

“Farmacodinámica y Farmacocinética en la Sertralina ”

V. Irigoyen

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN

Biología Matemática

Dr. Moisés Santillán Zerón

28 de Febrero de 2023

Resumen

La farmacocinética y farmacodinamia son fundamentales en la farmacología para entender cómo un fármaco actúa en el organismo, su mecanismo y efectos. En este trabajo se presentaron algunos conceptos clave de la farmacología y se enfocaron en la Sertralina, un fármaco antidepresivo que inhibe la recaptación de serotonina. Además, se utilizaron representaciones gráficas basadas en modelos generales para ilustrar la farmacodinamia y farmacocinética.

Introducción

La farmacología es una ciencia multidisciplinaria que se encarga de estudiar la interacción de los fármacos con los sistemas biológicos y la forma en que éstos modifican las funciones normales o patológicas a través de reacciones bioquímicas, físicas o comportamiento físico-químico. Para ello, emplea un conjunto de varias ciencias como la fisiología, fisiopatología, bioquímica, biología molecular, física y matemáticas para poder analizar desde el origen y síntesis hasta el funcionamiento, mecanismo y uso de dichos agentes.

Si bien se pueden considerar los inicios de la farmacología desde la edad media, e incluso desde que se empezaron a emplear y estudiar las plantas con efectos medicinales, el término se empleó por primera vez en un texto de 1693 titulado “Pharmacología sen Manuductio ad Materiam Medium”, de Samuel Dale. Fue hasta 1847 que se reconoció como disciplina independiente, cuando se estableció en Estonia el primer departamento de farmacología.

Uno de los pioneros en la rama y considerado el padre de la farmacología en E.U.A es John Jacob Abel.[1]

Dos aspectos importantes que se explican en la farmacología es la “Farmacodinamia y la Farmacocinética”. La farmacodinamia o farmacodinámica, estudia la interacción del medicamento con el sitio de unión, el cual es el objetivo biológico y puede ser una proteína, una enzima, un receptor, etc; y el efecto terapéutico del medicamento en el organismo. Se pueden encontrar tres tipos de interacciones características: interacciones en un solo sitio receptor, interacciones que ocurren en varios sitios receptores y las interacciones no específicas mediadas por sitios de acción inespecíficos [2]. A través de la farmacodinamia, se busca comprender cómo los fármacos actúan en el organismo y cómo producen sus efectos terapéuticos.

En cuanto a la farmacocinética, esta disciplina estudia la acción del organismo sobre el medicamento, es decir, cómo el fármaco es absorbido, distribuido, metabolizado y eliminado en el organismo a partir de su liberación. También estudia cómo estos procesos pueden afectar la eficacia y seguridad de estos agentes. La farmacocinética también se utiliza para predecir la concentración de un fármaco en el cuerpo y la duración de su efecto. De esta manera, permite entender cómo los factores fisiológicos y patológicos del paciente pueden afectar la acción del fármaco y cómo se pueden modificar las dosis para lograr un efecto terapéutico óptimo [3].

En este trabajo se planea estudiarla farma-

codinamia y farmacocinética de la Sertralina.

La sertralina es un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) que se usa en el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad, pánico, estrés postraumático, TOC y otros trastornos psiquiátricos y trastorno disfórico premenstrual; pero también ha sido estudiada por su capacidad para modular la expresión génica. Se ha encontrado que aumenta la expresión de genes implicados en la plasticidad sináptica y la neurogénesis en el hipocampo, una región del cerebro importante para el aprendizaje y la memoria. Además, ha demostrado tener efectos antiinflamatorios y antioxidantes en el cerebro, lo que puede contribuir a su eficacia en el tratamiento de trastornos psiquiátricos[5]. Actúa mejorando la transmisión serotoninérgica, es decir, actúa inhibiendo selectivamente la recaptación de serotonina en el espacio sináptico, lo que aumenta los niveles de serotonina disponible en el cerebro, de tal manera que puede realizar sus funciones y mantener el equilibrio. La serotonina por su parte, es un neurotransmisor esencial que tiene varias funciones importantes como el control de apetito, sueño, humor, regulación de temperatura y endocrina, función cardiovascular, memoria y aprendizaje. [4].

Farmacodinamia

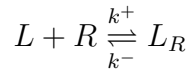
Como se mencionó la farmacodinamia se encarga de la interacción del fármaco con el sitio de unión en el organismo, la sertralina si bien puede tener mínima afinidad por transportadores de norepinefrina y dopamina, su principal afinidad y efecto predominante es hacia los transportadores de Serotonina[5]. Se considera que puede seguir un modelo de efecto máximo que se consigue cuando todos los receptores son ocupados. El mecanismo de acción de la sertralina se basa en su capacidad para inhibir la proteína transportadora de se-

rotonina (SERT) y aumentar la concentración de serotonina disponible en la sinapsis; se une en un 98 % a proteínas plasmáticas como la albúmina y la glicoproteína ácida alfa-1.[6] El modelo de la farmacodinamia de la sertralina se puede ver como una cadena de tres pasos principales:

- El primer paso es la unión del fármaco a los receptores, en este caso se considera que la sertralina compite con la Serotonina para unirse de manera reversible al SERT y así evitar que la serotonina sea transportada de vuelta a la neurona presináptica, aumentando su concentración extracelular. Esto puede ser modelado utilizando la ecuación de **Michaelis-Menten** para la reacción Ligando-Receptor.
- El caso de inhibición de recaptación y aumento de serotonina en la hendidura sináptica puede ser modelado utilizando una ecuación de inhibición competitiva que se podría usar para modelar cómo la presencia de la droga afecta la velocidad de recaptación de serotonina por parte de la SERT. En este caso, la sertralina actúa como un inhibidor competitivo, por lo que su presencia disminuye la velocidad de recaptación de serotonina al competir con ella por el sitio de unión en la SERT.
- Y la activación de los receptores serotoninérgicos post-sinápticos, que llevan a distintos efectos fisiológicos puede ser modelado utilizando modelos de respuesta de dosis. En este sentido la sertralina se considera un fármaco seguro y bien tolerado, incluso datos recientes respaldan su relativa seguridad para su uso en mujeres embarazadas y lactantes. Estos hallazgos contribuyen a que la sertralina sea el agente de primera línea para el tratamiento de varios trastornos psiquiátricos. Sin embargo, tiene efectos relativamente débiles sobre el sistema del citocromo P450 y otros efectos secundarios como náuseas, diarrea, insomnio, somnolencia, agitación y disminución de la libido. En casos raros puede causar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal, especialmente cuando se combina con otros fármacos que aumentan la actividad seroto-

ninérgica. [7]

Si analizamos de manera generalizada el modelo de Michaelis-Menten, tenemos la reacción de Ligando (Fármaco Sertralina) - Receptor (Transportadores de Serotonina).

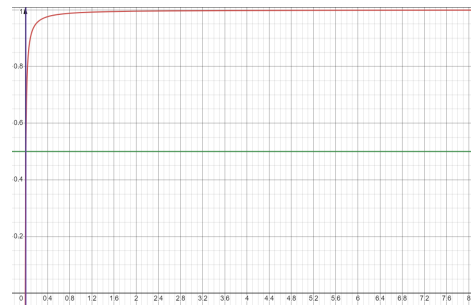


y la constante de disociación de la reacción se representa por $k_D = \frac{k^-}{k^+}$, mientras menor sea este valor, mayor será la afinidad del ligando-receptor. En este caso a partir de suposiciones válidas de la $[L]$ (concentración del ligando como constante) y la cantidad de receptores totales considerando $[R] + [R_L] = R_T$ siendo R_T constante se puede llegar a la ecuación de Michaelis-Menten:

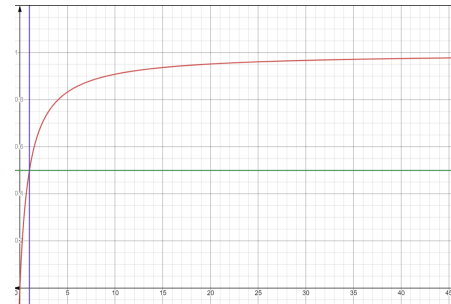
$$\frac{[R_L]^*}{[R_T]} = \frac{[L]}{[L] + k_D} \quad (1)$$

A partir de (1) es posible ver el comportamiento de la fracción de receptores ocupados como función de la concentración de fármaco. Del lado derecho se muestran algunas gráficas representativas.

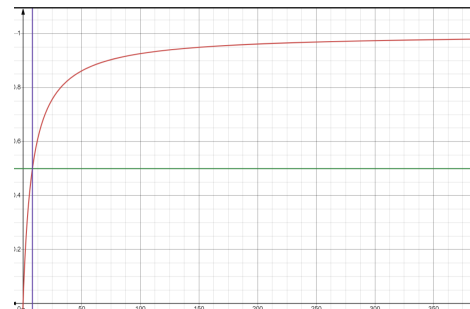
Es claro entonces que a menor k_D mayor es la afinidad y menor cantidad de fármaco será requerido para llegar a la concentración deseada donde casi el 100 % de los receptores son ocupados (figura 1(a)), en este caso se traduce a que las proteínas transportadoras de Serotonina requerirán que se ingiera menos Sertralina para lograr ser ocupadas por la misma y así dejar libre el neurotransmisor para realizar sus funciones y mejorar los síntomas depresivos, TOC y las afecciones de la falta de serotonina. Mientras mayor sea el valor de k_D es menos la afinidad por lo que se requeriría una mayor dosis para lograr el mismo efecto (figura 1c), lo que puede llevar a mayores efectos secundarios. Generalmente para la Sertralina no se considera un modelo de cooperatividad con la SERT pero hay autores que si los pueden llegar a considerar en sus modelos.



(a) $k_D < 1$



(b) $k_D = 1$



(c) $k_D > 1$

Figura 1: Concentración de receptores ocupados vs. Concentración de Fármaco.

Farmacocinética

La farmacocinética, por otro lado, es todo el proceso o camino que recorre el fármaco, en este caso la sertralina puede ingresar directamente por torrente sanguíneo o de forma oral, el más común es de forma oral por tabletas y tiene una biodisponibilidad de aproximadamente el 44 %, es decir, el 56 % del medicamento se pierde durante el proceso de absorción y metabolismo. Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y alcanza su concentración máxima en el plasma sanguíneo entre 4 y 6 horas después de la administración, con una

concentración máxima de 20-55 $\mu\text{g/L}$ después de una dosis de 50-200 mg y con la comida puede aumentar ligeramente la biodisponibilidad de la sertralina y la concentración máxima puede llegar a aumentar en un 25 % en voluntarios sanos [6].

Una vez que es absorbida se distribuye ampliamente en el cuerpo y penetra fácilmente la barrera hematoencefálica para llegar al cerebro (su sitio de acción) debido a su liposolubilidad. Su metabolismo se da principalmente en el hígado a través de la enzima citocromo P450 (CYP) 2B6 y CYP2C19 convirtiéndose a su metabolito activo desmetilsertralina, y se elimina del cuerpo por otras vías metabólicas para formar una cetona y un alcohol, que se excretan en gran medida por vía renal. La eliminación renal de la sertralina y su metabolito activo representa el 14-16 % y el 36-62 % de la dosis administrada, respectivamente. También tiene otros procesos de eliminación, como la excreción biliar. En general la eliminación del fármaco puede verse afectada por factores como la edad, la función hepática y renal, y la interacción con otros medicamentos [7].

La vida media de la sertralina varía de 22 a 36 horas, por lo que la administración una vez al día recomendada de 50-200 mg para adultos sin exceder los 200 mg es terapéuticamente efectiva (en algunos casos se recomiendan 25 mg para iniciar). La vida media de su metabolito llega a ser de 62 hasta 104 horas. Por otro lado, se ha demostrado un perfil farmacocinético lineal (es decir, la concentración plasmática de sertralina es proporcional a la dosis administrada) en el rango de dosis clínica común de de 50 a 200 mg por día. El efecto terapéutico se alcanza después de 2 a 4 semanas de tratamiento continuo. [5]

Una forma de poder modelar la farmacocinética de la sertralina es el modelo de dos compartimentos, que asume que la droga se distribuye de manera homogénea entre dos compartimentos: el plasma y los tejidos pe-

riféricos. En la figura 2 se puede ver una representación del modelo.

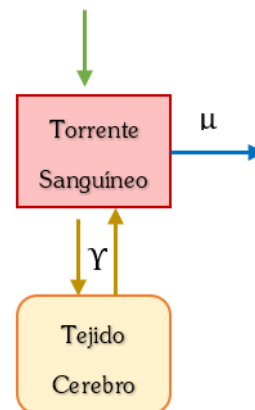


Figura 2: Modelo de Farmacocinética de 2 Compartimentos

Donde μ representa la tasa de remoción del fármaco, lo cual es inversamente proporcional a la vida media en este caso de la sertralina y γ representa la constante de difusión del fármaco entre el plasma y el tejido. En este caso de manera general se pueden analizar algunos casos representativos.

Al analizar un caso en que la dosis de administración por toma es de 25 mg para distintos valores de γ (difusión de sangre a tejido y viceversa) en comparación con μ (tasa de eliminación), se puede ver como va cambiando la concentración (Figura 3). Para los casos en los que hay difusión eventualmente llegarán a la misma concentración pero con un γ más pequeño que la tasa de eliminación tardará más en llegar a dicha concentración de la ventana terapéutica, lo cual tiene sentido pues al mismo tiempo que se concentra, se esta eliminando una gran cantidad. Si $\gamma > \mu$ llegará en menos tiempo a la ventana terapéutica.

Otro dato es la amplitud de las oscilaciones, cuanto menor es el valor de la difusión, más suaves son las curvas, cuando $\gamma = \mu$ las curvas son casi constantes pues se mantiene un equilibrio entre la tasa de eliminación y difusión.

Dependiendo del tipo de medicamento y afección se busca un comportamiento específico de concentración y curvas de crecimiento. Para el caso de la sertralina con dosis de 25 mg la curva roja sería ideal pues llega a la concentración de equilibrio en un tiempo menor y las oscilaciones en la ventana terapéutica estarían en un buen rango.

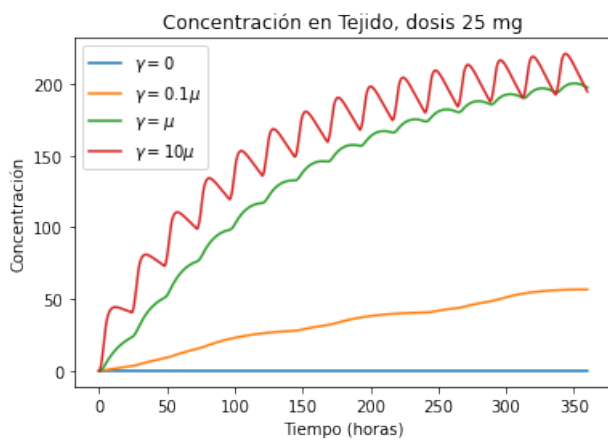
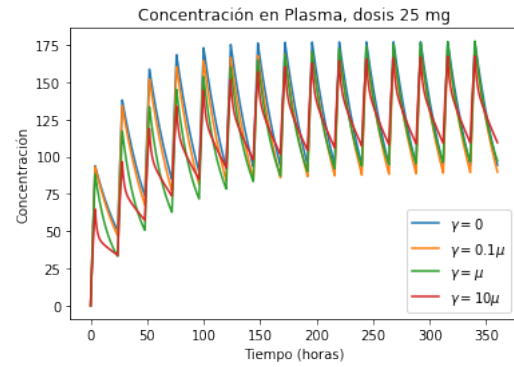
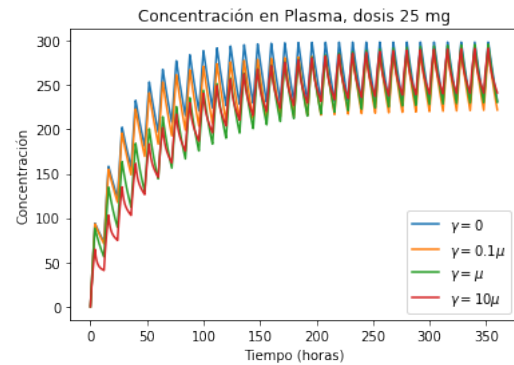


Figura 3: Efectos de γ en la concentración de fármaco en Tejido.

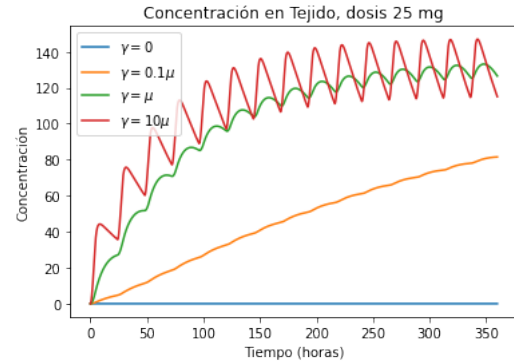
Si se analiza la misma dosis de administración con frecuencias distintas se obtendrían gráficas como las que se muestran en 4. De éstas gráficas es claro que al aumentar la frecuencia de toma del fármaco la concentración aumenta casi al doble en ambos casos, tanto en la sangre como en el tejido, por otro lado si se comparan (a) y (c) o (b) y (d) vemos que las concentraciones son distintas, esto es debido a que se analizan para los dos compartimentos del modelo y se puede explicar por la tasa de eliminación y los flujos entre compartimentos, en el tejido cerebral la dosis llega a ser menor que en el plasma sanguíneo pues precisamente del compartimento sanguíneo también se elimina parte del fármaco.



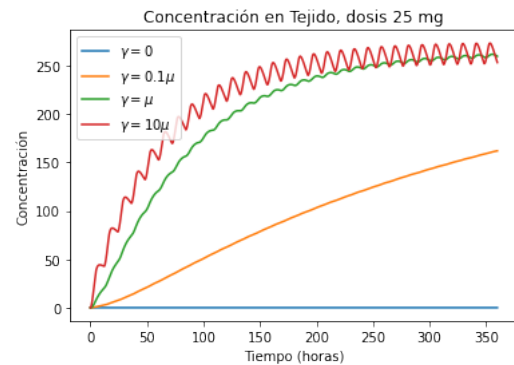
(a) Plasma c/24 hrs



(b) Plasma c/12 hrs



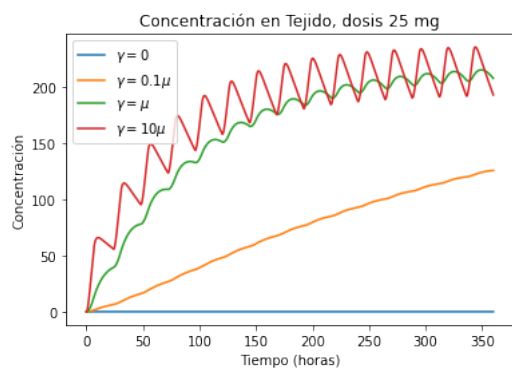
(c) Tejido c/24 hrs



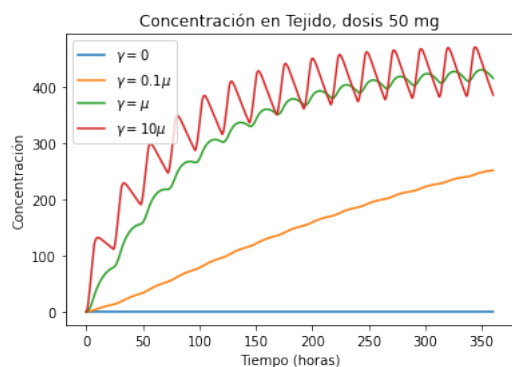
(d) Tejido c/12 hrs

Figura 4: Efecto con dosis cada 24 y 12 horas.

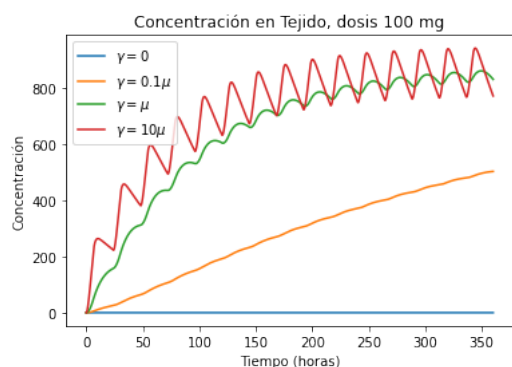
La siguiente figura muestran como cambia la concentración a partir de la dosis que se ingiere cada 24 horas.



(a) 25 mg



(b) 50 mg

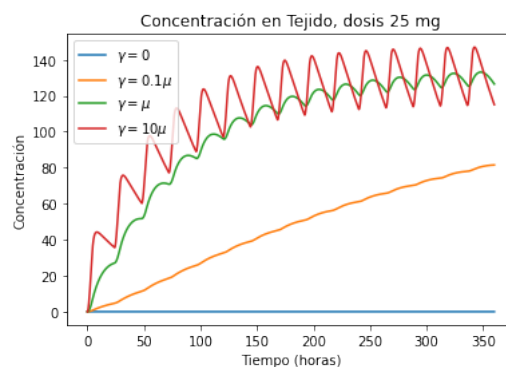


(c) 100 mg

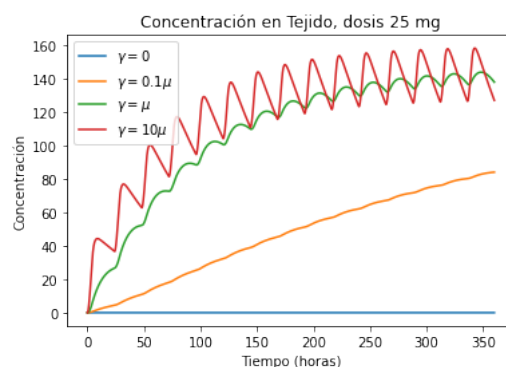
Figura 5: Concentración de fármaco a distintas dosis.

Mientras mayor es la dosis, mayor es la concentración estable, en estos casos y más grande parece ser la ventana terapéutica, estos casos son de mucho cuidado, pues dependiendo del fármaco y sus efectos secundarios se busca un

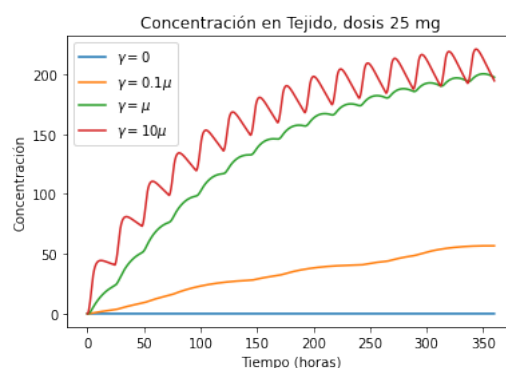
máximo específico; en el caso de la sertralina 200 mg. En este caso pudiéramos decir que la dosis menor sería la más adecuada, pero hay que recordar que este modelo no considera todos los aspectos que se tomarían para el análisis farmacológico adecuado.



(a) 22 horas



(b) 24 horas



(c) 36 horas

Figura 6: Horas de vida media.

Las gráficas de 6 muestran el cambio en la concentración del segundo compartimento (el

REFERENCIAS

tejido) dependiendo del valor de μ , el cual es la tasa de eliminación y es inversamente proporcional a la vida media. Mientras mayor es la vida media, mayor será la concentración estable de la ventana terapéutica, pero le tomará más tiempo llegar a esa estabilidad, la ventana parece ser de la misma amplitud en los 3 casos, pero los valores mínimos y máximos difieren entre ellas. En general son resultados muy similares por lo que al menos para el caso de sertralina mostraría buena reacción pues en este ejemplo quedan todos menores al máximo permitido, lo que implicaría que dependiendo del metabolismo del paciente y sus condiciones particulares, mientras tenga una vida media entre 22-36 horas es aceptable.

Conclusiones

En conclusión, la farmacología es una disciplina fundamental en la medicina moderna que nos permite entender cómo los fármacos interactúan con el organismo y cómo se pueden emplear de manera eficaz para mejorar la salud de los pacientes. La farmacodinamia y la farmacocinética son pilares fundamentales de la farmacología que nos permiten comprender cómo los fármacos actúan en el organismo y cómo se pueden modificar las dosis para lograr un efecto terapéutico óptimo. Como se mencionó lograr estos objetivos es gracias a la combinación de varias disciplinas como la biología, fisiología y fisiopatología, química, física y matemáticas que en conjunto nos permiten analizar de forma más precisa y eficaz la acción de los fármacos en el organismo, lo que nos permite mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos médicos. Realizando modelos matemáticos que si bien en este caso no se vieron de manera particular, de forma general nos pueden dar una idea de que es lo que sucede y como operaría la concentración y por consiguiente los efectos a distintas dosis. Luego de las revisiones fue posible lograr una mayor comprensión del tema y la aplicación a un caso

particular como lo es la Sertralina.

Referencias

- [1] Vera Carrasco, Oscar. (2015). Reseña histórica de la cátedra de farmacología de la facultad de medicina - Universidad Mayor de san Andrés. Cuadernos Hospital de Clínicas, 56(2), 77-84. Recuperado de http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S165267762015000200017&lng=es&tlng=es.
- [2] Corrie, K., & Hardman, J. G. (2017). Mechanisms of drug interactions: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 18(7), 331–334. doi:10.1016/j.mpaic.2017.04.006
- [3] Ocronos, R. (2022, 17 noviembre). Farmacodinámica y farmacocinética: definición y sus diferencias. Ocronos - Editorial Científico-Técnica. <https://revistamedica.com/farmacodinamica-farmacocinetica-definicion-diferencias/>
- [4] Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., Lamantia, A., Mooney, R. D., Platt, M. L., & White, L. E. (2017). *Neuroscience* (6th ed.). Sinauer Associates Is an Imprint of Oxford University Press.
- [5] Goodnick PJ, Goldstein BJ. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en los trastornos afectivos — I. Farmacología básica. *Revista de Psicofarmacología* . 1998;12(4_suplemento):5-S20. doi: 10.1177/0269881198012003021
- [6] Murdoch, D., & McTavish, D. (1992). Sertraline. *Drugs*, 44(4), 604–624. doi:10.2165/00003495-199244040-00007
- [7] MacQueen, G., Born, L., & Steiner, M. (2006). The Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Sertraline: Its Profile and Use in Psychiatric Disorders. *CNS Drug*

REFERENCIAS

- Reviews, 7(1), 1–24. doi:10.1111/j.1527-3458.2001.tb00188.x [8] Murray, J. D. (2002). . Dynamics of Infectious Diseases: Mathematical Biology I. An Introduction (3.a ed.). Springer.

Apéndice A: Programa de Análisis de Farmacocinética General

<https://github.com/VanessaIri/Proyecto-3-BM/blob/main/BM6.ipynb>