

Análisis de la farmacodinámica y farmacocinética del omeprazol

González Rueda Arantxa

1. Introducción

La farmacología se puede definir como el estudio de fármacos que pueden interactuar con organismos vivos a través de procesos químicos. Estas interacciones normalmente ocurren mediante la unión de moléculas para activar o desactivar procesos normales del cuerpo. La farmacología abarca varias disciplinas, incluyendo la farmacodinámica y la farmacocinética [04].

La farmacodinámica es el estudio de la forma en la que los fármacos interactúan con el cuerpo y producen su efecto. Esta rama de la farmacología abarca el entendimiento del mecanismo mediante el cual el fármaco se une a su molécula blanco de forma específica, ya sean enzimas o receptores; así como la manera en la que estas interacciones generan cambios en las funciones celulares o en vías de señalización. De igual forma, la farmacodinámica incluye el estudio de la relación dosis -respuesta, la cual, describe la efectividad y toxicidad de un fármaco conforme la concentración de este aumenta o disminuye; datos que son necesarios para el entendimiento de cómo los fármacos deben de ser dosificados y como sus efectos pueden ser maximizados mientras que se minimizan las reacciones adversas [04]. Por otra parte, la farmacocinética, es el estudio de cómo los fármacos se mueven a través del cuerpo, incluyendo su absorción, distribución, metabolismo y excreción. Estos procesos determinan la concentración sanguínea del fármaco a través del tiempo, así como el tiempo en el cual el fármaco se mantiene en el cuerpo. El entendimiento de la farmacocinética es esencial para determinar la dosis óptima de un fármaco y también permite predecir como pacientes de diferentes poblaciones podrían responder al fármaco [04]. La farmacodinámica y la farmacocinética son disciplinas esenciales en la farmacología, debido a que le permiten a investigadores y personal de salud comprender la forma en la que los fármacos interactúan con el cuerpo y cómo estos pueden ser optimizados para tratar diferentes enfermedades o condiciones médicas. La información que nos brindan la farmacocinética y la farmacodinámica es crucial para asegurar que los fármacos son seguros y efectivos, así como que pueden mejorar la condición de un paciente.

La digestión es el proceso mediante el cual el cuerpo metaboliza los alimentos en moléculas pequeñas que pueden ser absorbidas y utilizadas como fuente de energía o de otros nutrientes esenciales para un correcto funcionamiento del cuerpo. Para que ocurra la digestión, las células parietales del estómago deben de ser estimuladas por medio de histamina, gastrina o acetilcolina para liberar iones de hidrógeno lo cual permite disminuir

el pH y dar paso a la digestión. Sin embargo, en ciertas condiciones, como la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) o por úlceras pélicas puede ocurrir un exceso de producción de ácido lo que produce daño en el tejido y otras complicaciones. El omeprazol es un medicamento usado para tratar GERD así como otras condiciones relacionadas con la producción excesiva de ácidos gástricos. Este fármaco se une de forma irreversible a la bomba de protones, con lo cual, prevé la liberación de iones de hidrógeno al estómago. Esta inhibición genera una reducción en la cantidad de ácido producido en el estómago, lo cual, puede reducir síntomas asociados a las condiciones médicas anteriormente mencionadas [01].

2. Planteamiento del problema

El conocer la farmacodinámica y la farmacocinética del omeprazol permitirá una mejora en la prescripción de este fármaco, con dosis apropiadas durante periodos adecuados para obtener un efecto terapéutico adecuado. Además, teniendo ese conocimiento se puede evitar que el paciente pueda presentar reacciones adversas, por otra parte, se pueden identificar posibles interacciones con otros fármacos. En este trabajo se busca brindar la información necesaria para tener un mejor entendimiento de la forma en la que funciona el omeprazol para que, de esta forma, se pueda dar un mejor uso a este fármaco.

3. Resultados

La farmacodinámica del omeprazol se relaciona con el mecanismo de acción mediante el cual inhibe la secreción de ácido gástrico. El omeprazol es administrado como un profármaco (figura 1); es un inhibidor de la bomba de protones (PPI), el cual, se une de forma irreversible a la enzima $H^+/K^+ ATPasa$, responsable de la secreción de ácido clorhídrico en el estómago. Esta enzima se encuentra en las células parietales del estómago, las cuales son estimuladas por histamina, gastrina y acetilcolina.

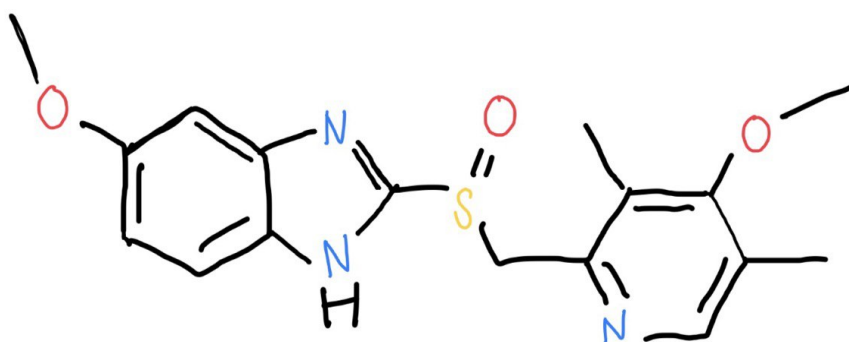


Figura 1: Estructura del omeprazol. Modificada de [03]

El omeprazol es una base débil (pKa alrededor de 4). La $H^+/K^+ ATPasa$ en las células parietales secretan ácido al canículo secretor generando un pH menor a 1 en el lumen de esta estructura. Las bases débiles pueden ser almacenadas dentro de esta estructura y en ningún otro espacio ácido dentro del cuerpo. Por lo que, el omeprazol es rápidamente activado por la alta acidez del medio e inhibe la secreción de ácido uniéndose a los residuos

de cisteína accesibles al fármaco activo. Cuando el omeprazol se une a esta enzima, forma un enlace covalente con el grupo sulfidrido de los residuos de cisteína Cys813 y Cys892, lo cual, previene la liberación de iones de hidrógeno al lumen del estómago.

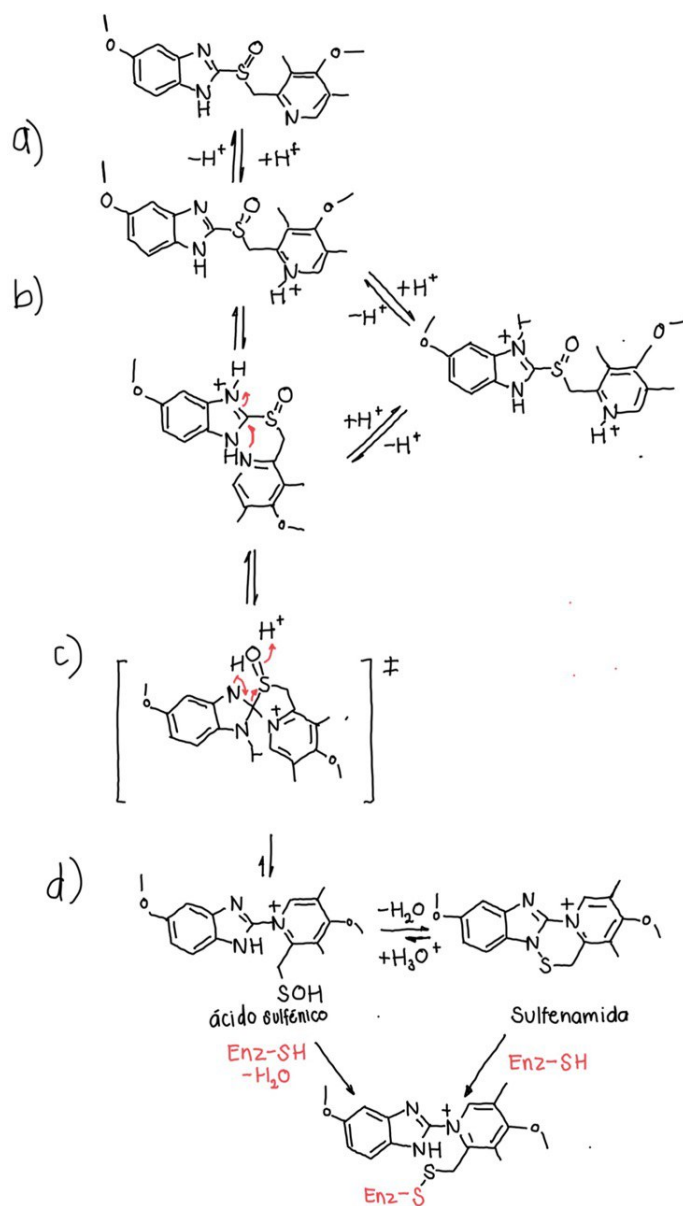


Figura 2: *Mecanismo de activación del omeprazol: a) protonación del anillo piridina b) protonación del anillo benzimidazol. Las formas bis-protonadas se encuentran en equilibrio con el benzimidazol protonado y la piridina desprotonada c) dentro de los corchetes se muestra el mecanismo de activación, en donde el 2C del benzimidazol protonado reacciona con la fracción desprotonada de la piridina, dando como resultado un rearrreglo a un ácido tetracíclico catiónico, el cual, en soluciones acuosas se deshidrata para formar una sulfenamida catiónica d) estas especies tiofílicas puede reaccionar con la enzima para formar di sulfatos con uno o más residuos de cisteína de una o más enzimas que se encuentran accesibles en la superficie luminal de la enzima. Modificado de [03]*

La acción del omeprazol es relativamente lenta, debido a que se llega al efecto máximo luego de 2 a 3 horas posterior a su administración y su efecto tiene una duración larga

de alrededor de 24 horas. La efectividad del omeprazol puede ser influenciada por factores como la dosis, duración de la terapia, así como variaciones genéticas en la enzima CYP2C19, la cual puede afectar el metabolismo y su eficacia.

La farmacocinética del omeprazol es descrita en términos de su absorción, distribución, metabolismo y excreción.

- **Absorción:** el omeprazol es administrado de forma oral, ya sea como cápsulas de liberación prolongada o como tableta. Es absorbido en el intestino delgado, con lo cual llega al flujo sanguíneo, donde es transportado al hígado. La absorción del omeprazol es influenciada por la presencia de alimentos en el estómago, siendo que, esta es mayor si el estómago se encuentra vacío.
- **Distribución:** El omeprazol se une fácilmente a las proteínas, con un 95 % unido a proteínas plasmáticas como la albúmina. Esto da como resultado que el omeprazol tenga un pequeño volumen de distribución y es principalmente distribuido en el tracto gastrointestinal, donde sucede su efecto terapéutico.
- **Metabolismo:** el omeprazol es metabolizado por el citocromo P450, principalmente por el CYP2C19 y CYP3A4. Es convertido en su forma activa 5-hidroxiomeprazol, el cual es responsable de la inhibición de la secreción de ácido. El metabolismo del omeprazol puede verse influenciado por variaciones genéticas en la enzima CYP2C19, lo cual puede dar como resultado diferencias en su eficacia y potenciar efectos secundarios.
- **Excreción:** el omeprazol y sus metabólicos son principalmente eliminados en orina y heces. El tiempo de vida media del omeprazol es de aproximadamente 1-2 horas, con una eliminación completa 4-5 días después de que se termine la terapia. Al analizar la excreción de omeprazol radioactivo, se encontró que, al momento de su excreción, el 80 % de este se encontró en la orina y el resto en las heces. Sin embargo, no se identificó omeprazol sin metabolizar en ninguno de estos residuos, mostrando que el omeprazol es completamente metabolizado antes de ser excretado.

En un trabajo elaborado por Lin et al. [07] Se comparó la cantidad de omeprazol *in vivo*. En este se describe que fue administrado de forma oral omeprazol radioactivo en una dosis de 10mg/kg para lograr una inhibición completa en ratas. La concentración sanguínea del fármaco y de la inhibición de la secreción de fármaco fue medida en ciertos intervalos de tiempo. Posteriormente, se insolaron los estómagos en un tiempo dado para realizar una purificación de la enzima H^+/K^+ ATPasa de cada uno de estos. Se cuantificó la cantidad de omeprazol radiactivo unido a la enzima y se determinó la cantidad de enzima. Como resultado obtuvieron la figura 3.

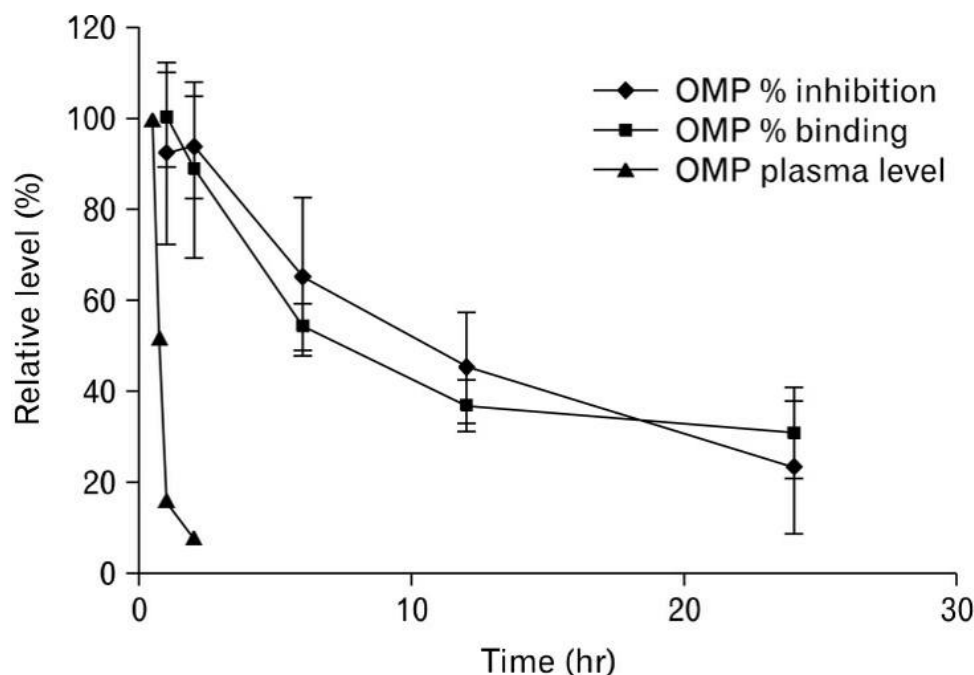


Figura 3: Comparación entre el porcentaje de inhibición, el porcentaje de omeprazol (OMP) unido a la enzima y el porcentaje de la concentración sanguínea del omeprazol. La barra de error es SD ($n = 5$) [02]

Según se observa en los resultados obtenidos por Shin et al. [06] La inhibición completa de la secreción de ácido se logra con 2.5 mg/kg de enzima H^+/K^+ ATPasa. La inhibición del ácido decreció conforme la concentración de omeprazol unido a la enzima decreció. La relación de su efecto es lineal. Los niveles de concentración sanguínea de omeprazol no estuvieron correlacionada con la inhibición o cantidad de omeprazol unido a la enzima excepto durante el inicio de la administración. La concentración sanguínea del omeprazol se redujo rápidamente debido a que el tiempo de vida medio del omeprazol es de 7-10 minutos en ratas, mientras que la inhibición de la secreción de ácido fue más duradera debido a que el omeprazol se une por enlaces covalentes con la enzima.

En otro trabajo realizado por Lind et al. Se analizó cómo disminuye la concentración sanguínea del omeprazol respecto al tiempo en humanos, dando como resultado que el omeprazol es rápidamente eliminado del plasma con una vida media menor a una hora. De igual forma, usando omeprazol radioactivo se ha observado que, hay una gran formación de metabolitos.

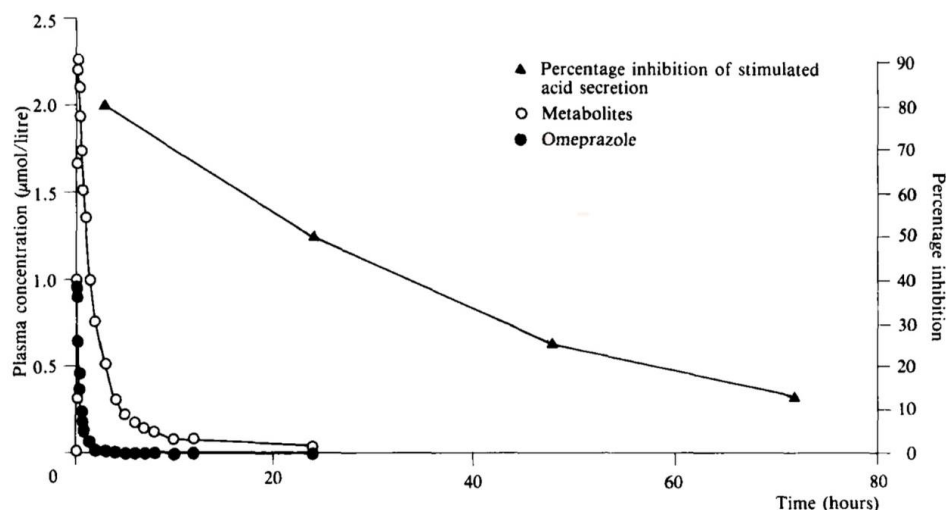


Figura 4: Promedio de la inhibición de secreción de ácido gástrico luego de una sola dosis de omeprazol 20mg ($n=6$) [03].

La figura 4 muestra los resultados obtenidos por Regardh et al. [05] Los cuales muestran el promedio de la inhibición de secreción de ácido gástrico después de la administración de una dosis de 20mg de omeprazol. Estos resultados confirman que, el grado de inhibición de liberación de ácido es independiente a la concentración sanguínea del fármaco ya sea del omeprazol o de alguno de sus metabolitos secundarios. Sin embargo, el equipo de investigadores también notó una correlación entre el grado de inhibición 2-4 horas después de la dosis y el área debajo de la curva de concentración-tiempo de omeprazol (AUC). Los experimentos realizados por Shin et al. y Regardh et al. [05, 06] muestran que, el grado inicial de la reducción de ácido es dependiente de la cantidad de fármaco disponible para las células parietales, sin embargo, la duración de su inhibición no depende de una concentración sanguínea constante del fármaco.

4. Conclusión

El omeprazol es un fármaco de uso común para tratar problemas como el GERD o condiciones ocasionadas por un exceso de producción de ácidos gástricos por las células parietales que se encuentran en el estómago. El conocimiento de la farmacocinética y farmacodinámica del omeprazol permite establecer dosis correctas, así como periodos de tratamiento adecuados para obtener el mejor resultado y efecto terapéutico que pueda dar este fármaco. Además, al conocer la duración del efecto del omeprazol permite dar una mejor dosificación para evitar efectos adversos debido a una dosis excesiva. Es importante notar que, el efecto inhibitorio del fármaco no depende de la concentración sanguínea del fármaco.

Faltó discutir la información presentada en función de lo que vimos en el curso. Por ejemplo, ¿cuántos compartimentos se utilizan para modelar la farmacocinética? ¿Cómo se explica que el efecto sea de larga duración en tanto el fármaco tiene una vida media corta?

5. Perspectivas

Es interesante observar el comportamiento, distribución, metabolismo y efecto del omeprazol. Para su total entendimiento se esperaría que en el siguiente análisis se tomara en consideración la forma en la que variaciones genéticas dentro de los genes que codifican para las enzimas CYP encargadas del metabolismo del omeprazol fueran consideradas,

para que, de esta forma, analizar la diferencia del metabolismo del fármaco en ambas situaciones.

Referencias

- [01] Wallmark B. Mechanism of Action of Omeprazole. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1986 Jan;21(sup118):11–6.
- [02] C C, T A, I S. Omeprazole: Pharmacokinetics and Metabolism in Man [Internet]. *Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement*. 1989. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2690330/>
- [03] Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* [Internet]. 2013 Jan 31;19(1):25–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3548122/>
- [04] Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 14th ed. New York: Mcgraw-Hill Education; 2018.
- [05] Regårdh C-G, Gabrielsson M, Hoffman K-J, Löffberg I, Skånberg I. Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in animals and man - an overview. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1985 Jan;20(sup108):79–94.
- [06] Shin JM, Besancon M, Simon A, Sachs G. The site of action of pantoprazole in the gastric H⁺/K⁺-ATPase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* [Internet]. 1993 Jun 5 [cited 2021 Oct 18];1148(2):223–33. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/000527369390133K>
- [07] Lind T, Cederberg C, Ekenved G, Haglund U, Olbe L. Effect of omeprazole—a gastric proton pump inhibitor—on pentagastrin stimulated acid secretion in man. *Gut*. 1983 Apr 1;24(4):270–6.