

CINVESTAV

Farmacocinética y Farmacodinamia del Ácido Acetilsalicílico

Carlos Alberto Culebro Gamboa



Introducción

De acuerdo a estudios realizados por diferentes áreas de investigación en el mundo, se sabe que la mayor parte de los fármacos ingresada al cuerpo son desechados por este, y es una mínima parte la que podemos acertar que llega al sitio de acción requerida, es por ello que las farmacéuticas manejan ciertas concentraciones plasmáticas adecuadas y muy estables con la finalidad de poder tener a ciencia cierta la eficiencia y afirmación de que el compuesto podrá adherirse a su punto final específico.

Para que esto pueda suceda, se requiere que dicho fármaco pueda atravesar el pasaje de membrana y tolerar la biotransformación, y para poder facilitar ello, muchas veces son utilizados bio-transportadores que permiten hacer el arrastre y dirección a su punto final de acción, estos bio-transportadores pueden estar presentes en el intestino, el hígado, el riñón o en diferentes partes del cuerpo humano. Y tienen una función primordial que ayudan a facilitar la regulación en la interacción que se tiene entre el fármaco y a enzima encargada de metabolizarla.

Es por ello que, para poder analizar los conocimientos de la interacción del fármaco y la enzima, se realiza el estudio de la farmacocinética y la farmacodinamia de forma esencial, esto con la finalidad de poder saber la correcta administración teniendo el punto adecuado para su consumo en relación de concentración y peso, generando así una eficacia mayor y teniendo una alza en la seguridad y el manejo de las interacciones de este, por consiguiente en este trabajo podremos indagar de forma puntual las acciones de interés para adquirir el conocimiento necesario y tener las bases de lo que realiza el fármaco en el cuerpo humano y viceversa.

Antecedentes

Farmacocinética

Es la proporcionalidad de fármaco que se administra al cuerpo humano y que es unida finalmente a la enzima receptora, de esta forma se tiene el conocimiento de los procesos cinéticos, siendo indispensables ya que esto es quien determina la dosis adecuada, la forma de suministro al cuerpo, el inicio y la duración de acción, la frecuencia con la que se tendrá que suministrar y la toxicidad. Expresado de otra forma, la farmacocinética es una disciplina que estudia el curso en el tiempo de las concentraciones del fármaco en el cuerpo y su metabolismo en el organismo.

Para que estos procesos puedan ser determinados, la evolución de la concentración plasmática esta dividida en cuatro, las cuales son:

- Absorción
- Distribución
- Metabolismo
- Eliminación

La Absorción es la parte de la farmacocinética que estudia la entrada de la droga al cuerpo humano, dicho de otra forma la absorción es el paso del fármaco a través de las membranas celulares, y este paso depende de factores alternos como lo son su liposolubilidad, o el grado de ionización que tiene, aunado a ello también influye el lugar de absorción del fármaco, y los fenómenos de eliminación pre-sistemática, lo que provoca que una parte del fármaco pueda ser eliminado antes de llegar a su región de acción. Por lo antes mencionado podemos deducir que un fármaco que es liposoluble, con peso molecular bajo, no ionizado tiene una mayor y amplia facilidad para poder atravesar las membranas.

Para que los fármacos puedan atravesar la membrana, se puede realizar por diferentes mecanismos, pero por mencionar a los más importantes tenemos

- Difusión pasiva: en este proceso el fármaco logra pasar la membrana por disolución en la bicapa lipídica, produciéndose este efecto mediante un gradiente de concentración y sin gasto energético.
- Difusión a través de poros: este proceso es cuando a través de canales acuosos que se encuentran situados en la membrana se permite que atraviesen fármacos con un bajo peso molecular y con carga negativa únicamente, y esta interacción dependerá del tamaño de los poros.
- Transporte activo: esto se realiza mediante sustancias proteicas que tienen la capacidad de capturar la droga de un lado de la membrana y la conducen hacia el otro lado de esta, y puede realizarse sin gasto energético (pasivo) o con gasto energético (activo), este proceso puede verse saturado limitando la velocidad de paso deja de aumentar.
- Endocitosis: en este caso el mecanismo consiste en permitir que las macromoléculas entren a la célula o sean depuradas de esta.
- Exocitosis: este es el proceso contrario al anterior, en donde la membrana se abre para permitir la salida de componentes celulares.

La Distribución es la parte de la farmacocinética que se encarga del reparto de la droga por todo el organismo, y que a su vez permite que se tenga acceso a los diferentes órganos en donde se pretende actuar, esta distribución nos permite conocer que concentraciones podrán alcanzarse en los tejidos. Los fármacos pueden presentar diferentes formas de transportación en el cuerpo como lo son:

- Modelo Mono compartimental: El fármaco se distribuye de forma rápida y uniforme.
- Modelo Bicompartimental: EL fármaco que se administra por una vía intravenosa. Se difunde con rapidez al sistema nervioso central y de una forma más lenta al sistema nervioso periférico.
- Modelo Tricompartimental: los fármacos se unen a tejidos específicos y son liberados de forma lenta y paulatina.

El metabolismo es la biotransformación que sufre el fármaco en el organismo, en ella se implica la inactivación del compuesto, pero en este proceso también se encuentran algunos metabolitos que son altamente activos, lo que genera una prolongación de los efectos, lo que podría causar que se generen metabolitos tóxicos.

En algunas ocasiones el metabolismo genera la activación de la sustancia, en donde los profármacos pueden activarse después de dicha reacción, el principal lugar donde se lleva a cabo todo ello es el hígado, aunque no es el único órgano que tiene la capacidad de metabolizar también pueden ser los pulmones, el riñón e incluso la misma sangre. En el hígado el metabolismo puede generarse en dos fases las cuales son:

Fase I: en esta reacción se lleva a cabo las reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis y se tiene la función de transformar las sustancias que van a ser eliminadas en mas polares e insolubles.

Fase II: en este caso son reacciones de conjugación en las que el fármaco que procede de la fase anterior (fase I) se acopla a un sustrato generando que pueda aumentar su tamaño y así puedan ser eliminados fácilmente.

Los fármacos utilizan rutas metabólicas que las sustancias, esto permite que puedan pasar por la fase I y Fase II de forma consecutiva, o puedan pasar solo por una de ambas fases o también pasen por la fase II antes que la fase I

El metabolismo de los fármacos puede verse afectado por factores que son los siguientes:

- Edad
- Inductores enzimáticos
- Inhibidores enzimáticos
- Factores patológicos

La excreción de los fármacos es la salida de este, dicho de otra forma, nos referimos que los metabolitos se puedan encontrar en el exterior del organismo, y uno de los principales órganos para que se lleve a cabo esto es el riñón, este proceso se puede conseguir mediante tres pasos, que son:

- Filtración glomerular: por este proceso pasan a la orina los fármacos disueltos en el plasma que se encuentran en forma libre.
- Secreción tubular: este puede ser llevado a cabo de forma pasiva o mediante un transporte activo, siendo este un proceso poco selectivo.
- Reabsorción tubular: en este caso los fármacos que ya han sido filtrados o secretados pueden ser reabsorbidos, volviendo a la recirculación sistemática y generando así un nuevo ciclo.

La farmacodinamia es la parte que estudia el mecanismo de acción y reacción de los fármacos, ya que estas reacciones limitan a estimular o inhibir procesos propios de las células. Para que esto se lleve a cabo es necesario que la droga interaccione con receptores específicos del organismo. Estos receptores son las macromoléculas que se encuentran en las células y son quienes se encargan de la señalización dentro y fuera de esta, cuando un fármaco se combina con una de estas macromoléculas en un sitio de unión, es cuando se genera un cambio en la función celular.

Por lo general las macromoléculas tienen un origen proteico, y están localizadas en la membrana celular, en el citoplasma o en el núcleo, para que un fármaco pueda unirse a una de estas macromoléculas estos deben tener afinidad elevada y especificidad, con ello para que puedan distinguirse entre las moléculas similares, este tipo de uniones son reversibles y en ocasiones se presentan las irreversibles.

Los iones pueden desencadenar ciertas respuestas, las cuales son:

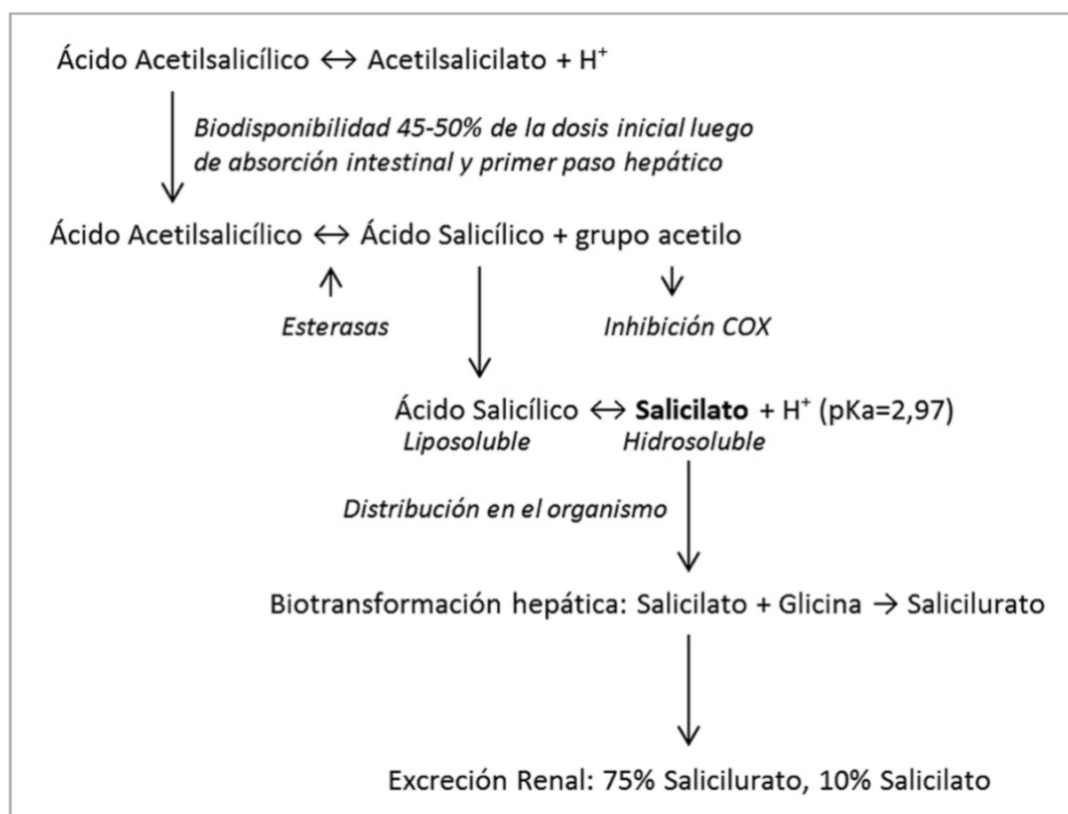
- Modificación en el flujo iónico
- Cambios en la actividad proteica o enzimática
- Cambios en la estructura de proteínas

En este caso el receptor enzimático tiene las funciones principales de unirse a un ligando y de desencadenar una respuesta, con la interacción del fármaco y el receptor no basta para que se lleve a cabo la acción funcional farmacológica. Se espera a que la droga tenga la posibilidad de cambiar la molécula para tener el efecto esperado.

En la farmacodinamia existen varios tipos de receptores quienes generan los ligandos con los fármacos específicos los cuales podemos dividirlos en tres como lo son los receptores de membrana, los receptores intracelulares y los canales iónicos.

Con lo antes mencionado podemos analizar la farmacodinamia y la farmacocinética del ácido acetilsalicílico, el cual es un fármaco generado por el ester salicílico el cual es utilizado principalmente como analgésico, anti-inflamatorio, antipirético y antitrombótico, estas propiedades, para que estas reacciones sucedan, es llevado a como mediante la síntesis de las prostaglandinas que inhiben de forma reversible la ciclooxigenasa la cual es dividida en dos enzimas, la ciclooxigenasa-1, que está presente en el retículo endoplasmático, y en la ciclooxigenasa-2 la cual está en la membrana nuclear, la aspirina tiende a acetilar la serina en ambas ciclooxigenasas (1 y 2), teniendo efectos diversos los cuales pueden ser los ya mencionados al inicio de este párrafo.

La farmacocinética del ácido acetilsalicílico es administrada al organismo de forma oral el cual mantiene su absorción en el tracto digestivo, el fármaco se ve afectado por los jugos gástricos que mantienen un pH ácido (1.2 a 2.2 aproximadamente) no teniendo una absorción completa. El ácido acetilsalicílico es hidrolizado de manera parcial el cual la se modifica a ácido salicílico, esta hidrolización es generada por el hígado y una vez realizada es distribuida por todo el cuerpo, el salicilato es unido a las proteínas del plasma en un tiempo de 5 a 30 min aproximadamente y su mayor concentración puede ser observada en un tiempo de 0.25 a 2 horas, y para la obtención de su efecto analgésico, la cantidad en concentración mínima es de 100 µg/ml, cuando la concentración supera los 400 µg/ml se puede presentar un efecto tóxico. La forma de eliminación de los salicilatos está dada principalmente de forma renal, siendo la orina la principal forma de expulsión del cuerpo, en donde se va la mayor parte del fármaco. En la reacción la mayor parte la encontramos en forma de ácido salicílico, y una parte inferior está en sus conjugados y salicilatos libres. al secretarla, la alcalinización de la orina tiene la capacidad de eliminar el salicilato.



Ruta del ácido acetilsalicílico en el organismo

Con la distribución del fármaco tenemos que el volumen de distribución del salicilato, dependerá directamente proporcionalmente de la concentración plasmática, de los niveles de albúmina, del pH sistémico y de la competencia que se pueda generar de forma interna entre otras drogas al momento de la unión proteica, la biotransformación que se genere del ácido acetilsalicílico permite que se pueda convertir en otros metabolitos que son inactivos y más hidrosolubles, lo que permitirá que sea de forma más sencilla la eliminación, estos factores influyen en la vida media del salicilato, el volumen de distribución se verá afectado por el pH del sistema y las proteínas plasmáticas donde se genere la unión, si existe un volumen mayor de distribución, habrá una vida media mayor del fármaco.

Una forma resumida de lo antes descrito puede estar dado por:

La sobredosis de ácido acetilsalicílico retarda el vaciamiento gástrico favoreciendo una intoxicación más prolongada y severa

Altas concentraciones de salicilato saturan su unión a proteínas plasmáticas, aumentando el salicilato libre

La acidemia favorece la forma liposoluble (ácido salicílico) aumentando su volumen de distribución y vida media. Al contrario, la alcalosis, favorece la forma hidrosoluble (salicilato) disminuyendo el volumen de distribución, vida media y aumentando la excreción renal

Con niveles de salicilato $> 300 \mu\text{g/mL}$ comienzan los síntomas de intoxicación y se satura la conjugación hepática de éste, convirtiendo la cinética de eliminación en orden 0

La farmacodinamia del ácido acetilsalicílico está dada por los efectos sistémicos de los grupos acetilo y salicilatos., la acetilación del ácido tiende a ocurrir cuando se presentan bajas dosis de ácido acetilsalicílico y afecta a las ciclooxigenasas 1 y 2, estas ciclooxigenasas acetiladas no producen prostaglandinas ni tromboxanos, aunque la ciclooxigenasa 2 acetilada puede producir una secuencia de nuevos compuestos que generan antiinflamaciones y también protegen al endotelio, aunque una desventaja es que estas ciclooxigenasas tienden a competir con el ácido acetilsalicílico, y podemos obtener de forma secundaria el efecto antiplaquetario, el efecto antiinflamatorio y la estructura analgésica y antineoplásica por la inhibición de la producción de las prostaglandinas y tromboxanos.

En el ensayo se repite lo que está escrito en otros lados, pero no se discute en función de lo que vimos en el curso.

Bibliografía

- http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/3.HTM
- Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ y Armstrong AW. Principios de Farmacología. Bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico. Barcelona. Wolters Kluwer. 2012.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ y Henderson G. Rang y Dale Farmacología. Barcelona. Elsevier. 2012.
- Hardman JG, Limbrid LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México, McGraw-Hill Interamericana 2012.
- Lévesque H, Lafont O . Aspirin throughout the ages: a historical review. *Rev Med Interne* 2000 Mar **21** Suppl 1: 8s-17s
- Samama MM, Elalamy I . Aspirin and hemostasis. *Rev Med Interne* 2000 Mar **21** Suppl 1: 27s-34s