fue un acto de magia ni una coincidencia feliz. Fue farmacocinética en acción.

El término farmacocinética se deriva de griego antiguo “pharmakon” y “kinetikos”, que significan “droga” y “puesta en movimiento”, respectivamente. La farmacocinética es la rama de la farmacología que estudia el recorrido de los fármacos en el organismo, analizando cómo el cuerpo los absorbe, distribuye, metaboliza y elimina (ADME) (Gleichmann, 2020; Le, 2022; Preskorn, 2021). En resumen, es la ciencia que describe “qué le hace el cuerpo al fármaco” desde que entra a nuestro organismo hasta que sale, determinando su concentración en sangre y tejidos a lo largo del tiempo. En esto incluye múltiples factores como: la velocidad de absorción ¿qué tan rápido llega al torrente sanguíneo?, la distribución a órganos clave ¿adónde va?, el metabolismo ¿cómo se transforma? y la excreción ¿cómo y cuándo se elimina? Estos procesos implican una compleja interacción de mecanismos bioquímicos y fisiológicos que determinan la eficacia y seguridad final de los tratamientos farmacológicos (Figura 1-1) (Gleichmann, 2020; Toomula *et al.*, 2011)

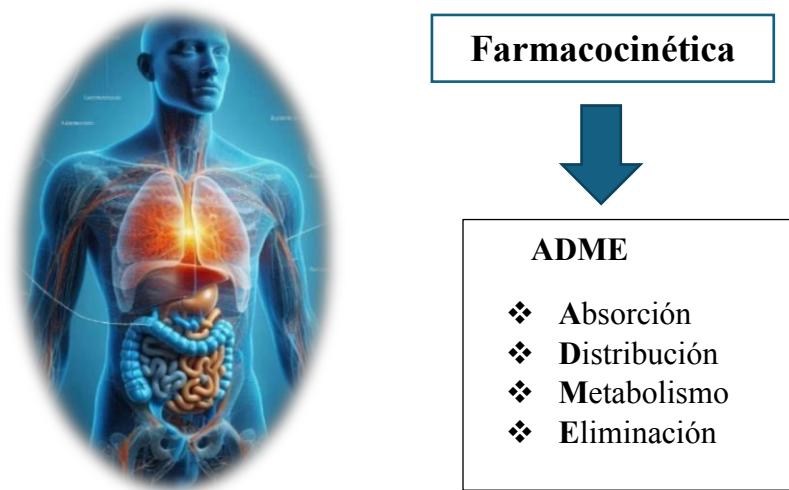


Figura 1-1. Farmacocinética (ADME)

Fuente: Elaboración propia.

Según Ritter *et al.* (2020), la farmacocinética es "el estudio cuantitativo de los procesos que determinan la duración y la intensidad de la acción de un fármaco".

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Esta ciencia trata la dinámica de los procesos de ADME y la interrelación entre los mismos. Así como la construcción de modelos matemáticos adecuados para su estudio

Las raíces históricas de la farmacocinética, como disciplina, se remontan a mediado y finales del siglo XX. En la década de 1970 se introdujeron avances significativos, con el inicio de las investigaciones sistemáticas sobre el comportamiento de los fármacos. Estudios pioneros, como los de Teorell, sentaron las bases de esta disciplina en evolución, la cual ha recibido un impulso importante gracias a las innovaciones tecnológicas en el modelado informático y las técnicas analíticas (Pharmaceutical Press, 2024). La farmacocinética moderna considera factores como la variabilidad genética en el metabolismo de los fármacos, lo que ha impulsado el desarrollo de la medicina personalizada, adaptando tratamientos según las características propias de cada paciente. Su desarrollo es esencial en el control terapéutico, ajustando dosis en tiempo real con el objetivo de lograr resultados óptimos y también en el diseño de medicamentos, asegurando su eficacia y reduciendo las reacciones adversas. (Le, 2022; Schärfe *et al.*, 2017).

En este capítulo, exploraremos los principios farmacocinéticos desde una perspectiva integradora, vinculando conceptos teóricos con aplicaciones prácticas en el ámbito clínico y farmacéutico.

2. Parámetros farmacocinéticos

Ahora bien, para entender de verdad cómo un fármaco se mueve y actúa dentro del cuerpo, necesitamos más que intuición, necesitamos números, pistas que nos oriente. Los parámetros farmacocinéticos son mediciones que se utilizan para analizar los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de los fármacos en el organismo. Estos datos proporcionan información sobre el comportamiento a lo largo del tiempo, permitiendo ajustar las dosis, predecir cómo actuará el medicamento, establecer regímenes de dosificación y seguimiento terapéutico, evitar efectos no deseados, incluso orientar el desarrollo de nuevos fármacos.

Cada fármaco tiene sus propios valores que caracterizan la interacción fármaco - cuerpo y todo esto depende de las características únicas de cada molécula: su tamaño, su solubilidad, su afinidad por ciertos tejidos, en fin, propiedades físicas químicas propias de cada molécula (Ruiz-García *et al.*, 2008; Starkey y Sammons, 2015; US FDA, 2022)

Metodológicamente la farmacocinética trabaja mediante la relación de dos variables fundamentales: concentración de fármaco (variable dependiente) y tiempo (variable independiente). La curva de niveles plasmáticos (Figura 1-2) representa la relación entre la concentración de un fármaco en sangre en función del tiempo después de su administración.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

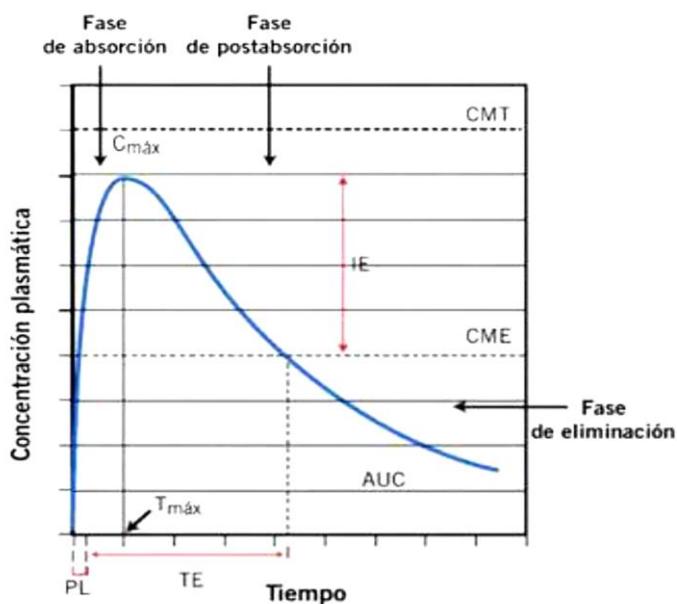


Figura 1-2. Curva de niveles plasmáticos

Fuente: (Moreno-González et al., 2018)

En esta curva se visualizan varios parámetros importantes a conocer:

- Concentración sérica máxima (C_{\max}): la mayor concentración de un fármaco en la sangre, el líquido cefalorraquídeo o el órgano afectado, después de administrar una dosis.
- Concentración mínima eficaz (CME): concentración más baja de un fármaco en la sangre o tejidos para lograr el efecto terapéutico deseado.
- Concentración mínima tóxica (CMT): concentración a partir de la cual comienzan a aparecer efectos tóxicos.
- Índice terapéutico o margen de seguridad (IT): cociente entre la CMT y la CME (CMT/CME). A mayor IT mayor seguridad del fármaco, facilitando efectos terapéuticos sin causar toxicidad.
- Período de latencia (PL): tiempo desde la administración del medicamento hasta que inicia su efecto farmacológico, alcanzando la CME.
- Intensidad del efecto (IE): magnitud de la respuesta farmacológica provocada por un fármaco.
- Duración de la acción o tiempo eficaz (TE): tiempo durante el cual la concentración de un fármaco en el organismo permanece por encima de la CME y, por lo tanto, produce un efecto terapéutico. Importante para determinar la frecuencia de administración de un medicamento y garantizar una acción sostenida sin alcanzar niveles tóxicos.
- Área bajo la curva de niveles plasmáticos (AUC): representa la exposición total al fármaco en el tiempo, fundamental para evaluar la biodisponibilidad y el rendimiento del fármaco

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

(Guidi *et al.*, 2022; Preskorn, 2021; Ritter *et al.*, 2020; Starkey y Sammons, 2015).

Otros parámetros farmacocinéticos importantes serán presentados en el transcurso del contenido del texto.

3. Absorción

La absorción es la fase inicial de la farmacocinética y se refiere a la forma en que los ingredientes farmacológicamente activos (IFA) ingresan al torrente sanguíneo luego de su administración. La absorción de un fármaco depende de sus propiedades físico-químicas, la formulación (IFA - excipientes) y la vía de administración. Las formas posológicas o farmacéuticas (p. ej., tabletas, cápsulas, jarabes) están compuestas por el/los IFAs y otros ingredientes (excipientes), y se diseñan de tal forma que puedan ser aplicadas utilizando diferentes vías de administración (p. ej., oral, bucal, sublingual, rectal, parenteral, tópica, transdérmica, inhalatoria) (Moreno-González *et al.*, 2018). Independientemente de la vía de administración, es esencial que los fármacos se encuentren disueltos para que puedan ser absorbidos. Las formas farmacéuticas sólidas (p. ej., comprimidos, capsulas) previo deben desintegrarse y desagregarse tal como se representa en la Figura 1-3 (Voss, 2024).

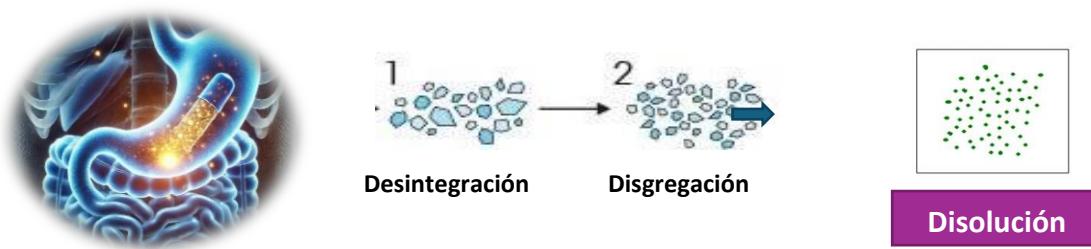


Figura 1-3. Liberación del fármaco

Fuente: Elaboración propia.

La disolución es un paso clave, aunque muchas veces pasa desapercibido. Pero sin él, nada empieza realmente, ya que determina la cantidad de principio activo disponible para ser absorbido en el tracto gastrointestinal. Es el momento en que el principio activo se libera y se mezcla con los fluidos biológicos, haciéndose "visible" para el cuerpo antes de atravesar las membranas y alcanzar la circulación sistémica.

Aquí entra en escena la ecuación de Noyes-Whitney, que –aunque suene a teoría lejana– describe con bastante claridad cómo sucede este proceso. Esta ecuación dice que la velocidad de disolución (dC/dt) depende de varios factores: el área expuesta del sólido (A), el coeficiente de difusión (D), el grosor de la capa difusional (h) y la diferencia de concentración entre la solubilidad del fármaco (C_s) y cuánta ya está disuelta en el medio (C). Matemáticamente, se expresa como: (Kang *et al.*, 2023; Wimalasiri *et al.*, 2021)

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D*A}{h} * (Cs - C)$$

Varios factores pueden modificar la velocidad de disolución y, por ende, la absorción del fármaco (Currie, 2018a; Hattori *et al.*, 2013). Entre ellos:

- Solubilidad intrínseca del IFA, compuestos altamente lipofílicos pueden presentar problemas de disolución en medios acuosos.
- Tamaño de la partícula y la forma cristalina
- pH del medio, pues influye en el grado de ionización del fármaco, afectando su solubilidad.
- Viscosidad del medio
- Temperatura
- Factores fisiológicos, como el vaciamiento gástrico y la presencia de alimentos.
- Las formulaciones farmacéuticas con excipientes solubilizantes y de sistemas de liberación modificada para optimizar la biodisponibilidad de fármacos con solubilidad limitada (Hattori *et al.*, 2013; Moreno-González *et al.*, 2018).

Excepto en el caso de la administración intravenosa, el fármaco debe atravesar barreras celulares semipermeables antes de llegar a circulación sistémica. Las membranas celulares, formadas por una bicapa lipídica que determina su permeabilidad, actúan como barreras biológicas que restringen selectivamente el paso de las moléculas de los medicamentos (Brunton, 2019).

La absorción se refiere al movimiento del fármaco desde su sitio de administración hasta el torrente sanguíneo. Comprender los mecanismos y factores que influyen en la absorción de fármacos es esencial para optimizar las formulaciones y los métodos de administración de los fármacos, lo que en última instancia mejora la atención al paciente.

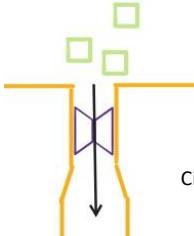
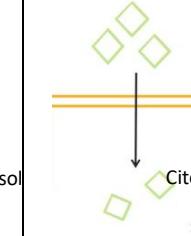
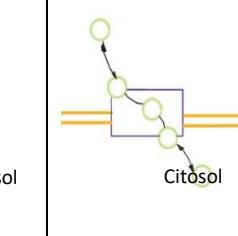
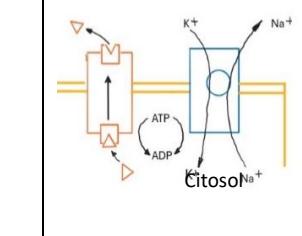
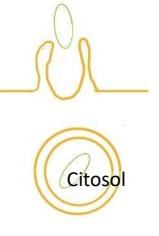
3.1. Mecanismos de absorción de fármacos

La absorción de un fármaco implica diversos mecanismos, que dependen fundamentalmente de las propiedades fisicoquímicas del fármaco y de la vía de administración. La Tabla 1-1 presenta una clasificación general de estos mecanismos: Transporte pasivo (filtración a través de poros, difusión simple y difusión facilitada), Transporte activo y Otros sistemas de transporte (endocitosis y exocitosis, utilización de ionóforos).

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Tabla 1-1.

Mecanismos por el que los fármacos atraviesan la membrana celular

Filtración a través de poros Exterior	Difusión pasiva Exterior	Difusión Facilitada Exterior	Transporte activo Exterior	Otros sistemas de transporte Exterior
				
Paso de iones o moléculas pequeñas neutras o con carga negativa. Mayoría de los poros con un diámetro de 4 Å	Moléculas de bajo peso molecular, liposolubles, neutras. No selectivo, No saturable, No competitivo, Sin energía.	Pasan moléculas de mayor tamaño y polares. Selectivo Saturable Competitivo No requiere energía.	Contra del gradiente electroquímico/concentración. Gasta energía. Con transportadores proteicos específicos, saturables, inhibición competitiva.	Endocitosis y exocitosis Utilización de ionóforos Utilización de liposomas

Fuente:(Moreno-González et al., 2018)

Imágenes: Elaboración propia.

Filtración a través de poros: el movimiento de agua, debido a diferencias hidrostáticas u osmóticas, depende del tamaño molecular para atravesar poros. Solo moléculas hidrosolubles y neutras, con tamaño adecuado, pasan por los canales acuosos. Los poros, revestidos con proteínas con cargas positivas, filtran principalmente iones y moléculas pequeñas negativas. No es el mecanismo más común, pero funciona en sitios específicos. Ejemplo: el manitol, un diurético que se cuela por canales acuosos en el riñón para hacer su efecto (Ritter et al., 2020)

Difusión pasiva: es el mecanismo más frecuente y se basa en la diferencia de gradiente de concentración del fármaco. Este se desplaza desde zonas de alta concentración (administración) hacia zonas de baja concentración (torrente sanguíneo), muy importante sin requerir energía. Los fármacos lipofílicos y no muy grandes pueden atravesar fácilmente las membranas lipídicas y suelen utilizar este mecanismo. La velocidad de difusión ($-dC/dt$, signo negativo debido a que disminuye en el tiempo) sigue una cinética de primer orden, regida por la primera

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

ley de Fick y depende de factores como solubilidad, permeabilidad de la membrana y superficie de absorción disponible (Brunton, 2019; Jones *et al.*, 2015). La ecuación se muestra a continuación:

$$-\frac{dC}{dt} = K * (C - C^*)$$

Donde:

(C - C^{*}): diferencia de concentraciones, menor en la medida que el fármaco pasa de un compartimento a otro. C^{*}: la concentración en el compartimento al que se dirige el fármaco.

K: constante de difusión, constante de proporcionalidad que comprende las características de la membrana y de la molécula (ej. tamaño, liposolubilidad, pKa)

Difusión facilitada: este es como un punto medio. No se necesita energía, pero sí un transportador (proteínas transportadoras ubicadas en las membranas celulares) que actúan como puerta. Va a favor del gradiente de concentración, así que es pasivo, pero con un poco de ayuda. Es esencial para moléculas grandes o polares que no pueden atravesar directamente la bicapa lipídica, por ejemplo, la vitamina B12 que necesita un transportador para ser absorbida en el intestino (Kok-Yong y Lawrence, 2015).

Transporte activo: proceso que depende de la energía, en el que los fármacos se desplazan en contra de su gradiente de concentración mediante transportadores alimentados por trifosfato de adenosina (ATP). Este mecanismo es muy selectivo, pero permite la absorción de fármacos que, de otro modo, no podrían atravesar las membranas debido a su tamaño o carga. El transporte activo es crucial para la absorción de muchos nutrientes y fármacos esenciales (Barrett *et al.*, 2012).

Existen dos tipos de transponte activos: primario y secundario. El transporte activo primario utiliza energía directa del ATP para mover fármacos contra su gradiente de concentración. En contraste, el secundario depende del gradiente generado por el transporte primario, sin usar directamente energía del ATP (Ritter *et al.*, 2020).

Otros sistemas de transporte

La endocitosis y exocitosis son mecanismos celulares, menos comunes, para el transporte de macromoléculas y partículas. La endocitosis consiste en englobar partículas externas mediante invaginaciones de la membrana, formando vacuolas que las introducen al citosol para procesos como destrucción celular o transporte intacto de proteínas específicas, como inmunoglobulinas y algunas vacunas de ARN mensajero, como las de COVID-19. Por otro lado, la exocitosis expulsa materiales desde vesículas internas que fusionan sus membranas con la plasmática, liberando neurotransmisores, hormonas u otras sustancias al exterior. Este proceso depende del calcio (Moreno-González *et al.*, 2018; Ritter *et al.*, 2020).

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Utilización de ionóforos: Los ionóforos, son moléculas pequeñas hidrófobas, se integran en bicapas lipídicas para aumentar la permeabilidad a iones específicos. Actúan como transportadores móviles o formadores de canales, protegiendo la carga iónica y facilitando su paso a través de la membrana según un gradiente electroquímico (Moreno-González *et al.*, 2018). Aunque no son tan comunes en humanos debido a su toxicidad potencial, los tienen aplicaciones experimentales o específicas. Algunos se exploran como antibióticos o en terapias contra ciertas enfermedades. Ejemplo: La gramicidina, un ionóforo de canal, se usa en algunos tratamientos tópicos (como cremas) por sus propiedades antibacterianas. Al formar poros en las membranas de bacterias, las desestabiliza y las elimina. Sin embargo, no se usa por vía oral o intravenosa porque puede dañar células humanas.

3.2. Absorción y biodisponibilidad

La biodisponibilidad (F) es un parámetro farmacológico que describe la magnitud fraccionaria de una dosis administrada de fármaco que alcanza su sitio de acción o un fluido biológico (generalmente la circulación sistémica). Esta definición se logra entender mejor mediante la siguiente ecuación:

$$F = \frac{\text{Cantidad de fármaco que alcanza la circulación sistémica}}{\text{Cantidad de fármaco administrado}}$$

Este concepto es importante, ya que mide el porcentaje de fármaco que llega intacto al torrente sanguíneo, siendo crucial para evaluar la eficacia y seguridad de los medicamentos. Además, nos permite comparar diferentes formas de administración y formulaciones farmacéuticas (Le, 2022; Ruiz-Garcia *et al.*, 2008; Thomas-Brown *et al.*, 2024).

La biodisponibilidad se determina mediante estudios farmacocinéticos que analizan la concentración plasmática del fármaco a lo largo del tiempo. Los principales parámetros evaluados son:

- El área bajo la curva (AUC), que refleja la exposición total al fármaco
- La concentración máxima (Cmax)
- El tiempo en alcanzar dicha concentración (Tmax)

Se plantean dos tipos de biodisponibilidad: absoluta y relativa. La absoluta compara la administración por vía intravenosa (100% biodisponible) con otras vías, mientras la relativa evalúa distintas formulaciones por vías no intravenosas (Grogan y Preuss, 2025).

Sin embargo, su valor no es constante. Depende de múltiples factores:

- Características fisicoquímicas del fármaco
- Forma farmacéutica y tecnología de producción
- Factores fisiológicos (pH gástrico, motilidad intestinal, actividad enzimática)
- Estado de salud del paciente (Barrett *et al.*, 2012; Voss, 2024).

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

3.3. Factores que influyen en la absorción

La absorción es un proceso complejo que depende de múltiples factores, que incluyen la interacción dinámica entre las propiedades fisicoquímicas del fármaco, la formulación farmacéutica y los factores fisiológicos del paciente. Estos elementos interactúan para determinar la eficiencia y la velocidad con la que un fármaco llega a la circulación sistémica (Currie, 2018a). A continuación, se describen estos factores:

3.4. Factores físico-químicos

Las características químicas y físicas del fármaco determinan en gran medida su capacidad para atravesar las membranas biológicas. Entre las propiedades más relevantes se encuentran:

- Peso molecular (PM): fármacos de menor tamaño (menos de 500 Da) tienen una absorción más eficiente a través de difusión pasiva. Por ejemplo, la insulina, con un peso molecular elevado, no se absorbe por vía oral y requiere administración parenteral (Flórez *et al.*, 2014).
- Solubilidad: los fármacos muy lipofílicos atraviesan con mayor facilidad las membranas celulares por difusión pasiva, pero suelen tener dificultad para disolverse en el líquido gastrointestinal. Mientras que los muy hidrofílicos pueden tener problemas para atravesar membranas lipídicas puesto que dependen de transportadores específicos o de mecanismos como la pinocitosis. Por ejemplo, la warfarina es altamente lipofílica, lo que facilita su absorción, sin embargo, su limitada solubilidad en agua puede restringir su biodisponibilidad en ciertos entornos fisiológicos (Bertram-Ralph y Amare, 2023).

En este contexto es importante recordar el coeficiente de reparto ($\log P$), especialmente el coeficiente de reparto octanol-agua (Kow), que expresa la relación entre la concentración de un compuesto en la fase orgánica (octanol) y su concentración en la fase acuosa en equilibrio (Grogan y Preuss, 2025; Bharate *et al.*, 2016).

$$\log P = \log \frac{C_{\text{octanol}}}{C_{\text{agua}}}$$

Es importante encontrar un equilibrio entre solubilidad y lipofilia para asegurar que el fármaco se disuelva adecuadamente en los fluidos biológicos y también pueda atravesar las membranas celulares. Un valor de $\log P$ intermedio (generalmente entre 1 y 3) es óptimo para la absorción, ya que permite al fármaco atravesar las membranas lipídicas sin quedar atrapado en ellas. Por ejemplo, el diazepam tiene un Log P de 2.8, lo que le permite cruzar fácilmente la barrera hematoencefálica y actuar en el sistema nervioso central (Martin, 2018)

- pKa y grado de ionización: El pKa del fármaco y el pH del medio en el que se encuentra influyen en su grado de ionización. Los fármacos no ionizados son más lipofílicos y pueden difundir pasivamente a través de las membranas

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

celulares. La relación entre pH, ionización y absorción se puede entender mejor a través de la ecuación de Henderson-Hasselbalch, que describe cómo la forma ionizada y no ionizada de un fármaco se distribuye en función del pH del medio y su pKa (el pH en el cual el 50% del fármaco está ionizado) (Matoušovic *et al.*, 2016; Oommen *et al.*, 2016; Reynolds y Tam, 2015). La ecuación varía según si el fármaco es un ácido o una base:

- Para ácidos débiles (HA)

$$\text{Fracción ionizada } (I) = \frac{100}{1 + 10^{(pK_a - pH)}}$$

- Para bases débiles (B)

$$\text{Fracción ionizada } (I) = \frac{100}{1 + 10^{(pH - pK_a)}}$$

Donde:

- pKa es la constante de disociación ácida del fármaco.
- pH es el pH del medio en el que se encuentra el fármaco.

El cálculo de la fracción ionizada y no ionizada es fundamental para predecir la absorción y distribución de los fármacos en el organismo, ya que solo las formas no ionizadas son capaces de atravesar las membranas celulares eficientemente.

Ejemplo práctico: Supongamos que tenemos un fármaco ácido con un pKa de 4.5 y se encuentra en un medio con un pH de 3.5:

Cálculo de fracción ionizada:

$$I = \frac{100}{1 + 10^{(4,5 - 3,5)}}$$

$$= \frac{100}{1+10^1} = \frac{100}{11} \approx 9.09 \%$$

Cálculo de la fracción no ionizada

$$NI = 100 - 9,09 = 90,91\%$$

Esto indica que aproximadamente el 90.91% del fármaco está en su forma no ionizada, lo que facilita su absorción a través de las membranas biológicas.

La Tabla 1-2 muestra ejemplos de pKa de algunos fármacos que son ácidos y bases débiles comunes en la práctica médica.

Tabla 1-2.

Valores de pKa de algunos fármacos

Ácidos Débiles	pKa	Bases Débiles	pKa
Ácido salicílico	3	Reserpina	6.6
Ácido acetilsalicílico	3.49	Anfetamina	9.8
Furosemida	3.9	Procaína	8.8
Ibuprofeno	4.4	Efedrina	9.36
Levodopa	2.3	Atropina	9.65
Acetazolamida	7.2	Diazepam	3.3
Sulfadiazina	6.5	Hidralazina	7.1
Ampicilina	2.5	Propanolol	9.4
Clorotiazida	6.8	Salbutamol	9.3
Paracetamol	9.5	Alprenolol	9.6
Cloropropamida	5	Terbutalina	10.1
Cromoglicato	2	Amilorida	8.7
Ácido etacrínico	3.5	Clorfeniramina	9.2
Alfa metil DOPA	2.2	Difenhidramina	9
Fenobarbital	7.4	Clorpromazina	9.3
Warfarina	5	Clonidina	8.3
Teofilina	8.8	Cocaína	8.5
Fenitoína	8.3	Ergotamina	8.2
		Isoproterenol	6.3
		Morfina	7.9
		Escopolamina	8.1

Fuente: (Brunton, 2019; National Center for Biotechnology Information (NCBI), 2025)

3.5. Vías de administración de los fármacos

La ruta por la cual se administra el fármaco influye en la velocidad y eficacia de la absorción. Por ejemplo, la administración intravenosa proporciona una biodisponibilidad del 100%, ya que el fármaco entra directamente en el torrente sanguíneo. Otras vías como la oral, intramuscular o subcutánea presentan variabilidad en la absorción debido a factores como el tiempo de tránsito gastrointestinal y la presencia de barreras biológicas (Maya, 2007).

Según Moreno-González *et al.* (2018) estas se dividen en dos grandes grupos: las de administración inmediata (directa) donde el fármaco llega directamente al torrente sanguíneo o a tejidos específicos, evitando el tracto gastrointestinal y el segundo grupo de vías son de absorción mediata (indirecta) requieren que el fármaco sea absorbido a través de membranas biológicas antes de llegar a la circulación sistémica (Figura 1-4).

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

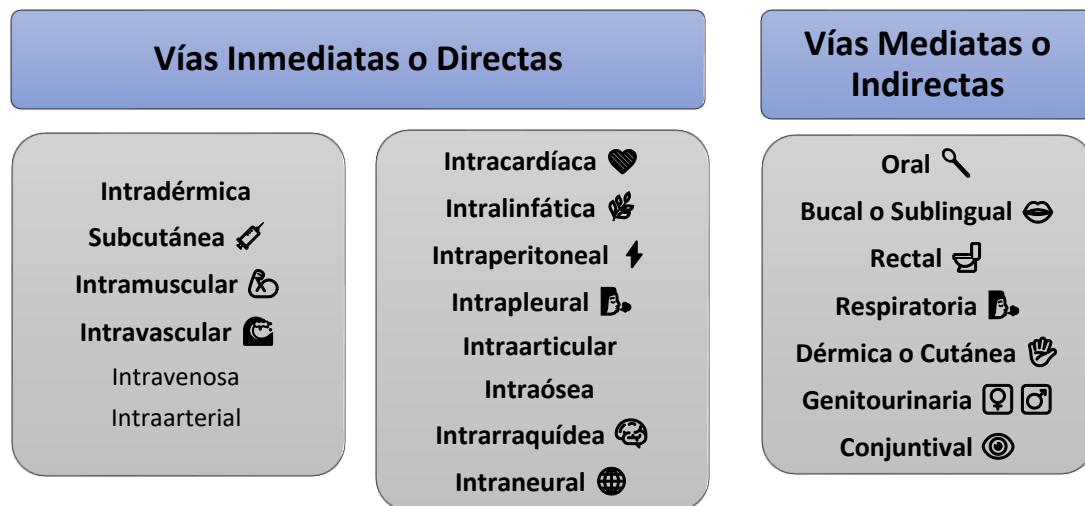


Figura 1-4. Vías de administración de fármacos.

Fuente: Elaboración propia.

La elección de la vía de administración afecta significativamente la biodisponibilidad del fármaco y la eficacia terapéutica. Cada vía presenta características, ventajas y desventajas específicas que deben ser evaluadas en función de las necesidades del paciente, las propiedades del medicamento y el contexto clínico (Tabla 1-3). Si bien las vías directas generalmente brindan una absorción más confiable con menos variables que afectan el proceso, las vías indirectas, en particular la administración oral, siguen siendo populares debido a la facilidad de uso y al cumplimiento del paciente. Es esencial que los profesionales de la salud comprendan estos aspectos para garantizar un uso correcto y optimizar los resultados terapéuticos, minimizando los riesgos asociados (Currie, 2018b).

Tabla 1-3.

Vías de administración de medicamentos: características y consideraciones clínicas

Vía de Administración	Características	Ventajas	Desventajas	Aspectos Importantes a Considerar
Vía Oral (comprimidos, cápsulas, líquidos)	Absorción en el tracto gastrointestinal (principalmente intestino delgado)	- Fácil y cómoda. No invasiva - Generalmente segura y económica - No requiere esterilidad.	- Biodisponibilidad variable. - Efecto de primer paso. - Inicio de acción más lento.	- Puede verse afectada por alimentos, pH gástrico y motilidad intestinal. - No apta en vómitos.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

			- Irritación gastrointestinal.	
Vía Sublingual/bucal (tabletas, sprays).	Se coloca debajo de la lengua o en la mucosa bucal, absorción directa al torrente sanguíneo. (Venas sublingual y maxilar interna).	- Absorción rápida. (inicio de acción rápida) - Evita el efecto de primer paso.	- Limitada a ciertos fármacos. - Sabor desagradable.	- Se usa para fármacos lipofílicos y de bajo peso molecular. - Útil en emergencias (ej.: nitroglicerina).
Vía Rectal (supositorios, enemas).	Administración por el recto, absorción variable.	- Útil en pacientes que no pueden tomar medicamentos por VO. - Evita parcialmente el efecto de primer paso.	- Absorción irregular. - Puede ser incómoda. - Puede causar irritación.	- Adecuada para niños o adultos con dificultad para tragar. - No usar en lesiones rectales.
Vía Tópica (cremas, pomadas, parches).	Aplicación directa sobre la piel o mucosas.	- Efecto localizado. - Minimiza efectos sistémicos.	- Absorción variable. - Puede causar irritación local.	- Lavar la zona antes de aplicar. - No usar en heridas abiertas. - Considerar alergias cutáneas.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Vía Transdérmica (parches).	Absorción gradual a través de la piel con efecto sistémico.	<ul style="list-style-type: none"> - Absorción gradual a través de la piel con efecto sistémico (Liberación sostenida). - Evita el efecto de primer paso. 	<ul style="list-style-type: none"> - Inicio de acción lento. - Puede causar irritación cutánea. 	<ul style="list-style-type: none"> - Adecuado para fármacos con vida media corta que requieren liberación sostenida y con baja dosis. - Rotar sitios de aplicación y no cortar parches.
Vía Intravenosa (IV)	Administración directa en la vena.	<ul style="list-style-type: none"> - Biodisponibilidad de 100%, efecto inmediato. - Dosificación precisa. - Útil en emergencias. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor riesgo de reacciones adversas. - Riesgo de infecciones. - Necesita personal capacitado. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ideal en emergencias y dosis controladas. - Monitorear reacciones adversas.
Vía Intramuscular (IM)	Inyección en el músculo (glúteo, deltoides).	<ul style="list-style-type: none"> - Absorción moderadamente rápida, más rápida que subcutánea. - Permite liberación prolongada. 	<ul style="list-style-type: none"> - Puede causar dolor, riesgo de abscesos o lesión nerviosa. 	<ul style="list-style-type: none"> - Preferida para fármacos que necesitan absorción sostenida. - Evitar en pacientes con coagulopatías.
Vía Subcutánea (SC)	Inyección en el tejido adiposo debajo de la piel.	<ul style="list-style-type: none"> - Absorción lenta y sostenida. - Autoadministrable, útil para insulina y vacunas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Volumen de administración limitado. - Riesgo de lipodistrofia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Depende del flujo sanguíneo del tejido. - Evitar en pacientes obesos.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Vía Inhalatoria (aerosoles, nebulizaciones)	Administración por inhalación	- Absorción rápida, evita metabolismo de primer paso. - Dosificación precisa.	- Dificultad en la técnica de administración, variabilidad en la dosis entregada.	- Útil en broncodilatadores y anestésicos volátiles.
---	-------------------------------	--	---	--

Fuente: (Moreno-González et al., 2018; Ritter et al., 2020)

3.6. Formulación farmacéutica

El diseño de la formulación influye en la velocidad y extensión de la absorción, ya que determina cómo se libera el principio activo y cómo interactúa con el organismo. Las características físicas y químicas de la formulación, como el tipo de excipientes (componentes inactivos), la forma farmacéutica (comprimidos, cápsulas, suspensiones, etc.), el método de liberación incluso de elaboración, pueden influir significativamente en la velocidad y el grado de absorción del fármaco. Por ejemplo, las formulaciones de liberación inmediata permiten una absorción rápida, lo que resulta en concentraciones plasmáticas máximas en un corto período de tiempo, ideal para fármacos que requieren un inicio de acción rápido. Por otro lado, las formulaciones de liberación sostenida o controlada liberan el fármaco de manera gradual, manteniendo concentraciones terapéuticas estables durante un período prolongado, lo que reduce la frecuencia de administración y mejora la adherencia al tratamiento (US FDA, 2022).

Además, el uso de excipientes como diluyentes, estabilizadores, desintegrantes y lubricantes pueden modificar la velocidad de disolución y absorción del fármaco. En resumen, la formulación farmacéutica es una herramienta poderosa para optimizar la absorción y el perfil farmacocinético de los medicamentos, permitiendo ajustar la velocidad y cantidad de fármaco disponible en el cuerpo.

3.7. Factores fisiológicos y patológicos

Los factores fisiológicos y patológicos son determinantes en la absorción y biodisponibilidad de los fármacos, ya que pueden modificar las condiciones del organismo donde ocurre la absorción. Estos factores pueden variar entre individuos o incluso en un mismo paciente según su estado de salud, edad, género o presencia de enfermedades. A continuación, se describen los más relevantes (Green y Duffull, 2004; Starkey y Sammons, 2015).

Factores fisiológicos

Estos factores están relacionados con el estado normal del organismo y pueden afectar la velocidad y la extensión de la absorción del fármaco:

- pH del tracto gastrointestinal: influye en la ionización del fármaco, determinando su solubilidad. Fármacos ácidos, como el ácido acetilsalicílico,

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

se absorben mejor en el estómago (pH bajo), mientras que fármacos básicos, como la metformina, lo hacen en el intestino delgado (pH más alto)

- Vaciamiento gástrico: la velocidad a la que el estómago vacía su contenido hacia el intestino delgado puede influir en la absorción. Un vaciado rápido puede limitar la absorción de fármacos que se absorben en el estómago, mientras que un vaciado lento puede aumentar la absorción de aquellos que se absorben mejor en el intestino delgado.
- Edad y sexo: estos factores pueden influir en la absorción debido a diferencias fisiológicas, como cambios en la motilidad gastrointestinal y el metabolismo hepático con la edad (Batchelor y Marriott, 2015; Bertram-Ralph y Amare, 2023)
- Presencia de alimentos: algunos alimentos pueden retardar, acelerar o incluso inhibir la absorción de ciertos fármacos. Por ejemplo, los productos lácteos pueden disminuir la absorción de antibióticos como las tetraciclinas (Moreno-González *et al.*, 2018).

Factores patológicos

Enfermedades gastrointestinales: condiciones como la diarrea, el síndrome del intestino irritable (SII) o la enfermedad de Crohn, enfermedad por reflujo gastroesofágico y las úlceras pépticas pueden alterar la absorción al modificar la motilidad intestinal y la integridad de la mucosa gastrointestinal. De igual manera enfermedades que reduzcan el flujo sanguíneo (Brunton, 2019).

3.8. Interacciones con otros medicamentos

Algunos medicamentos pueden alterar la absorción de otros fármacos al modificar el pH intestinal, formar complejos insolubles o adsorber el fármaco en el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, los antiácidos pueden reducir la absorción de ciertos fármacos al aumentar el pH intestinal o adsorberlo. Otro ejemplo, algunos antibióticos requieren transportadores específicos para ser absorbidos adecuadamente (Flórez *et al.*, 2014; Ritter *et al.*, 2020)

3.9. Ejemplos prácticos

Ejemplo práctico 1: ketoconazol y su absorción

El ketoconazol es un fármaco antifúngico que se usa para tratar infecciones por hongos. Su absorción está influenciada por varios factores fisiológicos y farmacéuticos, lo que lo convierte en un ejemplo ideal para analizar cómo estos factores pueden afectar la biodisponibilidad.

- **Caso 1: Ana, la estudiante con prisas**

Ana, de 22 años, tiene una infección fungica en la piel. Su médico le receta ketoconazol en tabletas de liberación inmediata. Como está corriendo entre clases, Ana toma tabletas con el estómago vacío y, para colmo, lleva días usando un antiácido para la acidez. ¿Qué pasa? El ketoconazol necesita un pH gástrico ácido

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

para disolverse bien (es un compuesto básico débil, $pK_a \approx 6.51$). El antiácido eleva el pH, y sin comida que estimule el ácido gástrico, el fármaco apenas se disuelve. Es como intentar derretir un cubo de azúcar en agua tibia: ¡no pasa gran cosa! Resultado: la biodisponibilidad es baja, y Ana no mejora tan rápido como esperaba.

- **Caso 2: Don José, el abuelo con dieta especial**

Ahora conoce a Don José, de 68 años, con una infección fungica similar. También toma ketoconazol, pero en una formulación de liberación modificada, diseñada para depender menos del pH ácido. Además, su médico le recomienda tomarlo con un desayuno rico en grasas, como huevos con aguacate. ¿Por qué? La grasa estimula la secreción de la bilis y el ácido, ayudando a que el ketoconazol se absorba mejor. Sin embargo, Don José tiene diarrea ocasional por una colitis, que acelera su motilidad intestinal. Esto reduce el tiempo que el fármaco "charla" con la mucosa intestinal, como si pasara de largo en una carrera. A pesar de esto, la formulación modificada y la comida grasa logran que la biodisponibilidad sea suficiente para que el medicamento funcione.

3.10. Actividad para estudiantes

Imagina que eres uno de los profesionales de la salud que atiende el caso de Ana o Don José. ¿Qué harías diferente? Para Ana, podrías sugerir tomar el ketoconazol con una comida grasa o cambiar a una formulación modificada. Para Don José, tal vez ajustar la dosis o considerar una vía alternativa, como una crema, si la diarrea persiste. ¡Piensa como detective y propón tu solución!

Ejemplo práctico 2: Absorción del hierro (Suplementos de sulfato ferroso)

Laura se siente cansada todo el tiempo, y su médico le diagnostica anemia por deficiencia de hierro. Finalmente le receta sulfato ferroso en tabletas de liberación inmediata, pero su absorción no está siendo la esperada. Vamos a investigar por qué y cómo ayudarla.

- pH gástrico: el hierro se absorbe mejor en su forma ferrosa (Fe^{2+}), que se disuelve mejor en un estómago ácido. Pero Laura toma omeprazol para la acidez, lo pueden tener una absorción reducida de hierro. Resultado: menos hierro llega a su sangre, y su anemia no mejora como debería.
- Alimentos: lo que Laura come con su suplemento es clave. Una mañana, lo toma con su café favorito, pero ¡mala idea! los taninos del café forman complejos con el hierro, impidiendo su absorción. En cambio, cuando lo prueba con un vaso de jugo de naranja, la vitamina C convirtiendo el hierro férrico (Fe^{3+}) en ferroso (Fe^{2+}) y dándole un empujón para que se absorba mejor.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

- Formulación farmacéutica: las tabletas de liberación inmediata que toma Laura son efectivas, pero le causan molestias estomacales. Su médico considera cambiar a una formulación de liberación lenta, que es más amable con el estómago. ¿El problema? Esta versión libera el hierro más adelante en el intestino, donde el pH es menos ácido, lo que podría reducir la absorción.

Solución para Laura

La verdad es que, con pequeños ajustes, Laura puede sacarle el máximo provecho al sulfato ferroso. Su médico le sugiere tomar la tableta de liberación inmediata con un jugo de naranja, lejos del café o cereales integrales (que tienen fitatos, otro "ladrón" de hierro). También le recomienda tomarla dos horas después del omeprazol para darle chance al estómago de estar más ácido. Si las molestias persisten, podrían probar la formulación de liberación lenta, pero vigilando de cerca si su anemia mejora.

4. Distribución

La distribución se refiere al movimiento del fármaco desde la circulación sistémica hacia los tejidos corporales. Este proceso determina cómo y dónde se distribuye el fármaco en el cuerpo, lo que es crucial para su efecto terapéutico (Bertram-Ralph y Amare, 2023).

4.1. Factores que afectan la distribución

La distribución de un fármaco en el organismo está influenciada por varios factores:

- Uniones a Proteínas Plasmáticas

Cuando un fármaco entra al torrente sanguíneo, puede unirse de manera reversible a proteínas presentes en el plasma, como la albúmina o la alfa-1-glicoproteína ácida (AAG). Este fenómeno establece un equilibrio dinámico:

- Fracción libre: Fármaco no unido, activo y disponible para atravesar membranas.
- Fracción unida: Fármaco ligado a proteínas, que actúa como reservorio y no está inmediatamente disponible.

La unión se describe como un porcentaje (ej. 90% unido significa 10% libre) y depende de la afinidad del fármaco por la proteína y la capacidad de unión (Ritter *et al.*, 2020).

La Figura 1-5 muestra las principales proteínas plasmáticas y sus características y los tipos de fármacos que se unen a ellas.

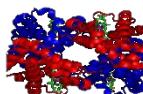
El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.



Albúmina: Más abundante (Conc.: 35-50 g/L.), mayor superficie y capacidad de fijación a sustancias exógenas. Une principalmente fármacos ácidos o neutros (ej. warfarina, ibuprofeno, diazepam). 4 sitios de unión: I: Fármacos como warfarina, fenitoína. II: Diazepam, ibuprofeno. Alta capacidad, pero afinidad moderada.



Alfa-1-glicoproteína ácida (AAG): Concentración: 0.4-1 g/L (~10-25 μM). Une fármacos básicos (ej. lidocaína, propranolol, quinidina). Alta afinidad, pero menor capacidad que la albúmina.



Globulinas y lipoproteínas: Unen fármacos específicos (ej. ciclosporina a lipoproteínas). Menor relevancia cuantitativa.

Figura 1-5. Principales proteínas plasmáticas

Fuente: Elaboración propia.

Eritrocitos: Algunos fármacos (ej. acetazolamida) se unen a hemoglobina o membranas de glóbulos rojos, pero no es típico de proteínas plasmáticas.

La fijación a proteínas es un proceso saturable, reversible, y sigue la ley de acción de masas. La cantidad de fármaco unido a proteínas depende

- Propiedades del fármaco: Acidez o basicidad: ácidos se unen más a albúmina; básicos a AAG. Liposolubilidad: Fármacos liposolubles suelen tener mayor unión a proteínas (ej. diazepam, 98% unido).
- Concentración de proteínas: Hipoalbuminemia (ej. cirrosis, síndrome nefrótico): Reduce la unión de fármacos ácidos, aumentando la fracción libre. AAG elevada (inflamación, estrés): Aumenta la unión de fármacos básicos.
- Competencia entre fármacos: Un fármaco puede desplazar a otro del mismo sitio de unión (ej. aspirina desplaza warfarina de la albúmina).
- pH y estado fisiológico: Cambios en el pH plasmático (ej. acidosis) pueden alterar la afinidad de unión. Embarazo o edad avanzada modifican niveles de proteínas.
- Saturación: A dosis altas, los sitios de unión se saturan, aumentando la fracción libre (ej. fenitoína a dosis altas)

(Brunton, 2019; Moreno-González *et al.*, 2018; Starkey y Sammons, 2015).

4.2. Acceso de los fármacos a los tejidos

El acceso a los tejidos ocurre principalmente cuando el fármaco cruza las paredes de los capilares sanguíneos hacia el líquido intersticial y, en algunos casos, entra a las células. Este paso varía según las propiedades del ingrediente activo: los liposolubles atraviesan por difusión pasiva, mientras que los hidrosolubles usan filtración. Solo la fracción libre del fármaco puede difundir.

La permeabilidad de las membranas endoteliales depende de la morfología capilar: es mínima la resistencia en las sinusoides hepáticas, intermedia en los

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

capilares musculares y máxima en el sistema nervioso central (SNC). El acceso al SNC, ojo, circulación fetal y secreciones exocrinas (lágrimas, saliva, bilis, leche) es limitado debido a la restricción de las hendiduras intercelulares (Flórez *et al.*, 2014; Kok-Yong y Lawrence, 2015).

4.3. Explorar la distribución de fármacos a áreas especiales

Las áreas especiales refiriéndonos a regiones del cuerpo con características fisiológicas únicas que limitan o facilitan el acceso de los fármacos. Estas áreas incluyen el sistema nervioso central (SNC) protegido por la barrera hematoencefálica (BHE), la placenta, el líquido intraocular, los testículos y otros compartimentos con barreras específicas (Tabla 1-4).

Tabla 1-4.

Acceso de Fármacos a Tejidos Protegidos

Tejido	Característica s	Requisitos para acceso	Mecanismo s	Limitacion es	Ejemplo Clínico
Sistema Nervios o Central (BHE)	Capilares con uniones estrechas P-glicoproteína (P-gp) y transportadores de eflujo.	Liposolubilidad alta, tamaño pequeño (<500 Da), no ionizados a pH 7.4.	Difusión pasiva para liposolubles; transporte activo para algunos (ej. levodopa).	Fármacos hidrosolubles (ej. gentamicina) tienen acceso restringido.	Morfina: Liposoluble, cruza la BHE, pero P-gp la expulsa parcialmente, reduciendo su efecto en el SNC.
Placenta	Barrera lipídica más permeable que la BHE. Transportadores activos (P-gp, MRP) limitan paso de algunos fármacos. Alta perfusión facilita difusión.	Liposolubilidad, bajo peso molecular, fracción libre alta.	Difusión pasiva predomina nte; transporte activo para nutrientes o fármacos específicos .	Fármacos hidrosolubles grandes (ej. heparina) no cruzan.	Talidomida: Liposoluble, cruzó la placenta, causando malformaciones fetales.
Líquido Intraocular	Incluye barrera hemato-	Vía sistémica: Limitada;	Difusión pasiva liposoluble	Similar a la BHE; fármacos	Timolol: Betabloqueante tópico

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

(Barrera Hemato -Ocular)	acuosa y hemato-retiniana. Capilares con uniones estrechas y baja permeabilidad.	solo liposolubles pequeños (ej. timolol). Vía tópica: Gotas oftálmicas (ej. pilocarpina). Inyecciones: Intravítreas (ej. ranibizumab).	s; transporte activo limitado.	hidrosolubles o grandes no acceden fácilmente .	para glaucoma; liposoluble, penetra al humor acuoso. Vancomicina : Hidrosoluble , requiere inyección intraocular.
Testículos (Barrera Hemato - Testicular)	Uniones estrechas en células de Sertoli. Protege espermatoogénesis de toxinas y fármacos.	Alta liposolubilidad.	Difusión pasiva para liposolubles.	Similar a la BHE; fármacos hidrosolubles o grandes no acceden fácilmente .	Quimioterápicos: (ej. cisplatino) no alcanzan concentraciones terapéuticas. Testosterona : Liposoluble, cruza fácilmente.

Fuente: (Maya, 2007; McLeod y He, 2020; Moreno-González et al., 2018)

Condiciones Alteradas

- BHE: En meningitis, la inflamación aumenta la permeabilidad, permitiendo que penicilinas (hidrosolubles) accedan al SNC.
- Placenta: Fármacos teratogénicos (ej. isotretinoína) requieren control estricto por su fácil acceso.

Este resumen destaca cómo las barreras biológicas y las propiedades de los fármacos influyen en su acceso a tejidos específicos, con implicaciones clínicas importantes.

4.4. Cinética de distribución y modelos de distribución

La cinética de distribución es el estudio de la velocidad y el alcance con los que un fármaco pasa del torrente sanguíneo a los tejidos tras su administración. La distribución no es instantánea ni uniforme, y los modelos farmacocinéticos

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

simplifican esta dinámica en "compartimentos". Los compartimentos son un conjunto de estructuras o territorios a los que un fármaco accede de modo similar (Moreno-González *et al.*, 2018)

Los modelos son herramientas matemáticas que simplifican el organismo en compartimentos teóricos para predecir la concentración de fármacos en diferentes tejidos. Los más comunes se muestran en la Figura 1-6.

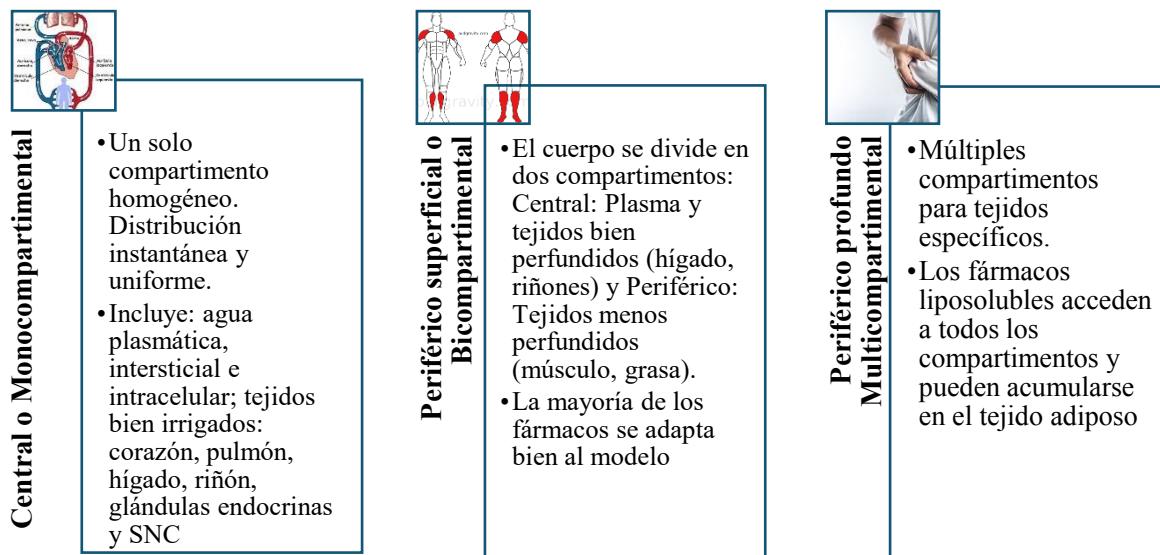


Figura 1-6. Modelos de distribución

Fuente: (Boullata, 2010; Vos *et al.*, 2014)

¿Qué es el volumen de distribución (Vd)?

El volumen de distribución (Vd) es un parámetro farmacocinético que indica la aparente dispersión del fármaco en el organismo. Se calcula como la relación entre la cantidad de fármaco en el cuerpo y su concentración plasmática.

- Fármacos con alto Vd: se distribuyen ampliamente en los tejidos (ej: fármacos lipofílicos como la cloroquina).
- Fármacos con bajo Vd: Se mantienen principalmente en el plasma (ej: fármacos hidrofílicos como la warfarina).

El Vd no es un volumen físico real, sino un parámetro que indica el volumen aparente en el que un fármaco se distribuiría si estuviera uniformemente disuelto en el cuerpo a la misma concentración que en el plasma. Se mide en litros (L) o en L/kg si se ajusta al peso corporal (Robles Piedras, 2019; Thomas-Brown *et al.*, 2023; Verstuyft *et al.*, 2022).

Fórmula básica:

$$Vd = \frac{\text{Cantidad de fármaco en el cuerpo}}{\text{Concentración en plasma}}$$

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

- Cantidad de fármaco: usualmente la dosis administrada (en mg o g), asumiendo que aún no se ha eliminado.
- Concentración en plasma: medida en mg/L o µg/mL, tomada después de la administración (idealmente tras alcanzar el equilibrio).

Valores típicos de Vd y su significado

- ≈3-5 L: El fármaco se queda principalmente en el plasma
- ≈15 L: Distribución en líquido extracelular (ej. gentamicina).
- >40 L: Distribución extensa en tejidos, grasa o intracelular (ej. propofol, ≈60-100 L) (Ritter *et al.*, 2020; Shargel y Yu, 2021).

¿Cómo calcularlo?:

Ejemplo práctico

Supongamos que administramos 500 mg de un fármaco por vía intravenosa y, tras la distribución inicial, medimos una concentración plasmática de 10 mg/L.

Usamos la fórmula:

$$Vd = \frac{500 \text{ mg}}{10 \text{ mg/L}} = 50 \text{ L}$$

Interpretación: Un Vd de 50 L sugiere que el fármaco se distribuye más allá del plasma (que en un adulto promedio es 3-5 L) y del líquido extracelular (15 L), indicando que se acumula en tejidos (como grasa o músculos).

4.5. Factores que influyen en la distribución

Propiedades fisicoquímicas del fármaco (Brunton, 2019; Kok-Yong y Lawrence, 2015)

- Liposolubilidad: fármacos liposolubles (ej. diazepam, fentanilo) atraviesan fácilmente membranas celulares y se distribuyen a tejidos grasos, cerebro y otros órganos lipídicos. Fármacos hidrosolubles (ej. gentamicina) se limitan al plasma y líquido extracelular ($Vd=0.25 \text{ L/kg}$).
- Grado de ionización: depende del pKa del fármaco y el pH del medio (ecuación de Henderson-Hasselbalch). A pH 7.4 (plasma), fármacos no ionizados cruzan mejor. Ejemplo: Ácido salicílico (pKa 3) está mayormente ionizado en plasma, limitando su difusión; morfina (base, pKa 8) tiene fracción no ionizada que cruza la BHE (Matoušovic *et al.*, 2016).
- Tamaño molecular: moléculas pequeñas (<500 Da) difunden fácilmente; moléculas grandes (ej. heparina, >10 kDa) tienen distribución restringida al plasma.
- Unión a proteínas plasmáticas: solo la fracción libre del fármaco se distribuye a tejidos. Alta unión a proteínas plasmáticas: Fármacos como warfarina (99%

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

unida a albúmina) o propranolol (80-90% unido a AAG) tienen un (Vd) bajo (~0.14-4 L/kg), limitándose al plasma o tejidos próximos.

Variaciones: Hipalbuminemia (ej. cirrosis) o inflamación (AAG elevada) alteran la fracción libre, afectando la distribución (Ritter *et al.*, 2020; Starkey y Sammons, 2015).

- Flujo sanguíneo y perfusión tisular: la perfusión determina la velocidad de llegada del fármaco a los tejidos.
 - Alta perfusión: hígado (1.5 L/min), riñones (1.2 L/min), cerebro (0.7 L/min) reciben fármacos rápidamente (ej. lidocaína al corazón).
 - Baja perfusión: músculo y grasa tienen acceso más lento, acumulando fármacos liposolubles con el tiempo (ej. propofol en grasa).
- Patología: insuficiencia cardíaca reduce el flujo, retrasando la distribución.
- Barreras fisiológicas
 - Barrera hematoencefálica (BHE): fármacos liposolubles pequeños (ej. morfina sí, penicilina no, salvo inflamación).
 - Placenta: más permeable; liposolubles (ej. alcohol) cruzan al feto.
 - Barrera hemato-testicular
- Estado fisiológico o patológico
- Edad: neonatos tienen menos albúmina y más agua corporal, aumentando (Vd) de hidrosolubles (ej. gentamicina) (Batchelor y Marriott, 2015).
- Obesidad: aumenta (Vd) de liposolubles (ej. diazepam) por mayor tejido adiposo (Boullata, 2010).
- Inflamación: aumenta AAG, reduciendo fracción libre de básicos (ej. lidocaína).
- Edema: incrementa líquido extracelular, afectando hidrosolubles (ej. aminoglucósidos)
- Interacciones medicamentosas (Shargel y Yu, 2021)
 - Desplazamiento de proteínas: Aspirina desplaza warfarina de la albúmina, aumentando su fracción libre y distribución.
 - Inhibición de transportadores: inhibidores de P-gp (ej. verapamilo) facilitan acceso al SNC.

(Flórez *et al.*, 2014; Moreno-González *et al.*, 2018)

Ejemplo práctico:

Diazepam (ansiolítico): Liposoluble, 98% unido a albúmina, Vd=1–2 L/kg

- Cruza BHE rápidamente (efecto en SNC), se acumula en grasa (distribución lenta).
- Factores: liposolubilidad y flujo cerebral favorecen; unión alta limita velocidad inicial.

Gentamicina (antibiótico): hidrosoluble, <10% unida, Vd=0.25 L/kg

- Se limita a líquido extracelular, no cruza BHE ni membranas celulares.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

- Factores: baja unión y capilares fenestrados favorecen; hidrosolubilidad restringe tejidos lipídicos.

5. Metabolismo de fármacos

El metabolismo, esa especie de alquimia biológica, transforma los fármacos para hacerlos más solubles en agua y facilitar su eliminación. La verdad es que el hígado es el protagonista indiscutible de esta historia, pero no actúa solo: el epitelio intestinal, los pulmones y los riñones también tienen su parte en el proceso (Vanderah, 2024). En muchos casos, el metabolismo inactiva un fármaco, sin embargo, ciertos profármacos (p. ej., enalapril) dependen de la conversión metabólica para convertirse en formas activas (p. ej., enalaprilato) y, a veces, el metabolismo produce intermediarios tóxicos que pueden dañar los tejidos si no se desintoxican a tiempo (Ritter *et al.*, 2020).

Para entender mejor este proceso, hay que mirar sus dos grandes fases: las reacciones de fase I, que implican la modificación de las estructuras de los fármacos (principalmente a través de la oxidación, reducción o hidrólisis), y las reacciones de fase II, que implican la conjugación para aumentar la solubilidad para facilitar la eliminación. Es importante señalar que no todos los fármacos pasan por ambas etapas; algunas moléculas solo requieren una, lo que refuerza la idea de que esta clasificación es funcional, no necesariamente secuencial. La Tabla 1-5 resume algunas de las características principales de estas dos fases (ul Amin Mohsin *et al.*, 2024).

Tabla 1-5.

Fases del metabolismo

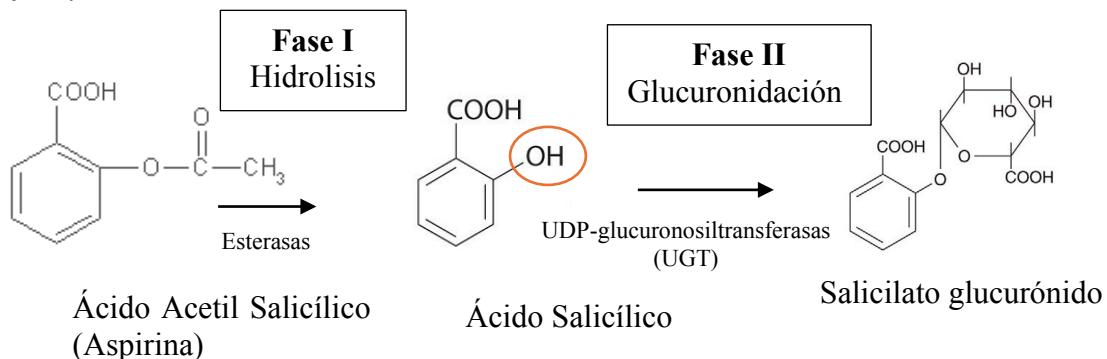
	FASE I (reacciones de funcionalización)	Fase II: Conjugación
Objetivo	Introduce o expone grupos funcionales polares (ej. -OH, -NH ₂) para hacer el fármaco más hidrosoluble o preparar para la Fase II. Metabolitos suelen ser más polares, pero pueden ser activos o tóxicos (ej. NAPQI es tóxico).	Une el fármaco o su metabolito de Fase I a moléculas endógenas polares (ej. glucurónico, sulfato) para aumentar hidrosolubilidad y facilitar excreción.
Reacciones	<ul style="list-style-type: none">• Oxidación: Más común (ej. CYP-450 oxida paracetamol a NAPQI).• Reducción: Menos frecuente (ej. nitratos a nitritos).	<ul style="list-style-type: none">• Glucuronidación: Muy común (ej. morfina a morfina-6-glucurónido, activo).• Sulfatación: Ej. paracetamol a sulfato de paracetamol.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

	<ul style="list-style-type: none"> Hidrólisis: (ej. ésteres como aspirina a ácido salicílico). 	<ul style="list-style-type: none"> Acetilación: Ej. isoniazida a acetilisoniazida. Metilación: Menos frecuente (ej. catecolaminas). Conjugación con glutatión: Detoxifica metabolitos reactivos
Enzimas principales	Citocromo P-450 (CYP), flavina monooxigenasas (FMO), monoamino oxidadas (MAO).	UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), Sulfotransferasas (SULT), N-acetiltransferasas (NAT) y Glutatión-S-transferasas (GST)

Fuente: (Nelson, 2009; ul Amin Mohsin et al., 2024; Zhao et al., 2021)

Ejemplo



5.1. Enzimas del citocromo p450 (cyp450) en el metabolismo de fármacos

El citocromo P450 (CYP450) es una auténtica pieza clave en el metabolismo de los fármacos, sobre todo en la fase I, donde se encarga de modificar químicamente los medicamentos para que el cuerpo pueda procesarlos mejor. La verdad es que su importancia es enorme, ya que interviene en el metabolismo de entre el 75 % y el 90 % de los fármacos que se utilizan con frecuencia en la práctica clínica. (Nelson, 2009; Zhao et al., 2021) Esta super familia de enzimas se localizan en el retículo endoplasmático liso (REL) del hígado, pero también pueden encontrarse en intestino, riñones, pulmones y cerebro. Estructuralmente consisten en un anillo de protoporfirina (cuatro (4) anillos de pirrol que se combina con hierro (forma férrica, Fe+3), por ello son hemoproteínas y catalizan reacciones de oxidación, reducción y, en menor medida, hidrólisis (Moreno-González et al., 2018).

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

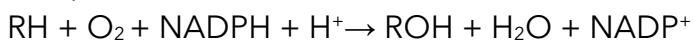
Mecanismo general:

Las enzimas CYP450 catalizan reacciones de mono oxigenación, donde un átomo de oxígeno se incorpora al sustrato y el otro se reduce a agua. El proceso general es:

1. Unión del sustrato al sitio activo de la enzima CYP450.
2. Reducción del grupo hemo por NADPH-citocromo P450 reductasa.
3. Unión del oxígeno molecular (O_2) al grupo hemo reducido.
4. Inserción de un átomo de oxígeno en el sustrato, liberando agua (H_2O)

(Lee *et al.*, 2024)

Reacción típica (oxidación):



(RH): Sustrato (fármaco) y (ROH): Metabolito oxidado (ej. hidroxilado)

Nomenclatura de las enzimas

Las enzimas del monoxigenasas citocromo P450 son una familia muy extensa de enzimas relacionadas y se diferencian por la secuencia de aminoácidos, y por la especificidad de las reacciones que catalizan. Para nombrarlas se sigue la siguiente nomenclatura.

- Familias: Clasificadas por similitud genética (ej. CYP1, CYP2, CYP3).
- Subfamilias: Letras (ej. CYP2C, CYP2D).
- Isoenzimas: Números (ej. CYP2C9, CYP3A4) (Nelson, 2009).

Ejemplo: CYP3A4 → Familia 3, subfamilia A, isoenzima 4.

La figura 1-7 muestra las principales isoformas del citocromo P450 (CYP450) involucradas en el metabolismo de fármacos: CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 y CYP2E1.

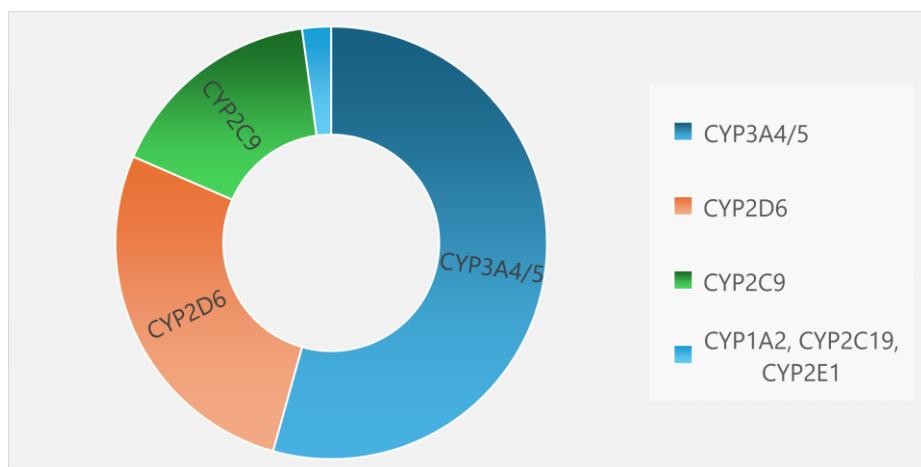


Figura 1-7. Principales isoenzimas en humanos

Fuente: Elaboración propia.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

5.2. Inductores e inhibidores de CYP-450

Los inductores e inhibidores de las enzimas CYP450 son sustancias que modifican la actividad de estas enzimas, afectando el metabolismo de los fármacos. Los inductores, como la rifampicina, la carbamazepina y el humo de tabaco, aumentan la expresión y actividad de las enzimas CYP450, acelerando el metabolismo de los fármacos y reduciendo su concentración plasmática, lo que puede disminuir su eficacia terapéutica. Por otro lado, los inhibidores, como el ketoconazol, el zumo de pomelo y la fluoxetina, reducen la actividad enzimática, lo que retarda el metabolismo de los fármacos y aumenta su concentración plasmática, elevando el riesgo de toxicidad. Estas interacciones son clínicamente relevantes, ya que pueden alterar significativamente la respuesta a los medicamentos y requerir ajustes en la dosificación para garantizar la seguridad y eficacia del tratamiento (Iversen *et al.*, 2022; Stout *et al.*, 2021). La tabla 1-6 resume las principales enzimas CYP450, sus fármacos sustratos, inhibidores e inductores.

Tabla 1-6.

Inductores e inhibidores de CYP-450

Enzima CYP450	Fármacos Sustratos	Inhibidores Comunes	Inductores Comunes
CYP3A4	- Esteroides (atorvastatina) - Anticonceptivos orales - Ciclosporina - Macrólidos (eritromicina)	- Ketoconazol - Eritromicina - Zumo de pomelo	- Rifampicina - Carbamazepina - Fenitoína
CYP2D6	- Antidepresivos (fluoxetina) - Betabloqueantes (metoprolol) - Codeína	- Quinidina - Fluoxetina	- No tiene inductores potentes
CYP2C9	- Anticoagulantes (warfarina) - AINEs (ibuprofeno) - Antidiabéticos (glibenclamida)	- Fluconazol - Amiodarona	- Rifampicina - Carbamazepina
CYP1A2	- Cafeína - Antipsicóticos (clozapina) - Teofilina	- Fluoroquinolonas (ciprofloxacino) - Zumo de pomelo	- Humo de tabaco - Omeprazol
CYP2C19	- Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol)	- Omeprazol - Fluconazol	- Rifampicina - Carbamazepina

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

	- Antiepilépticos (diazepam)		
CYP2E1	- Paracetamol - Etanol - Anestésicos volátiles (halotano)	- Disulfiram - Isoniazida	- Etanol crónico - Isoniazida

Fuente: (*Iversen et al., 2022; Lammers et al., 2020; Pant et al., 2023*)

5.3. Reacciones de reducción e hidrólisis

La reducción, aunque menos común que la oxidación, implica la ganancia de electrones o hidrógeno, transformando grupos funcionales específicos mediante enzimas como el citocromo P-450 o reductasas dependientes de NADH/NADPH. Según ul Amin Mohsin *et al.* (2024), estas reacciones son esenciales para sustratos con grupos como nitro (-NO₂), que se convierten en aminas (-NH₂), o cetonas reducidas a alcoholes, y son más relevantes en condiciones de hipoxia o para fármacos específicos. Ejemplos incluyen la reducción de nitroglicerina a óxido nítrico, catalizada por CYP o aldehído oxidasa, y la de warfarina por CYP2C9, aunque esta última ocurre en menor grado. Este proceso puede generar metabolitos activos o inactivos, dependiendo del fármaco y las condiciones fisiológicas (Testa y Krämer, 2006).

Por otro lado, la hidrólisis rompe enlaces éster, amida o epóxido mediante la adición de agua, catalizada por enzimas como esterasas, amidasas o epóxido hidrolasas. ul Amin Mohsin *et al.* (2024) destacan que las carboxilesterasas y esterasas plasmáticas son cruciales, como en la hidrólisis de la aspirina (ácido acetilsalicílico) a ácido salicílico y ácido acético, un paso que ocurre tanto en plasma como en el hígado. Otros ejemplos incluyen la hidrólisis de ésteres (procaina por pseudocolinesterasas) o epóxidos generados por CYP, detoxificados por epóxido hidrolasas. Ambas reacciones aumentan la polaridad del fármaco, preparándolo para la Fase II o excreción directa, y su eficiencia depende de factores como la estructura química del sustrato, la disponibilidad de enzimas y el entorno celular. Estas transformaciones son fundamentales en la farmacocinética, modulando la actividad y eliminación de los fármacos (Ritter *et al.*, 2020).

Reacciones de la fase II

La fase II del metabolismo de fármacos, también conocida como fase de conjugación, es un proceso esencial en la biotransformación de sustancias químicas, donde los metabolitos generados en la fase I (o el fármaco original) se conjugan con moléculas endógenas para aumentar su hidrosolubilidad y facilitar su excreción. Este proceso es fundamental para la detoxificación y eliminación de fármacos, toxinas y compuestos endógenos. Las reacciones de conjugación son catalizadas por diversas enzimas, que añaden grupos químicos como ácido

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

glucurónico, sulfato, acetilo o glutatión a los sustratos, transformándolos en metabolitos más polares y menos activos biológicamente (Testa y Krämer, 2006). Una de las reacciones más importantes de la fase II es la glucuronidación, catalizada por las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT). En este proceso, el ácido glucurónico se transfiere a grupos funcionales como -OH, -COOH o -NH₂, formando conjugados altamente solubles en agua. Un ejemplo clásico es la glucuronidación de la morfina a morfina-6-glucurónido, un metabolito activo que contribuye a los efectos analgésicos del fármaco (Ritter, 2000; Sheng *et al.*, 2021). Otra reacción clave es la sulfatación, catalizada por las sulfotransferasas (SULT), donde se transfiere un grupo sulfato a los sustratos. Este proceso es especialmente importante en el metabolismo de compuestos como el paracetamol, que se convierte en paracetamol sulfato, un metabolito inactivo y fácil de excretar (Ruiz-García *et al.*, 2008 Federici *et al.*, 2021). La acetilación, catalizada por las N-acetiltransferasas (NAT), es otra reacción común en la fase II. En este proceso, se añade un grupo acetilo a compuestos que contienen grupos amino, como la isoniazida, un fármaco antituberculoso. Sin embargo, la actividad de las NAT puede variar significativamente entre individuos debido a polimorfismos genéticos, lo que afecta la eficacia y toxicidad de los fármacos. Por otro lado, la metilación, catalizada por enzimas como la catecol-O-metiltransferasa (COMT), añade grupos metilo a compuestos como las catecolaminas (ej: dopamina), inactivándolos y facilitando su eliminación.

Otra reacción importante es la conjugación con glutatión, catalizada por las glutatión-S-transferasas (GST), que protege las células del daño oxidativo y detoxifica metabolitos reactivos (Yang *et al.*, 2017). Un ejemplo es la conjugación del NAPQI, un metabolito tóxico del paracetamol, con glutatión, previniendo la hepatotoxicidad. Además, la conjugación con aminoácidos, como la glicina, es catalizada por enzimas como la glicina-N-aciltransferasa, y es crucial en la eliminación de ácidos carboxílicos.

Las reacciones de la fase II no solo aumentan la hidrosolubilidad de los compuestos, sino que también pueden inactivar metabolitos tóxicos generados en la fase I. Sin embargo, la actividad de estas enzimas puede verse afectada por factores como la genética, la edad, las enfermedades hepáticas y la exposición a inductores o inhibidores. Por ejemplo, los polimorfismos en las enzimas UGT o NAT pueden resultar en metabolizadores rápidos o lentos, lo que influye en la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos. Además, la inducción o inhibición de estas enzimas puede alterar la velocidad de conjugación, afectando la concentración plasmática de los fármacos y aumentando el riesgo de toxicidad o fallo terapéutico (Moreno-González *et al.*, 2018).

En resumen, la fase II del metabolismo es fundamental para la detoxificación y eliminación de fármacos y toxinas. Comprender estos procesos es esencial para

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

predecir la eficacia, seguridad y posibles interacciones de los fármacos, así como para personalizar los tratamientos según las características del paciente.

5.4. Factores que modifican el metabolismo de fármacos

El metabolismo de fármacos es un proceso dinámico que puede verse influenciado por diversos factores, los cuales pueden alterar la eficacia, seguridad y duración de los tratamientos farmacológicos. Estos factores se clasifican en genéticos, fisiológicos, patológicos y ambientales, y afectan principalmente a las enzimas metabolizadoras, como las del citocromo P450 (CYP450) y las de conjugación (fase II) (Ritter *et al.*, 2020). A continuación, se describen los factores más relevantes:

1. Factores genéticos

La variabilidad genética es un determinante clave del metabolismo. Polimorfismos en genes que codifican enzimas como CYP2D6, CYP2C19 o N-acetiltransferasa 2 (NAT2) generan fenotipos de metabolizadores rápidos, intermedios, pobres o ultrarrápidos. Por ejemplo, los metabolizadores pobres de CYP2D6 (~7-10% de caucásicos) no convierten codeína en morfina, perdiendo su efecto analgésico, mientras que los ultrarrápidos enfrentan riesgo de toxicidad (Zhang *et al.*, 2024). CYP2C9*3 reduce el metabolismo de warfarina, aumentando el riesgo de sangrado (Lee *et al.*, 2024). Estas diferencias genéticas subrayan la importancia de la farmacogenómica para personalizar tratamientos.

Diferencias étnicas: La prevalencia de ciertos polimorfismos varía entre poblaciones. Por ejemplo, la deficiencia de CYP2D6 es más común en caucásicos, mientras que la deficiencia de CYP2C19 es más frecuente en asiáticos.

2. Factores fisiológicos

Edad

La edad modula la capacidad metabólica. En neonatos, las enzimas CYP y de Fase II (ej. UGT) están inmaduras, lo que retrasa el metabolismo de fármacos como el cloranfenicol, causando toxicidad (síndrome gris). En ancianos, la disminución del flujo hepático y la actividad enzimática (ej. CYP3A4) prolonga la vida media de fármacos como midazolam (Konstandi y Johnson, 2023). Esto exige ajustes de dosis en poblaciones extremas.

Sexo

Diferencias hormonales entre sexos influyen en la actividad enzimática. Las mujeres tienden a tener mayor actividad de CYP3A4, metabolizando midazolam más rápido que los hombres, aunque las diferencias son sutiles y dependen del fármaco (Moreno-González *et al.*, 2018).

Estado fisiológico

Condiciones como el embarazo o el estrés modifican el metabolismo. En gestantes, el aumento del flujo hepático y CYP3A4 acelera el metabolismo de fármacos como

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

metoprolol, mientras que el estrés (vía cortisol) puede inducir ciertas enzimas (Avram, 2020).

3. Factores patológicos

Enfermedades hepáticas

Patologías como la cirrosis o la hepatitis alteran el metabolismo al reducir la masa funcional del hígado y la expresión de enzimas CYP y UGT. Por ejemplo, la glucuronidación de morfina disminuye en cirrosis, aumentando su concentración plasmática y riesgo de depresión respiratoria (ul Amin Mohsin *et al.*, 2024). La inflamación sistémica también reprime CYP3A4 vía citoquinas como IL-6 (Lee, 2014). Condiciones como el hipotiroidismo pueden ralentizar el metabolismo, mientras que el hipertiroidismo lo acelera (Brunton, 2019)

4. Factores ambientales

Dieta y hábitos

Factores ambientales como la dieta y el estilo de vida influyen significativamente. El consumo crónico de etanol induce CYP2E1, acelerando la formación de NAPQI tóxico a partir de paracetamol. El tabaco, con hidrocarburos aromáticos, induce CYP1A2, aumentando el metabolismo de teofilina, mientras que el jugo de pomelo inhibe CYP3A4, elevando niveles de simvastatina (Brunton, 2019). Vegetales crucíferos (brócoli) también potencian CYP1A2.

5. Interacciones farmacológicas

La coadministración de fármacos modula el metabolismo vía inducción o inhibición enzimática. Inductores como rifampicina (CYP3A4) aceleran el metabolismo de anticonceptivos orales, reduciendo su eficacia, mientras que inhibidores como ketoconazol (CYP3A4) incrementan los niveles de midazolam, prolongando la sedación (Lee *et al.*, 2024). La hierba de San Juan, un inductor herbal, afecta fármacos como ciclosporina.

A dosis altas, las enzimas pueden saturarse, cambiando la cinética de primer orden a orden cero. La aspirina, por ejemplo, satura las vías de glicinación y sulfatación ($>1-2$ g), prolongando la vida media del ácido salicílico de 2-4 horas a 15-30 horas. Esto es crítico en sobredosis.

Los factores que modifican el metabolismo de fármacos son diversos y pueden tener un impacto significativo en la eficacia y seguridad de los tratamientos. Comprender estos factores es esencial para personalizar la terapia farmacológica, minimizar los riesgos y optimizar los resultados clínicos. La consideración de aspectos genéticos, fisiológicos, patológicos y ambientales permite ajustar las dosis y seleccionar los fármacos más adecuados para cada paciente (Lu y Di, 2020; Vos *et al.*, 2014).

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

6. Excreción de los fármacos

La excreción de los fármacos es la fase final de la farmacocinética e implica la transferencia irreversible de fármacos y sus metabolitos desde el cuerpo al medio externo. Los principales órganos involucrados en la excreción de fármacos son los riñones, el hígado (a través de la bilis), los pulmones y, en menor medida, las glándulas sudoríparas, las glándulas salivales y la leche materna. La eficiencia de la excreción influye directamente en la duración del efecto terapéutico y en la acumulación potencial de los fármacos (Brunton, 2019).

6.1. Excreción renal

La excreción renal es el proceso mediante el cual los riñones eliminan fármacos y sus metabolitos del plasma sanguíneo hacia la orina. Aproximadamente una cuarta parte del gasto cardíaco se dirige hacia los riñones (unidad funcional la nefrona), donde se filtra una parte significativa de sustancias extrañas. Este proceso muestra variaciones importantes: por ejemplo, la penicilina, se eliminan casi por completo en un solo paso por el riñón, mientras que otros, como el diazepam, se procesan de forma mucho más lenta. La eficiencia de la excreción renal varía según las propiedades fisicoquímicas del fármaco (p. ej., liposolubilidad, grado de ionización) y la función renal del paciente (Ritter *et al.*, 2020). A continuación, exploraremos los tres mecanismos fundamentales involucrados la excreción renal: filtración glomerular, secreción y reabsorción tubulares (Figura 1-8)

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

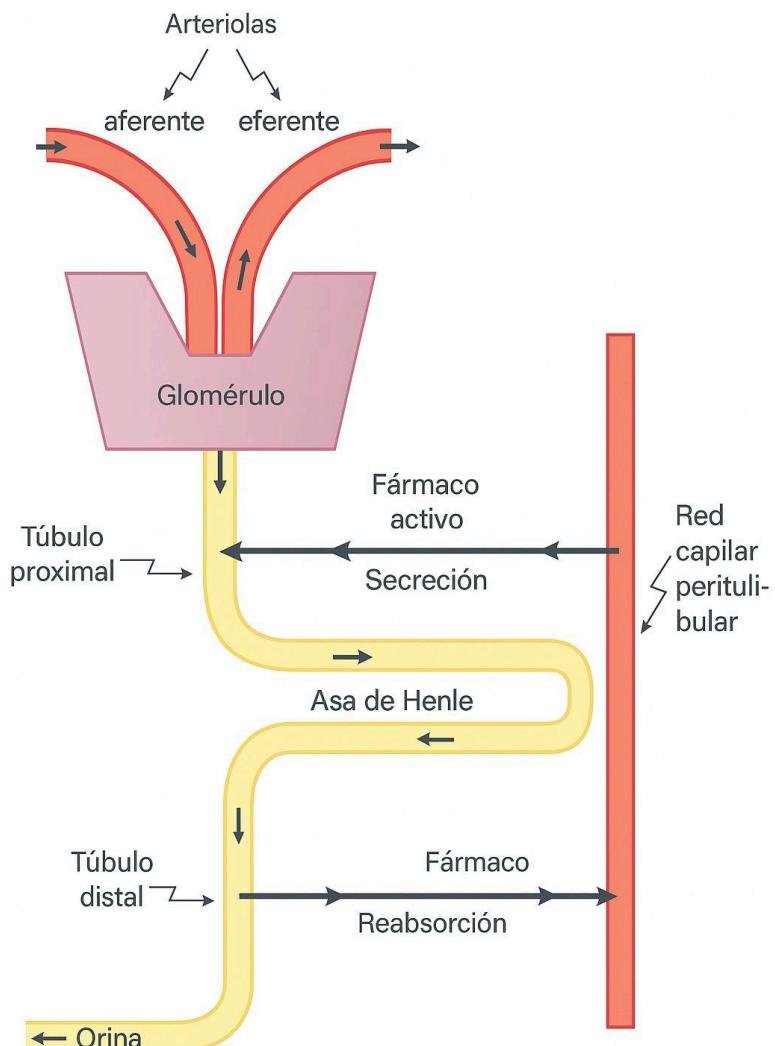


Figura 1-8. Excreción renal

Fuente:(Brunton, 2019)

Filtración glomerular

Este es el primer paso en la excreción renal y ocurre en los glomérulos, donde la presión hidrostática fuerza el paso de plasma sanguíneo hacia los túbulos renales, formando el filtrado glomerular. Solo las moléculas pequeñas, con peso molecular menor de 20.000 Da y libres en plasma, no unidos a proteínas, atraviesan esta barrera. Imagina un filtro de café: el plasma (café líquido) pasa a través del filtro (membrana glomerular), dejando atrás partículas grandes (granos de café = proteínas y células). La gentamicina, un antibiótico aminoglucósido, se excreta casi exclusivamente por filtración glomerular debido a su baja unión a proteínas (<10%). La tasa de filtración glomerular (TFG) promedio en adultos sanos es de aproximadamente 80 a 120 ml/min, lo que es crucial para mantener la homeostasis y garantizar la eliminación adecuada de los medicamentos. Esto determina cuánta

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

cantidad de fármaco se filtra por unidad de tiempo (Kok-Yong y Lawrence, 2015; Vanderah, 2024).

Secreción tubular activa

Después de la filtración glomerular, se produce una secreción tubular activa en los túbulos renales, principalmente en el túbulo proximal. Este proceso, que depende de la energía, implica transportadores específicos, como los transportadores de aniones orgánicos (OAT) y los transportadores de cationes orgánicos (OCT), que facilitan el movimiento de los fármacos desde la sangre hasta el líquido tubular (Le, 2024). La secreción tubular activa permite la eliminación de una amplia gama de sustancias, incluidas aquellas que no pueden eliminarse eficazmente mediante la filtración glomerular sola. Este mecanismo está sujeto a la competencia entre varias sustancias por los sitios de transporte, lo que puede afectar los niveles y la eficacia del fármaco (Pichai y Lakshmanan, 2019). Además, es un proceso saturable, lo que significa que si la concentración del fármaco supera la capacidad de los transportadores, la eliminación puede volverse menos eficiente.

Reabsorción tubular pasiva

No todo lo filtrado se excreta; algunos fármacos son reabsorbidos en los túbulos renales (en particular en los túbulos contorneados proximales y distales) hacia la sangre. Una vez que los fármacos se filtran y secretan, se produce una reabsorción tubular pasiva, este proceso está influenciado por la lipofilia del fármaco, el gradiente de concentración entre el líquido tubular y la sangre, el pH urinario y la carga iónica del fármaco. Por ejemplo, los ácidos y bases débiles se reabsorben de forma diferente según el pH de la orina; los ácidos débiles tienen más probabilidades de excretarse en orina alcalina, mientras que las bases débiles tienen más probabilidades de excretarse en orina ácida (Ritter *et al.*, 2020). El grado de reabsorción pasiva afecta significativamente la depuración general del fármaco, ya que la orina concentrada puede favorecer la reabsorción de ciertos fármacos de nuevo al torrente sanguíneo (Moreno-González *et al.*, 2018).

El mecanismo es por difusión simple lo cual es favorable para fármacos liposolubles.

Ejemplo práctico

El ácido acetilsalicílico (aspirina), un ácido débil, se reabsorbe menos en orina alcalina. Al administrar bicarbonato de sodio, el pH urinario aumenta, favoreciendo su excreción.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

6.2. Factores que modifican la excreción renal

La excreción renal no es estática y puede verse afectada significativamente por diversos factores fisiopatológicos y farmacológicos, como el estado de hidratación, la edad (neonatos y ancianos, la TFG es menor), las comorbilidades como la diabetes y las interacciones farmacológicas (Chillistone y Hardman, 2023; Pichai y Lakshmanan, 2019). La insuficiencia renal altera la farmacocinética de los fármacos, lo que provoca cambios en la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción. En personas con función renal comprometida, la capacidad del organismo para eliminar los fármacos disminuye, lo que da lugar a vidas medias prolongadas y concentraciones plasmáticas mayores. Por ejemplo, los aminoglucósidos, que se excretan principalmente sin cambios por los riñones, a menudo requieren ajustes de dosis para prevenir la toxicidad (Brunton, 2019). Además, las interacciones medicamentosas condicionadas por competencia por transportadores o cambios en el pH urinario. Ejemplo práctico: El litio, usado en el tratamiento de trastorno bipolar, se excreta casi exclusivamente por filtración glomerular. En pacientes deshidratados (TFG reducida), su acumulación puede causar toxicidad.

6.3. Excreción por otras vías

Aunque la vía renal es la principal, otros órganos pueden participar en la excreción de fármacos:

- Hepática (biliar): Excreción de fármacos lipofílicos a través de la bilis (ej. rifampicina)
- Pulmonar: Eliminación de fármacos volátiles como anestésicos inhalados.
- Glandular: Excreción en saliva, sudor y leche materna (ej. tetraciclinas y metronidazol en leche materna).

(Brunton, 2019; Vanderah, 2024)

6.4. Cinética de eliminación

La cinética de eliminación describe cómo el cuerpo reduce la concentración plasmática de un medicamento a través de procesos como la excreción y el metabolismo. En este contexto, conceptos importantes como la semivida y el aclaramiento son esenciales para entender y predecir el comportamiento farmacocinético. Vamos a desglosarlos.

La cinética de eliminación describe cómo la concentración de un fármaco disminuye en el organismo con el tiempo. Generalmente, sigue dos patrones principales:

- Cinética de orden cero: La eliminación ocurre a una velocidad constante, independientemente de la concentración (p. ej., alcohol etílico).

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

- Cinética de primer orden: La velocidad de eliminación es proporcional a la concentración plasmática (la mayoría de los fármacos, como el paracetamol) (Chillistone y Hardman, 2020, 2023)

Constante de eliminación (Ke)

La constante de eliminación (Ke) es una medida de la fracción de fármaco eliminada por unidad de tiempo en una cinética de primer orden. Se expresa en unidades de tiempo inverso (p. ej., h⁻¹).

Matemáticamente: Ke = Velocidad de eliminación / Cantidad de fármaco presente
Un ke alto indica eliminación rápida. Ejemplo Clínico: Paracetamol: Tiene una Ke de 0.25 h⁻¹, lo que indica que el 25% del fármaco se elimina cada hora (Le, 2024; Mukherjee, 2022).

Semivida (t½)

La semivida es el tiempo necesario para que la concentración plasmática de un fármaco se reduzca a la mitad. Es un parámetro clave para determinar el intervalo de dosificación (Moreno- González *et al.*, 2018).

$$t\frac{1}{2} = \frac{0,693}{Ke}$$

El ibuprofeno tiene una t½ de unas 2 horas (Figura 1-9). Si se administra 400 mg (concentración inicial 40 µg/mL), a las 4 horas (2 t½) quedará 10 µg/mL La vida media de un fármaco es esencial para determinar las pautas de dosificación, especialmente en el contexto de la posible toxicidad del fármaco. Una t½ más larga, a menudo denominada vida media terminal, indica que una sustancia permanece activa en el organismo durante un período más prolongado, lo que puede tener implicaciones tanto para la eficacia terapéutica como para la seguridad (Ritter *et al.*, 2020).

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

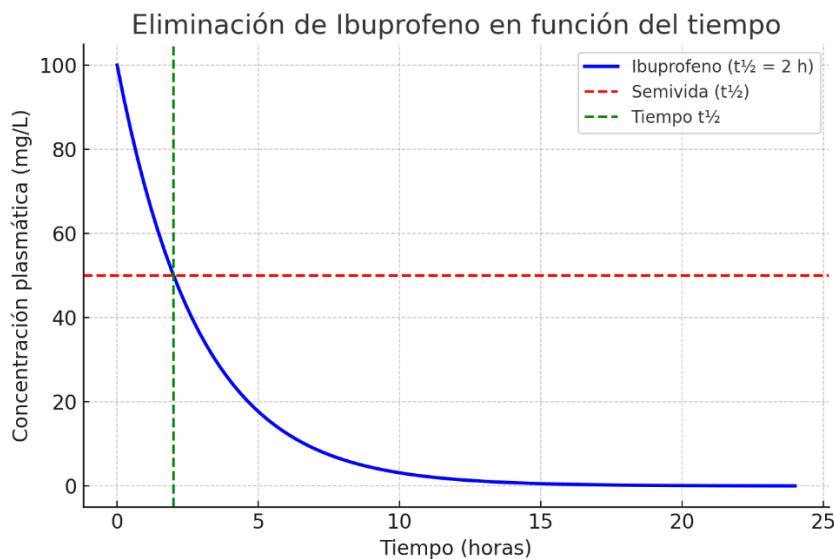


Figura 1-9. Eliminación del ibuprofeno

Fuente: Elaboración propia.

Aclaramiento (Cl)

El aclaramiento (*también conocida como depuración*) representa el factor significativo a tener en cuenta al desarrollar un esquema lógico para la administración prolongada de medicamentos. El aclaramiento (Cl) mide el volumen de plasma del que se elimina completamente un fármaco por unidad de tiempo (p. ej., mL/min). Incluye todos los procesos de eliminación (renal, hepático, etc.). No cuantifica la cantidad eliminada, sino la capacidad intrínseca de los órganos excretores (riñón, hígado) para procesar el fármaco. Por ejemplo, un CL de 5 L/h indica que cada hora, órganos como el hígado y riñones procesan un volumen equivalente a 5 litros de plasma (Thompson y Joy, 2022).

Clasificación según mecanismos

1. Aclaramiento renal (CL_r): corresponde a la filtración glomerular, secreción tubular activa y reabsorción pasiva. Fármacos como la metformina exhiben CL_r >90% de su CL total.
2. Aclaramiento hepático (CL_h): incluye metabolismo enzimático (Fase I y II) y excreción biliar. La lidocaína, con CL_h de 0,8 L/min, depende casi exclusivamente del citocromo P450 3A4₂.
3. Aclaramiento pulmonar o cutáneo: menos frecuente, relevante para anestésicos inhalatorios como el sevoflurano (Mahmood, 2015).

Matemáticamente, el CL total se calcula mediante:

$$CL_{\text{total}} = CL_{\text{renal}} + CL_{\text{hepático}} + CL_{\text{others}}$$

Modelización matemática

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Relación con el Área Bajo la Curva (AUC)

El CL total se calcula experimentalmente mediante la siguiente fórmula: (Chen *et al.*, 2021; Moreno-González *et al.*, 2018)

$$Cl_{\text{total}} = \frac{\text{Dosis}}{AUC}$$

Donde

AUC (área bajo la curva concentración-tiempo) refleja la exposición sistémica al fármaco. Por ejemplo, si una dosis de 100 mg genera un AUC de 20 mg·h/L, $CL = 100/20 = 5 \text{ L/h}$.

Casos Clínicos Paradigmáticos

Digoxina en edema agudo pulmonar

- CL_r basal: 120 mL/min (dosis habitual: 0,125 mg/día).
- CL_r en IRA: 30 mL/min → dosis ajustada a 0,0625 mg cada 48 h.
- Paracetamol en sobredosis
- CL_h normal: 350 mL/min (metabolismo vía glucuronidación).
- Saturación de UDP-glucuronosiltransferasas: CL_h cae a 100 mL/min, acumulando NAPQI tóxico. (Le, 2024)

El aclaramiento trasciende su definición matemática para convertirse en un eje central de la medicina personalizada. Su correcta interpretación requiere integrar fisiología, patología y farmacogenómica, particularmente en poblaciones con alteraciones en la función orgánica. Futuros desarrollos en inteligencia artificial y biomarcadores dinámicos permitirán ajustes posológicos en tiempo real, minimizando riesgos y maximizando eficacia terapéutica.

7. Futuro de la farmacocinética y su impacto en la farmacología

A lo largo de este capítulo, hemos explorado los principios fundamentales de la farmacocinética: absorción, distribución, metabolismo y excreción. Estos conceptos no solo son la base para entender cómo los fármacos interactúan con el organismo, sino también una herramienta esencial para diseñar tratamientos seguros y efectivos. Sin embargo, la farmacocinética no es un tema estático; está en constante evolución, impulsada por avances científicos y tecnológicos que están transformando la farmacología.

El uso de Machine Learning (ML) en la personalización de dosis farmacológicas representa un avance significativo en la medicina de precisión. Esta tecnología permite analizar grandes conjuntos de datos clínicos y genéticos para ajustar las dosis de fármacos según las características individuales de cada paciente, mejorando la eficacia del tratamiento y reduciendo los efectos adversos.

En un futuro cercano, la farmacogenómica, la nanotecnología y la inteligencia artificial revolucionarán la forma en que entendemos y aplicamos la farmacocinética. Imaginen un mundo donde los tratamientos se diseñen

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

específicamente para cada paciente, considerando su genética, su estilo de vida y sus características fisiológicas.

Para cerrar, les dejamos con una reflexión inspiradora:

"La farmacología es la ciencia de los milagros cotidianos. Cada fármaco es una historia de química, biología y humanidad, y cada decisión que tomen como profesionales tendrá un impacto profundo en la vida de las personas."

Que esta cita les recuerde que, detrás de cada cálculo, hay una persona que confía en su conocimiento y dedicación. La farmacocinética no es solo un conjunto de ecuaciones y conceptos; es una herramienta poderosa para mejorar la salud y el bienestar de la sociedad.

8. Ejercicios prácticos

Ejercicio 1: Un paciente de 35 años ingiere una tableta de 500 mg de paracetamol por vía oral para aliviar un dolor de cabeza. La biodisponibilidad del paracetamol es del 80% cuando se administra por vía oral. Si el paciente tiene una función hepática normal y no consume alcohol, ¿cuál será la concentración máxima de paracetamol en plasma si su volumen de distribución es de 50 L?

Preguntas:

- ¿Cuál es la cantidad de paracetamol que realmente llega a la circulación sistémica?
- ¿Cómo afectaría un trastorno gastrointestinal (como diarrea) a la absorción del paracetamol?
- ¿Qué relación hay entre la biodisponibilidad y la concentración máxima en plasma?

Ejercicio 2: Un hombre de 50 años con hipoalbuminemia (albúmina sérica 2 g/dL, normal 3.5-5 g/dL) recibe fenitoína (anticonvulsivante) para tratar crisis epilépticas. La fenitoína tiene un volumen de distribución (Vd) de 0.7 L/kg y una unión a proteínas del 90% en condiciones normales.

Preguntas:

- ¿Cómo afecta la hipoalbuminemia la fracción libre de fenitoína en plasma?
- Si se administra una dosis de 300 mg (paciente pesa 70 kg), calcula la concentración plasmática total, asumiendo Vd constante.
- ¿Qué ajuste clínico propondrías para evitar toxicidad?

Ejercicio 3: Un paciente de 40 años ingiere una dosis oral de 250 mg de ciprofloxacina para tratar una infección urinaria. La biodisponibilidad de la ciprofloxacina es del 70% cuando se administra por vía oral. Si el volumen de distribución de la ciprofloxacina es de aproximadamente 2 L/kg y el paciente pesa 80 kg, ¿cuál será la concentración máxima de ciprofloxacina en plasma si la absorción se completa en 2 horas?

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Preguntas:

¿Cuál es la cantidad de ciprofloxacina que realmente llega a la circulación sistémica?

- ¿Cómo afectaría un trastorno gastrointestinal (como diarrea) a la absorción de la ciprofloxacina?
- Si la concentración máxima deseada en plasma es de 4 mg/L, ¿qué ajustes se podrían hacer en la dosis o frecuencia de administración?

Ejercicio 4: Se está realizando un estudio farmacocinético poblacional para un nuevo fármaco antiviral. Los datos indican que el volumen de distribución promedio es de 20 L, con una desviación estándar de 5 L. El aclaramiento promedio es de 10 L/h, con una desviación estándar de 2 L/h. Si se administra una dosis única de 100 mg del fármaco, ¿cuál sería la concentración máxima promedio en plasma y cuál sería el rango esperado de concentraciones máximas en una población de 100 pacientes?

Preguntas:

- ¿Cuál es la cantidad de ciprofloxacina que realmente llega a la circulación sistémica?
- ¿Cómo afectaría un trastorno gastrointestinal (como diarrea) a la absorción de la ciprofloxacina?
- Si la concentración máxima deseada en plasma es de 4 mg/L, ¿qué ajustes se podrían hacer en la dosis o frecuencia de administración?

Ejercicio 5: Un estudiante de 22 años ingiere 20 g de aspirina (ácido acetilsalicílico) en un intento de sobredosis. La aspirina tiene una $t_{1/2}$ de 3 h a dosis bajas, pero sigue cinética de orden cero en sobredosis. El equipo médico alcaliniza la orina (pH 7.5) para acelerar la excreción.

Preguntas:

- Explica cómo la alcalinización urinaria afecta la excreción de aspirina.
- Si la concentración inicial es 800 mg/L y la velocidad de eliminación en orden cero es 200 mg/h, ¿cuánto tiempo tardará en caer por debajo de 100 mg/L (nivel seguro)?
- ¿Qué otros parámetros farmacocinéticos evaluarías para decidir si iniciar hemodiálisis?

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

9. Referencias bibliográficas

- Avram, M. J. (2020). Pharmacokinetic studies in pregnancy. En *Seminars in Perinatology*, 44(3). <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2020.151227>
- Barrett, J. S., Della Casa Alberighi, O., Läer, S., y Meibohm, B. (2012). Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) modeling in children. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 92(1), 40-49. <https://doi.org/10.1038/CLPT.2012.64>
- Batchelor, H. K., y Marriott, J. F. (2015). Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(3), 395-404. <https://doi.org/10.1111/bcp.12267>
- Bertram-Ralph, E., y Amare, M. (2023). Factors affecting drug absorption and distribution. *Anaesthesia y Intensive Care Medicine*, 24(4), 221-227. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2022.12.023>
- Bharate, S., Kumar, V., y A. Vishwakarma, R. (2016). Determining Partition Coefficient (Log P), Distribution Coefficient (Log D) and Ionization Constant (pKa) in Early Drug Discovery. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 19(6), 461-469. <https://doi.org/10.2174/1386207319666160502123917>
- Boullata, J. I. (2010). Drug disposition in obesity and protein-energy malnutrition. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(4), 543-550. <https://doi.org/10.1017/S0029665110001990>
- Brunton, L. L. (Ed.). (2019). *Goodman & Gilman. Las bases Farmacológicas de la Terapéutica*(13 ed.).
- Chen, Y., Zelnick, L. R., Hoofnagle, A. N., Yeung, C. K., Shireman, L. M., Phillips, B., Brauchla, C. C., de Boer, I., Manahan, L., Heckbert, S. R., Himmelfarb, J., y Kestenbaum, B. R. (2021). Prediction of kidney drug clearance: A comparison of tubular secretory clearance and glomerular filtration rate. *Journal of the American Society of Nephrology*, 32(2). <https://doi.org/10.1681/ASN.2020060833>
- Chillistone, S., y Hardman, J. G. (2020). Modes of drug elimination and bioactive metabolites. En *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 21(9). <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2020.06.008>
- Chillistone, S., y Hardman, J. G. (2023). Modes of drug elimination and bioactive metabolites. En *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 21(8). <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2023.05.011>
- Currie, G. M. (2018a). Pharmacology, Part 1: Introduction to Pharmacology and Pharmacodynamics. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 46(2), 81-86. <https://doi.org/10.2967/jnmt.117.199588>
- Currie, G. M. (2018b). Pharmacology, Part 2: Introduction to Pharmacokinetics. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 46(3), 221-230. <https://doi.org/10.2967/jnmt.117.199638>

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

- Federici, L., Masulli, M., y Allocati, N. (2021). An Overview of Biosensors Based on Glutathione Transferases and for the Detection of Glutathione. En *Electroanalysis*, 33(8). <https://doi.org/10.1002/elan.202100143>
- Flórez Beledo, J., Flórez Beledo, J., y Mediavilla Martínez, A. (2014). *Farmacología humana*. Elsevier Masson.
- Gleichmann, N. (2020). What Is ADME? *Technology Networks*. <https://www.technologynetworks.com/drug-discovery/articles/what-is-adme-336683>
- Green, B., y Duffull, S. B. (2004). What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? En *British Journal of Clinical Pharmacology*, 58(2). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02157.x>
- Grogan, S., y Preuss, C. V. (2025). Pharmacokinetics. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15815736>
- Guidi, M., Csajka, C., y Buclin, T. (2022). Parametric Approaches in Population Pharmacokinetics. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 62(2), 125-141. <https://doi.org/10.1002/jcph.1633>
- Hattori, Y., Haruna, Y., y Otsuka, M. (2013). Dissolution process analysis using model-free Noyes-Whitney integral equation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 102, 227-231. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.08.017>
- Iversen, D. B., Andersen, N. E., Dalgård Dunvald, A. C., Pottegård, A., y Stage, T. B. (2022). Drug metabolism and drug transport of the 100 most prescribed oral drugs. En *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 131(5). <https://doi.org/10.1111/bcpt.13780>
- James, L. P., Mayeux, P. R., y Hinson, J. A. (2003). Acetaminophen-induced hepatotoxicity. En *Drug Metabolism and Disposition*, 31(12). <https://doi.org/10.1124/dmd.31.12.1499>
- Jones, H. M., Chen, Y., Gibson, C., Heimbach, T., Parrott, N., Peters, S. A., Snoeys, J., Upreti, V. V., Zheng, M., y Hall, S. D. (2015). Physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development: A pharmaceutical industry perspective. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 97(3), 247-262. <https://doi.org/10.1002/CPT.37>
- Kang, Y., Chen, J., Duan, Z., y Li, Z. (2023). Predicting Dissolution of Entecavir Using the Noyes Whitney Equation. *Dissolution Technologies*, 30(1), 38. <https://doi.org/10.14227/DT300123P38>
- Kok-Yong, S., y Lawrence, L. (2015). Drug Distribution and Drug Elimination. En *Basic Pharmacokinetic Concepts and Some Clinical Applications*. InTech. <https://doi.org/10.5772/59929>
- Konstandi, M., y Johnson, E. O. (2023). Age-related modifications in CYP-dependent drug metabolism: role of stress. En *Frontiers in Endocrinology*, 14(14). <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1143835>

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

- Lammers, L. A., Achterbergh, R., Mathôt, R. A. A., y Romijn, J. A. (2020). The effects of fasting on drug metabolism. En *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 16(1). <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1706728>
- Lee, E. H. (2014). A practical guide to pharmaceutical polymorph screening & selection. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(4), 163-175. <https://doi.org/10.1016/J.AJPS.2014.05.002>
- Lee, J., Beers, J. L., Geffert, R. M., y Jackson, K. D. (2024). A Review of CYP-Mediated Drug Interactions: Mechanisms and In Vitro Drug-Drug Interaction Assessment. *Biomolecules*, 14(1), 99. <https://doi.org/10.3390/biom14010099>
- Le, J. (2022, junio). *Generalidades sobre la farmacocinética*. Manual Merck versión para profesionales.
- Le, J. (2024, noviembre). *Drug Excretion*. MSD Manual.
- Lu, C., y Di, L. (2020). In vitro and in vivo methods to assess pharmacokinetic drug-drug interactions in drug discovery and development. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 41(1-2), 3-31. <https://doi.org/10.1002/bdd.2212>
- Mahmood, I. (2015). Prediction of drug clearance in children: A review of different methodologies. En *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 11(4). <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1019463>
- Martin, Y. C. (2018). How medicinal chemists learned about log P. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 32(8), 809-819. <https://doi.org/10.1007/s10822-018-0127-9>
- Matoušovic, K., Havlík, J., y Schück, O. (2016). [Clinical evaluation of acid-base status: Henderson-Hasselbalch, or Stewart-Fencl approach?]. *Casopis lekaru českých*, 155(7), 365-369.
- Maya, J. D. (2007). Farmacocinética: absorción y distribución. *Medwave*, 7(4). <https://doi.org/10.5867/medwave.2007.04.3449>
- McLeod, H. L., y He, Y. (2020). Pharmacokinetics for the prescriber. En *Medicine (United Kingdom)*, 48(7). <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.04.012>
- Moreno-González, A., Leza Cerro, J. C., Lizasoain Hernández, I., Lizasoain Hernández, I., y Lizasoain Hernández, I. (2018). *Velázquez Farmacología Básica y Clínica*, 19a Ed. (19 ed.). Médica Panamericana, S.A.
- Mukherjee, B. (2022). Pharmacokinetics: Basics to Applications. En *Pharmacokinetics: Basics to Applications*. <https://doi.org/10.1007/978-981-16-8950-5>
- National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2025). *PubChem*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- Nelson, D. R. (2009). The cytochrome P450 homepage. *Human Genomics*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/1479-7364-4-1-59>

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

- Oommen, V., Ganesh, G., Vadivel, K., y Kanthakumar, P. (2016). The Henderson-Hasselbalch Equation : A Three-Dimensional Teaching Model. *Indian journal of physiology and pharmacology*, 60(1), 70-75.
- Pant, A., Maiti, T. K., Mahajan, D., y Das, B. (2023). Human Gut Microbiota and Drug Metabolism. En *Microbial Ecology*, 86(1). <https://doi.org/10.1007/s00248-022-02081-x>
- Pharmaceutical Press. (2024, octubre). *What is pharmacokinetics?* <https://www.pharmaceuticalpress.com/resources/article/what-is-pharmacokinetics/>.
- Pichai, E., y Lakshmanan, M. (2019). Drug Elimination. En *Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology* (pp. 117-129). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9779-1_8
- Preskorn, S. H. (2021). Fundamental Pharmacokinetic Concepts and Their Clinical Relevance: Clearance, Zero Versus First Order and Nonlinear Pharmacokinetics. *Journal of Psychiatric Practice*, 27(5). <https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000570>
- Reynolds, D., y Tam, K. (2015). pKa values in solubility determination using the Henderson-Hasselbalch equation. *ADMET & DMPK*, 3(4). <https://doi.org/10.5599/admet.3.4.261>
- Ritter, J. K. (2000). Roles of glucuronidation and UDP-glucuronosyltransferases in xenobiotic bioactivation reactions. *Chemico-Biological Interactions*, 129(1-2). [https://doi.org/10.1016/S0009-2797\(00\)00198-8](https://doi.org/10.1016/S0009-2797(00)00198-8)
- Ritter, J. R., Flower, R., Henderson, G., Lok, Y. K., MacEwan, D., y Rang, H. P. (2020). *Rang & Dale's Pharmacology*(9^a ed.). Elsevier Ltd.
- Robles Piedras, A. L. (2019). Importancia de la farmacocinética en la práctica clínica. *Educación y Salud Boletín Científico Instituto de Ciencias de la Salud Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo*, 8(15), 123-126. <https://doi.org/10.29057/icsa.v8i15.4892>
- Ruiz-García, A., Bermejo, M., Moss, A., y Casabo, V. G. (2008). Pharmacokinetics in drug discovery. En *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97(2). <https://doi.org/10.1002/jps.21009>
- Schärfe, C. P. I., Tremmel, R., Schwab, M., Kohlbacher, O., y Marks, D. S. (2017). Genetic variation in human drug-related genes. *Genome Medicine*, 9(1), 117. <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0502-5>
- Shargel, L., y Yu, A. B. (2021). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics* (8^a ed.). McGraw-Hill Education.
- Sheng, Y., Yang, H., Wu, T., Zhu, L., Liu, L., y Liu, X. (2021). Alterations of Cytochrome P450s and UDP-Glucuronosyltransferases in Brain Under Diseases and Their Clinical Significances. En *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.650027>

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

- Starkey, E. S., y Sammons, H. M. (2015). Practical pharmacokinetics: What do you really need to know? *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition*, 100(1). <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304555>
- Stout, S. M., Nemerovski, C. W., Streetman, D. S., Berg, M., Hoffman, J., Burke, K., Bemben, N. M., y Sklar, S. J. (2021). Interpretation of Cytochrome P-450 Inhibition and Induction Effects From Clinical Data: Current Standards and Recommendations for Implementation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 109(1), 82-86. <https://doi.org/10.1002/cpt.1918>
- Testa, B., y Krämer, S. D. (2006). The Biochemistry of Drug Metabolism – An Introduction. *Chemistry & Biodiversity*, 3(10), 1053-1101. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200690111>
- Thakuria, R., y Thakur, T. S. (2017). Crystal Polymorphism in Pharmaceutical Science. *Comprehensive Supramolecular Chemistry II*, 5, 283-309. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.12570-3>
- Thomasbrown, P. G., Ruddock, P. L., y Gossell-Williams, M. (2023). Pharmacokinetics. En *Pharmacognosy: Fundamentals, Applications, and Strategies, Second Edition*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18657-8.00008-6>
- Thomasbrown, P. G., Ruddock, P. L., y Gossell-Williams, M. (2024). Pharmacokinetics. *Pharmacognosy: Fundamentals, Applications, and Strategies, Second Edition*, 559-577. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18657-8.00008-6>
- Thompson, L. E., y Joy, M. S. (2022). Endogenous markers of kidney function and renal drug clearance processes of filtration, secretion, and reabsorption. En *Current Opinion in Toxicology*, 31. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2022.03.005>
- Toomula, N., Kumar D, S., Kumar, A., y M, P. (2011). Role of Pharmacokinetic Studies in Drug Discovery. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*, 03(11). <https://doi.org/10.4172/jbb.1000097>
- ul Amin Mohsin, N., Farrukh, M., Shahzadi, S., y Irfan, M. (2024). *Drug Metabolism: Phase I and Phase II Metabolic Pathways*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.112854>
- US FDA. (2022). Guidance for Industry Population Pharmacokinetics. *FDA Guidance, February*.
- Vanderah, T. W. (2024). *Katzung. Farmacología básica y clínica* (16 ed.). McGraw Hill Education.
- Verstuyft, C., Becquemont, L., y Mouly, S. (2022). Farmacocinética de los medicamentos. *EMC - Tratado de Medicina*, 26(1), 1-9. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(22\)46044-2](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(22)46044-2)
- Vos, K. J., Martin, A. G., Trimboli, M. G., Forestell, L., Barakat, K., y Tuszyński, J. A. (2014). A multi-compartment pharmacokinetic model of the interaction

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

between paclitaxel and doxorubicin. *EPJ Nonlinear Biomedical Physics*, 2(1), 13. <https://doi.org/10.1140/epjnbp/s40366-014-0013-x>

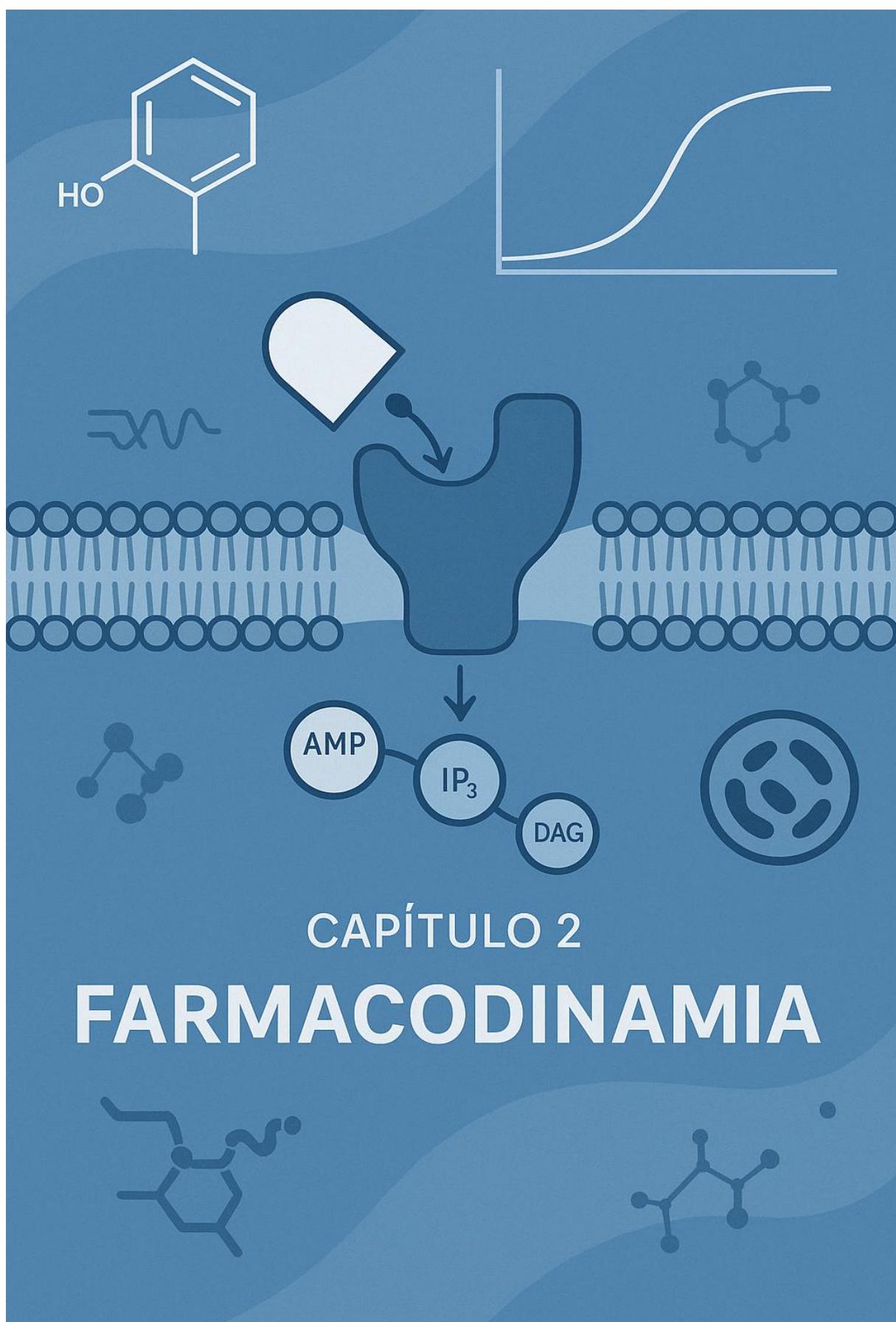
Voss, E. (2024). Drug Absorption: A Critical Aspect of Biopharmaceutics. *J Basic Clin Pharma*, 15(4), 365-366.

Wimalasiri, V. W., Dunuweera, S. P., Dunuweera, A. N., y Rajapakse, R. M. G. (2021). Noyes-Whitney Dissolution Model-Based pH-Sensitive Slow Release of Paclitaxel (Taxol) from Human Hair-Derived Keratin Microparticle Carriers. *BioMed Research International*, 2021(1). <https://doi.org/10.1155/2021/6657482>

Yang, N., Sun, R., Liao, X., Aa, J., y Wang, G. (2017). UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) and their related metabolic cross-talk with internal homeostasis: A systematic review of UGT isoforms for precision medicine. En *Pharmacological Research*, 121. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.001>

Zhang, Y., Wang, Z., Wang, Y., Jin, W., Zhang, Z., Jin, L., Qian, J., y Zheng, L. (2024). CYP3A4 and CYP3A5: the crucial roles in clinical drug metabolism and the significant implications of genetic polymorphisms. *PeerJ*, 12, e18636. <https://doi.org/10.7717/peerj.18636>

Zhao, M., Ma, J., Li, M., Zhang, Y., Jiang, B., Zhao, X., Huai, C., Shen, L., Zhang, N., He, L., y Qin, S. (2021). Cytochrome p450 enzymes and drug metabolism in humans. En *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23). <https://doi.org/10.3390/ijms222312808>



PRINCIPIOS FUNDAMENTALES DE LA ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Capítulo II: Farmacodinamia: Introducción a los fármacos y sus receptores

La farmacodinamia es la rama de la farmacología que estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos en el organismo, así como sus mecanismos de acción. Proviene de las palabras griegas "pharmakon", que significa "fármaco", y "dynamikos", que significa "poder". Analiza cómo los medicamentos interactúan con sus dianas moleculares, como receptores, enzimas o canales iónicos, para generar una respuesta terapéutica. Además, considera factores como la potencia, eficacia, afinidad y selectividad del fármaco, así como la relación dosis-respuesta y la presencia de efectos adversos (Bashir y Sharma, 2024). Los fármacos son moléculas exógenas que interactúan con moléculas endógenas del organismo, conocidas como dianas terapéuticas, para producir efectos farmacológicos. Estas dianas pueden ser receptores, enzimas, canales iónicos o transportadores. La interacción entre fármaco y diana se basa en la formación de enlaces de unión que pueden ser reversibles o irreversibles (Zhou, 2025).

La eficacia de un fármaco depende de su capacidad para modificar los procesos de transducción molecular asociados al receptor al que se une. Los fármacos pueden actuar como agonistas, aumentando la respuesta del receptor, o como antagonistas, inhibiendo la respuesta. Además, existen agonistas parciales y agonistas inversos que modulan la actividad del receptor de manera más compleja (Bashir y Sharma, 2024).

En los orgánulos celulares existen muchas moléculas con grupos reactivos capaces de unirse al fármaco y formar complejos. Es probable que muchas de estas uniones no generen respuesta celular, ya sea porque la molécula aceptora no sufre modificaciones suficientes como para afectar a la célula o porque su función no es lo suficientemente relevante como para desencadenar un cambio observable en la actividad celular. Estos lugares de unión se consideran inespecíficos (Chakraverty *et al.*, 2024).

Sin embargo, el fármaco también puede unirse a ciertas moléculas que, al ser modificadas por él, producen cambios importantes en la actividad celular, como alteraciones en el equilibrio iónico o en los procesos metabólicos, los cuales pueden ser de estimulación o inhibición (Annette y Sirimatu, 2021).

Entonces un fármaco se define como una sustancia que puede alterar la actividad celular, lo que significa que no introduce mecanismos o reacciones nuevas para la célula, sino que influye en los procesos ya existentes, ya sea estimulándolos o inhibiéndolos. Para que esto ocurra, el fármaco debe unirse a moléculas celulares específicas en su mayoría la unión es reversible, debido a la compatibilidad entre las estructuras moleculares del fármaco y la célula. Sin embargo, cuando la unión

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

es muy fuerte o el fármaco provoca cambios significativos en estas moléculas, la interacción puede volverse irreversible (Chakraverty *et al.*, 2024).

Las diversas acciones farmacológicas son consecuencia de estas modificaciones en la célula. Los fármacos interactúan de manera selectiva y específica para regular la actividad de receptores, aspecto crucial en la farmacología. Los receptores pueden ser regulados a través de mecanismos de desensibilización, que reducen la respuesta del receptor a la estimulación prolongada, o de resensibilización, que restauran la respuesta del receptor. Estos mecanismos son importantes para entender los efectos farmacológicos, la tolerancia y la dependencia a los fármacos (Chakraverty *et al.*, 2024).

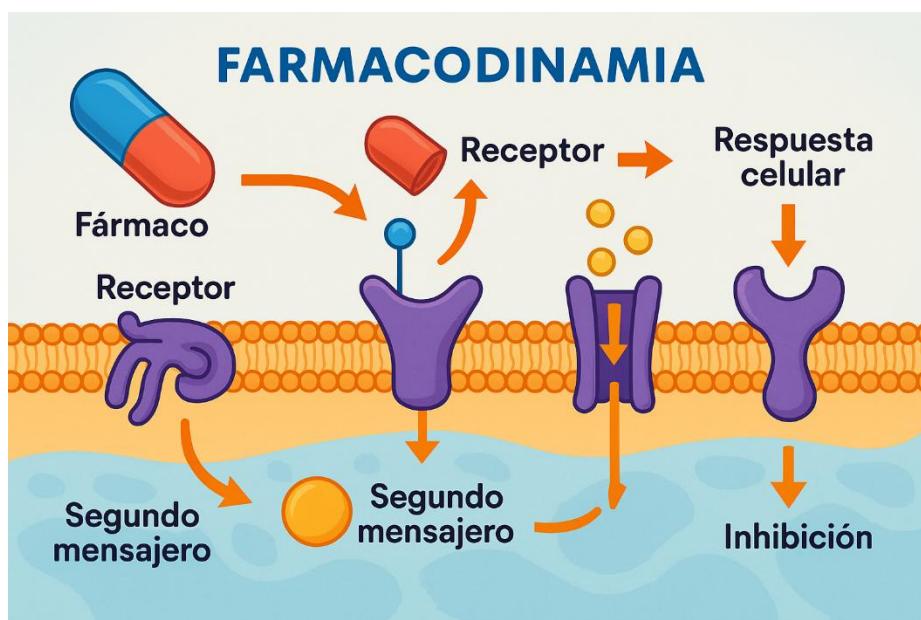


Figura 2-1. Interacción de fármacos receptores, para producir respuestas biológicas.

Fuente: Elaboración propia.

1. Mecanismos de acción de los fármacos

1.1 Interacción Fármaco-Receptor

Los fármacos ejercen sus efectos principalmente al unirse a receptores específicos en las células. Estos receptores pueden ser proteínas, enzimas o canales iónicos. La unión fármaco-receptor sigue modelos como el de llave-cerradura o el modelo inducido de ajuste, donde la conformación del receptor cambia para acomodar al fármaco (Brunton *et al.*, 2018).

1.2 Receptores farmacológicos

Los receptores son proteínas específicas que reconocen y se unen a moléculas de señalización, como neurotransmisores, hormonas y factores de crecimiento. Para que se pueda dar la interacción entre el fármaco y el receptor debe existir afinidad y especificidad, como resultado se produce la acción farmacológica que conlleva al efecto farmacológico, considerando los efectos deseados y no deseados (Brunton *et al.*, 2018).

Están ubicados en la superficie de las células o dentro de ellas, la unión fármaco-receptor puede tener un efecto directo sobre la actividad celular, alterando el comportamiento de la célula y su entorno (Brunton *et al.*, 2018).

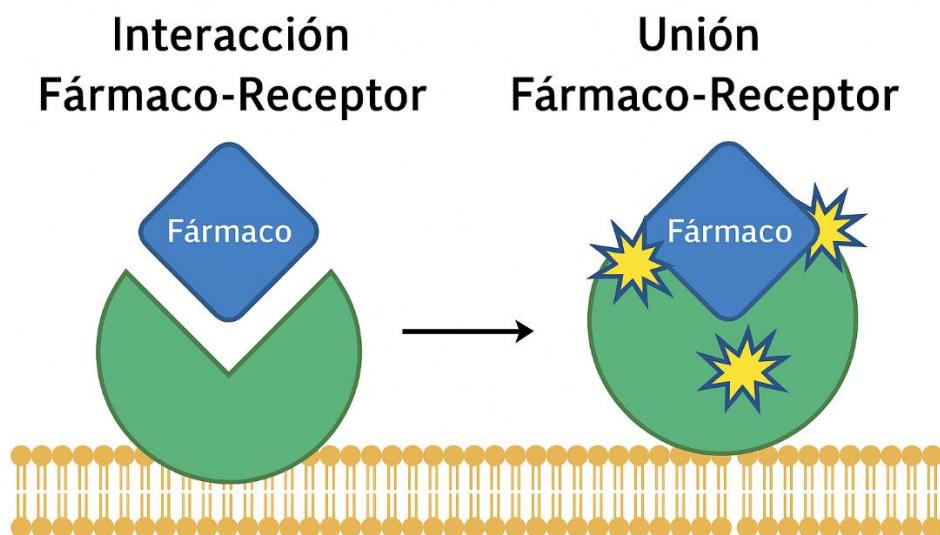


Figura 2-2. Unión fármaco-receptor de membrana.

Fuente: Elaboración propia.

1.3 Fármacos que actúan sin receptores

Algunos fármacos no requieren receptores o dianas específicas para ejercer su acción. Por ejemplo, los antiácidos neutralizan el ácido gástrico mediante reacciones químicas simples, y los agentes quelantes se unen a metales pesados para su eliminación del cuerpo, se los conoce como fármacos de acción inespecífica (Brunton *et al.*, 2018).

1.4 Modificación de la actividad del receptor

El fármaco puede actuar como agonista, antagonista, agonista parcial o agonista inverso, modificando la actividad del receptor o simplemente bloqueándolo (Marino *et al.*, 2023).

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Cuando un fármaco se une a un receptor específico, se produce una modificación conformacional en el receptor, lo que puede provocar una respuesta celular. Este fenómeno se conoce como transducción de señal. Dependiendo del tipo de receptor y del fármaco, esta interacción puede tener efectos terapéuticos o adversos (Brunton *et al.*, 2018).

1.5 Transducción de señales intracelulares

La unión de un fármaco al receptor inicia una cascada de señales dentro de la célula, conocida como transducción de señales. Esto puede incluir la activación de segundos mensajeros, como el AMP cíclico, el inositol trifosfato (IP_3) y el diacilglicerol (DAG), que amplifican la señal y provocan respuestas específicas en las células (Ritter *et al.*, 2023).

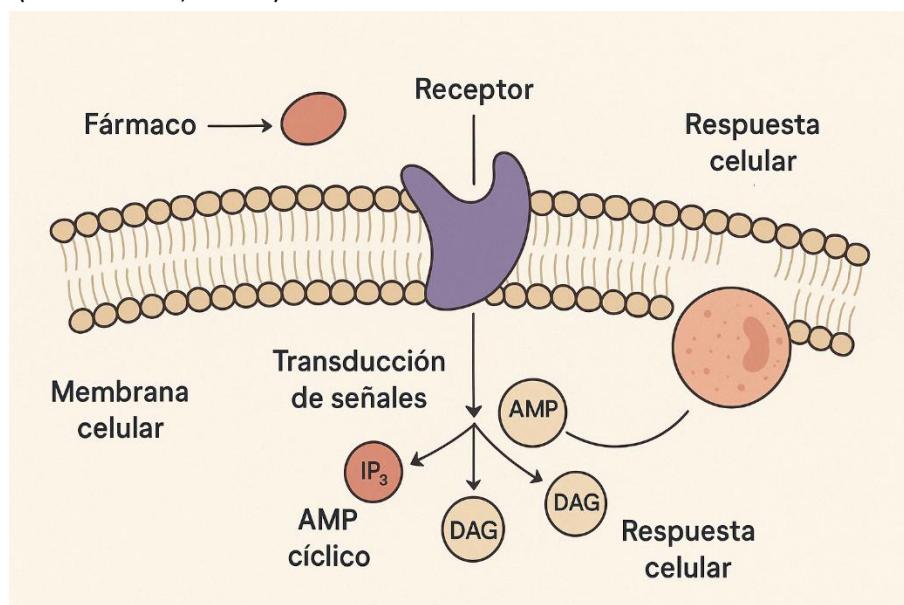


Figura 2-3. Activación de cascadas de señalización por segundos mensajeros.

Fuente: Elaboración propia.

1.6 Afinidad

Es la capacidad de un fármaco para unirse a un receptor específico. Solidez de interacción reversible entre un fármaco y su aceptador, en base a su coeficiente de disociación (formación de enlaces) (Bello, 2023).

1.7 Especificidad

Es la capacidad de un receptor para acoplarse a una molécula de estructura específica (Bello, 2023).

1.8 Acción farmacológica

Modificación que produce un fármaco en las diferentes funciones del organismo, como el bloqueo de enzimas, activación de canales iónicos, activación de receptores (Brunton *et al.*, 2018).

1.9 Efecto farmacológico

Se refiere a la manifestación de la acción farmacológica en un paciente, es medible o perceptible, como por ejemplo diminución de la temperatura corporal por antipiréticos, disminución de la presión arterial con el uso de antihipertensivos (Brunton *et al.*, 2018).

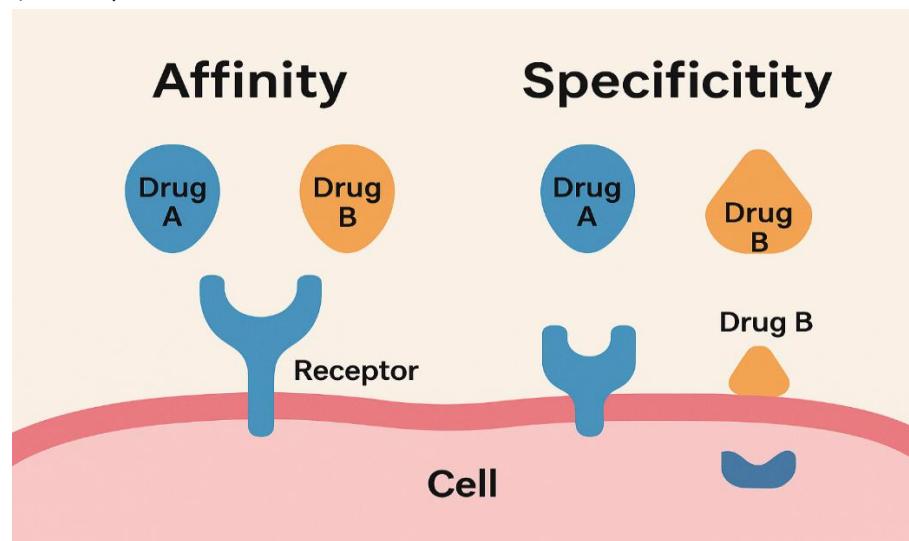


Figura 2-4. Afinidad y especificidad de fármacos y receptores, igual a acción farmacológica.

Fuente: Elaboración propia.

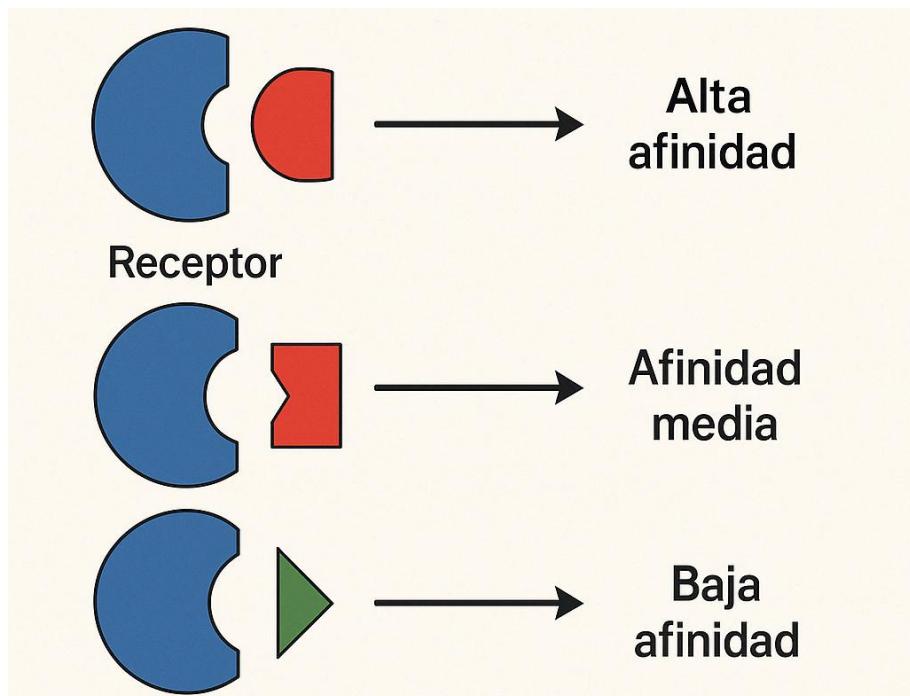


Figura 2-5. Diferentes afinidades entre fármacos y receptores ocasionan variabilidad de respuestas farmacológicas.

Fuente: Elaboración propia.

La afinidad entre un fármaco y su receptor surge de la formación de distintos tipos de enlaces. El más común es el enlace iónico, aunque puede fortalecerse mediante otras interacciones, como fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno o interacciones hidrófobas. En casos excepcionales, pueden establecerse enlaces covalentes, los cuales son más fuertes y suelen generar interacciones irreversibles (Brunton *et al.*, 2018).

Existen varios tipos de receptores, cada uno con características y funciones únicas:

1.10 Tipos de receptores

Ionotrópicos o receptores asociados a canales iónicos: Estos receptores están directamente acoplados a canales iónicos y regulan el flujo de iones como Na^+ , K^+ , Ca^{2+} o Cl^- a través de la membrana celular (Brunton *et al.*, 2018).

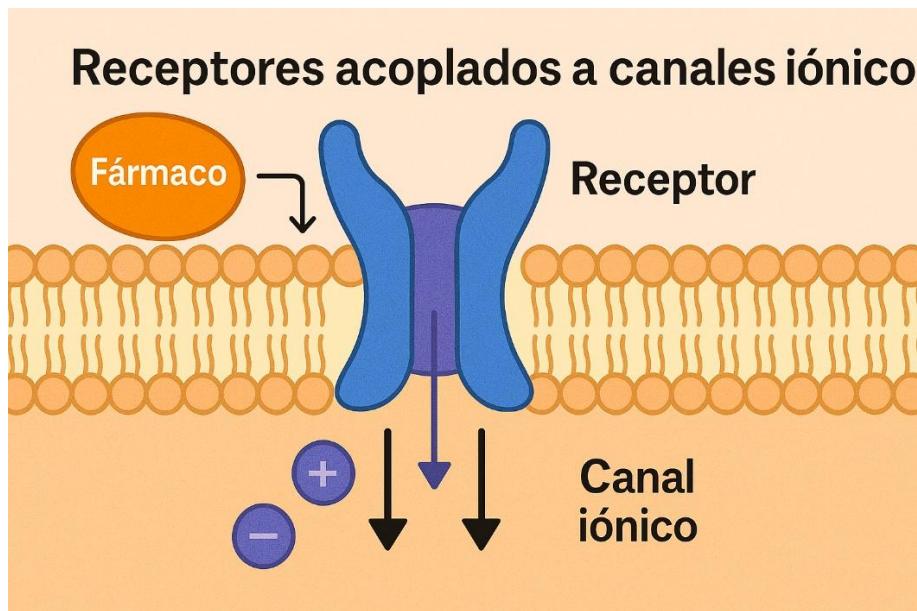


Figura 2-6. Apertura de canal iónico por fármaco.

Fuente: Elaboración propia.

Metabotrópicos o receptores acoplados a proteínas G: Estos receptores están asociados a proteínas G y regulan la actividad de enzimas como la adenil/adenilato ciclase y la fosfolipasa C (Alcántara, 2022).

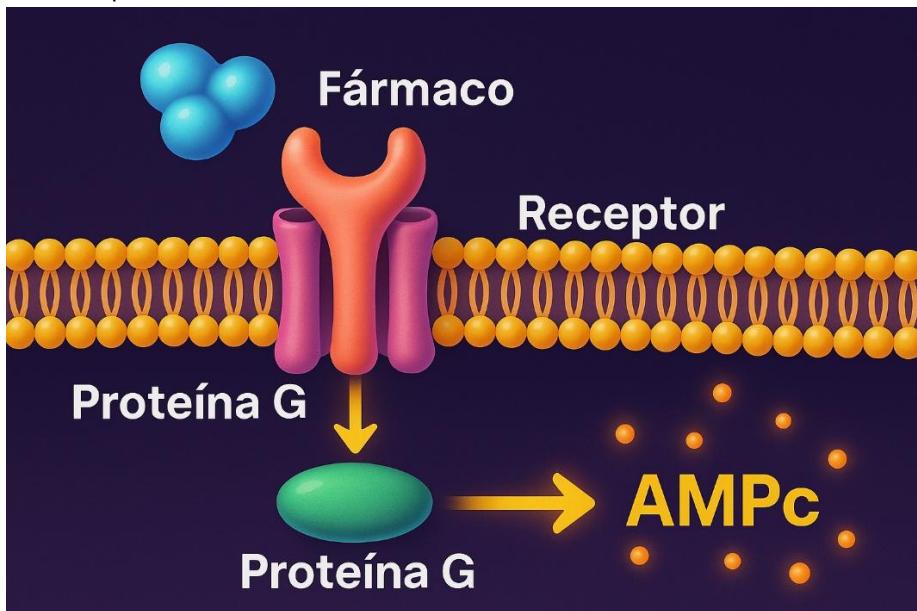


Figura 2-7. Activación de receptores acoplados a proteínas G y activación de segundos mensajeros.

Fuente: Elaboración propia.

Receptores acoplados a proteínas G

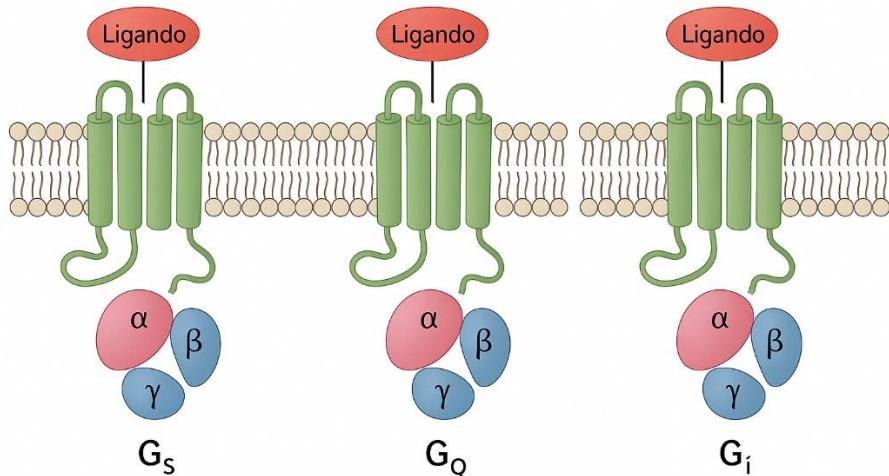


Figura 2-8. Tipos de receptores acoplados a proteínas G.

Fuente: Elaboración propia.

Las proteínas Gs y Gq son estimuladoras, al ser activadas van a estimular a las enzimas. La subunidad αs de la proteína Gs activa la adenilato ciclase aumenta AMPc este activa proteína quinasa A (PKA) que provoca fosforilación de proteínas (aumenta la activación de canales de calcio en membrana celular y retículo endoplasmático) que tendría como resultado estimulación de funciones celulares (ej. aumento de frecuencia cardiaca por receptores $\beta 1$). Receptores acoplados a Gq (ej. receptores $\alpha 1$ -adrenérgicos, receptores muscarínicos M1, M3), la subunidad αq activa fosfolipasa C (PLC). PLC convierte PIP2 en IP3 que activa canales Ca^{2+} en el retículo endoplasmático para que este se libere. DAG activa proteína quinasa C (PKC) activando canales de Ca^{2+} en la membrana celular aumentando funciones como por ejemplo contracción muscular, secreciones, activación enzimática. Receptores acoplados a Gi (receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos, receptores muscarínicos M2), la subunidad αi inhibe la adenilato ciclase disminuyendo la producción de AMPc que conlleva a menor activación de PKA (disminuye la activación de canales de Ca^{2+}) y reducción de actividad celular (ej. disminución de frecuencia cardiaca) (Alcántara, 2022).

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

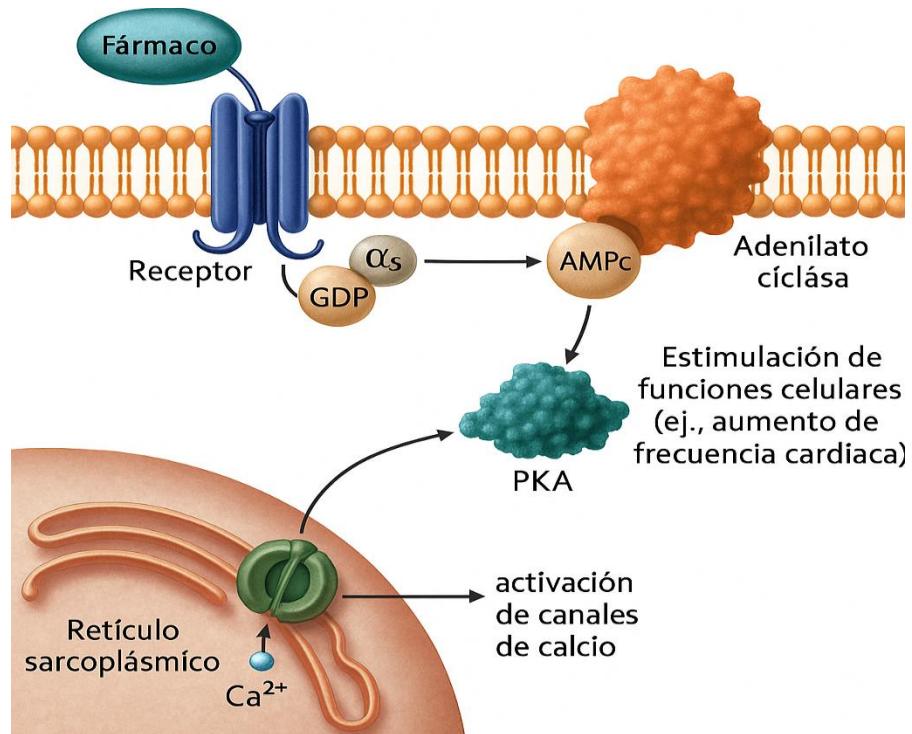


Figura 2-9. Receptores acoplados a proteínas Gs.

Fuente: Elaboración propia.

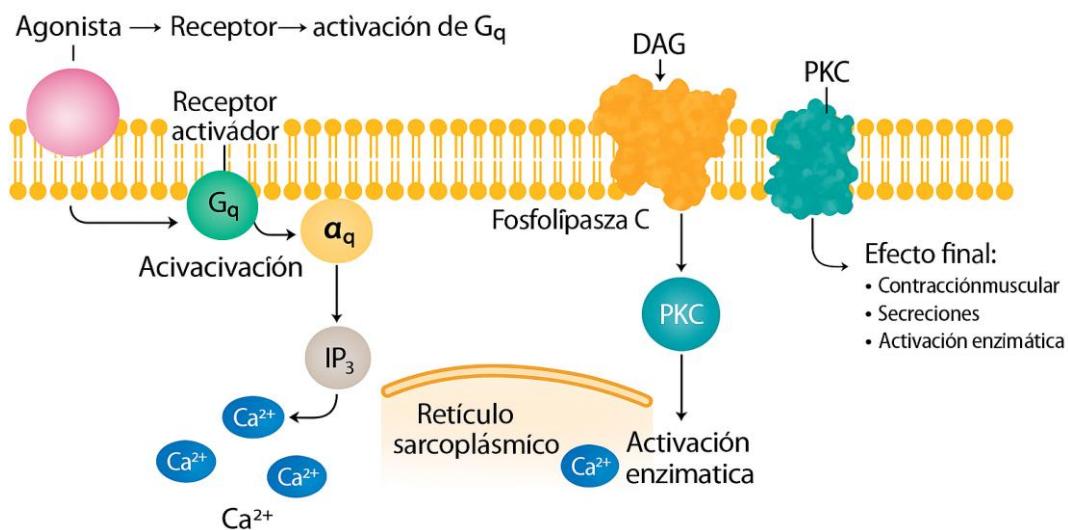


Figura 2-10. Receptores acoplados a proteínas Gq.

Fuente: Elaboración propia.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

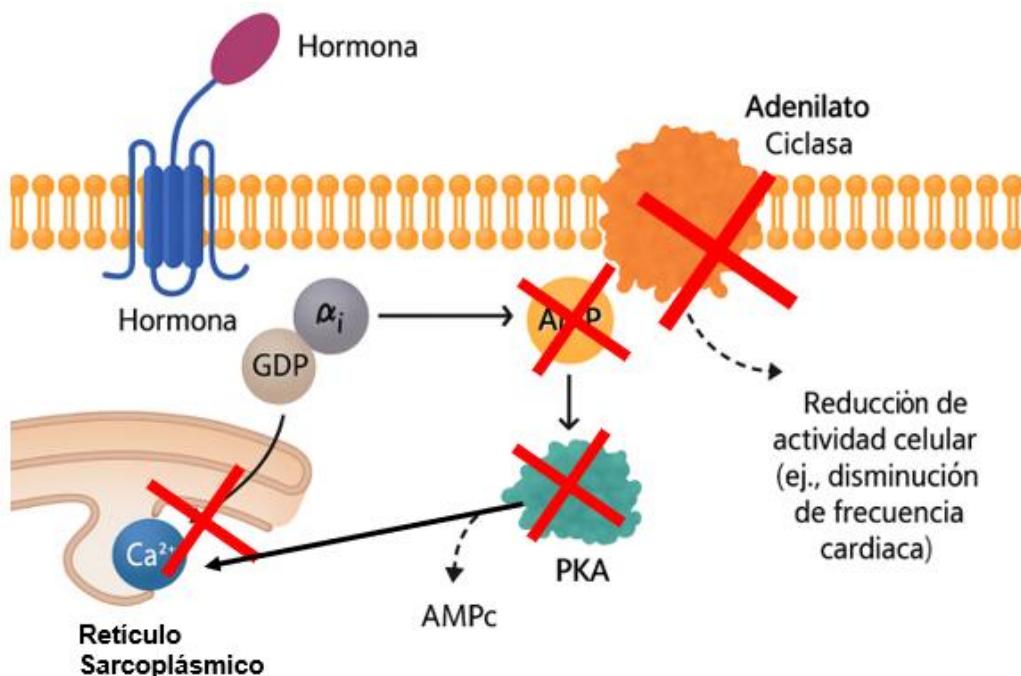


Figura 2-11. Receptores acoplados a proteínas Gi.

Fuente: Elaboración propia.

Receptores nucleares: Ubicados en el núcleo celular, regulan la transcripción génica en respuesta a hormonas esteroides y tiroideas (Vanderah, 2024).

Receptores enzimáticos: Tienen actividad enzimática intrínseca, como las tirosinas quinasas, que fosforilan proteínas específicas al activarse (Vanderah, 2024).

1.11 Actividad intrínseca o eficacia

La eficacia de un fármaco es la capacidad de éste para, a partir de la interacción con el receptor, modificar diversos procesos de transducción de respuesta celular y generar una respuesta biológica. El valor oscila entre 0-1. Siendo 1 la eficacia máxima. Varía en función del ligando que se una al receptor (Brunton *et al.*, 2018).

1.12 Modelo de estados del receptor: R y R*

El receptor puede encontrarse en estado inactivo "R" o activo "R*", de tal forma que el fármaco añadido puede encontrar equilibrio entre los dos, ya que el receptor puede estar en forma activa "R*" de manera constitutiva, aunque no haya ningún ligando $R \rightleftharpoons R^*$.

Cuando un fármaco "A" tiene mayor afinidad por R*, el equilibrio se desplazaría hacia R*, considerándose como fármaco agonista. Si su afinidad es muy alta por R*, casi todos los receptores que ocuparía adoptarían la conformación R*A y el fármaco será agonista puro. Si el fármaco solo tiene cierto grado de selectividad para R*, no ocuparía todos los receptores y sería agonista parcial. Si el fármaco muestra

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

selectividad únicamente por R, el equilibrio se desplazará en esa dirección, actuando como un agonista inverso. En cambio, un antagonista es aquel fármaco que posee igual afinidad por ambos estados, lo que impide cualquier alteración en el equilibrio (Higham y Colquhoun, 2024).

Fármacos agonistas: Un fármaco agonista es una sustancia que se une a un receptor específico y lo activa, desencadenando una respuesta biológica similar a la del ligando endógeno. La magnitud de la respuesta inducida está directamente relacionada, aunque no siempre de manera lineal, con el grado de ocupación de los receptores. Se ligan y emulan el efecto de reguladores endógenos al enviar señales. Dependiendo de su capacidad para generar una respuesta máxima, los agonistas pueden clasificarse en: Agonista puro o total: Activa el receptor al máximo, produciendo la respuesta biológica total. Agonista parcial: Activa el receptor, pero genera una respuesta menor que la de un agonista total, incluso si ocupa todos los receptores disponibles. Agonista inverso: Se une al receptor y reduce su actividad basal estabilizándolo en un estado de reposo, lo que genera un efecto opuesto al del agonista total (Higham y Colquhoun, 2024).

Fármaco antagonista: Un fármaco antagonista es aquel que se une a un receptor sin activar su respuesta biológica, impidiendo o reduciendo la acción de un agonista endógeno o exógeno. Puede actuar de diferentes maneras: Antagonista competitivo: Compite con el agonista por el mismo sitio de unión en el receptor, disminuyendo su efecto sin activarlo directamente. Su acción puede ser revertida aumentando la concentración del agonista. Antagonista no competitivo: Se une a un sitio distinto del receptor o altera su conformación, reduciendo la eficacia del agonista de manera irreversible o reversible. Antagonista funcional: Bloquea la respuesta de un agonista mediante la activación de mecanismos fisiológicos opuestos. Antagonista químico: Neutraliza la acción del agonista sin interactuar con el receptor, por ejemplo, mediante una reacción química directa (Marino *et al.*, 2023).

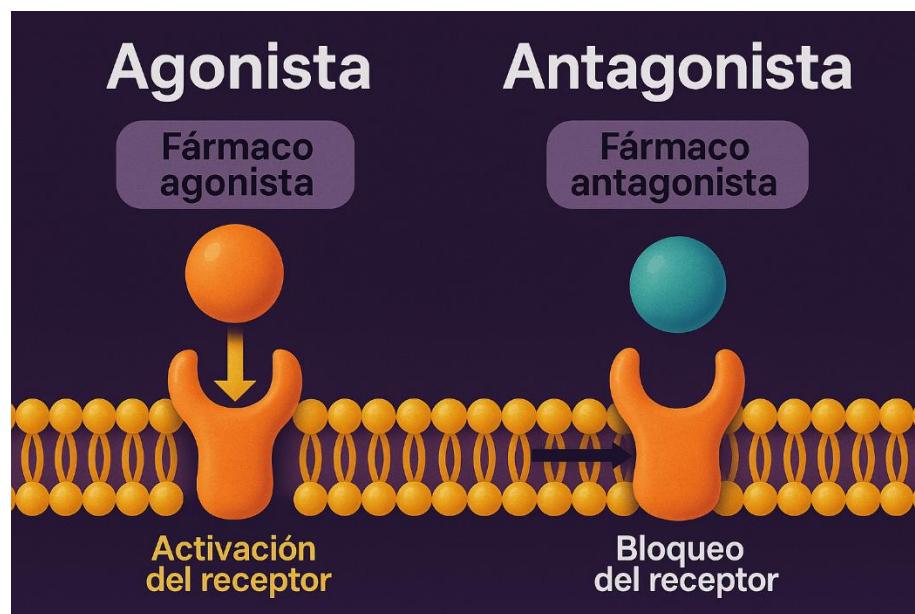


Figura 2-12. Diferencias entre fármacos agonistas y antagonistas.

Fuente: Elaboración propia.

1.13 Relación dosis-respuesta

Curva Dosis-Respuesta Cuantitativa

La relación entre la dosis de un fármaco y la magnitud de su efecto se representa mediante la curva dosis-respuesta. Esta curva ayuda a determinar la eficacia y la potencia del fármaco (Marino *et al.*, 2023).

Parámetros Farmacodinámicos

- EC₅₀: Concentración del fármaco que produce el 50% del efecto máximo.
- Emax: Efecto máximo que puede lograr un fármaco.
- CE₁₀ y CE₉₀: Concentraciones que producen el 10% y el 90% del efecto máximo, respectivamente (Marino *et al.*, 2023).

Tipos de respuestas

- Graduadas: Respuestas que varían en magnitud según la dosis.
- Cuánticas: Respuestas todo o nada, donde se evalúa la proporción de individuos que responden a diferentes dosis.

Potencia

La potencia de un fármaco es una medida de la cantidad de dosis requerida para producir un efecto determinado. Se relaciona con la afinidad del fármaco por su receptor y con la eficiencia en la generación de una respuesta biológica, mientras menor dosis sea necesaria para producir un efecto deseado se considera que el

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

fármaco es más potente. La potencia se cuantifica principalmente con la dosis efectiva 50 (DE50), que es la dosis del fármaco necesaria para generar el 50% de su efecto máximo. Por ejemplo, fentanilo es más potente que la morfina, ya que se requiere una dosis mucho menor de fentanilo para lograr el mismo efecto analgésico que la morfina. El losartán es menos potente que el candesartán, pues necesita una dosis más alta para generar un efecto similar en la reducción de la presión arterial (Hansson *et al.*, 2000).

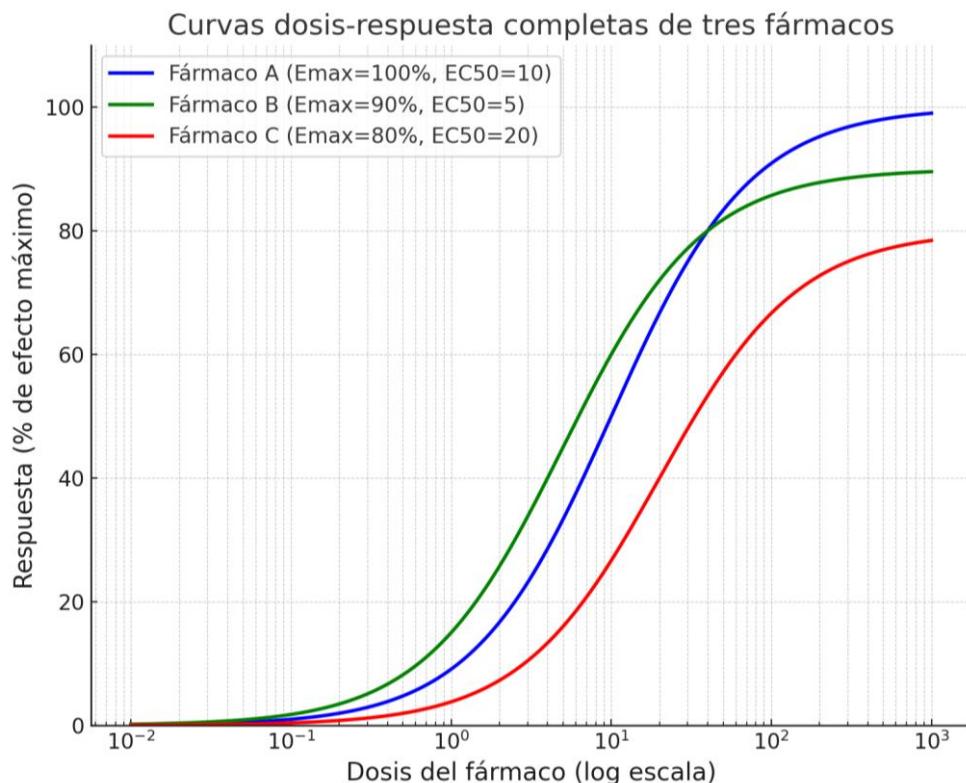


Figura 2-13. Comparación de potencias y eficacias entre diferentes fármacos. Fármaco A: Alta eficacia (100%) y EC50 = 10; Fármaco B: Eficacia del 90% y mayor potencia (EC50 = 5); Fármaco C: Menor eficacia (80%) y menor potencia (EC50 = 20).

Fuente: Elaboración propia.

1.14 Inhibición enzimática

Algunos fármacos actúan como inhibidores de enzimas, lo que significa que bloquean o reducen la actividad de enzimas específicas en el organismo. Las enzimas son proteínas que catalizan reacciones químicas esenciales en el metabolismo y otras funciones celulares. Cuando un fármaco inhibe una enzima clave, interfiere con una o más reacciones metabólicas críticas (Ball *et al.*, 2021).

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Por ejemplo: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA): Utilizados en el tratamiento de la hipertensión, estos fármacos bloquean la acción de la ECA, que es responsable de la conversión de angiotensina I en angiotensina II, una molécula que constriñe los vasos sanguíneos. Al inhibir esta enzima, se reduce la presión arterial; Antibióticos como los inhibidores de la síntesis de la pared celular bacteriana: Algunos antibióticos actúan inhibiendo las enzimas que participan en la construcción de la pared celular de las bacterias, lo que impide que las bacterias se reproduzcan y sobrevivan; Inhibidores de la proteasa en el tratamiento del VIH: Estos fármacos bloquean la enzima proteasa del virus, impidiendo que el virus madure y se replique de manera efectiva en el cuerpo; Inhibidores de la acetilcolinesterasa: Usados en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, estos fármacos inhiben la enzima acetilcolinesterasa, que descompone el neurotransmisor acetilcolina, aumentando su disponibilidad en el cerebro y mejorando la función cognitiva (Langmaid y Reiff, 2024; Bernal, 2016).

El mecanismo de inhibición puede ser competitivo (el fármaco compite con el sustrato natural para unirse al sitio activo de la enzima), no competitivo (el fármaco se une a otro sitio en la enzima, cambiando su estructura) o suicida (el fármaco se une irreversiblemente a la enzima, inactivándola permanentemente). Esta acción puede ser reversible o irreversible, dependiendo de la naturaleza del inhibidor y su relación con la enzima (Ball *et al.*, 2021).

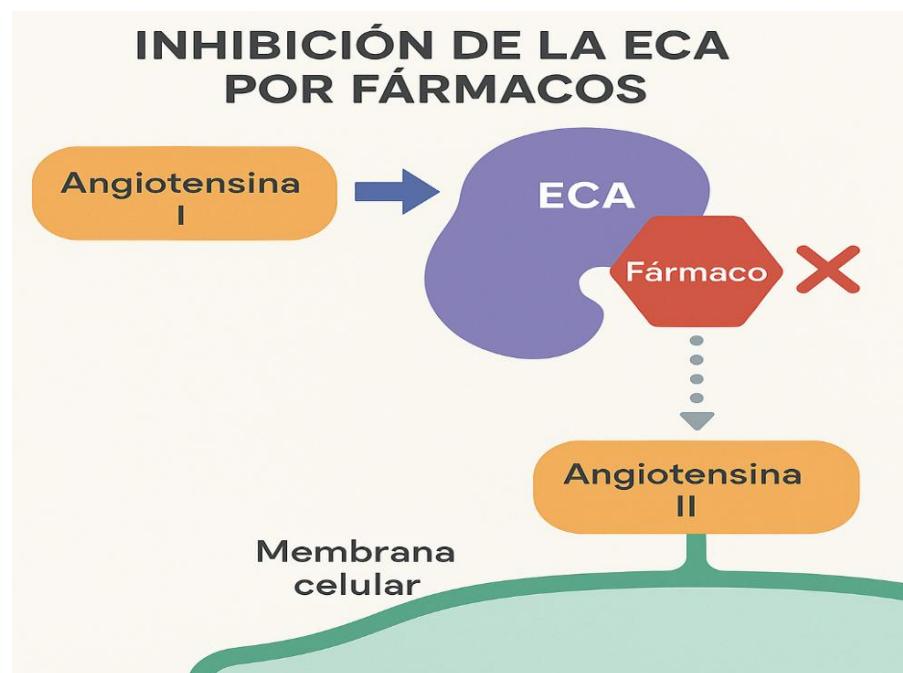


Figura 2-14. Mecanismo de acción de fármacos antihipertensivos por inhibición de la enzima convertidora de angiotensina.

Fuente: Elaboración propia.

1.15 Modulación de canales iónicos

Los canales iónicos son proteínas que atraviesan las membranas celulares y permiten el paso selectivo de iones, como sodio (Na^+), calcio (Ca^{2+}), potasio (K^+) y cloro (Cl^-), los dos primeros al abrirse ocasionan activación celular y los de potasio (K^+) y cloro (Cl^-) ocasionan inhibición. Estos canales desempeñan un papel fundamental en la excitación celular, la transmisión nerviosa, la contracción muscular y el mantenimiento del equilibrio iónico dentro de las células. Los fármacos pueden interactuar con estos canales de diversas maneras, afectando su apertura o cierre, lo que altera el flujo de iones a través de la membrana y, en consecuencia, modifica la excitación y función celular (Brunton *et al.*, 2018).

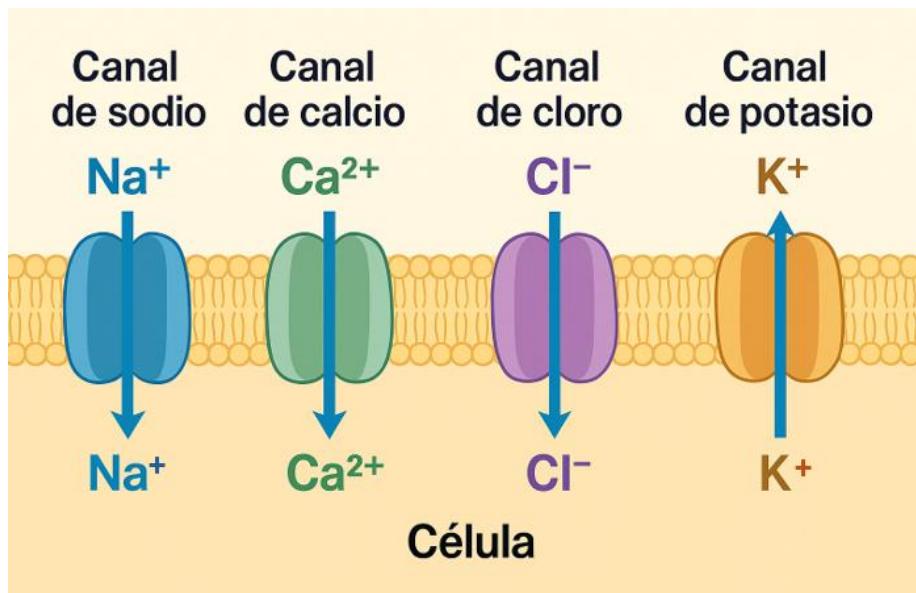


Figura 2-15. Diferentes tipos de canales iónicos.

Fuente: Elaboración propia.

1.16 Mecanismo de acción de fármacos relacionado a canales iónicos

Apertura o cierre de canales iónicos: Algunos fármacos pueden abrir o cerrar los canales iónicos al unirse a sitios específicos en la proteína del canal. Esto puede alterar el equilibrio iónico dentro de la célula y modificar su potencial de membrana. El potencial de membrana es crucial para el funcionamiento de las células excitables, como las neuronas y las células musculares, ya que determina si la célula está en un estado de reposo o de excitación (Lozano y Sánchez, 2020).

Modulación de la excitabilidad celular: El flujo de iones a través de los canales es esencial para la generación de impulsos eléctricos que permiten la comunicación entre las células. Si los fármacos alteran el flujo de iones, pueden incrementar o disminuir la excitabilidad celular, lo que puede afectar funciones como la

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

transmisión de señales nerviosas, la contracción del músculo y la liberación de neurotransmisores (Lozano y Sánchez, 2020).

Fármacos que abren canales iónicos: Algunos fármacos actúan como agonistas de los canales iónicos, es decir, provocan la apertura de los canales y permiten el paso de iones. Un ejemplo clásico son los vasodilatadores que abren los canales de potasio en las células musculares lisas, causando la relajación de los vasos sanguíneos y, por lo tanto, una reducción de la presión arterial. Los fármacos que activan canales de calcio también pueden ser utilizados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, ya que pueden regular la contracción muscular cardíaca (Lozano y Sánchez, 2020).

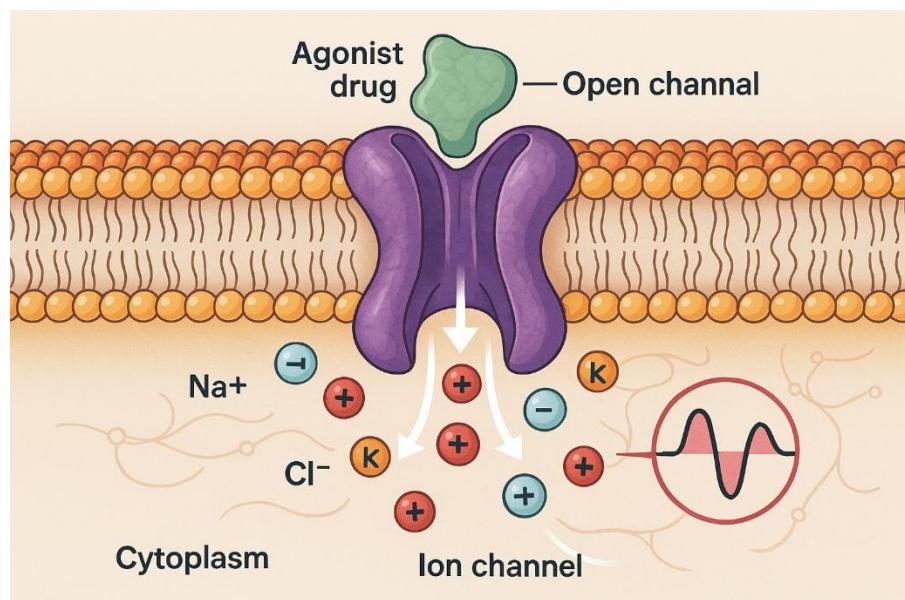


Figura 2-16. Apertura de canal por fármaco agonista permite la entrada de iones específicos dependiendo del tipo de canal.

Fuente: Elaboración propia.

Fármacos que cierran canales iónicos: Por el contrario, algunos fármacos pueden bloquear o inhibir la apertura de canales iónicos. Un ejemplo son los bloqueadores de canales de sodio, que bloquean la entrada de sodio a través de los canales iónicos, lo que es utilizado para tratar arritmias cardíacas o para el manejo del dolor (por ejemplo, en los anestésicos locales). Al evitar la entrada de sodio, estos fármacos disminuyen la excitación celular, previniendo la propagación de impulsos eléctricos no deseados (Lozano y Sánchez, 2020).

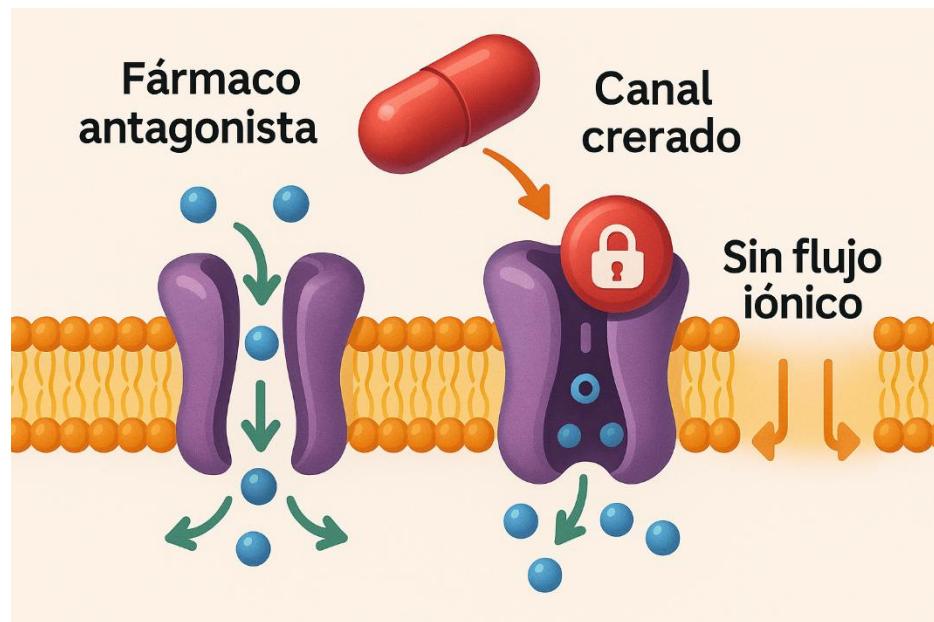


Figura 2-17. Bloqueo de canal inhibe la entrada de iones específicos.

Fuente: Elaboración propia.

Alteración del flujo de iones y efectos terapéuticos: Cuando los fármacos alteran el flujo iónico, pueden generar efectos terapéuticos en diversas condiciones. Por ejemplo, en el caso de la epilepsia, los medicamentos que bloquean ciertos canales iónicos pueden ayudar a prevenir las descargas neuronales anormales que causan las convulsiones. Asimismo, en enfermedades como el asma, los fármacos que bloquean los canales de calcio pueden ayudar a relajar los músculos de las vías respiratorias y mejorar la respiración (Brunton *et al.*, 2018).

Los efectos de los fármacos sobre los canales iónicos tienen implicaciones en muchos aspectos de la fisiología celular.

Sistema nervioso: Los fármacos que modulan los canales iónicos en las neuronas pueden alterar la transmisión sináptica, afectando el comportamiento, la cognición y el control motor. Los antidepresivos y ansiolíticos pueden actuar sobre canales iónicos para modular la actividad neuronal en trastornos del estado de ánimo (Brunton *et al.*, 2018).

Músculos: En las células musculares, el flujo de calcio a través de los canales iónicos es esencial para la contracción muscular. Los fármacos que alteran este flujo, como los bloqueadores de canales de calcio, pueden utilizarse para tratar enfermedades cardiovasculares como la hipertensión o las arritmias (Brunton *et al.*, 2018).

Corazón: Los canales iónicos son fundamentales para la generación y propagación de impulsos eléctricos en el corazón. Los antiarrítmicos que bloquean o modulan canales de sodio, potasio o calcio pueden regular el ritmo cardíaco, lo que es crucial en el tratamiento de arritmias (Brunton *et al.*, 2018).

1.17 Regulación de transportadores

Los transportadores son proteínas que se encuentran en las membranas celulares y que se encargan de mover moléculas específicas, como neurotransmisores o nutrientes, desde el espacio extracelular al interior de la célula (recaptación) o viceversa. Los fármacos pueden influir en la actividad de estos transportadores, lo que tiene importantes implicaciones terapéuticas, especialmente en el sistema nervioso y en procesos metabólicos (Carrillo y Camacho, 2019).

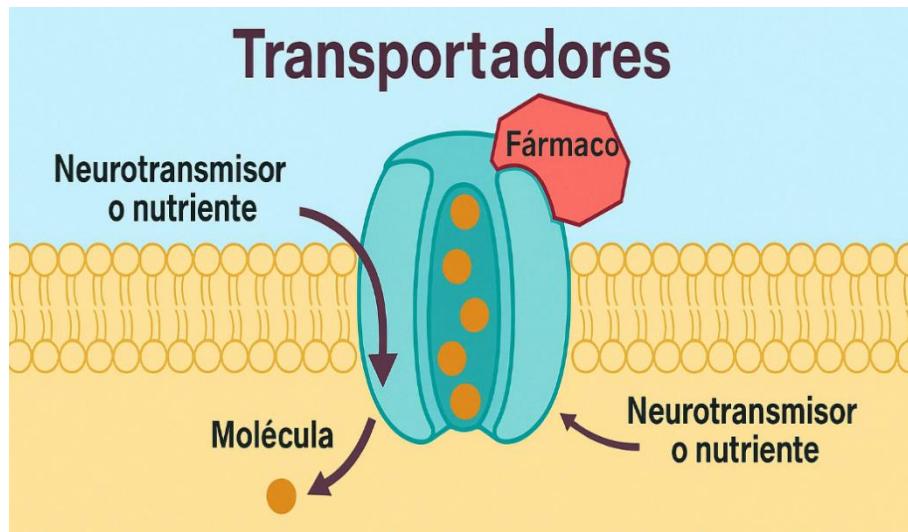


Figura 2-18. Fármacos pueden modificar el transporte de sustancia al bloquear o inhibir proteínas transportadoras.

Fuente: Elaboración propia.

Modulación de la recaptación de neurotransmisores: Después de que un neurotransmisor cumple su función de transmitir una señal entre las células nerviosas, debe ser eliminado para evitar una estimulación continua. Esto generalmente se logra mediante un proceso llamado **recaptación**, en el que los neurotransmisores son transportados nuevamente al interior de la neurona presináptica por transportadores específicos. Algunos fármacos actúan como inhibidores de estos transportadores, bloqueando la recaptación de neurotransmisores y aumentando la concentración de estos en la sinapsis (espacio entre las neuronas), lo que mejora la transmisión de señales. Un ejemplo común de este tipo de fármaco son los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) o de noradrenalina (IRSN), que bloquean la recaptación de serotonina y noradrenalina, respectivamente, mejorando el estado de ánimo en personas con depresión (Brunton *et al.*, 2018).

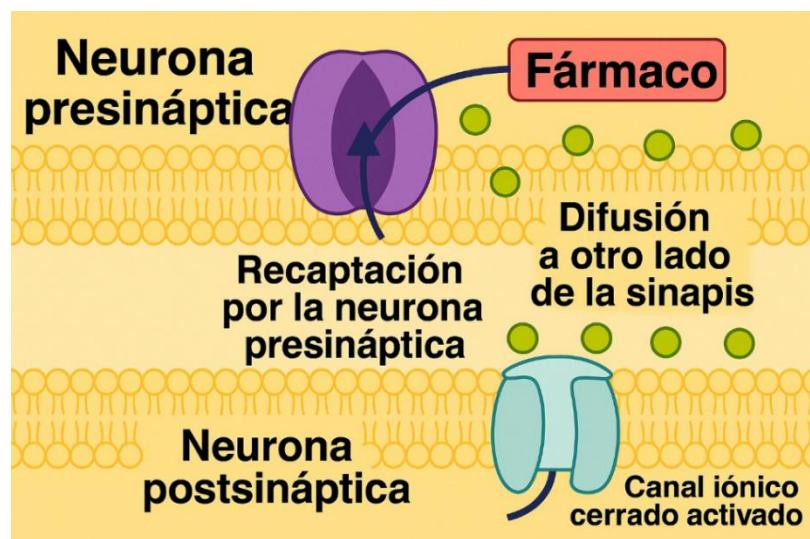


Figura 2-19. La inhibición de transportadores en las neuronas aumenta la actividad de los neurotransmisores al evitar su recaptura.

Fuente: Elaboración propia.

Inhibición de transportadores de nutrientes: Algunos fármacos también pueden afectar la actividad de transportadores que se encargan de la absorción de nutrientes esenciales en el intestino o en otras partes del cuerpo. Por ejemplo, ciertos inhibidores de la bomba de protones (IBP), utilizados para tratar úlceras gástricas, pueden interferir en el transporte de iones de hidrógeno (H^+), lo que reduce la producción de ácido en el estómago. Otros fármacos pueden modular el transporte de glucosa (Inhibidores del transporte de Na^+ /Glucosa) o aminoácidos, afectando su absorción y utilización en las células (Brunton *et al.*, 2018).

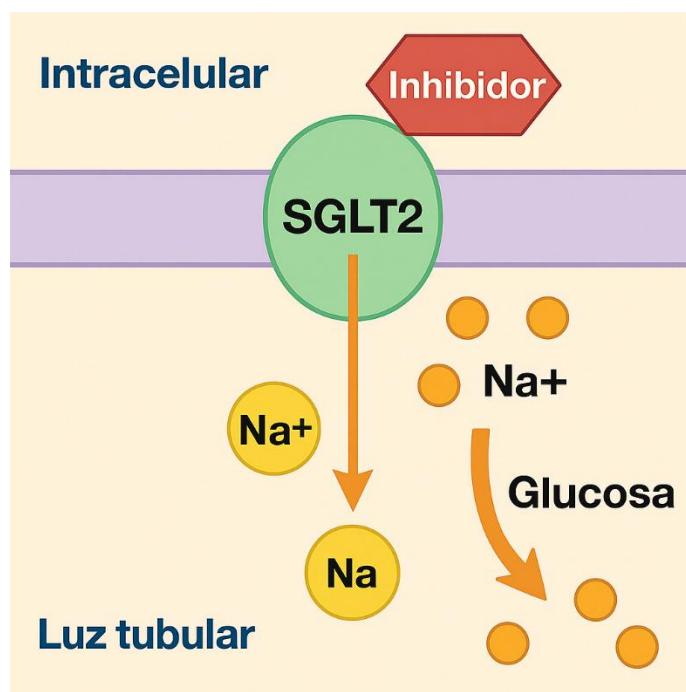


Figura 2-20. Actividad antidiabética de inhibidores del transportador de sodio/glucosa tipo 2, evitan que la glucosa y el sodio se reabsorba a la sangre desde el interior de la nefrona.

Fuente: Elaboración propia.

Transporte de iones y líquidos: Los transportadores también son esenciales en el movimiento de iones y agua a través de las membranas celulares. Fármacos como los diuréticos actúan inhibiendo transportadores en la nefrona lo que modula el transporte de sodio y otros iones en los riñones, aumentando la excreción de agua y sal y reduciendo la presión arterial (Brunton *et al.*, 2018).

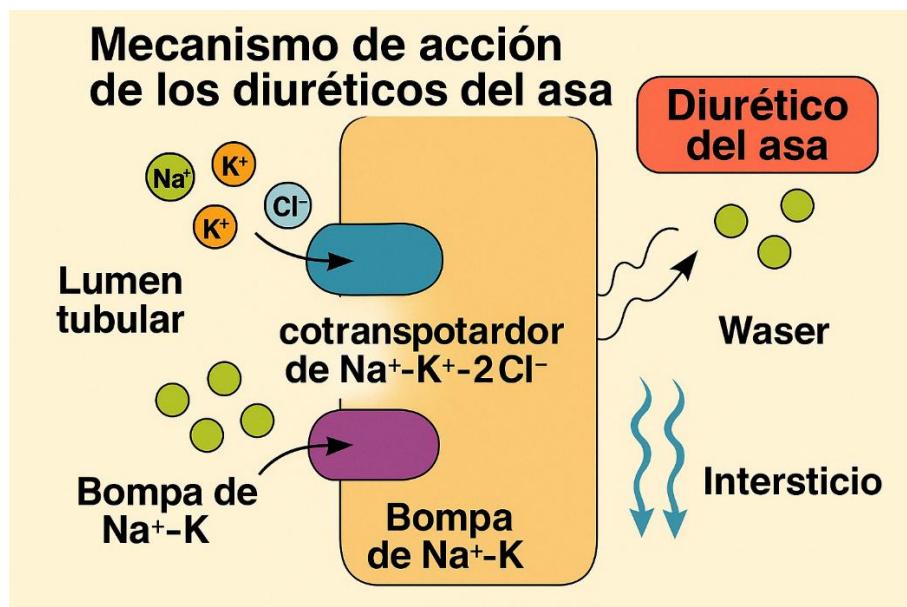


Figura 2-21. Bloqueo de transportadores Na⁺-K⁺-2Cl⁻ ocasiona efecto diurético potente, importancia clínica relevante.

Fuente: Elaboración propia.

Bloqueo de transportadores en el sistema nervioso: Algunos fármacos bloquean los transportadores de dopamina o serotonina, que son clave en el control de las emociones, el movimiento y el placer. Por ejemplo, ciertos antipsicóticos pueden interferir con el transporte de dopamina, lo que ayuda a modular los síntomas de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Sin embargo, este tipo de fármaco puede causar efectos secundarios como sedación o aumento de peso (Brunton *et al.*, 2018).

1.18 Fármacos en el tratamiento de la adicción

En el caso de los trastornos de adicción, los fármacos pueden actuar sobre los transportadores de dopamina, serotonina y glutamato para reducir el impulso de consumo de sustancias adictivas. Un ejemplo es el bupropión, que actúa sobre los

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

transportadores de dopamina y noradrenalina y se utiliza en el tratamiento del tabaquismo y también como antidepresivo (Brunton *et al.*, 2018).

La capacidad de los fármacos para **modular los transportadores** es crucial en una variedad de tratamientos, ya que estos transportadores son esenciales para el funcionamiento adecuado del sistema nervioso, la absorción de nutrientes y el equilibrio iónico en todo el cuerpo (Brunton *et al.*, 2018).

2. Regulación de receptores y tolerancia

Los receptores pueden ser regulados por diversos mecanismos, lo que puede afectar la respuesta a los fármacos:

2.1 Desensibilización

La reducción de la respuesta del receptor a la estimulación prolongada, conocida como desensibilización, ocurre cuando un receptor se vuelve menos sensible o responde con menor intensidad después de una estimulación continua, afectando la eficacia del tratamiento (Zhou y Sun, 2024).

2.2 Regulación a la Alta

El aumento en el número de receptores en respuesta a la falta de estimulación, o regulación ascendente, es un proceso adaptativo que ocurre cuando una célula o tejido experimenta una disminución en la señalización, ya sea por una menor cantidad de ligando (como hormonas o neurotransmisores) o por la inhibición de los receptores existentes. Este fenómeno permite a la célula compensar la reducción en la actividad y aumentar su sensibilidad al estímulo, favoreciendo una respuesta más eficiente cuando la estimulación regrese. Este proceso es crucial para mantener el equilibrio homeostático en varios sistemas fisiológicos, como el sistema nervioso, endocrino y cardiovascular (Zhou y Sun, 2024).

Aumento en la densidad de receptores por falta de estimulación.

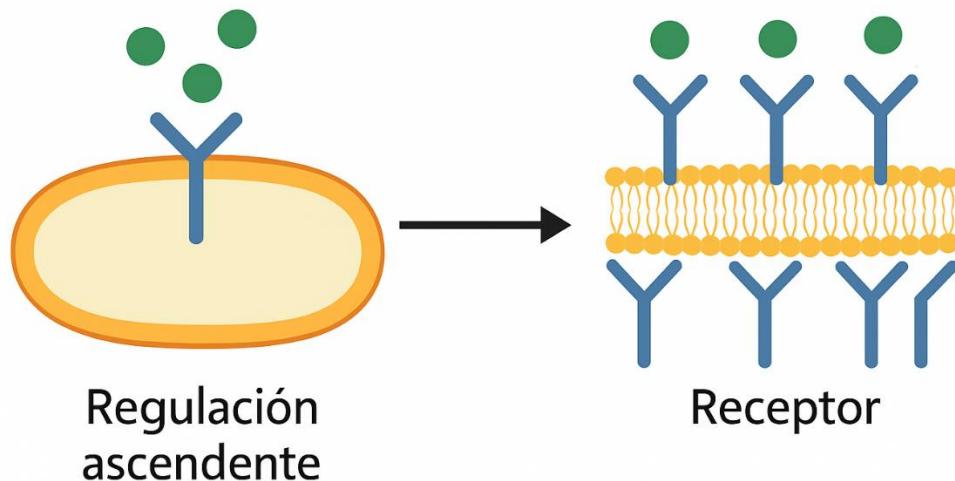


Figura 2-22. Regulación ascendente de receptores en la membrana celular.
Fuente: Elaboración propia.

2.3 Regulación a la Baja

La disminución en el número de receptores en la superficie celular, conocida como regulación descendente, es un mecanismo que ocurre cuando una célula se expone a niveles elevados y constantes de un ligando, como hormonas, neurotransmisores o fármacos. Ante esta estimulación prolongada, la célula reduce la cantidad de receptores disponibles en su superficie para evitar una sobrecarga de señales, lo que podría llevar a una respuesta excesiva o descontrolada. Este proceso puede implicar la internalización de los receptores (su retirada de la membrana celular) o su descomposición, lo que reduce la sensibilidad de la célula al estímulo. La regulación descendente es fundamental para evitar la desensibilización y mantener el equilibrio en la respuesta celular frente a señales externas (Vanderah, 2024).

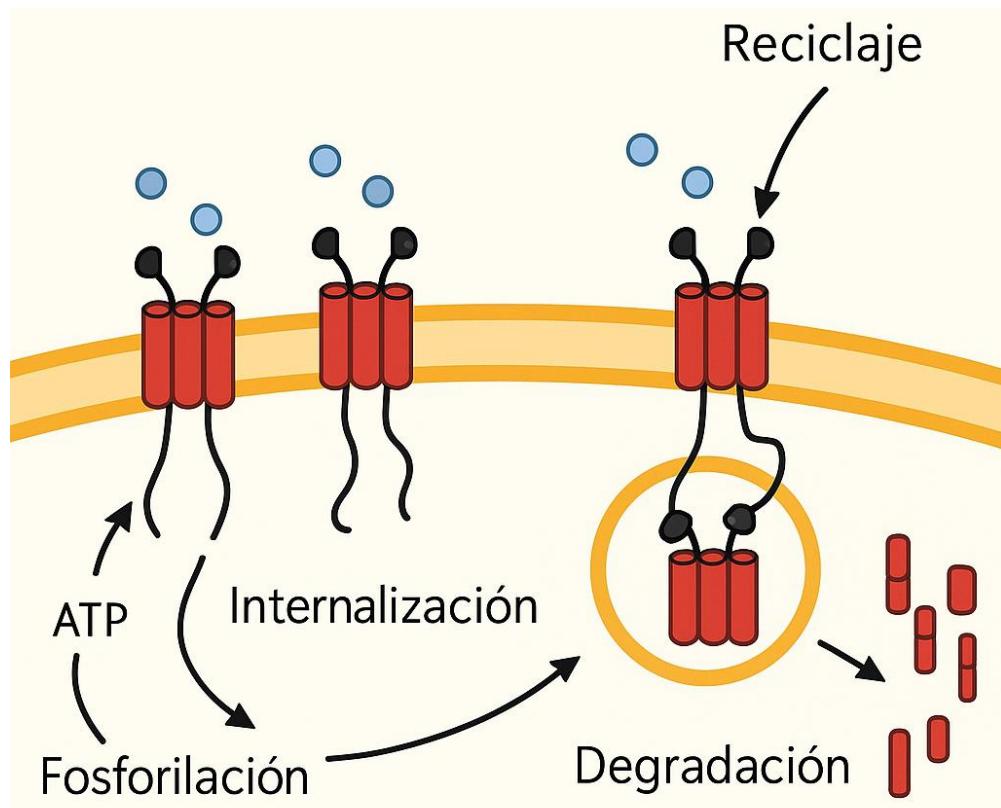


Figura 2-23. Internalización de receptores y la disminución de receptores en la membrana celular.

Fuente: Elaboración propia.

2.4 Tolerancia

La reducción progresiva de la respuesta a un fármaco con la administración repetida, conocida como tolerancia, ocurre cuando un organismo se expone continuamente a un fármaco, y con el tiempo, la misma dosis provoca un efecto menor (Vanderah, 2024). Este fenómeno puede deberse a varios mecanismos:

Adaptación de los receptores: Los receptores en la superficie celular pueden reducir su número o volverse menos sensibles al fármaco debido a la estimulación constante, lo que disminuye la respuesta del organismo (Zhou y Sun, 2024).

Metabolismo acelerado: El cuerpo puede adaptar su sistema enzimático para metabolizar más rápidamente el fármaco, reduciendo su concentración y, por lo tanto, su efecto (Vanderah, 2024).

Cambios en la señalización intracelular: A nivel celular, la maquinaria interna encargada de transmitir la señal del fármaco puede volverse menos eficiente o desensibilizada, afectando la respuesta (Vanderah, 2024).

Aumento en la eliminación del fármaco: En algunos casos, la tolerancia puede implicar que los riñones o el hígado eliminen el fármaco más rápidamente del cuerpo.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Este fenómeno es común en el uso de medicamentos como los analgésicos, sedantes o ciertos tratamientos para enfermedades crónicas. La tolerancia puede llevar a la necesidad de aumentar las dosis para lograr el mismo efecto, lo que puede aumentar el riesgo de efectos adversos o dependencia (Vanderah, 2024).

3. Desarrollo de nuevos fármacos

El conocimiento de los mecanismos de acción de los fármacos a nivel molecular ha revolucionado el proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos, permitiendo diseñar terapias más selectivas, eficaces y seguras. Antes, el descubrimiento de fármacos se basaba principalmente en la observación empírica y la optimización de compuestos mediante ensayos biológicos. Sin embargo, los avances en la biología molecular, la bioinformática y la inteligencia artificial han transformado este proceso, posibilitando el desarrollo de fármacos dirigidos que interactúan específicamente con dianas moleculares clave en diversas enfermedades (Saldívar *et al.*, 2017) (Ballón y Grados, 2019).

Uno de los principales avances ha sido la identificación y caracterización de receptores celulares, enzimas y proteínas involucradas en la fisiopatología de enfermedades. Por ejemplo, la elucidación de la estructura del receptor tirosina quinasa HER2 permitió el desarrollo de trastuzumab, un anticuerpo monoclonal altamente efectivo en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo. De manera similar, el conocimiento de la interacción entre el sistema renina-angiotensina y la presión arterial condujo al desarrollo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II), que han mejorado significativamente el manejo de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca (Ballón y Grados, 2019).

Las técnicas de cribado de alto rendimiento (HTS) y el diseño racional de fármacos basado en la estructura (SBDD) han permitido optimizar compuestos con alta afinidad por sus dianas terapéuticas, reduciendo los efectos adversos al minimizar la interacción con proteínas no deseadas. Además, la simulación computacional y la modelización molecular han acelerado la identificación de nuevas moléculas con potencial terapéutico, reduciendo la necesidad de ensayos preclínicos extensivos y acortando los tiempos de desarrollo (Chang, 2023).

El conocimiento detallado de los mecanismos de acción también ha permitido el desarrollo de terapias personalizadas. En oncología, la identificación de mutaciones específicas en genes como BCR-ABL en la leucemia mieloide crónica o EGFR en el cáncer de pulmón ha llevado al diseño de inhibidores selectivos como imatinib y gefitinib, respectivamente. Estos tratamientos han demostrado una mayor eficacia y menor toxicidad en comparación con la quimioterapia tradicional, al dirigirse exclusivamente a las células cancerosas con alteraciones moleculares específicas (Chang, 2023).

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Otro campo en crecimiento es la farmacogenómica, que estudia cómo la variabilidad genética influye en la respuesta a los medicamentos. Este conocimiento ha llevado a la personalización de tratamientos en enfermedades como la depresión, donde la variabilidad en genes relacionados con el metabolismo de los antidepresivos puede afectar su eficacia y seguridad. De esta manera, el análisis genómico previo a la prescripción permite ajustar la dosis o seleccionar el fármaco más adecuado para cada paciente (Chang, 2023).

4. Desafíos

A pesar de los avances significativos en la comprensión de los mecanismos de acción de los fármacos, aún existen desafíos importantes en el campo de la farmacología:

4.1 Receptores huérfanos

Existe un gran número de receptores cuyos ligandos endógenos aún no se han identificado, lo que representa una oportunidad significativa para el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas. La caracterización de estos receptores huérfanos puede conducir al desarrollo de fármacos innovadores para tratar diversas enfermedades, incluyendo trastornos neurológicos, metabólicos y oncológicos (Zhou y Sun, 2024).

4.2 Éxito en ensayos clínicos

La tasa de éxito en ensayos clínicos para nuevos medicamentos es de alrededor del 50%, lo que indica la necesidad de mejorar la predicción de eficacia y seguridad. El uso de modelos computacionales, inteligencia artificial y biomarcadores específicos puede optimizar la selección de candidatos prometedores, reducir costos y acelerar el desarrollo de tratamientos más efectivos y seguros para diversas enfermedades (Wong *et al.*, 2024).

4.3 Costo de desarrollo

El costo promedio de desarrollar un nuevo medicamento es muy elevado, puede sobrepasar los 100 millones de dólares, lo que plantea desafíos para la innovación farmacéutica con fines de reducir costos en la producción (Sertkaya *et al.*, 2024).

5. Aplicaciones clínicas y futuras perspectivas

El conocimiento de los mecanismos de acción de los fármacos a nivel molecular ha revolucionado el desarrollo de nuevos medicamentos y ha abierto nuevas vías para

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

el tratamiento de enfermedades complejas. Algunas aplicaciones y perspectivas incluyen:

5.1 Terapia personalizada

El conocimiento de las variaciones genéticas en los receptores y enzimas permite desarrollar tratamientos personalizados basados en el perfil genético del paciente, lo que mejora la eficacia terapéutica y minimiza los efectos adversos. Estas variaciones pueden influir en la respuesta a los fármacos, determinando la velocidad del metabolismo, la sensibilidad al tratamiento y la predisposición a reacciones adversas. La farmacogenómica permite ajustar la dosis y seleccionar el medicamento más adecuado para cada individuo, optimizando así la terapia y reduciendo riesgos. Este enfoque representa un avance significativo en la medicina de precisión, especialmente en áreas como la oncología, la cardiología y las enfermedades neurológicas (Relling y Evans, 2023).

5.2 Terapia Génica

El desarrollo de técnicas avanzadas para modificar el genoma de manera segura y precisa ha revolucionado la medicina y la biotecnología, abriendo nuevas posibilidades para tratar enfermedades genéticas y degenerativas que antes se consideraban incurables. Herramientas como CRISPR-Cas9, TALENs y ZFN permiten la edición específica del ADN, corrigiendo mutaciones responsables de trastornos hereditarios como la fibrosis química, la distrofia muscular de Duchenne y diversas enfermedades metabólicas (Li *et al.*, 2023).

Estas innovaciones no solo ofrecen esperanza para tratar enfermedades monogénicas, sino que también permiten explorar terapias para condiciones más complejas, como el cáncer y enfermedades neurodegenerativas, al modificar la expresión de genes implicados en su progresión. En enfermedades como el Alzheimer o el Parkinson, la edición genética podría ayudar a eliminar proteínas anómalas acumuladas en el cerebro, ralentizando su avance y mejorando la calidad de vida de los pacientes (Li *et al.*, 2023).

5.3 Terapia de precisión

La identificación de biomarcadores específicos ha transformado la medicina de precisión al permitir el desarrollo de tratamientos personalizados basados en el perfil molecular de cada paciente. Estos biomarcadores, que pueden ser genes, proteínas, metabolitos o patrones de expresión génica, proporcionan información clave sobre la predisposición a enfermedades, la progresión de patologías y la respuesta a determinados fármacos.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

El uso de biomarcadores en la práctica clínica facilita la selección de terapias más efectivas y seguras, minimizando los efectos adversos y optimizando la dosificación de medicamentos (Huang y Wang, 2023).

5.4 Terapia con ARN

El uso de ARN de interferencia (ARNi) y ARN antisentido para silenciar genes específicos representa una nueva frontera en el tratamiento de enfermedades genéticas y cáncer, ya que permite regular la expresión de genes patológicos de manera precisa. Estas moléculas actúan uniéndose a secuencias específicas de ARN mensajero (ARNm), bloqueando su traducción y evitando la producción de proteínas dañinas. Esta estrategia terapéutica ha mostrado un gran potencial en enfermedades causadas por la sobreexpresión de ciertos genes, como algunos tipos de cáncer, trastornos neurodegenerativos y patologías virales. Además, su capacidad para modular la actividad genética sin alterar permanentemente el ADN la convierte en una opción prometedora para el desarrollo de terapias personalizadas con menos efectos adversos (Li y Chen, 2023).

5.5 Inteligencia artificial

El uso de algoritmos de inteligencia artificial (IA) para predecir la interacción fármaco-receptor ha revolucionado el proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos. Gracias a técnicas avanzadas como el aprendizaje automático (machine learning), el modelado molecular y la inteligencia artificial generativa, es posible analizar grandes volúmenes de datos en tiempos significativos (Shiamala y Wang, 2024).

Estos algoritmos permiten identificar patrones en la estructura química de los compuestos y su afinidad con dianas terapéuticas específicas, optimizando la selección de moléculas con mayor potencial terapéutico. Además, el uso de redes neuronales profundas y simulaciones computacionales ha mejorado la precisión en la predicción de la actividad biológica, reduciendo costos y minimizando los costos (Wang, 2024).

5.6 Nanotecnología

El desarrollo de nanopartículas para la entrega selectiva de fármacos ha revolucionado la farmacoterapia, mejorando la eficacia del tratamiento y reduciendo significativamente los efectos secundarios. Estas nanopartículas, diseñadas a escala nanométrica, pueden transportar principios activos directamente a las células o tejidos específicos, maximizando su acción terapéutica y minimizando la exposición sistémica (Patra *et al.*, 2023).

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Una de sus aplicaciones más prometedoras es en la oncología, donde las nanopartículas pueden ser funcionalizadas con anticuerpos o ligandos específicos para dirigirse exclusivamente a células cancerosas. Esto permite una liberación controlada del fármaco en el tumor, aumentando su concentración en la zona afectada y reduciendo el daño a las células sanas, lo que disminuye los efectos adversos de tratamientos como la quimioterapia (Chen *et al.*, 2023).

5.7 Receptores farmacológicos y enzimas

Los receptores farmacológicos son moléculas específicas que reconocen y se unen a moléculas de señalización, como neurotransmisores, hormonas y factores de crecimiento. Estos receptores actúan como dianas terapéuticas para los fármacos, permitiendo la modulación de procesos celulares y fisiológicos. Los tipos principales de receptores incluyen (Vanderah, 2024):

Receptores acoplados a proteínas G (GPCR)

Receptores con actividad tirosincinasa

Receptores asociados a canales iónicos

Receptores intracelulares

Las enzimas son proteínas que catalizan reacciones químicas en el organismo. Muchos fármacos actúan inhibiendo enzimas específicas, lo que puede resultar en la acumulación de sustratos o la reducción de productos. Algunos ejemplos incluyen:

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)

Inhibidores de la proteasa del VIH

Inhibidores de la fosfolipasa A2 (Vanderah, 2024).

6. Actividades prácticas

6.1 Caso práctico 1: Farmacodinamia de un antihipertensivo

Paciente: María, mujer de 58 años, diagnosticada con hipertensión arterial esencial. Su presión arterial habitual es de 160/95 mmHg. No tiene antecedentes de insuficiencia renal ni hepática.

Tratamiento prescrito: El médico inicia tratamiento con losartán 50 mg una vez al día, un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II).

Efecto esperado: Reducción de la presión arterial debido al bloqueo competitivo de los receptores AT1 de angiotensina II, lo que disminuye la vasoconstricción y la secreción de aldosterona.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Resultado a los 14 días: La presión arterial de María ha descendido a 130/80 mm Hg. No presenta efectos secundarios significativos.

Preguntas para taller

1. Explique el mecanismo de acción farmacodinámico del losartán.
2. Describa qué tipo de interacción receptor-fármaco tiene lugar en este caso (agonismo, antagonismo, etc.).
3. ¿Por qué la disminución de aldosterona contribuye a la reducción de la presión arterial?
4. Relacione la afinidad y la eficacia del losartán en este contexto clínico.
5. Mencione dos posibles efectos adversos farmacodinámicos asociados al uso prolongado de ARA II.

6.2 Caso práctico 2: Farmacodinamia de un broncodilatador

Paciente: Carlos, varón de 32 años, diagnosticado con **asma bronquial persistente leve**. Acude al servicio de urgencias con dificultad respiratoria, sibilancias y tos seca.

Tratamiento prescrito: Se le administra un inhalador de salbutamol (albuterol) 100 µg/dosis.

Efecto esperado: El salbutamol en el músculo liso causa relajación rápida y broncodilatación, al aumentar los niveles de AMPc intracelular.

Resultado a los 10 minutos: Carlos presenta mejoría significativa: la disnea disminuye, las sibilancias desaparecen y puede hablar sin dificultad.

Preguntas para taller

1. Explique cómo el salbutamol ejerce su efecto farmacológico a nivel celular.
2. ¿A qué clase de receptores se une el salbutamol y qué tipo de respuesta genera (agonismo, antagonismo, etc.)?
3. Describa qué segundo mensajero participa en la broncodilatación inducida por el salbutamol.
4. ¿Por qué es importante la selectividad del salbutamol hacia los receptores beta-2 y no hacia los beta-1?
5. Mencione dos efectos adversos relacionados con la estimulación de receptores beta-2 fuera del pulmón.

6.3 Caso práctico 3: Farmacodinamia de un anticoagulante oral (warfarina)

Paciente: Luis, varón de 65 años, con fibrilación auricular crónica, es tratado con warfarina 5 mg diarios para prevenir eventos tromboembólicos.

Mecanismo de acción: La warfarina actúa en la vitamina K epóxido reductasa, enzima necesaria para la activación de factores de coagulación.

Resultado clínico: Luis mantiene un INR (International Normalized Ratio) de 2.5, dentro del rango terapéutico. No ha presentado hemorragias ni trombosis.

Preguntas para taller

1. Describa el mecanismo farmacodinámico de la warfarina.
2. ¿Qué proteínas de la coagulación son dependientes de vitamina K?
3. ¿Cómo se relaciona el efecto anticoagulante con el valor del INR?
4. ¿La warfarina actúa como agonista, antagonista o inhibidor enzimático? Justifique.
5. Mencione dos riesgos clínicos asociados a la sobredosificación de warfarina.

6.4 Caso práctico 4: Farmacodinamia de un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol)

Paciente: Ana, mujer de 45 años, diagnosticada con úlcera gástrica péptica, inicia tratamiento con omeprazol 20 mg una vez al día.

Mecanismo de acción: El omeprazol inhibe la H⁺/K⁺ ATPasa (bomba de protones) en las células parietales gástricas, reduciendo la secreción de ácido clorhídrico.

Resultado clínico: Después de 4 semanas de tratamiento, Ana reporta alivio completo del dolor epigástrico y mejoría en la cicatrización de la úlcera.

Preguntas para taller

1. Explique el mecanismo de acción farmacodinámico del omeprazol.
2. ¿Qué tipo de inhibición realiza el omeprazol sobre la bomba de protones?
3. Describa cómo la reducción del ácido gástrico ayuda a la cicatrización de la úlcera.
4. ¿Por qué el omeprazol debe tomarse antes de las comidas para una mayor eficacia?
5. Mencione dos posibles efectos adversos relacionados con el uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones.

7. Referencias bibliográficas

- Alcántara, R., Hernández, D. A., Medina, L., y García, J. A. (2022). Los receptores acoplados a proteínas G como blanco terapéutico. *Gaceta médica de México*, 158(2), 101-107. Epub 16 de mayo de 2022. <https://doi.org/10.24875/gmm.21000718>
- Annette, D. y Sirimatuos, M. (2021). Principios farmacocinéticos y farmacodinámicos para la toxicología. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.03.001>
- Ball, D.W., Hill, J.W., y Scott, R.J. (2021). 18.8: Inhibición enzimática. Chemistry LibreTexts. [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Introductory_Chemistry/Basics_of_General_Organic_and_Biological_Chemistry_\(Ball_et_al.\)/18%3A_Amino_Acids_Proteins_and_Enzymes/18.08%3A_Enzyme_Inhibition](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Introductory_Chemistry/Basics_of_General_Organic_and_Biological_Chemistry_(Ball_et_al.)/18%3A_Amino_Acids_Proteins_and_Enzymes/18.08%3A_Enzyme_Inhibition)
- Ballón, W., y Grados, R. (2019). Acoplamiento molecular: criterios prácticos para la selección de ligandos biológicamente activos e identificación de nuevos blancos terapéuticos. *Revista CON-CIENCIA*, 7(2), 55-72. Recuperado en 20 de abril de 2025, de http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2310-02652019000200006&lng=es&tlang=es
- Bashir, H. y Sharma, S. (2024). Farmacodinamia. En StatPearls. Publicación de StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507791/>
- Bello, M. (2023). Métodos computacionales para estimar la afinidad de un complejo ligando-receptor. *Revista Latinoamericana de Difusión Científica*, 5(8), 27-46. <https://doi.org/10.38186/difcie.58.03>
- Bernal, F. (2016). Farmacología de los antirretrovirales. *Rev. Med. Clin. Condes*, 27(5) 682-697. [10.1016/j.rmclc.2016.09.013](https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.09.013)
- Brunton, L.L., Hilal-Dandan, R., y Knollmann, B.C. (Eds.). (2018). Goodman y Gilman: Bases farmacológicas de la terapéutica (13.^a ed.). McGraw-Hill Education.
- Carrillo, O., y Camacho, V. (2019). Blancos terapéuticos en dolor postoperatorio. *Revista mexicana de anestesiología*, 42(3), 217-220. Epub 13 de septiembre de 2021. Recuperado en 20 de abril de 2025, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0484-79032019000300217&lng=es&tlang=es
- Chakraverty, R., Mathur, R., y Chakraborty, P. (2024). *Essentials of Pharmacodynamics and Drug Action*. Springer.
- Chen, Y., Zhang, Y., Lin, Y., Wang, Y., Wang, J., y Zhang, Y. (2023). Avances recientes en nanopartículas dirigidas a la terapia del cáncer. *Acta Pharmaceutica Sínica B*, 13 (1), 1-20. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.05.005>

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

- Hansson, L., Lindholm, L.H., Niskanen, L., Lanke, J., Hedner, T., Niklason, A., y Luomanmäki, K. (2000). Eficacia antihipertensiva de candesartán en comparación con losartán: un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos en pacientes con hipertensión esencial. *Blood Pressure*, 9 (1), 1-8. <https://doi.org/10.1080/080370500750017138>
- Higham, J.P., y Colquhoun, D. (2024). El problema de afinidad-eficacia: una parte esencial de Educación en farmacología. *R. Soc. Ciencia Abierta*, 11(7). <https://doi.org/10.1098/rsos.240487>
- Huang, L., y Wang, Y. (2023). Evaluación de nuevos biomarcadores para la medicina personalizada. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 10968717. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.10968717>
- Langmaid, S., y Reiff, R. (2024). Inhibidores de la colinesterasa para la enfermedad de Alzheimer. <https://www.webmd.com/alzheimers/cholinesterase-inhibitors-alzheimers>
- Li, H., Yang, Y., Hong, W., Huang, M., Wu, M., y Zhao, X. (2023). Terapia CRISPR/Cas9: avances y perspectivas. *Transducción de señales y terapia dirigida*, 8, 9. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01309-7>
- Li, Y., y Chen, Z. (2023). Terapéuticas basadas en ARN: resumen y prospecto. *Muerte Celular y Enfermedad*, 14, 75. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05075-2>
- Lozano, Y., y Sánchez, R. (2020). Canales de calcio como blanco de interés farmacológico. *Nueva*, 18 (34), 57-76. Publicación electrónica del 4 de enero de 2021. <https://doi.org/10.22490/24629448.3926>
- Marino, M., Jamal, Z., y Zito, P.M. Farmacodinámica. [Actualizado el 29 de enero de 2023]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507791/>
- Patra, J. K., Das, G., Fraceto, L. F., Campos, E. V. R., del Pilar, Rodríguez, M., Acosta-Torres, L. S., Díaz, L. A., Grillo, R., Swamy, M. K., Sharma, S., Habtemariam, S., y Shin, HS (2023). Sistemas de administración de fármacos basados en nanopartículas: Desarrollos recientes y perspectivas futuras. *Journal of Nanobiotechnology*, 21 (1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01867-6>
- Relling, M.V., y Evans, W.E. (2023). Farmacogenómica: Impulsando la Medicina Personalizada. *Pharmacological Reviews*, 75 (1), 1-25. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.122.000779>
- Ritter, J. M., Flower, R.J., Henderson, G., Loke, Y. K., MacEwan, D., Robinson, E., y Fullerton, J. (2023). Farmacología de Rang y Dale (10.^a ed.). Elsevier.

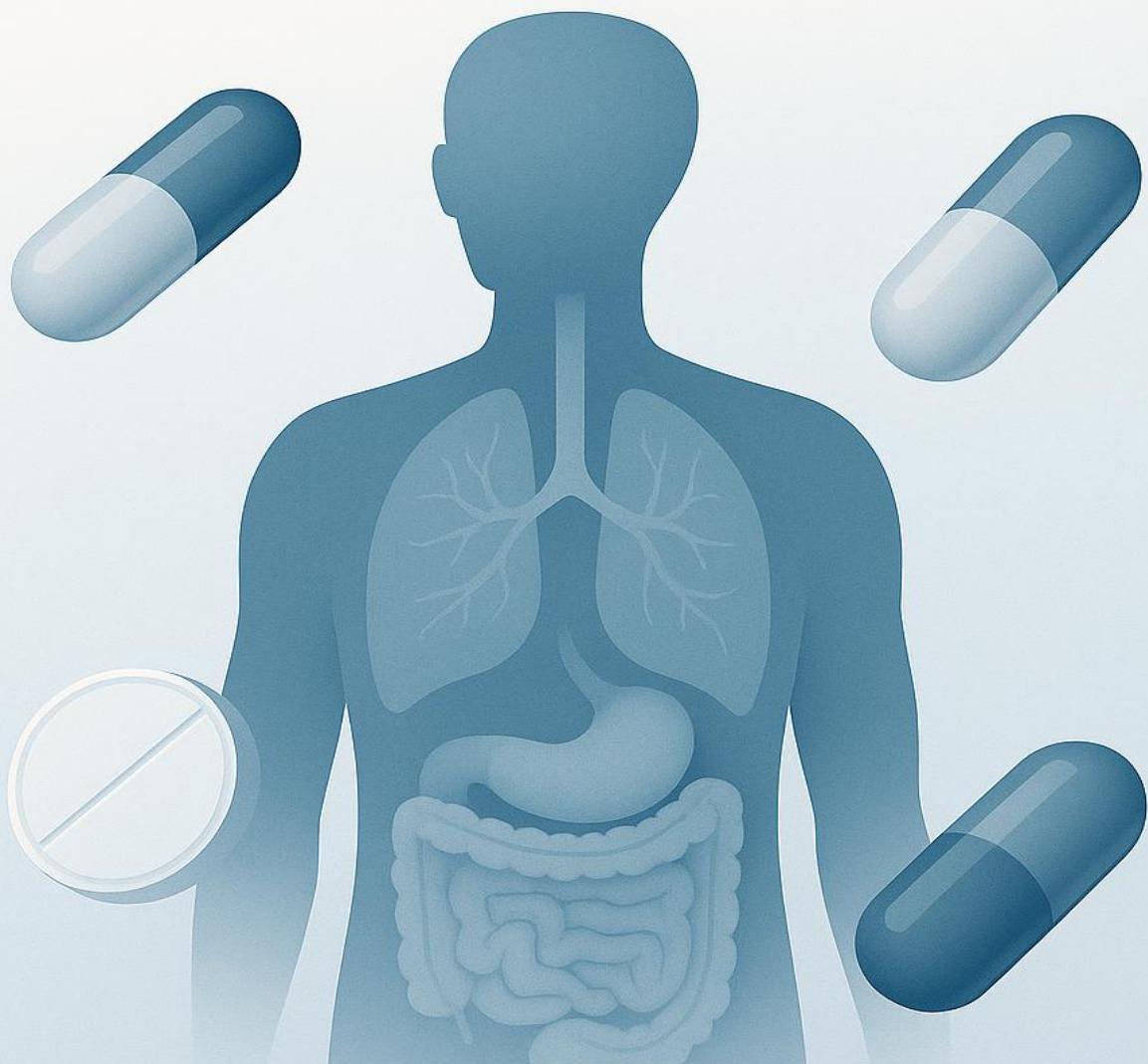
El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

- Saldívar, F., Prieto, F.D., y Medina, J.L. (2017). Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educación química*, 28(1), 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.06.002>
- Sankalp, A., Gharat, M.M., y Momin, T.K. (2024). *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Novel Drug Delivery Systems: From Basic Concepts to Applications*
- Sertkaya, A., Birkenbach, A., Berlind, A., y Eyraud, J. (2014). Examination of clinical trial costs and barriers for drug development. U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Assistant Secretary for Planning and Evaluation. <https://aspe.hhs.gov/reports/examination-clinical-trial-costs-barriers-drug-development-0>
- Shiammala, S., y Wang, Y. (2024). El papel de la inteligencia artificial en el cribado, diseño y reutilización de fármacos. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1459954. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1459954>
- Vanderah, T.W. (Ed.), (2024). Katzung. *Farmacología básica y clínica*, 16e. McGraw Hill.
- Wang, H., Qin, X., Gao, Y., Ma, Y., y Zhang, Q. (2024). Sistemas de administración controlada de fármacos basados en nanotecnología para el tratamiento del cáncer. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 196, 114803. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114803>
- Wong, C. H., Siah, K. W., y Lo, A. W. (2024). Clinical development success rates for durable cell and gene therapies. *Nature Reviews Drug Discovery*, 23(3), 175-176. <https://www.nature.com/articles/d41573-025-00036-8>
- Zhang, Z., Yan, J., Huang, Y., Liu, Q., Chen, E., Wang, M., y Zitnik, M. (2023). Aprendizaje profundo geométrico para el diseño de fármacos basado en la estructura: Un estudio. Preimpresión de arXiv:2306.11768
- Zhou, Z. (2025). Editorial on Special Issue "Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Drug Interactions". *Pharmaceutics*, 17(2), 266. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17020266>
- Zhou, Q., y Sun, Y. (2024). Orphan G protein-coupled receptors: the ongoing search for a home. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1349097. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1349097>

CAPÍTULO 3

INTERACCIONES

FARMACOLÓGICAS



Capítulo III: Interacciones Farmacológicas

1. Introducción a las interacciones farmacológicas

Cuando los medicamentos se encuentran: una conversación silenciosa en el organismo

En el cuerpo humano, los medicamentos no actúan en solitario. Al igual que en una conversación, donde el mensaje puede cambiar según quién lo dice y cómo se dice, los fármacos también pueden influenciarse entre sí, alterando su efecto terapéutico o generando consecuencias no deseadas. Esta interacción silenciosa pero poderosa puede salvar una vida o, si no se gestiona correctamente, ponerla en riesgo.

Entender las interacciones farmacológicas es esencial en la práctica clínica, especialmente en un entorno donde el uso simultáneo de múltiples medicamentos es cada vez más común. Desde combinaciones intencionales que potencian efectos terapéuticos hasta interferencias involuntarias que reducen la eficacia o aumentan la toxicidad, este capítulo te guiará por los distintos tipos de interacciones – farmacocinéticas, farmacodinámicas y químicas– y los factores que las favorecen.

A lo largo de estas páginas, analizaremos casos clínicos, ejemplos y estrategias prácticas para prevenir y manejar estas interacciones, con una mirada crítica y aplicada. Porque cada decisión terapéutica tiene consecuencias, y conocer cómo se relacionan los fármacos entre sí es parte de ejercer una farmacoterapia segura, racional y eficaz.

1.1.Definición y relevancia en la práctica clínica

De acuerdo con el diccionario de la Real Academia de Española (RAE) la palabra “interacción” refiere a la acción que se ejerce recíprocamente entre dos o más personas, objetos, fuerzas, funciones, etc. Mientras que la palabra “farmacología” es definida en el mismo diccionario como la parte de la medicina que trata sobre los medicamentos. Por tanto, podemos definir el término “interacción farmacológica” o “interacción medicamentosa” como toda aquella acción que ejercen dos o más medicamentos recíprocamente sobre ellos y en consecuencia sobre el organismo de un individuo. Además, estas interacciones pueden verse influenciadas también por la alimentación o la ingesta de suplementos.

Por su parte Izasa *et al.* (2023) consideran que una interacción farmacológica cualquier cambio clínico o en la respuesta del organismo que surge al administrar dos o más fármacos al mismo tiempo y que difiere de lo esperado si cada uno se administrara por separado. En la práctica, esto se traduce en una alteración –en

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

intensidad o en duración– del efecto de un fármaco “objetivo” provocada por otro fármaco “desencadenante”, ya sea que se administre antes, después o simultáneamente. Estas interacciones pueden darse en ambas direcciones, de modo que el resultado combinado de los dos medicamentos sea mayor o menor que la simple suma de sus efectos individuales.

Las interacciones farmacológicas (IF) son muy relevantes en la práctica clínica por su impacto en la salud de los pacientes, dependiendo tanto de su frecuencia como de la intensidad de su impacto. Factores individuales pueden influir en su aparición y en la magnitud del efecto, lo que hace que la gravedad de la interacción varíe entre pacientes. Sin embargo, hay IF que son empleadas en tratamientos diversos en lo que se conoce como sinergismo entre fármacos, donde se potencia la acción farmacológica mediante la suma de la potencia individual de cada fármaco.

1.2. Importancia de identificar y prevenir interacciones farmacológicas

El empleo de fármacos ha revolucionado el tratamiento y la erradicación de numerosas patologías. Sin embargo, pese a sus múltiples beneficios, cada vez son más frecuentes los eventos adversos que ocasionan enfermedad, discapacidad o incluso la muerte en quienes los reciben. Dado que los pacientes reaccionan de manera particular e impredecible a los medicamentos y que la administración simultánea puede dar lugar a interacciones nocivas, el médico debe contar con la pericia necesaria para seleccionar y dosificar las opciones más seguras y adecuadas.

Según la Organización Mundial de la Salud, cada año decenas de millones de pacientes sufren lesiones graves o fallecen debido a prácticas de atención inseguras. En los países en desarrollo, donde las limitaciones en infraestructura, tecnología y recursos humanos suelen ser mayores, la incidencia de estas lesiones podría superar la de los países desarrollados. En los servicios de urgencias, entre el 7 % y el 10 % de los pacientes experimenta un evento adverso asociado a medicamentos, de los cuales entre el 28 % y el 56 % podrían haberse evitado; en algunos países, las hospitalizaciones por esta causa representan más del 10 % del total. Además, la atención insegura genera costos adicionales por tratamientos, complicaciones como infecciones nosocomiales, pérdida de ingresos, discapacidad y litigios, que en ciertos lugares oscilan entre 6 000 y 29 000 millones de dólares anuales (Izasa *et al.*, 2023).

La identificación de las interacciones medicamentosas es crucial debido a su impacto clínico, ya que son una fuente de variabilidad farmacológica y pueden influir en los resultados del tratamiento. Por ello, es importante prevenirlas, ya que podrían causar efectos terapéuticos no deseados, como la falta de efectividad del tratamiento o la aparición de nuevos problemas de salud en el paciente. Estas

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

interacciones pueden dividirse en farmacocinéticas, farmacodinámicas y químicas (Amariles *et al*, 2021).

Las interacciones farmacocinéticas son definidas por la Secretaría de Salud del Distrito Federal Mexicano como las que "se producen cuando un fármaco modifica la absorción, la distribución, el metabolismo o la excreción de otro (las denominadas Interacciones ADME*), aumentando o reduciendo la cantidad de fármaco disponible para producir sus efectos" (SSDF, 2010)

Las interacciones farmacodinámicas suceden cuando "un fármaco modifica la sensibilidad o la respuesta tisular a otro fármaco debido a su efecto parecido (agonista) o bloqueante (antagonista). Estos efectos suelen ejercerse a nivel del receptor, pero también pueden producirse intracelularmente" (Lynch, 2022).

Las interacciones químicas pueden llevarse a cabo entre dos o más fármacos, entre un fármaco y alimentos, suplemento o alguna bebida; durante la interacción se generan reacciones químicas que pueden comprometer la salud del paciente. Según Da Silva *et al.* (2021) las interacciones químicas farmacológicamente hablando son una reacción química entre el principio activo y el componente de otro fármaco cuando combinados en la misma jeringa, equipo o frasco durante la preparación o la administración.

2. Clasificación de las interacciones farmacológicas

A continuación, te presentamos una explicación detallada de cada tipo de interacción y sus características principales.

2.1. Farmacocinéticas

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (2024) menciona que las interacciones farmacocinéticas se presentan cuando la presencia simultánea de uno o más fármacos altera alguno de los procesos de absorción, distribución, metabolismo o excreción (ADME).

Absorción:

- o Competencia por transportadores: Fármacos que usan los mismos transportadores pueden competir entre sí y afectar la absorción.
- o Cambios en el pH gástrico: El pH afecta la solubilidad de los fármacos, lo que puede alterar su absorción.
- o Formación de quelatos: Algunos fármacos forman complejos con metales, reduciendo su absorción (ejemplo: tetraciclinas).

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

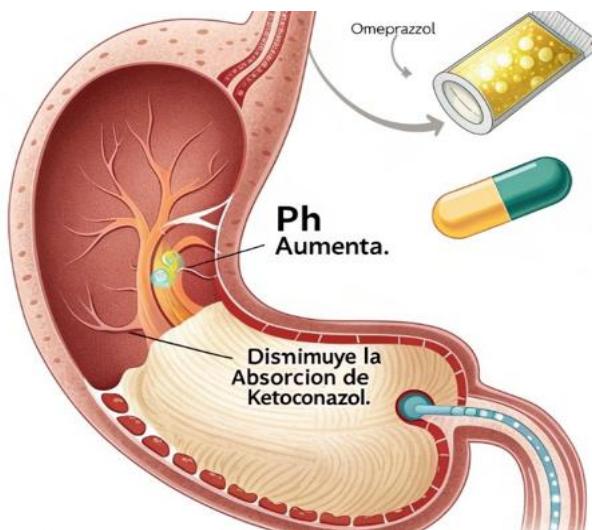


Figura 3-1. Efecto del omeprazol sobre la absorción del ketoconazol por aumento del pH gástrico

Fuente: Elaboración propia.

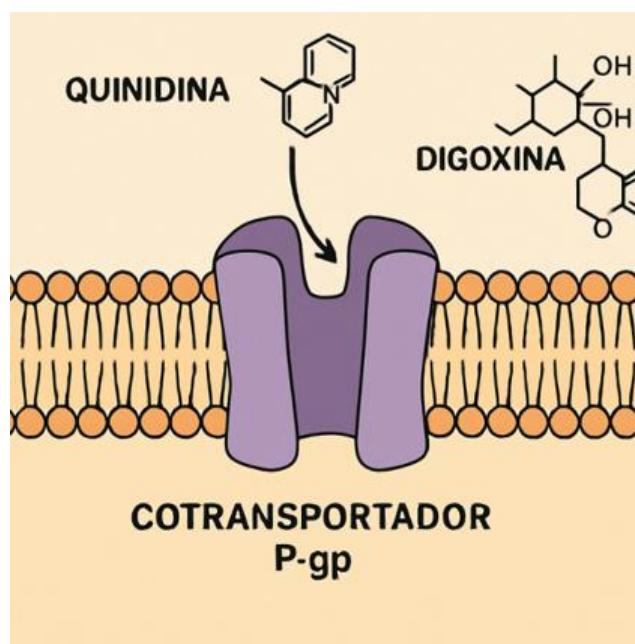


Figura 3-2. La quinidina compite e inhibe parcialmente la función del cotransportador P-gp, (glicoproteína P) lo que reduce el eflujo de digoxina de vuelta al lumen.

Ambos fármacos son sustratos de glicoproteína P

Fuente: Elaboración propia

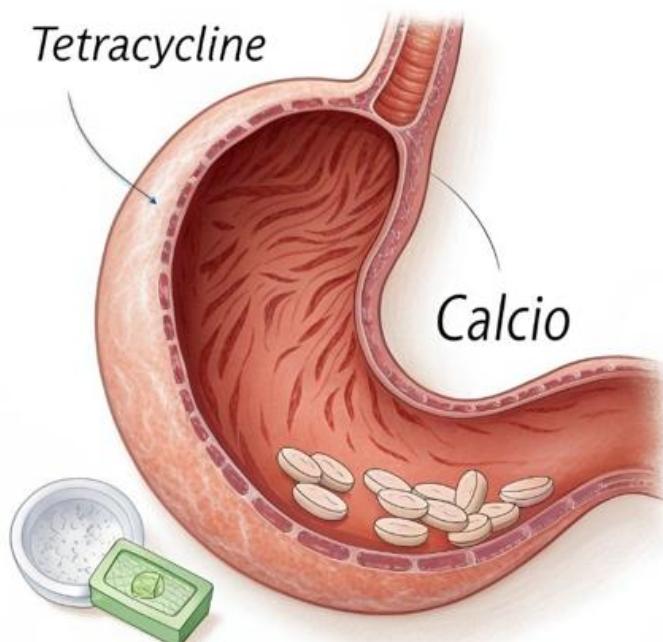


Figura 3-3. La tetraciclina se une al Ca^{2+} formando un quelato insoluble (complejo de coordinación tetraciclina-calcio), lo cual precipita en el tubo digestivo y reduce la absorción del antibiótico.

Fuente: Elaboración propia.

Distribución:

- Desplazamiento de proteínas plasmáticas: Fármacos que se unen a proteínas plasmáticas pueden desplazar a otros fármacos, aumentando su fracción libre y su efecto.

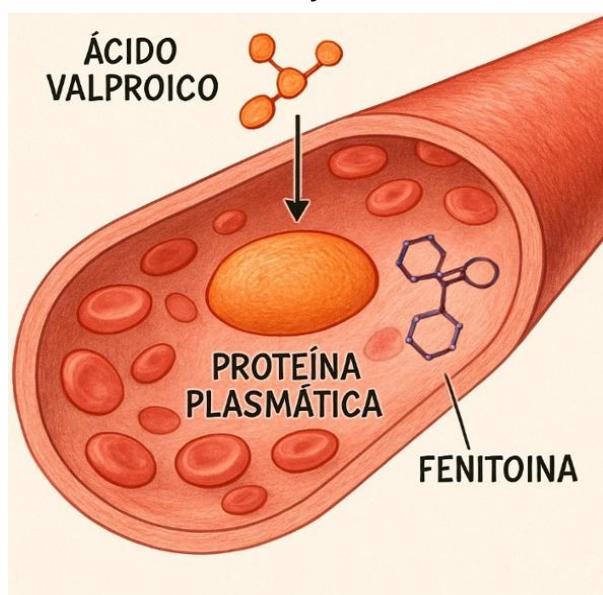


Figura 3-4. El ácido valproico desplaza a la fenitoína de sus sitios de unión en albúmina aumentando la fracción libre (activo) de fenitoína en plasma, elevando el riesgo de toxicidad (nistagmo, ataxia, confusión).

Fuente: Elaboración propia.

Metabolismo:

- o Inducción enzimática: Algunos fármacos aumentan la actividad de las enzimas (CYP450), acelerando el metabolismo de otros fármacos y reduciendo su eficacia.
- o Inhibición enzimática: Otros fármacos inhiben estas enzimas, lo que aumenta los niveles de otros fármacos y sus efectos (Patel *et al.*, 2020).

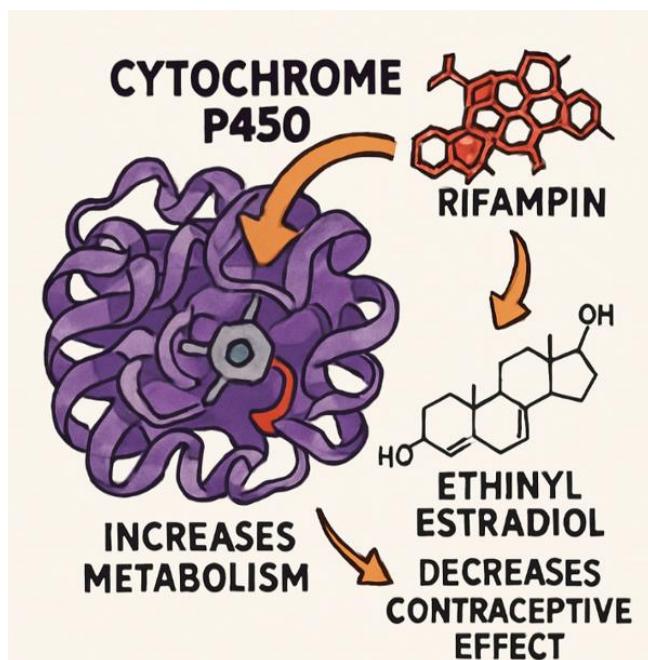


Figura 3-5. La rifampicina disminuye el efecto del etinilestradiol al ser un potente inductor enzimático, especialmente de CYP3A4, la principal enzima encargada de metabolizar el etinilestradiol.

Fuente: Elaboración propia.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

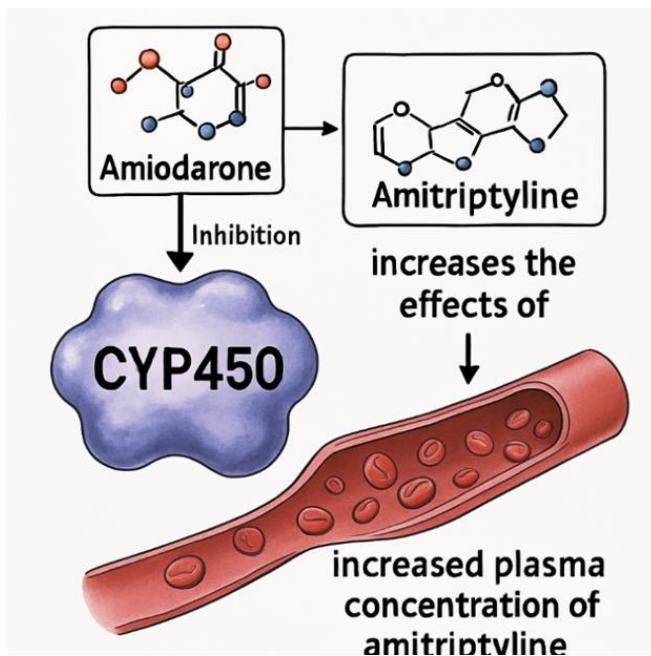


Figura 3-6. La amiodarona inhibe el citocromo P450 rutas clave en la eliminación de la amitriptilina.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3-1.

Medicamentos que son sustratos, inhibidores o inductores de algunas isoenzimas del citocromo P-450

Enzima	Sustrato	Inductor	Inhibidor
1A2	Acetaminofén, agomelatina, amitriptilina, bortezomib, cafeína, clozapina, desipramina, haloperidol, imipramina, olanzapina, ondansetrón, teofilina, verapamilo, warfarina	Fenobarbital, fenitoína, rifampicina, ritonavir, cigarrillo, inhibidor de la bomba de protones	Amiodarona, cimetidina, ciprofloxacina, efavirenz, claritromicina, enoxacina, eritromicina, fluvoxamina, norfloxacina, isoniacida, ketoconazol, telitromicina
2B6	Bupropión, ciclofosfamida, efavirenz, estrógenos, éxtasis, halotano, ketamina, meperidina, metadona, mianserina, nevirapina,	Artemisinina, carbamazepina, ciclofosfamida, efavirenz, estatinas,	Clopidogrel, metadona, mifepristona, selegilina, tamoxifeno,

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

	paratón, organofosforados, prometazina, propofol, testosterona	metamizol, organofosforados, ritonavir	tioclida, tiotepa, voriconazol
2C9	AINEs, candesartán, ciclofosfamida, fenitoína, fluvastatina, glibenclamida, glimepirida, irbesartán, losartán, nateglinida, rosiglitazona, sildenafil, torasemida, warfarina	Aprepitant, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina	Amiodarona, efavirenz, cimetidina, clopidogrel, fluconazol, fluvoxamina, gemfibrozil, metronidazol, miconazol, fenitoína, paroxetina, sulfametoxazol, tamoxifeno, valproato, zafirlukast
2C19	Amitriptilina, bortezomib, clomipramina, diazepam, imipramina, omeprazol y otros IBP, fenitoína	Carbamazepina, artemisinina, efavirenz, fenobarbital, fenitoína, Hypericum perforatum, rifampicina, ritonavir	Amiodarona, cloranfenicol, cimetidina, fluconazol, inhibidor de bomba de protones, isoniazida, ketoconazol, omeprazol, sertralina, zafirlukast
2D6	Alprenolol, amitriptilina, atomoxetina, carvedilol, clorpromazina, clomipramina, clozapina, codeína, desipramina, dextrometorfano, flecainida, flufenazina, fluoxetina, haloperidol, hidrocodona, imipramina, maprotilina, meperidina, metadona, metanfetamina, metoprolol, mexiletina, morfina, nebivolol, nortriptilina, oxicodona, paroxetina, perfenazina, propafenona, propranolol, tioridazina, timolol, tramadol, trazodona	Dexametasona, rifampicina*	Amiodarona, bupropión, cimetidina, cinacalcet, clomipramina, desipramina, fluoxetina, flufenazina, haloperidol, levomepromazina, mifepristona, paroxetina, propafenona, quinidina, risperidona, ritonavir, sertralina, tioridazina

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

3A4	Alfentanil, alfuzosina, alprazolam, amiodarona, amitriptilina, amlodipina, astemizol, atorvastatina, beclometasona, bortezomib, budesonida, buspirona, cannabinoides, carbamazepina, ciclosporina, cilostazol, cinacalcet, cisaprida, clindamicina, clomipramina, clonazepam, clopidogrel, cocaína, colchicina, crizotinib, dapsona, dasatinib, dexametasona, dextrometorfano, diazepam, diltiazem, eplerenona, eritromicina, erlotinib, estrógenos, eszopiclona, etosuximida, fluticasona, gefitinib, imatinib, imipramina, indinavir, isradipino, ketoconazol, lansoprazol, lapatinib, lidocaína, lovastatina, mibepradil, midazolam, mifepristona, nilotinib, nimodipina, paricalcitol, pazopanib, pioglitazona, pranlukast, pravastatina, prednisolona, quinina, ranolazina, repaglinida, rifampicina, rimonabant, ritonavir, ruxolitinib, saxagliptina, sertralina, sildenafil, silodosina, simvastatina, sirolimus, sitagliptina, sorafenib, sunitinib, tacrolimus, tadalafilo, tamsulosina, terfenadina, testosterona, tiagabina, ticagrelor, triazolam, vardenafil, verapamilo, warfarina, zaleplon, zolpidem, zonisamida, zopiclona	Carbamazepina, celecoxib, dexametasona, efavirenz, etosuximida, fenobarbital, fenitoína, Hypericum perforatum, primidona, rifampicina	Amiodarona, aprepitant, cannabinoides, cimetidina, claritromicina, eritromicina, fluconazol, gemfibrozil, inhibidores de proteasa, itraconazol, jugo de toronja, ketoconazol, metronidazol, mibepradil, norfloxacina, omeprazol, posaconazol, pristinamicina, quinina, sertralina, telitromicina, voriconazol, zafirlukast
-----	--	---	--

Fuente: (Izasa et al., 2023)

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos; IBP: Inhibidores de la bomba de protones

* Los datos sobre la inducción de la CYP2D6 son aún controversiales

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Excreción:

- o Alteraciones en la función renal o hepática: Si los riñones o el hígado no funcionan bien, los fármacos pueden acumularse y causar toxicidad.
- o Transporte activo: Algunos fármacos se excretan activamente por los riñones, y si el sistema está saturado, puede haber acumulación.

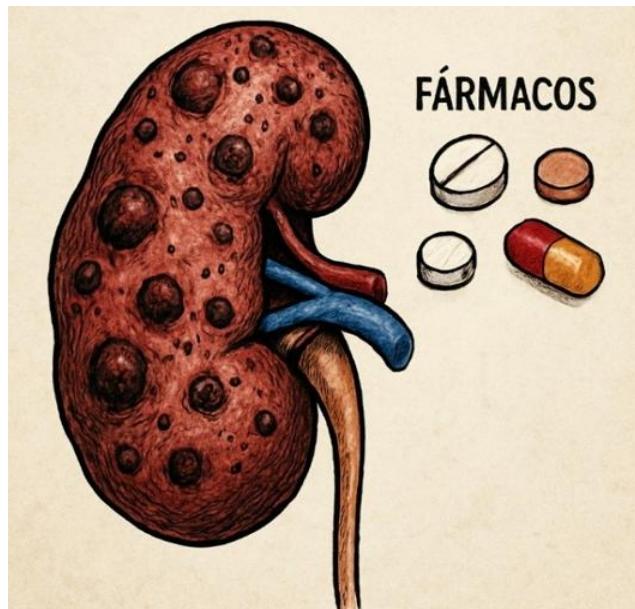


Figura 3-7. En la insuficiencia renal la capacidad de depurar fármacos por vía urinaria se ve claramente reducida,

Fuente: Elaboración propia.

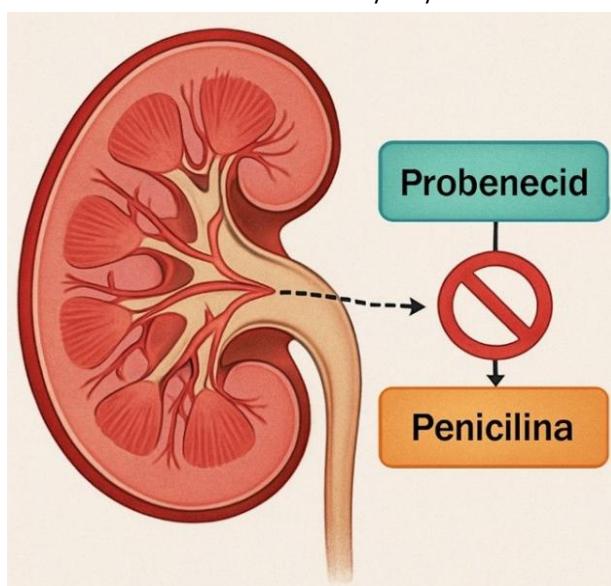


Figura 3-8. El probenecid bloquea la secreción tubular de penicilina en el túbulo proximal, disminuyendo su excreción renal y prolongando su vida media.

Fuente: Elaboración propia.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Caso clínico

Una paciente con fibrilación auricular es tratada con warfarina. Posteriormente, se le prescribe un antibiótico macrólido (eritromicina) para una infección respiratoria.

Interacción:

La eritromicina al ser un macrólido inhibe el metabolismo hepático de la warfarina al afectar el citocromo P450, específicamente la isoenzima CYP3A4. Esto provoca un aumento en los niveles plasmáticos de warfarina, elevando el riesgo de hemorragias.

Recomendación:

Se debe monitorear estrechamente el INR (International Normalized Ratio) de la paciente. Además, considerar la reducción de la dosis del tratamiento con warfarina puede ofrecer beneficios sustanciales en la reducción de la incidencia de eventos hemorrágicos mayores (Vega *et al.*, 2023). Esta reducción de dosis debe ir relacionada al valor de INR obtenido.

2.2.Farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas pueden manifestarse como un refuerzo del efecto de uno o varios fármacos (aditivo) o bien como una reducción de su acción terapéutica (antagónico). Estas interacciones pueden darse directamente en los receptores o a través de mecanismos fisiológicos que, de forma indirecta, modulan la respuesta de otros medicamentos (Izasa *et al.*, 2023)

Sinergismo

De acuerdo con Webster la sinergia es la “acción conjunta de distintos medicamentos, de tal forma que el efecto total de ellos es mayor que la suma de los efectos tomados independientemente” (Córdoba y Hernández, 1998).

“Cuando se utilizan dosis regulares pero combinadas para lograr un beneficio clínico, entonces el concepto se conoce como efecto aditivo.” (Chavarría *et al.*, 2019)

El efecto potenciador surge de la combinación de fármacos que supera la suma de los efectos individuales de cada uno. La potenciación puede ser beneficiosa, como ocurre al combinar un antibiótico bactericida que actúa durante la fase de multiplicación (penicilina) con otro bactericida que actúa en la fase de reposo (estreptomicina), lo que mejora la eficacia terapéutica. Sin embargo, también puede ser perjudicial si aumenta la toxicidad, como sucede con la combinación de

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

inhibidores de monoamino-oxidasa (IMAO) y anfetamina (Velasco Martín y Velasco Sendra, 2023).

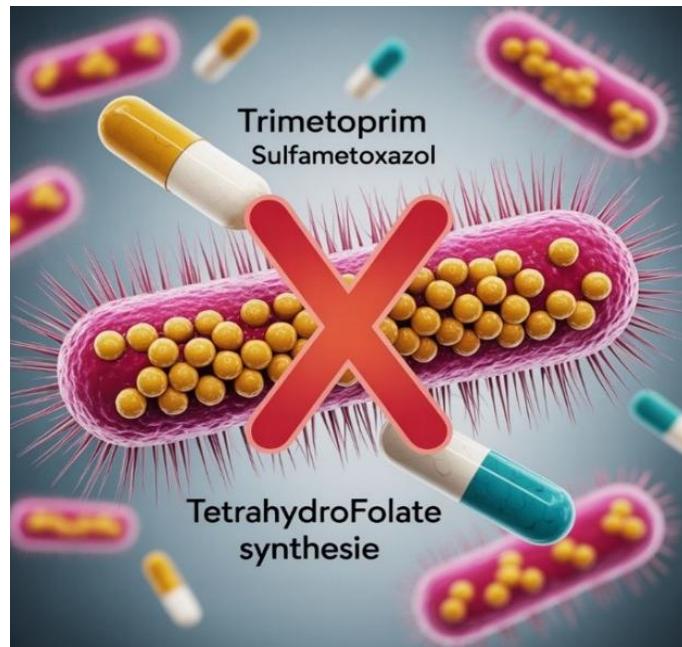


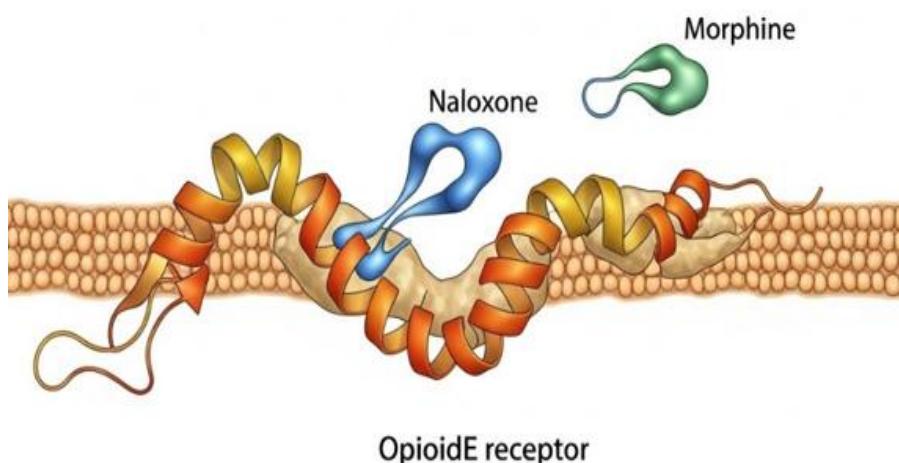
Figura 3-9. La combinación de trimetoprim y sulfametoxazol ejerce un efecto bactericida al inhibir sinérgicamente la síntesis de tetrahidrofolato.

Fuente: Elaboración propia.

Antagonismo

El antagonismo se refiere a la acción contraria de dos medicamentos que actúan sobre el mismo organismo. Puede manifestarse de varias formas, como antagonismo químico, competitivo o no competitivo. También existe el antagonismo fisiológico o independiente, que se da cuando dos sustancias ejercen efectos opuestos al actuar sobre diferentes receptores en una misma estructura, o cuando dos fármacos con mecanismos de acción distintos generan efectos contrarios (Velasco Martín y Velasco Sendra, 2023).

Figura



3-10. La naloxona

antagoniza de forma competitiva los receptores opioides, impidiendo que la morfina se una a ellos.

Fuente: Elaboración propia.

Caso clínico

Un paciente diabético tipo 1 en tratamiento con insulina comienza a tomar un betabloqueante no selectivo (propranolol) para controlar su hipertensión.

Interacción:

Los betabloqueantes no selectivos pueden enmascarar los síntomas adrenérgicos de la hipoglucemia, como taquicardia y temblores, dificultando la detección temprana de episodios hipoglucémicos (López-Sendón *et al.*, 2005).

Recomendación:

Se debe educar al paciente sobre la importancia de monitorear regularmente sus niveles de glucosa en sangre y reconocer otros signos de hipoglucemia, como sudoración o confusión. Además, se podría considerar ajustar la dosis de insulina y reevaluar la necesidad del betabloqueante no selectivo o reemplazarlo por un betabloqueante selectivo (López-Sendón *et al.*, 2005). Es importante recomendar un estilo de vida saludable ya que es un componente importante del tratamiento de la hipertensión porque reduce la presión arterial, mejora la eficacia de algunos medicamentos antihipertensivos, promueve otros aspectos de la salud metabólica y vascular y, generalmente, produce pocos efectos adversos. La terapia de estilo de vida consiste en reducir el exceso de peso corporal mediante la restricción calórica. Los inhibidores de la ECA o los antagonistas de los receptores de angiotensina se recomiendan como tratamiento de primera línea para la hipertensión en personas con diabetes (American Diabetes Association, 2023).

2.3. Interacciones químicas

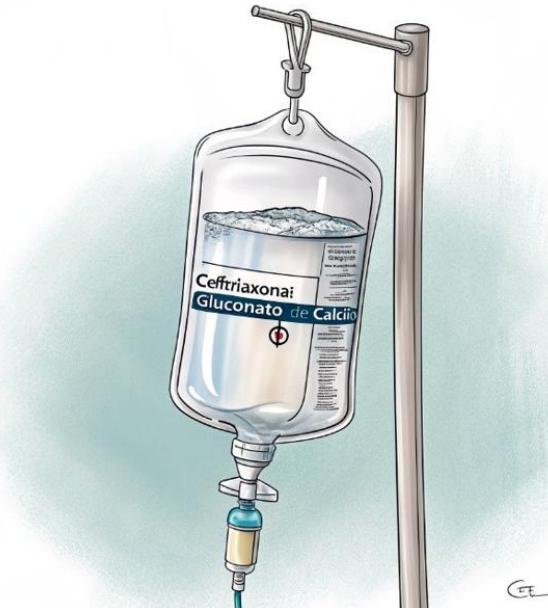
Figura 3-11.

interacción ceftriaxona y calcio

Fuente:
propia.

Precipitación por química entre gluconato de

Elaboración



Incompatibilidades farmacéuticas

De acuerdo con Begum *et al.*, (2018) la incompatibilidad farmacéutica se refiere a un cambio que produce la formación de un producto no deseado, el cual puede influir en la seguridad, efectividad, apariencia y estabilidad del medicamento. Existen tres tipos de incompatibilidades: físicas, químicas y terapéuticas. Las describen de la siguiente manera:

Físicas: Al combinarse dos o más sustancias, se genera un cambio físico que da lugar a un producto no aceptable. Esta interacción entre las sustancias puede causar alteraciones en el color, olor, sabor, viscosidad y estructura. A esto se le conoce también como incompatibilidad farmacéutica. Se manifiestan en inmiscibilidad, insolubilidad, precipitación, entre otros.

Químicas: La reacción entre dos o más sustancias puede generar un cambio en las propiedades químicas de la forma farmacéutica. Como consecuencia, puede formarse un producto tóxico o inactivo. Las incompatibilidades químicas surgen debido a las propiedades químicas de los fármacos y aditivos, tales como: Cambio de pH, reacciones de oxidación-reducción, hidrólisis ácido-base, doble descomposición, formación de complejos.

Terapéuticas: La incompatibilidad terapéutica ocurre cuando la acción de un fármaco se ve alterada por la administración simultánea de otro, afectando el efecto terapéutico esperado. Esto puede suceder por diversos factores, como errores en la dosis, uso incorrecto de la dosificación, medicamentos contraindicados o

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

interacciones entre fármacos, como sinergismo o antagonismo, aunque este tema ya se revisó previamente, es importante mencionar que el mecanismo de estas interacciones bibliográficamente se clasifica en dos grupos: farmacocinético, que incluye la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos, y farmacodinámico, que involucra la actividad farmacológica de los medicamentos, como efectos sobre los receptores o el transporte celular.

Reacciones químicas entre medicamentos

Las reacciones químicas entre medicamentos pueden provocar efectos adversos, como malestar o peligrosidad. Estos efectos pueden ser leves o graves (Smith, 2023). En estas reacciones se altera la composición química de los fármacos y da lugar a la formación de nuevos compuestos químicos que pueden ser nocivos para el paciente.

Caso clínico

En un hospital, se mezclaron ampicilina y gentamicina en la misma solución intravenosa para administrarlas simultáneamente a un paciente con infección grave.

Interacción:

La combinación de ampicilina y gentamicina en la misma solución puede provocar una reacción química que inactiva ambos antibióticos, reduciendo su eficacia terapéutica.

Resolución:

Se suspendió la administración conjunta y se administraron los antibióticos por separado, utilizando líneas intravenosas diferentes y respetando intervalos de tiempo adecuados entre cada administración (Chahín, 2016).

En resumen, las interacciones farmacológicas pueden presentarse en distintos niveles, desde la modificación de la absorción o eliminación de un fármaco (interacciones farmacocinéticas), hasta el reforzamiento o bloqueo de su efecto (interacciones farmacodinámicas), e incluso en la etapa previa a su administración (interacciones químicas). Cada una de estas interacciones tiene implicaciones clínicas distintas, y su correcta identificación es esencial para optimizar la seguridad y eficacia de los tratamientos. Comprender esta clasificación constituye una herramienta fundamental para todos los profesionales de la salud involucrados en la farmacoterapia. En el siguiente apartado abordaremos los factores de riesgo más comunes que predisponen a estas interacciones, especialmente en poblaciones con polifarmacia o comorbilidades.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

La siguiente tabla agrupa de forma esquemática los aspectos clave de cada tipo de interacción farmacológica.

Tabla 3-2.

Aspectos claves de cada tipo de interacción

Tipo de Interacción	Nivel en el que ocurre	Ejemplo clínico	Relevancia clínica
Farmacocinética	Proceso ADME (absorción, distribución, metabolismo, excreción)	Omeprazol reduce la absorción de ketoconazol por aumento del pH gástrico	Disminución de la eficacia del antifúngico
Farmacodinámica	En el sitio de acción: receptores o vías funcionales	Uso combinado de AINEs y antihipertensivos como IECA	Reducción del efecto hipotensor; riesgo de daño renal
Química	Antes de la administración: preparación o mezcla de medicamentos	Ceftriaxona con calcio en la misma vía IV	Formación de precipitados potencialmente letales

Fuente: Elaboración propia.

3. Factores de riesgo para las interacciones farmacológicas

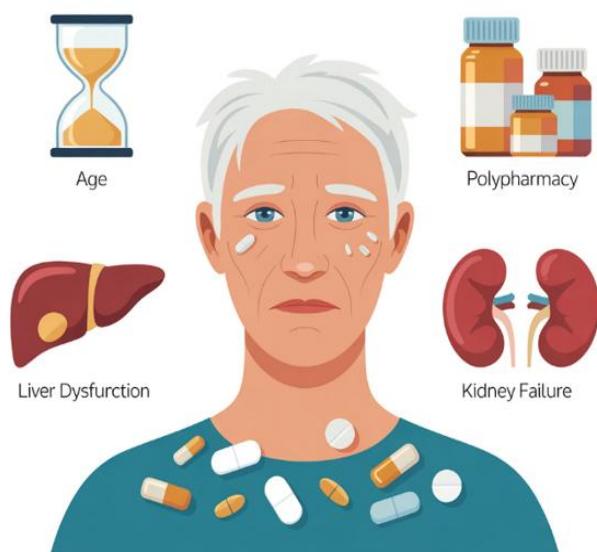


Figura 3-12. Factores clínicos predisponentes a interacciones medicamentosas

Fuente: Elaboración propia.

3.1. Polifarmacia



Figura 3-13. Representación de la polimedición

Fuente: Elaboración propia.

La polifarmacia se refiere al uso simultáneo de múltiples medicamentos por un paciente, generalmente más de cinco. Es más común en personas mayores debido a la presencia de varias enfermedades crónicas que requieren tratamiento (Díaz y Robles, 2024). El impacto de la polifarmacia puede ser negativo:

Impactos negativos:

- Interacciones medicamentosas: Cuantos más medicamentos se tomen, mayor es el riesgo de interacciones adversas. Algunas combinaciones de medicamentos pueden potenciar o reducir los efectos de otros, lo que puede llevar a efectos secundarios graves o a una eficacia reducida. Por ejemplo, un paciente con diabetes mellitus tipo II e hipertensión arterial puede recibir un régimen farmacológico de más de cinco fármacos –metformina, glimepirida, enalapril, amlodipino, furosemida y espironolactona–, lo que incrementa el riesgo de interacciones farmacológicas. A continuación, se describen las interacciones identificadas en este caso ilustrativo:

Tabla 3-3

Interacciones farmacológicas detectadas

Precaución	Fármaco A	Fármaco B	Detalles
Vigilar de cerca	Enalapril	Glimepirida	El enalapril aumenta los efectos de la glimepirida por sinergia farmacodinámica. Usar con precaución/monitorizar.
Vigilar de cerca	Enalapril	Furosemida	Mecanismo: sinergismo farmacodinámico. Usar con precaución/monitorizar.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

			Riesgo de hipotensión aguda e insuficiencia renal.
Vigilar de cerca	Enalapril	Espironolactona	Mecanismo: sinergismo farmacodinámico. Usar con precaución/monitorizar. Riesgo de hiperpotasemia.
Vigilar de cerca	Enalapril	Metformina	El enalapril aumenta la toxicidad de la metformina por un mecanismo de interacción no especificado. Usar con precaución/monitorizar. Aumenta el riesgo de hipoglucemias y acidosis láctica.
Vigilar de cerca	Amlodipino	Metformina	El amlodipino disminuye los efectos de la metformina por antagonismo farmacodinámico. Usar con precaución/monitorizar. Vigilar control glucémico.
Vigilar de cerca	Espironolactona	Furosemida	La espironolactona aumenta el potasio sérico y la furosemida lo disminuye. Efecto no claro; precaución. Modificar tratamiento/monitorizar.
Menor	Furosemida	Metformina	La furosemida aumenta los niveles de metformina por un mecanismo no especificado. Significativo: desconocido. Vigilar control glucémico y riesgo de hipoglucemias.

Fuente: *MedScape Interaction.*

Existen otros impactos negativos de la polimedición entre ellos podemos mencionar:

- Reacciones adversas: Los efectos secundarios son más difíciles de manejar cuando se usan varios medicamentos, especialmente porque pueden confundirse con síntomas de la enfermedad original.
- Cumplimiento del tratamiento: Cuantos más medicamentos haya que tomar, mayor es la probabilidad de que el paciente no cumpla con el tratamiento correctamente, lo que puede comprometer los resultados terapéuticos. En el estudio realizado por García (2020) en pacientes mayores de un núcleo rural, se

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

identificó que existe un riesgo significativo de no adherencia cuanto mayor es el número de fármacos prescritos.

- Desajustes en la dosificación: Con el paso del tiempo, los medicamentos pueden requerir ajustes en las dosis, y estos cambios no siempre se hacen con la rapidez necesaria (Khezrian *et al.*, 2020).

3.2. Edad

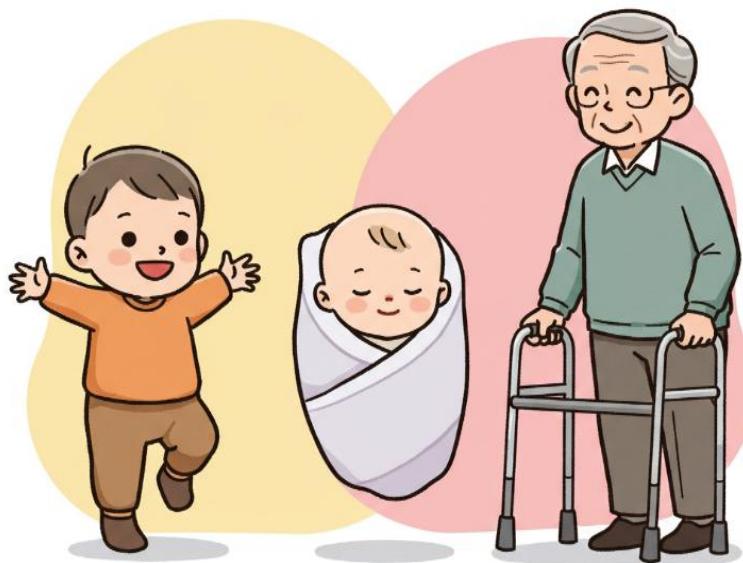


Figura 3-14. Diferencias en neonatos, pediátricos y adultos mayores

Fuente: Elaboración propia.

Las diferencias en la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos según la edad son fundamentales para entender cómo los cuerpos de los pacientes responden a los tratamientos.

Neonatos:

- Farmacocinética: Los neonatos tienen una capacidad limitada para absorber, metabolizar y excretar medicamentos. Su sistema hepático y renal aún no está completamente desarrollado, lo que afecta la metabolización de muchos fármacos.
- Farmacodinamia: Las concentraciones de algunos medicamentos pueden ser más altas o más bajas en su sangre, debido a diferencias en el volumen de distribución.
- Consideraciones clínicas: Los medicamentos deben ser dosificados con cuidado en neonatos, tomando en cuenta su peso, edad gestacional y desarrollo orgánico.

Pediátricos:

- Farmacocinética: A medida que los niños crecen, su capacidad para metabolizar medicamentos mejora, pero los procesos de excreción pueden seguir siendo inmaduros hasta los 2 años de edad.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

- Farmacodinamia: En esta etapa, los niños responden de manera diferente a los medicamentos que los adultos, tanto en eficacia como en efectos secundarios, debido a su mayor metabolismo y diferencias hormonales.
- Consideraciones clínicas: Los medicamentos para niños deben ajustarse a su peso y edad, y la dosificación de medicamentos no siempre es la misma que para los adultos.

Adultos mayores:

- Farmacocinética: Los cambios relacionados con la edad, como la disminución de la función renal y hepática, alteran la capacidad del cuerpo para procesar y eliminar los medicamentos. Los adultos mayores también suelen tener un mayor porcentaje de grasa corporal, lo que afecta el almacenamiento de medicamentos lipofílicos.
- Farmacodinamia: Los cambios en los receptores y la sensibilidad a los medicamentos pueden ser más pronunciados en los adultos mayores, lo que aumenta el riesgo de efectos secundarios o de sobredosis.
- Consideraciones clínicas: Los tratamientos deben ser más individualizados en adultos mayores, y las dosis deben ajustarse teniendo en cuenta la función renal, hepática y el riesgo de polifarmacia (Ngcobo *et al.*, 2024).

3.3. Comorbilidades

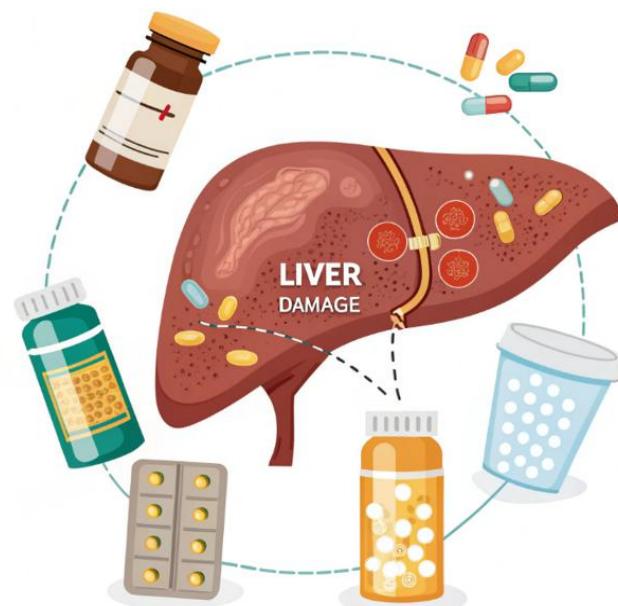


Figura 3-15. Afectación del metabolismo de medicamentos por daño hepático.
Fuente: Elaboración propia.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Las comorbilidades son condiciones médicas adicionales que un paciente puede tener junto con la enfermedad principal. Las comorbilidades afectan la forma en que el cuerpo procesa los medicamentos.

Insuficiencia renal:

- Los riñones son esenciales para eliminar los productos de desecho del cuerpo, incluidos los fármacos. En caso de insuficiencia renal, la eliminación de ciertos medicamentos se ralentiza, lo que puede resultar en niveles tóxicos de medicamentos en la sangre (NIDDK, 2018).
- Impacto en el tratamiento: Muchos medicamentos deben ajustarse en pacientes con insuficiencia renal, ya que los fármacos que normalmente se excretan a través de los riñones se acumulan en el cuerpo, aumentando el riesgo de efectos secundarios graves.

Insuficiencia hepática:

- El hígado es el principal órgano responsable del metabolismo de muchos fármacos. En pacientes con insuficiencia hepática, la capacidad del hígado para metabolizar y eliminar medicamentos se ve afectada. (Escorsell *et al.*, 2019)
- Impacto en el tratamiento: Al igual que con la insuficiencia renal, es necesario ajustar las dosis de los medicamentos y considerar alternativas que no dependan tanto del hígado para su procesamiento.

Enfermedades crónicas:

- Las enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares pueden influir en la forma en que los medicamentos actúan en el cuerpo.
- Los pacientes con comorbilidades requieren un enfoque más cuidadoso en la prescripción, ya que los medicamentos deben ser eficaces para tratar varias condiciones sin generar interacciones negativas entre ellas.

3.4.Factores genéticos

La farmacogenómica estudia cómo los genes de una persona afectan su respuesta a los medicamentos. Este campo tiene un impacto significativo en la medicina personalizada. (Rodríguez y Miguel, 2021).

Impacto en la farmacocinética y farmacodinamia:

- Variabilidad en la respuesta a los medicamentos: Las personas pueden tener variantes genéticas que influyen en cómo absorben, distribuyen, metabolizan y eliminan los medicamentos. Por ejemplo, algunas personas pueden metabolizar

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

un medicamento más rápido que otras, lo que afecta la dosis necesaria y condiciona el tiempo de tratamiento.

- Eficacia y toxicidad: Las variantes genéticas pueden hacer que ciertos medicamentos sean más efectivos o más tóxicos para algunas personas. Por ejemplo, algunas personas pueden tener una variante genética que les haga más susceptibles a los efectos secundarios o reacciones adversas de ciertos fármacos.

- Por citar un ejemplo, el citocromo P450 (CYP) es un grupo de enzimas que se encuentran en el cuerpo humano y en las células de muchos otros organismos que desempeñan un papel importante en el metabolismo de fármacos y muchas otras reacciones bioquímicas. Las variaciones en genes como CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19 dan lugar a diferencias en la actividad enzimática, lo que hace que algunos individuos metabolicen los fármacos demasiado rápido o demasiado lento (Islam *et al.*, 2024). Los individuos con baja capacidad metabólica pueden experimentar toxicidad por fármacos, mientras que los metabolizadores ultrarrápidos pueden tener una exposición insuficiente a los fármacos, los cuales pueden conducir a RAM. Por lo tanto, los genes metabólicos desempeñan un papel importante en la transformación de fármacos, y los cambios epigenéticos en estos genes contribuyen a las diferencias interindividuales en las respuestas a los fármacos. Los polimorfismos de los genes que codifican las enzimas metabólicas pueden afectar significativamente la actividad enzimática y, por consiguiente, influir en los procesos metabólicos de los fármacos en el organismo (Cacabelos *et al.*, 2016). La relación entre los polimorfismos de ciertos genes de enzimas metabolizadoras de fármacos y las RAM se resume en la siguiente tabla:

Tabla 3-4

Enzimas/Genes Metabolizadores de Fármacos y RAM

Enzimas/genes metabolizadores de fármacos seleccionados	Reacción Adversa	Referencias
CYP1A2	1. Intoxicación por cafeína 2. Efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos 3. Efectos secundarios de los antidepresivos 4. Reacciones tóxicas de la teofilina	(Faber y Fuhr, 2004).
CYP2C9	1. Riesgo de sangrado asociado con la warfarina 2. Mayor riesgo de sangrado	(Rasool <i>et al.</i> , 2024).

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

	gastrointestinal causado por AINE 3. Reacciones hipoglucémicas causadas por sulfonilureas	
CYP2C19	1. Neurotoxicidad por sedación prolongada inducida por diazepam 2. Trombosis del stent e infarto de miocardio tras la administración de clopidogrel	(Ho <i>et al.</i> , 2023).

La farmacogenómica ofrece la posibilidad de ajustar los tratamientos a las características genéticas individuales de cada paciente, lo que podría mejorar la eficacia y reducir los efectos adversos. (Rodríguez y Miguel, 2021)

3.5. Estilo de vida y hábitos

El estilo de vida y los hábitos personales juegan un papel importante en la salud general y en la respuesta del cuerpo a los medicamentos.

Alcohol:

- De acuerdo con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (2024) El alcohol puede interferir con la absorción y metabolización de medicamentos, e incluso potenciar sus efectos secundarios. Algunos medicamentos tienen interacciones peligrosas con el alcohol, como los anticoagulantes o los medicamentos para la presión arterial. El alcohol también afecta al hígado, lo que puede alterar la forma en que los medicamentos son procesados.

Tabaco:

- Fumar puede afectar el metabolismo de ciertos medicamentos, acelerando la eliminación de algunos de ellos, lo que puede hacer que los medicamentos sean menos efectivos. Fumar aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, respiratorias y cáncer, lo que puede aumentar la necesidad de medicamentos y afectar cómo los responde el cuerpo a esos tratamientos. (OMS, 2023)

Dieta:

- De acuerdo con Madridejos (2018) las interacciones entre alimentos y medicamentos se refieren a la aparición de efectos no previstos cuando se consumen juntos, debido a su interacción física, química o fisiológica. Estas

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

interacciones pueden generar efectos adversos que varían desde clínicamente irrelevantes hasta graves, pero también pueden tener efectos positivos, como mejorar la eficacia terapéutica o reducir efectos indeseados.

- La interacción entre los medicamentos y el zumo de pomelo es una de las más conocidas debido a que su impacto puede ser significativo. Se ha observado que la concentración plasmática de ciertos fármacos puede aumentar hasta un 300%. Los responsables de esta interacción son principalmente las furanocumarinas y el flavonoide naringina, que se encuentran en toda la fruta (piel y pulpa). Estos compuestos inhiben el CYP3A4 en la pared intestinal y activan la glicoproteína-P, lo que reduce la biotransformación de medicamentos que se metabolizan principalmente en la pared intestinal, como los antagonistas del calcio y las estatinas. Esta interacción puede variar considerablemente, ya que depende de la cantidad de enzimas CYP3A4 presentes en la pared intestinal.
- La dieta juega un papel crucial en cómo los medicamentos son absorbidos y metabolizados. Por ejemplo, algunos alimentos pueden mejorar o interferir con la absorción de medicamentos, como el pomelo que "puede bloquear la acción de la CYP3A4, por lo que, en lugar de metabolizarse, una mayor cantidad del medicamento entra a la sangre y permanece más tiempo en el cuerpo. El resultado es demasiado medicamento en su cuerpo." (FDA, 2021)
- Interacciones entre medicamentos y nutrientes: Algunos medicamentos pueden afectar el apetito, el metabolismo de nutrientes, o incluso alterar la absorción de vitaminas y minerales esenciales, lo que puede afectar el bienestar general del paciente.

A continuación, se muestra una lista, elaborada por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (2024), que detalla los fármacos que presentan interacciones con los alimentos:

- **Acenocumarol.**

Una dieta rica en vitamina K puede provocar una disminución en la eficacia del fármaco. Distintas verduras, como espinacas, coles de Bruselas o brócoli, contienen cantidades apreciables de vitamina K. Se aconseja avisar a su médico o farmacéutico en el caso de que la ingesta de estos alimentos sea significativa.

- **Alendronato.**

La absorción de este fármaco se ve disminuida en un 60% cuando se ingiere con café o zumo. No se absorbe en absoluto cuando se toma durante una comida. Por

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

ello, ha de tomarse en ayunas (consideramos ayunas, una hora antes o dos horas después de una comida) y con un vaso grande de agua.

- **Ácido acetilsalicílico.**

Por su toxicidad gastrointestinal, es importante tomarlo después de las comidas. Además, los alimentos ricos en vitamina C mejoran la tolerancia gástrica del ácido acetilsalicílico.

- **Hierro.**

Es de destacar la capacidad que tiene la vitamina C de aumentar la absorción de estos preparados.

- **Antiinflamatorios no esteroides (AINE) como ibuprofeno o naproxeno.**

Los efectos adversos gastrointestinales pueden ocasionar problemas severos relacionados con la irritación de la mucosa. Por ello se aconseja administrar conjuntamente con alimentos.

- **Azitromicina.**

Los alimentos pueden disminuir la absorción de la azitromicina en casi un 50%, por ello se recomienda suministrar el fármaco en ayunas para una absorción óptima.

- **Benzodiazepinas (diazepam, lorazepam...).**

Los alimentos pueden retrasar la absorción. En caso de que se busque un efecto hipnótico, es recomendable, adelantar la cena para administrar el fármaco en ayunas, justo antes de ir a la cama.

- **Cefuroxima.**

Los alimentos favorecen la absorción de la cefuroxima.

- **Fenilpropanolamina (presente en algunos preparados antigripales).**

El efecto hipertensor de la fenilpropanolamina puede resultar potenciado por el efecto de la cafeína. A su vez, la fenilpropanolamina puede también aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de la cafeína.

- **Furosemida.**

Su absorción se ve disminuida con alimentos. Por ello está recomendada la toma en ayunas. Si habitualmente se toma con alimentos, es preferible no modificar la pauta de administración.

- **Paracetamol.**

Se puede tomar con o sin alimentos, aunque si se administra en ayunas ejerce su efecto de manera más rápida.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

- **Penicilinas (como la amoxicilina).**

Los alimentos disminuyen su absorción por lo que se recomienda tomar en ayunas.

- **Quinolonas (ciprofloxacino, norfloxacino, levofloxacino, moxifloxacino).**

Interaccionan con los lácteos. Se recomienda no administrarlas con derivados lácteos ni ingerir lácteos hasta 2 horas después de la administración del medicamento.

- **Tetraciclinas.**

La administración conjunta de tetraciclinas con leche o derivados lácteos o ricos en calcio es una interacción ampliamente conocida, que reduce la absorción de medicamento. Por ello, es preferible la administración en ayunas.

- **Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) como la fenilalanina.**

Interaccionan con varios alimentos: Alimentos a evitar en pacientes que toman IMAO

- Alimentos ricos en aminas biógenas
- Vino tinto
- Bebidas alcohólicas
- Quesos curados
- Embutidos curados
- Conservas de pescado: arenque, caballa y salmón ahumados, en escabeche, de sardinas y atún
- Caviar
- Embutidos
- Aguacates y plátanos maduros
- Chocolate y derivados
- Hígado de ternera, buey y pollo, así como sus derivados (patés)
- Carnes fermentadas
- Chucrut
- Habas
- Condimentos, salsas

Vamos a revisar un caso clínico que nos ayudará a entender mejor cómo pueden producirse interacciones al combinar medicamentos con alimentos.

Caso Clínico - Anafilaxia dependiente del trigo inducida por aspirina

Resumen del caso clínico:

Se presentan dos casos clínicos de anafilaxia dependiente del trigo inducida por la administración de aspirina, pero no por ejercicio. Ambos pacientes tenían antecedentes de reacciones anafilácticas tras ingerir trigo en combinación con aspirina, sin que el ejercicio físico desencadenara síntomas.

Evaluación clínica:

- Trigo solo: no causó reacción.
- Aspirina sola: no causó reacción.
- Trigo + ejercicio: no causó reacción.
- Trigo + aspirina: causó anafilaxia.

Además, se observaron niveles elevados de histamina y aumento en la reactividad cutánea tras pretratamiento con aspirina.

Fármacos y alimentos involucrados

- Fármaco: Aspirina (ácido acetilsalicílico)
- Alimento: Trigo (relacionado con ω -5 gliadina y gluten)

Mecanismo propuesto:

La aspirina incrementa la permeabilidad intestinal y potencia la absorción de alérgenos del trigo, aumentando la respuesta inmune mediada por IgE, lo que facilita la aparición de anafilaxia incluso sin ejercicio como cofactor.

Solución clínica propuesta:

1. Evitar la combinación de trigo y aspirina en pacientes con antecedentes alérgicos.
2. Educar al paciente sobre cofactores de anafilaxia alimentaria.
3. Usar analgésicos alternativos como paracetamol si es necesario.
4. Supervisar provocaciones alimentarias en entornos controlados (Matsukura *et al.*, 2010)

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

La tabla siguiente compila los principales factores predisponentes a interacciones farmacológicas, proporcionando un panorama general de sus características e implicaciones en la práctica clínica

Tabla 3-5

Factores de riesgo para las interacciones farmacológicas

Factor de riesgo	Descripción	Implicaciones clínicas
Polifarmacia	Uso simultáneo de más de cinco medicamentos, frecuente en adultos mayores.	Aumenta riesgo de interacciones, efectos adversos, baja adherencia y errores de dosificación.
Edad del paciente	Neonatos, niños y adultos mayores presentan diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas.	Requiere ajuste de dosis, vigilancia cercana y tratamientos individualizados.
Comorbilidades	Condiciones como insuficiencia renal, hepática y enfermedades crónicas (diabetes, HTA).	Modifican metabolismo y eliminación; obligan a ajustar tratamientos y dosis.
Factores genéticos	Variaciones genéticas que afectan el metabolismo y la respuesta a fármacos.	Permiten personalizar tratamientos para evitar toxicidad o ineficacia.
Estilo de vida y hábitos	Consumo de alcohol, tabaco, dieta rica en grasas o alimentos que alteran la absorción.	Modifican la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico.

Fuente: Elaboración propia.

4. Interacciones farmacológicas clínicamente relevantes

4.1. Casos comunes

- **Anticoagulantes (warfarina, heparina) y antiinflamatorios.**

La interacción entre estos dos grupos de fármacos es una preocupación clínica importante, ya que pueden aumentar el riesgo de hemorragias o reducir la eficacia del tratamiento anticoagulante. Puede ser nocivo, por ejemplo, la combinación de aspirina con anticoagulantes como la warfarina, rivaroxabán o dabigatrá, también

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

aumenta el riesgo de hemorragias debido a sus efectos sobre la función plaquetaria y la coagulación sanguínea (Murez, 2022).

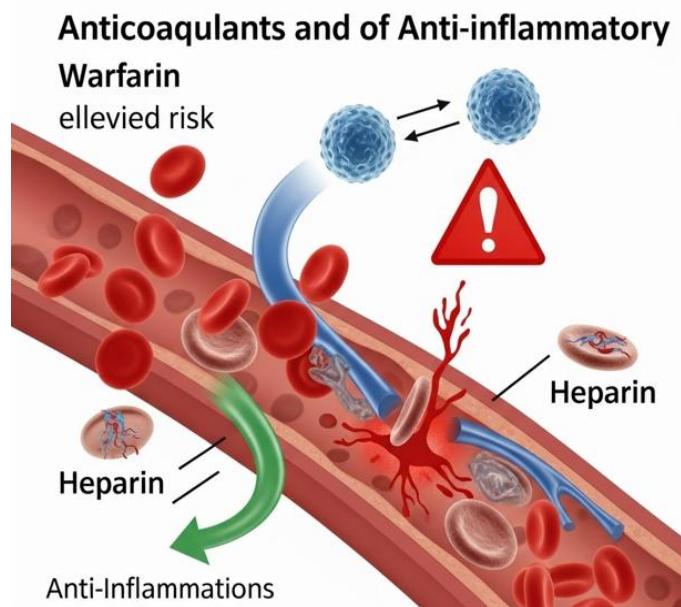


Figura 3-16. Riesgo de hemorragia por consumo de anticoagulantes y antiinflamatorios

Fuente: Elaboración propia.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

- **Antibióticos y anticonceptivos.**

La mayoría de antibióticos no interaccionan con los anticonceptivos, se conoce de una excepción, "el caso de las mujeres que se encuentran recibiendo un tratamiento para la tuberculosis pulmonar, el antibiótico fuerte que se receta comúnmente (la rifampicina o la rifabutina) puede interferir con la píldora anticonceptiva (Centers for Disease Control and Prevention, 2024).



Figura 3-17. Antibióticos vs Anticonceptivos

Fuente: Elaboración propia.

- **Estatinas y antifúngicos.**

La combinación de estatinas (medicamentos para reducir el colesterol) y antifúngicos puede generar algunas interacciones que aumentan el riesgo de efectos secundarios. Esto es especialmente relevante cuando se usan ciertos antifúngicos, como los azoles (por ejemplo, el fluconazol o itraconazol), que pueden interferir con el metabolismo de las estatinas (Tres y Escribano, 2007).

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

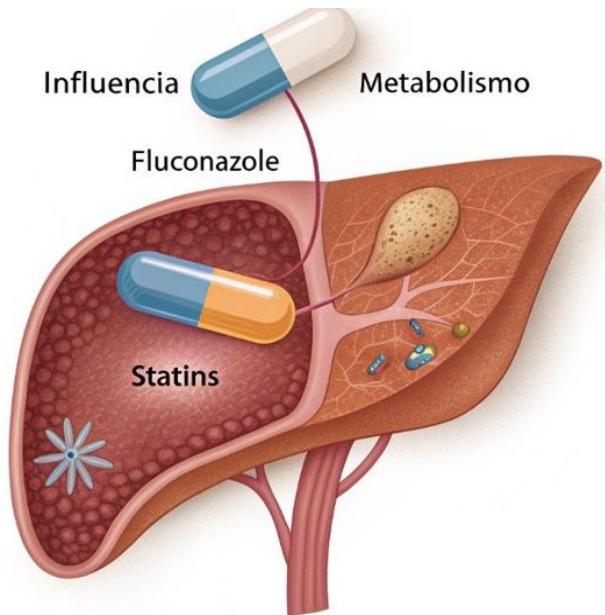


Figura 3-18. Fluconazol disminuye metabolismo de estatinas

Fuente: Elaboración propia.

4.2.Medicamentos de alto riesgo

- **Fármacos con estrecho margen terapéutico.**

Son "aquellos medicamentos que producto de pequeñas variaciones de los niveles plasmáticos pueden provocar serias fallas terapéuticas (concentraciones subterapéuticas) o reacciones adversas serias (concentraciones supertерapéuticas); por ende, este tipo de fármacos requiere de un constante monitoreo ya sea clínico o farmacocinético" (ARCSA, 2016). Algunos ejemplos son: ciclosporina, fenitoína, halotano, acenocumarol.

- **Medicamentos asociados con reacciones adversas graves.**

Son todos los medicamentos que como reacción adversa pueden provocar en el paciente: muerte, emergencia médica con peligro de muerte, hospitalización inicial o prolongada, invalidez o daño permanente, entre otras (FDA, 2024).

4.3.Interacciones con productos naturales

- **Suplementos herbales**

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*): Es una planta medicinal popularmente utilizada para tratar la depresión leve a moderada y otros trastornos emocionales. Sin embargo, tiene un potencial significativo para interactuar con una variedad de medicamentos debido a su efecto sobre las enzimas hepáticas que metabolizan fármacos, especialmente las enzimas del citocromo P450. Algunos de los medicamentos con los que puede tener interacciones son: antipsicóticos como

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

la clozapina, benzodiacepinas, digoxina, omeprazol, anticonceptivos orales, fenitoína, naproxeno, entre otros (Shane, 2024).

Panax ginseng: Utilizado en estados de fatiga, agotamiento físico o intelectual y debilidad, podría intensificar los efectos de los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), provocando crisis hipertensivas, temblores, insomnio, dolores de cabeza y manía. Se ha reportado una disminución en la eficacia anticoagulante de la warfarina. También se ha observado un aumento en los niveles de digoxina en sangre. Los pacientes diabéticos que usan insulina podrían necesitar ajustar sus dosis, ya que el ginseng podría reducir ligeramente los niveles de glucosa en sangre (CIMA, s. f.).

Ginkgo biloba: Utilizada para el alivio de los síntomas de trastornos leves causados por alteraciones en la circulación cerebral (como vértigo y mareos) o en las extremidades inferiores (como calambres y sensación de frío en las piernas). Puede aumentar el efecto de los antiagregantes plaquetarios, y ser protagonista de reacciones adversas como problemas gastrointestinales, dolores de cabeza, reacciones de hipersensibilidad en la piel, palpitaciones y vértigo (CIMA, s. f.).



Figura 3-19. Suplementos naturales
Fuente: Elaboración propia.

A continuación, se muestra una lista, elaborada por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (2024), que detalla los fármacos que presentan interacciones con productos herbales:

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Hierbas	Principios activos
Hipérico	Warfarina
Ginkgo	Insulina
Kava kava	Aspirina
Digitalis	Digoxina
Sauce (<i>Salix spp</i>)	Ticlopidina
Ginseng	Teofilina
Astragalus	Ciclosporina
Regaliz	Heparina
<i>Serenoa repens</i>	Espirinolactona
Ajo	Tamoxifeno y otros

Tabla 3-6

Productos propensos a interaccionar

Fuente: Elaboración propia.

○ Vitaminas y minerales.

Al igual que los medicamentos, los suplementos de vitaminas y minerales pueden provocar efectos negativos debido a reacciones adversas, interacciones con otros fármacos, retraso en el inicio de tratamientos más efectivos, expectativas no realistas y una mayor carga de medicamentos. Los suplementos dietéticos pueden representar riesgos y, en algunos casos, carecer de evidencia de eficacia (Moses, 2021).



Figura 3-20. Vitaminas
Fuente: Elaboración propia.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Seguidamente se analizarán dos casos clínicos que ilustrarán de manera más clara las interacciones entre medicamentos y productos herbales.

Caso Clínico -Interacción entre Tacrolimus y *Cassia angustifolia*

Este caso clínico fue publicado por Beltrá-Picó *et al.* (2024) en el British Journal of Clinical Pharmacology. Describe una interacción farmacocinética significativa entre un inmunosupresor utilizado en trasplantes y un suplemento herbal de venta libre.

Datos del paciente:

- Hombre caucásico de 60 años.
- Receptor de trasplante hepático (2 meses antes del evento).
- Tratamiento con tacrolimus 8 mg/día (liberación prolongada), micofenolato mofetilo y prednisona.

Evento clínico:

El paciente fue hospitalizado con una infección respiratoria. Se encontró un aumento súbito en los niveles plasmáticos de tacrolimus (de 7.2 a 20.5 ng/mL), acompañado de deterioro de la función renal (nefrotoxicidad)

El paciente al encontrarse en tratamiento con tacrolimus (inmunosupresor), era más vulnerable a infecciones.

Interacción farmacológica:

El paciente había comenzado a consumir un laxante herbal de venta libre que contenía:

- Sen (*Cassia angustifolia*)
- Hibisco (*Hibiscus sabdariffa*)
- Regaliz (*Glycyrrhiza glabra*)
- Menta (*Mentha piperita*)

La *Cassia angustifolia* inhibe la P-glicoproteína (P-gp), reduciendo la eliminación intestinal de tacrolimus y aumentando su absorción, lo que resultó en toxicidad.

Solución clínica propuesta:

1. Suspensión inmediata del suplemento herbal.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

2. Interrupción temporal del tacrolimus.
3. Reinicio gradual del inmunosupresor con monitoreo de niveles.
4. Educación al paciente sobre el riesgo de productos herbales.
5. Incorporación de advertencias sobre el uso de fitoterapéuticos en pacientes inmunosuprimidos.

Caso Clínico - Interacción entre Sirolimus y *Petroselinum crispum* (perejil)

Datos de Paciente:

- Mujer de 19 años, con antecedente de enfermedad renal crónica secundaria a nefronoptosis juvenil.
- Receptor de trasplante renal desde 2013 (donante: su madre).
- En tratamiento inmunosupresor estable con:
 - Sirolimus 1.5 mg cada 12 h
 - Micofenolato mofetilo
 - Prednisolona

Evento clínico:

Durante una consulta de seguimiento en julio de 2020, se detectaron niveles plasmáticos elevados de Sirolimus (14.8 ng/mL, cuando su rango previo oscilaba entre 2-4 ng/mL), sin cambios en la medicación ni errores de laboratorio.

Descubrimiento:

Tras una evaluación detallada, la paciente refirió que había consumido diariamente jugo casero de perejil (*Petroselinum crispum*) durante 7 días como parte de una dieta para bajar de peso (30 g diarios).

Interacción fármaco-alimento/herbal:

- Fármaco involucrado:
 - Sirolimus, un inmunosupresor con ventana terapéutica estrecha.
 - Metabolizado por CYP3A4 y transportado por P-glicoproteína (P-gp).
- Alimento/herbal involucrado:
 - Perejil (*Petroselinum crispum*), utilizado en cantidades excesivas (30 g diarios en forma de jugo).
 - Contiene apigenina, un flavonoide que inhibe CYP3A4 y P-gp, aumentando la biodisponibilidad de sirolimus.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Consecuencias clínicas:

- Aumento inesperado del nivel plasmático de sirolimus, lo cual podría generar toxicidad si no se detecta a tiempo.
- Aunque el paciente estaba clínicamente estable, se identificó riesgo potencial de toxicidad inmunosupresora o metabólica.

Solución clínica propuesta:

1. Suspensión inmediata del consumo de perejil en exceso.
2. Monitoreo de los niveles de sirolimus en sangre.
3. Reforzar la educación del paciente sobre evitar suplementos o alimentos en cantidades no habituales sin previa consulta médica.
4. Vigilancia estrecha en pacientes trasplantados por el riesgo de pérdida de función del injerto en caso de toxicidad o inmunosupresión insuficiente.
5. Incluir en la historia clínica preguntas específicas sobre uso de hierbas y alimentos funcionales (Kurtaran *et al.*, 2021).

5. Métodos para evaluar y prevenir interacciones farmacológicas

5.1. Sistemas de alerta en software clínico

Los sistemas de alerta basados en software clínico son herramientas clave en la prevención de interacciones medicamentosas. Estos sistemas, al ser integrados en los sistemas de salud, pueden detectar interacciones en tiempo real entre los medicamentos que un paciente está tomando. Cuando se detecta una posible interacción, el sistema emite una alerta para que el profesional de salud evalúe la situación y, si es necesario, ajuste el tratamiento. Estos sistemas pueden prevenir efectos adversos graves y mejorar la seguridad del paciente.

5.2. Consultas en bases de datos de interacciones medicamentosas

El uso de bases de datos especializadas en interacciones farmacológicas es fundamental para evaluar las posibles interacciones entre medicamentos. Herramientas como: Micromedex y UpToDate Lexidrug, BOT PLUS, Drugs.com, MedScape Interaction, Fichas técnicas de la AEMPS, ofrecen información detallada sobre cómo los medicamentos pueden interactuar entre sí, ya sea a nivel farmacocinético o farmacodinámico.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Estas bases de datos son accesibles para profesionales de la salud, permitiéndoles tomar decisiones informadas al recetar o administrar medicamentos, minimizando los riesgos.

5.3. Rol del farmacéutico en la identificación y manejo

Los farmacéuticos desempeñan un papel crucial en la identificación, prevención y manejo de interacciones medicamentosas. Además de monitorear las prescripciones y revisar las historias clínicas de los pacientes, los farmacéuticos pueden ofrecer asesoramiento sobre el uso adecuado de los medicamentos y trabajar con otros profesionales de la salud para ajustar tratamientos en función de las interacciones observadas. Su conocimiento sobre la farmacología y los medicamentos les permite ser una primera línea de defensa contra interacciones peligrosas. (Ledezma *et al.*, 2021)

5.4. Monitoreo terapéutico de medicamentos (MTM)

Es un proceso que implica evaluar y ajustar el tratamiento farmacológico de los pacientes para maximizar los beneficios terapéuticos y minimizar los riesgos de efectos adversos o interacciones. Esto incluye la revisión periódica de todos los medicamentos que toma el paciente, el seguimiento de los parámetros clínicos relevantes y la identificación de interacciones potenciales. Este enfoque asegura que el tratamiento sea lo más seguro y efectivo posible.

5.5. Educación al paciente sobre el uso seguro de medicamentos

La educación al paciente es fundamental para prevenir interacciones medicamentosas. Los pacientes deben estar informados sobre los medicamentos que están tomando, cómo deben tomarlos, y sobre cualquier posible interacción con alimentos, bebidas o con otros medicamentos. Además, deben ser conscientes de los signos y síntomas de efectos adversos. Los profesionales de la salud, especialmente los farmacéuticos, juegan un papel importante en esta educación, ayudando a los pacientes a entender la importancia de seguir las indicaciones médicas y las precauciones relacionadas con sus medicamentos.

6. Estrategias para el manejo de interacciones

6.1. Ajustes en la dosis

Refiere a la modificación de la cantidad de un medicamento que un paciente debe tomar, con el fin de optimizar su eficacia y reducir los riesgos de efectos secundarios o interacciones adversas.

6.2. Cambios en la vía de administración

Los cambios en la vía de administración consisten en cambiar la ruta del medicamento para ingresar al sistema del paciente, y puede darse por factores como la edad, el tipo de tratamiento y la propia condición del paciente en cuanto a la recepción del medicamento por parte de su organismo.

6.3. Espaciado de medicamentos en el tiempo

Si se administran dos medicamentos que afectan el metabolismo hepático o la absorción gastrointestinal de uno o el otro, separar su administración por varias horas puede reducir el impacto de esta interacción. Es importante también considerar la vida media de cada medicamento y cómo el cuerpo lo elimina, para que el espaciado sea lo más efectivo posible.

6.4. Uso de alternativas terapéuticas

Se pueden utilizar alternativas terapéuticas que no presenten interacciones importantes entre sí. En lugar de mantener un régimen de medicamentos que puedan interactuar negativamente, se puede optar por medicamentos con mecanismos de acción similares, pero sin los mismos riesgos de interacción. Si un paciente está tomando un anticoagulante que interfiere con otro medicamento, se podría considerar usar un anticoagulante diferente que tenga menos interacciones, o bien, ajustar la dosis o la frecuencia de uno de los fármacos para evitar la interacción peligrosa. Esta estrategia también puede involucrar el uso de terapias no farmacológicas cuando sea adecuado (como cambios en la dieta, ejercicio o técnicas de manejo del dolor).

Para facilitar la comprensión, se muestra una tabla que resume los métodos más comunes para identificar y prevenir interacciones, junto con ejemplos aplicados.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Tabla 3-7

Resumen: Evaluación y manejo de interacciones farmacológicas

Método / Estrategia	Descripción breve	Ejemplo
Software clínico	Emite alertas al detectar interacciones entre medicamentos en el historial clínico del paciente	Alerta por interacción entre warfarina y AINEs.
Bases de datos	Permiten consultar posibles interacciones entre fármacos.	Uso de Drugs.com, MedScape Interaction para evaluar interacción entre medicamentos
Farmacéutico	Detecta y previene interacciones al revisar tratamientos.	Ajuste de dosis tras identificar duplicidad terapéutica.
MTM (Monitoreo terapéutico)	Revisión regular del tratamiento y niveles plasmáticos.	Seguimiento de tacrolimus en pacientes trasplantados.
Educación al paciente	Informa sobre uso adecuado y riesgos de interacción.	Indicar no consumir jugo de pomelo con simvastatina.
Ajuste de dosis	Modificar dosis para evitar efectos adversos.	Reducir dosis de digoxina en insuficiencia renal.
Cambio de vía	Usar otra vía para evitar interacciones o efectos.	Cambiar de vía oral a intravenosa.
Espaciado en el tiempo	Separar la toma de medicamentos incompatibles.	Separar antiácidos y tetraciclinas por 2 horas.
Alternativa terapéutica	Usar otro fármaco con menor riesgo de interacción.	Sustituir fluoxetina por sertralina por menor interacción.

Fuente: Elaboración propia.

7. Estudios complementarios de casos reales y situaciones clínicas

Caso clínico tomado de la investigación realizada por Barranco *et al.* (2019):

Un paciente masculino de 68 años, de raza blanca y con un peso de 83,2 kg, editor de profesión, acudió a consulta farmacéutica el 5 de agosto de 2018. Refirió que tenía dificultades para recordar, se sentía confundido, con falta de concentración, y

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

que estos problemas afectaban tanto su vida personal como profesional. Durante la entrevista, se identificó un problema relacionado con su medicación, específicamente con la introducción de tolterodina, que parecía haber agravado la situación, mostrando signos claros de demencia, confusión y desorientación.

El paciente tiene antecedentes de hipertensión arterial, vejiga neurogénica, Parkinson, cáncer de colon recurrente metastásico al peritoneo, y es alérgico a las sulfas. Las enfermedades mencionadas son tratadas con varios medicamentos, incluyendo Micardis, Co-Plavix, Exelon, Madopar y Urotrol, todos administrados por vía oral, y un esquema de quimioterapia intravenosa. Además, el paciente no consume alcohol desde hace 5 años, niega el tabaquismo y el uso de drogas recreativas, y no tiene antecedentes familiares de enfermedades demenciales.

Al momento de la consulta, el paciente se encontraba clínicamente estable, sin alteraciones significativas en los exámenes de laboratorio. No se detectaron anomalías que pudieran afectar el sistema nervioso central. El paciente indicó que sus problemas comenzaron dos semanas después de iniciar la medicación con tolterodina y se intensificaron al aumentar la dosis a 4 mg diarios.

Se realizó una revisión exhaustiva de su tratamiento farmacológico, verificando la dosificación, la adherencia al tratamiento y posibles interacciones farmacológicas. La validación mostró una interacción farmacológica moderada entre la rivastigmina y la tolterodina, que podría reducir la eficacia de la rivastigmina debido a un antagonismo farmacológico. La interacción fue clasificada como probable según la escala de Horn y Hansten.

Tras el análisis, se envió una comunicación al urólogo y se recomendó suspender el uso de tolterodina, considerando una alternativa como la tamsulosina, que también se utiliza en el tratamiento de la vejiga neurogénica, aunque con precaución debido a la alergia del paciente a las sulfas. El paciente había utilizado tamsulosina previamente sin reacciones alérgicas. La recomendación fue aceptada y, tras tres semanas de suspender la tolterodina, el paciente reportó una mejora significativa en su concentración, menor irritabilidad y una sensación general de recuperación.

Al momento de la nueva evaluación, el paciente se encontraba estable, con un estado clínico normal y sin problemas en el control de la vejiga neurogénica, lo que sugiere que se recuperó sin secuelas.

Comentario del caso: Se evaluó la interacción entre el uso de tolterodina y rivastigmina para identificar una posible interacción farmacológica. Se observó que el paciente tenía un control efectivo de la prevención de demencia asociada al

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Parkinson gracias a la rivastigmina, y fue a las dos semanas de incorporar tolterodina cuando comenzaron a manifestarse los problemas. Después de suspender la tolterodina, el paciente experimentó una mejora significativa, lo que resultó en una mejora en su calidad de vida y su experiencia con el tratamiento farmacológico (Barranco *et al.*, 2019).

Caso Clínico tomado de la investigación realizada por Montesinos *et al.*, (2013):

Se presenta el caso de una paciente de 55 años, sin antecedentes de alergias a medicamentos, que sufrió una lesión medular completa a nivel D5 en 1995 y padece déficit de factor V de Leiden. La paciente ha tenido tres episodios de trombosis venosa profunda y cuatro de tromboembolismo pulmonar, por lo que ha estado recibiendo tratamiento crónico con acenocumarol, ajustado según su INR. Además, tiene antecedentes de hipotiroidismo, hipertensión y osteoporosis, que están controlados con levotiroxina, enalapril, alendronato, carbonato cálcico y colecalciferol desde 2005. También toma citalopram de manera crónica. La paciente tiene una sonda vesical permanente y ha sido sometida a tres intervenciones para la extracción de litiasis vesicales.

Desde 2009, ha experimentado un notable aumento de la espasticidad y el dolor neuropático, lo que afecta sus actividades diarias, y requiere tratamiento con baclofeno, tizanidina y gabapentina. A principios de noviembre de 2010, presentó síntomas de infección del tracto urinario inferior, acompañados de un incremento de la espasticidad, orina turbia y febrícula. Se realizó un urocultivo, que resultó positivo para bacilos gramnegativos, y se inició tratamiento empírico con ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas.

A las 36 horas del inicio del tratamiento, la paciente comenzó a experimentar alucinaciones visuales y auditivas, lo que provocó un episodio de pánico al interpretar que personas desconocidas intentaban secuestrarla. El personal sanitario logró tranquilizarla. Debido a la sospecha de que estas manifestaciones fueran un efecto adverso del medicamento (RAM), se revisó la medicación para identificar los fármacos implicados. A pesar de que las dosis estaban dentro de los límites recomendados, se sospechó de una interacción farmacológica. Se utilizó la base de datos Medinteract.net, donde se identificó la interacción entre tizanidina y ciprofloxacino, lo que, considerando el tiempo de aparición de las alucinaciones, se consideró la causa más probable del efecto adverso. Las fichas técnicas de ambos medicamentos contraindican su combinación.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Durante los tres días en los que se administraron juntos tizanidina y ciprofloxacino, se observó una mejora casi total de la espasticidad, lo que sugiere un aumento de los niveles plasmáticos de tizanidina, lo que apoya la hipótesis de una interacción. Tras evaluar el caso con el algoritmo de Horn, que estima la probabilidad de interacción farmacológica, se obtuvo una puntuación de 6, lo que llevó a considerar la interacción como probable.

Comentario del caso: El ciprofloxacino es un potente inhibidor de la isoenzima CYP1A2 del citocromo P450, encargada de metabolizar la tizanidina. La combinación de estos dos fármacos puede aumentar hasta 10 veces los niveles de tizanidina en el organismo, lo que eleva el riesgo de toxicidad. Esta combinación está contraindicada por los fabricantes de ambos medicamentos, ya que puede provocar una hipotensión prolongada y significativa, además de somnolencia, mareos, disminución de la capacidad psicomotora y alucinaciones visuales, tal como se indica en la ficha técnica de Sirdalud. (Montesinos *et al.*, 2013)

8. Avances y retos en el estudio de las interacciones farmacológicas

Tecnologías emergentes como la inteligencia artificial (IA) y la farmacogenómica están mejorando la predicción de interacciones farmacológicas. La IA puede analizar grandes cantidades de datos para identificar patrones y la farmacogenómica ayuda a personalizar tratamientos según las características genéticas de cada paciente, reduciendo el riesgo de interacciones adversas. (Lanzagorta *et al.*, 2023)

Aunque existen algunas limitaciones, ya que, las interacciones son complejas y dependen de factores individuales como la genética, enfermedades y otros medicamentos. Aún falta información sobre todas las combinaciones posibles y algunas interacciones solo se revelan con el tiempo o en el uso prolongado de medicamentos.

Con el avance de la tecnología y la adquisición de experiencia en el campo farmacéutico, las perspectivas a futuro son una mejor integración de tecnologías como IA y Big Data para predecir interacciones con mayor precisión. La investigación seguirá enfocándose en desarrollar medicamentos más seguros y en la posibilidad de monitorear interacciones en tiempo real.

9. Conclusiones

Las interacciones farmacológicas pueden afectar gravemente la eficacia de los medicamentos y la salud del paciente. Estas interacciones pueden ser de tres tipos principales: farmacocinéticas, farmacodinámicas y químicas. Además, es esencial

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

identificar y prevenir estas interacciones, especialmente en situaciones de polifarmacia, en pacientes de diferentes edades, con comorbilidades o factores genéticos que influencian la respuesta a los fármacos. También se deben considerar las interacciones con productos naturales y alimentos, que pueden alterar la absorción o metabolismo de los medicamentos. El manejo adecuado de estas interacciones es crucial para optimizar el tratamiento y evitar efectos adversos, especialmente en casos clínicos complejos.

Para prevenir y manejar las interacciones farmacológicas, se utilizan herramientas clave como sistemas de alerta en software clínico, bases de datos especializadas, y el papel crucial de los farmacéuticos en la identificación y manejo de las interacciones. El avance de tecnologías como la inteligencia artificial y la farmacogenómica también está mejorando la predicción y manejo de estas interacciones, aunque aún existen desafíos debido a la complejidad y la variabilidad de las interacciones farmacológicas.

La colaboración interdisciplinaria es fundamental en el manejo de interacciones farmacológicas porque permite una visión integral del paciente y su tratamiento. Profesionales como médicos, farmacéuticos, enfermeras y otros especialistas pueden aportar su experiencia y conocimientos específicos para identificar, prevenir y manejar posibles interacciones entre medicamentos. El trabajo conjunto permite una mejor toma de decisiones, prevención de riesgos, así como una comunicación efectiva con el paciente y ajustes personalizados en el tratamiento.

10. Autoevaluación

Instrucciones: Lea con atención el siguiente caso clínico. Luego, responda las preguntas aplicando los conceptos revisados en este capítulo sobre Interacciones Farmacológicas. Este ejercicio le permitirá reforzar su capacidad para identificar situaciones clínicas de riesgo y proponer soluciones terapéuticas seguras.

Paciente: Mujer de 72 años, con antecedentes de fibrilación auricular y osteoartritis. Está en tratamiento crónico con warfarina (anticoagulante) y recientemente se le prescribe ibuprofeno 600 mg cada 8 horas por dolor articular.

A los pocos días, la paciente acude al servicio de urgencias por sangrado nasal espontáneo, hematomas extensos en extremidades y sangrado gingival. Al revisar el INR, se encuentra en 4.8 (valor normal: 2-3 en anticoagulación).

1. ¿Qué tipo de interacción farmacológica se presenta en este caso: farmacocinética, farmacodinámica o química?
2. ¿Cuál es el mecanismo de la interacción entre warfarina e ibuprofeno?
3. ¿Qué factores de riesgo están presentes en esta paciente que aumentan el riesgo de una interacción clínicamente relevante?

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

4. ¿Qué otras alternativas terapéuticas podrían haberse considerado para el manejo del dolor articular en esta paciente?
5. ¿Qué medidas deberían implementarse para prevenir este tipo de interacciones en pacientes polimedicados?

Instrucciones: Responde a las siguientes preguntas basadas en el contenido revisado. Estas te permitirán reflexionar sobre los conceptos clave y su aplicación clínica.

1. ¿Qué se entiende por interacción farmacológica y por qué es importante en la práctica clínica?
2. ¿Cuáles son los tres tipos principales de interacciones farmacológicas?
3. ¿Qué significa ADME en el contexto de las interacciones farmacocinéticas?
4. Menciona dos mecanismos por los cuales un fármaco puede afectar la absorción de otro.
5. ¿Qué ocurre cuando dos fármacos compiten por la unión a proteínas plasmáticas?
6. ¿Qué papel juegan las enzimas del citocromo P450 en las interacciones farmacológicas?
7. ¿Cómo influye la inhibición enzimática en los niveles plasmáticos de un fármaco?
8. ¿Cuál es la diferencia entre sinergismo y antagonismo?
9. ¿Qué es un efecto idiosincrático? Da un ejemplo clínico.
10. ¿Qué se entiende por incompatibilidad farmacéutica física? Menciona un ejemplo.
11. ¿Cómo pueden los cambios de pH inducir incompatibilidades químicas?
12. ¿Qué importancia tiene la edad del paciente en el desarrollo de interacciones farmacológicas?
13. ¿Qué impacto tiene la insuficiencia renal en la excreción de medicamentos?
14. ¿Por qué el consumo de pomelo puede alterar la eficacia de ciertos medicamentos?
15. ¿Qué papel cumple el farmacéutico en la prevención de interacciones farmacológicas?
16. ¿Qué son las bases de datos como BOT PLUS, Drugs.com, MedScape Interaction y cómo ayudan al personal de salud?
17. ¿Cómo contribuye la farmacogenómica en la personalización del tratamiento farmacológico?
18. ¿Qué estrategias se pueden aplicar para reducir el riesgo de interacciones entre medicamentos?
19. ¿Qué implicaciones clínicas puede tener la combinación de ciprofloxacino y tizanidina?

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

11. Referencias bibliográficas

- Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (2016). Instructivo Externo Criterios para la categorización del riesgo de medicamentos de uso y consumo humano. https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2016/08/IE-C.2.2-MG-01_Instructivo_criterios_categorizacion_de_medicamentos_V1.0.pdf
- American Diabetes Association. (2023). 10. Cardiovascular disease and risk management. En Standards of Medical Care in Diabetes—2023 Diabetes Care, 46(1), 158-190 <https://doi.org/10.2337/dc23-S010>
- Amariles P., et al. (2021). Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas: Propuesta de actualización de la clasificación, acorde con su gravedad y probabilidad. Revista chilena de infectología, 38(2). <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182021000200304>
- Barranco Castañeda G., et al. (2020). Manifestación de una interacción farmacológica entre rivastigmina y tolterodina en un paciente geriátrico con diagnósticos de Parkinson y vejiga hiperactiva: reporte de caso. Revista OFIL·ILAPHAR, 30(4), 343-346. <https://scielo.isciii.es/pdf/ofil/v30n4/1699-714X-ofil-30-04-343.pdf>
- Beltrá-Picó, I., Díaz-González, M., Nalda-Molina, R., Ramon-López, A., Pascual-Bartolomé, S., Miralles-Macià, C. F., Rodríguez-Soler, M., y Más-Serrano, P. (2024). Cassia angustifolia and tacrolimus interaction in a liver transplant patient, a case report. British Journal of Clinical Pharmacology, 90(7), 1745-1750. <https://doi.org/10.1111/bcp.16079>
- Begum S., et al. (2018). Pharmaceutical Incompatibilites: A review. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development, 6(6), pp. 56-61. <https://doi.org/10.22270/ajprd.v6i6.448>
- Cacabelos, R., Torrellas, C., Tejido, O., et al. (2016). Consideraciones farmacogenéticas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Farmacogenómica, 17(9), 1041-1074.
- CIMA (s.f.). Ficha Técnica Extracto estandarizado seco de Ginkgo biloba. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/65742/FT_65742.pdf
- CIMA (s.f.). Ficha Técnica Redseng 300 mg Cápsulas. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75841/FichaTecnica_75841.html
- Chahín, R. C. (2016). Interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario "Dr. Ángel

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Larralde": Junio 2014 - Diciembre 2015. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, 35(1), 1-12.
https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642016000100001

Chavarría D., et al. (2018). Pharmacological Synergism: A Multimodal Analgesia Approach to Treat Dental Pain. Odontos - International Journal of Dental Sciences, vol.21 (no.1), pp. 10-14.
<https://www.medicgraphic.com/pdfs/odontos/ijd-2019/ijd191a.pdf>

Centers for Disease Control and Prevention. (2024). United States medical eligibility criteria for contraceptive use: Combined hormonal contraceptives (MMWR Recommendations and Reports, 73 [RR-4], 1-103).
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/rr/rr7304a1.htm>

Córdoba García R. y Hernández Moreno A. (1998). Utilidad de las asociaciones farmacológicas a dosis fijas. Atención Primaria, 21(4), 240-244.
<https://www.elsevier.es/en-revista-atencion-primaria-27-articulo-utilidad-las-asociaciones-farmacologicas-dosis-15054>

Da Silva M., et al. (2021). Análisis de incompatibilidades medicamentosas en una unidad cardiotransversal: estudio transversal. Enfermería Global, 20(62).
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412021000200003

Díaz Burgos, R. del C., y Robles Calderón, J. A. (2024). Polifarmacia en el adulto mayor. Revisión bibliográfica. Ciencia Latina: Revista Multidisciplinar, 8(4), 12820-12836. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/9742348.pdf>

Escorsell Á., et al. (2019). Manejo de la insuficiencia hepática aguda grave. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestología. Gastroenterología y Hepatología, 42(1), 51-64. <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-manejo-insuficiencia-hepatica-aguda-grave--S0210570518302425>

Faber, M. S., y Fuhr, U. (2004). Respuesta temporal de la actividad del citocromo P450 1A2 al dejar de fumar intensamente. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 76(2), 178-184.

Garcia Valle, S. (2020). Factores de riesgo de no adherencia al tratamiento en pacientes mayores de un núcleo rural. Revista de la OFIL-ILAPHAR, 30(2), 115-120. <https://dx.doi.org/s1131-94292020000200010>

Ho, T. T. T., Noble, M., Tran, B. A., et al. (2023). Impacto clínico del gen CYP2C19 en el diazepam para el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica. Journal of Personalized Medicine, 13(2), 285.

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

- Islam, F., Magarbeh, L., Elsheikh, S. S. M., et al. (2024). Influencia de las variantes de los genes CYP2C19, CYP2D6 y ABCB1 y los niveles séricos de escitalopram y aripiprazol en la disfunción sexual emergente del tratamiento: un estudio de la red canadiense de integración de biomarcadores en la depresión 1 (CAN-BIND 1). *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 69(3), 183-195.
- Izasa Mejía, C. A., Machado Alba, J. E., y Machado Duque, M. E. (2023). Fundamentos de farmacología en terapéutica: (7 ed.). Editorial Médica Celsus. <https://0310w10cs-y-https-elibro-net.basesdedatos.utmachala.edu.ec/es/ereader/utmachala/280795?page=40>
- Khezrian, M., McNeil, C. J., Murray, A. D., y Myint, P. K. (2020). An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 11, 2042098620933741. <https://doi.org/10.1177/2042098620933741>
- Kurtaran, M., Koc, N. S., Aksun, M. S., Yildirim, T., Yilmaz, Ş. R., y Erdem, Y. (2021). Petroselinum crispum, a commonly consumed food, affects sirolimus level in a renal transplant recipient: A case report. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 12, 20420986211009358. <https://doi.org/10.1177/20420986211009358>
- Lanzagorta Ortega D., et al. (2023). Inteligencia artificial en medicina: presente y futuro. *Gaceta médica de México*. México. <https://doi.org/10.24875/gmm.m22000688>
- Ledezma Morales M., et al. (2021). Rol del farmacéutico en la atención integral de pacientes con hepatitis C: revisión sistemática. *Revista colombiana de Gastroenterología*, 35(4). <https://doi.org/10.22516/25007440.510>
- Lynch Shalini S. (2022). Interacciones farmacológicas. Manual MSD Versión para profesionales. <https://www.msdsmanuals.com/es/professional/farmacología-clínica/factores-que-afectan-la-respuesta-a-los-fármacos/interacciones-farmacológicas>
- López-Sendón, J., Swedberg, K., McMurray, J., Tamargo, J., Maggioni, A. P., Dargie, H., Tendera, M., Waagstein, F., Kjekshus, J., Lechat, P., y Torp-Pedersen, C. (2005). Documento de consenso de expertos sobre bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos [Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers]. *Revista Española de Cardiología*, 58(1), 65-90.
- Madridejos Rosa (2018). ¿Qué se debe recordar sobre las interacciones de los alimentos con los medicamentos? *Butlletí d'informació terapèutica*, 29(5).

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

https://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/bulletins/boletin_informacion_terapeutica/documents/arxius/BIT-vol_29-n5-cast_Que-se-debe-recordar-sobre-las-interacciones-de-los-alimentos-con-los-medicamentos.pdf

Matsukura, S., Aihara, M., Sugita, Y., Ito, R., Takahashi, Y., y Yokota, S. (2010). Two cases of wheat-dependent anaphylaxis induced by aspirin administration but not by exercise. *Clinical and Experimental Dermatology*, 35(3), 233-237. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03709.x>

McWhorter, Shane L. (2024). Hierba de San Juan (hipérico). Manual MSD Versión para público en general. <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/multimedia/table/algunas-interacciones-medicamentosas-con-la-hierba-de-san-juan-hipérico>

Moses Geraldine (2021). The safety of commonly used vitamins and minerals. Australian Prescriber: An independent review, 44(4), 119-123. <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/noticiasdestacados/destacados/seguridad-uso-habitual-vitaminas-minerales>

Murez Cara (2022). ¿Ya toma un anticoagulante? Añadir aspirina podría ser nocivo. Southern Iowa Mental Health Center. <https://simhcottumwa.org/ya-toma-un-anticoagulante-anadir-aspirina-podria-ser-nocivo/>

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2018). ¿Qué es la insuficiencia renal? <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-rinones/insuficiencia-renal/que-es>

Ngcobo, N. N., et al. (2024). Influence of ageing on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of chronically administered medicines in geriatric patients: A review. *Clinical Pharmacokinetics*, 63(5), 973-985. <https://doi.org/10.1007/s40262-024-01466-0>

Organización Mundial de la Salud (2023). Tabaco. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>

Rasool, G. S., Al-Awadi, S. J., Hussien, A. A., et al. (2024). Variación genética del gen CYP2C9 y su correlación con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. *Molecular Biology Reports*, 51(1), 105.

Rodríguez Duque1 R., y Miguel Soca E. (2021). Farmacogenómica: principios y aplicaciones en la práctica médica. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 19(6). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000700003

El Viaje de los Fármacos: Farmacocinética, Farmacodinamia e Interacciones Farmacológicas.

Secretaría de Salud del Distrito Federal-Ciudad de México (2010). Interacciones de Medicamentos (farmacocinéticas).
<https://www.salud.cdmx.gob.mx/storage/app/media/2018-2024/medicamentos/FICHAS%20TECNICAS/BOLETINES%20USO%20RACIONAL%20MEDICAMENTOS/2010/boletin%201%202010.pdf>

Smith Marsh D. (2023). Reacciones adversas a los fármacos (Efectos adversos de fármacos). Manual MSD Versión para profesionales.
<https://www.msdmanuals.com/es/professional/farmacología-clínica/reacciones-adversas-a-los-fármacos/reacciones-adversas-a-los-fármacos>

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (2024). Alcohol y medicamentos. Escuela de Pacientes SEFH. <https://www.sefh.es/escuela-de-pacientes-conoce-tus-medicamentos-detalle.php?mdl=4&tm=59>

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (2024). Recorrido del medicamento en el organismo: Proceso LADME. Escuela de Pacientes SEFH.
<https://www.sefh.es/escuela-de-pacientes-conoce-tus-medicamentos-detalle.php?mdl=4&tm=48>

Tres Belzunegua J., y Escribano Sánchez J. (2007). Rabdomíolisis probablemente debida a interacción entre fluconazol y simvastatina. Medicina de Familia. SEMERGEN, 33(2), pp. 108-110. 10.1016/S1138-3593(07)73859-5

U.S. Food and Drug Administration (2021). El jugo de toronja y algunos medicamentos son una mala combinación.
<https://www.fda.gov/consumers/articulos-para-el-consumidor-en-espanol/el-jugo-de-toronja-y-algunos-medicamentos-son-una-mala-combinacion>

U.S. Food and Drug Administration (2024). ¿Qué es una reacción adversa grave?
<https://www.fda.gov/fda-en-espanol/reportar-problemas-serios-la-fda/que-es-una-reaccion-adversa-grave>

Vega, A. J., Smith, C., Matejowsky, H. G., Thornhill, K. J., Borne, G. E., Mosieri, C. N., Shekoohi, S., Cornett, E. M., y Kaye, A. D. (2023). Warfarin and antibiotics: Drug interactions and clinical considerations. Life (Basel), 13(8), 1661.
<https://doi.org/10.3390/life13081661>

Velasco Martín, A., y Velasco Sendra, M. (2023). Interacciones medicamentosas. Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid, (56), 194-201. <https://doi.org/10.24197/aramcv.56.2020.194-201>

Viviana García Mir

vgarci@utmachala.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5288-4771>

Licenciada en Ciencias Farmacéuticas por Universidad de la Habana-Cuba.

Máster en Tecnología y Control de Medicamentos Universidad de la Habana-Cuba.

Doctor en Ciencias Farmacéuticas por Comisión Nacional de Grados Científicos,
Cuba.

Experiencia profesional: Docente e Investigadora en el Instituto de Farmacia y
Alimentos. Universidad de la Habana-Cuba.

Cargo actual: Docente de la Carrera de Bioquímica y Farmacia-Universidad Técnica
de Machala.

Geovanny Efrén Ramón Japón

gramonj@utmachala.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3413-2322>

Bioquímico Farmacéutico por Universidad Técnica de Machala-Ecuador.

Máster en Medicamentos, Salud y Sistema Sanitario por Universidad de
Barcelona-España.

Experiencia Profesional: Analista de laboratorio Clínico, Laboratorio Forense,
Farmacia Hospitalaria.

Cargo actual: Docente de la Carrera de Bioquímica y Farmacia-Universidad Técnica
de Machala.

Raquel Estefanía Sánchez Prado

resanchezp@utmachala.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4743-8996>

Bioquímica Farmacéutica por Universidad Técnica de Machala-Ecuador.

Máster en Investigación y Uso Racional del Medicamento por Universidad de
Valencia-España.

Experiencia Profesional: Analista de laboratorio, Químico Farmacéutico/Dosis
Unitaria, Representante Técnico de Establecimientos Farmacéuticos.

Cargo actual: Docente de la Carrera de Bioquímica y Farmacia-Universidad Técnica
de Machala

ISBN: 978-9942-53-068-4



Compás
capacitación e investigación