

Curso de Medicina Interna de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires

Farmacología: Cinética de drogas de uso corriente en Medicina interna

Prof. RA Diez

Dpto de Toxicología y Farmacología,
Facultad de Medicina, UBA, 16-08-2022

Conflicto de intereses: RAD es médico, actualmente profesor consulto titular de farmacología. Hasta diciembre de 2021, profesor titular de farmacología y gerente de investigación clínica de una compañía argentina de biotecnología.

Medicamentos y su empleo

- En nuestra ley, medicamento es “toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra” (ley 16463, ordenada en decreto 150/92—texto ordenado, 1993—, art. 1º, inc. a).
- Esencialmente es la definición de OMS y de la mayoría de los países desarrollados, y engloba un conjunto de posibles intenciones de uso. Las mismas se pueden lograr en diversas modalidades.

Modalidades de uso

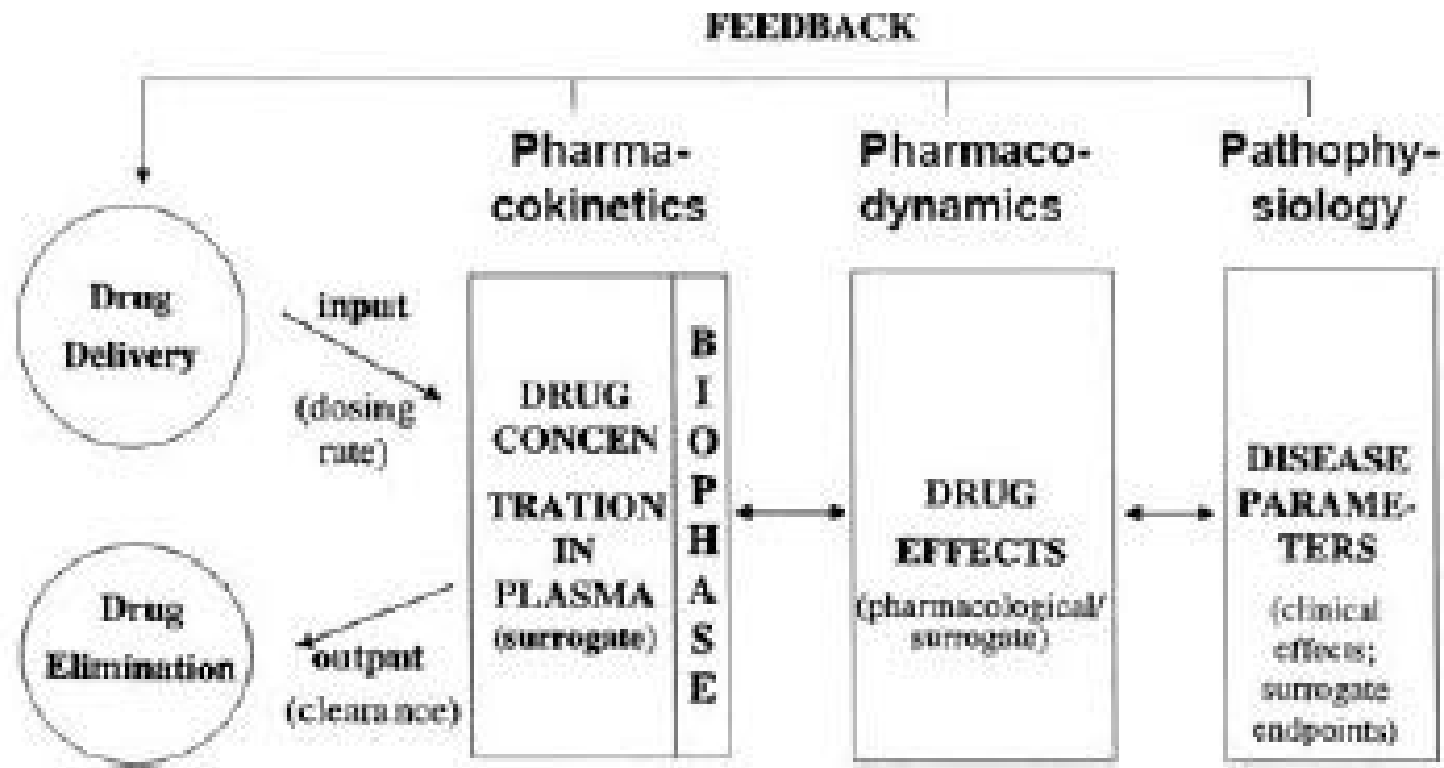
- Suplemento de elemento normal (hierro, calcio, vitaminas, etc.)
- Terapia de reemplazo (numerosas)
- Regulación en rango supra-fisiológico
- Supresión o inhibición de función normal
- Citotoxicidad (muerte de diversos tipos celulares, propios o ajenos, con mayor o menor precisión)
- Otras...

Farmacocinética: En este módulo, el concepto de cinética alude al conjunto de procesos y variables que determinan la concentración de una droga en los distintos compartimientos relevantes para su acción a lo largo del tiempo. También el análisis de la relación entre la concentración en el organismo y la respuesta obtenida.

¿Por qué estudiar farmacocinética?

- La mayoría de los médicos aceptan que existe una relación entre la concentración de la droga en su sitio de acción y la acción que efectivamente se produce allí.
- Esa relación puede ser compleja, pero en general existe, y permite definir qué dosis utilizar en un paciente según la magnitud de la respuesta que se desea obtener.
- En farmacocinética se estudia el conjunto de variables que determinan la concentración de la droga, en diversas condiciones fisiológicas o patológicas.
- Aunque no es la única, la forma usual de administrar un medicamento en medicina interna hace que el mismo llegue a la sangre y, desde ella, a su sitio de acción. Veremos ésa y otras formas.

Componentes de la respuesta en ese modelo usual



Leucuta & Blase, Curr Clin Pharmacol 1:5, 2006

Aparte de las obviedades, el modelo muestra 2 cosas

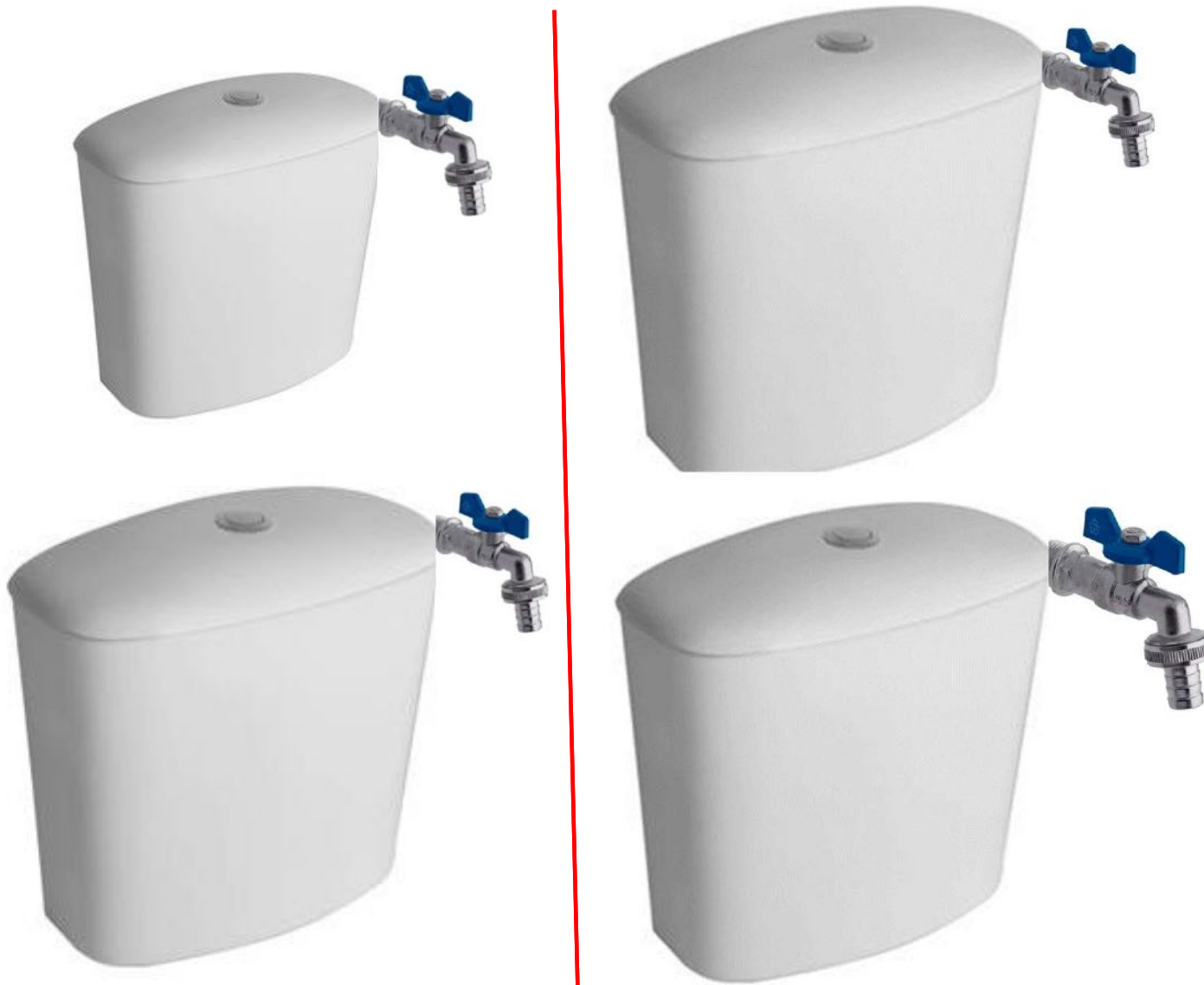
- La **biofase**, un concepto teórico útil para describir la acción de las drogas, es el espacio (conocido o no) en el cual la droga interactúa libremente con su blanco molecular. Puede ser visto como el sitio de acción de la droga.
- **Marcador subrogante** (*surrogate* en el esquema) es una variable que reemplaza a otra, por ejemplo porque no se la conoce. La concentración plasmática es el marcador subrogante más usado para reemplazar la concentración en la biofase. Su empleo permite por ejemplo establecer rangos y niveles (como el rango terapéutico o el nivel tóxico).

Recordatorio de algunos conceptos

- Absorción alude al pasaje, atravesando membranas, desde el sitio de administración a la sangre.
- Distribución es esencialmente la descripción de a dónde llega y de qué manera lo hace.
- Eliminación es el resultado de todos los procesos que reducen la cantidad de droga en el organismo. Comprende dos mecanismos principales:
 - Excreción (la droga sale, inmodificada, del organismo), y
 - Biotransformación (la droga es químicamente modificada por el organismo, generando un metabolito)

Algunas variables se perciben más
fácilmente que otras

Por ejemplo la vida media y su importancia en la
dosificación de (muchos) medicamentos



Vida media, volumen de distribución y eliminación (*clearance*)

Dado que el volumen de distribución y el *clearance* son dos variables distintas, e independientes una de la otra, **NO** se puede predecir el cambio de vida media conociendo sólo una.

$$t_{1/2} = V_d / \text{Clearance}$$

¿Cuán importante es que sea o no en ayunas?

Stampfuss *et al.*, The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. Int J Clin Pharmacol Ther. **2013**; 51:549-61.

Objective: Doses of 10 mg, 15 mg, and 20 mg of rivaroxaban are approved for the treatment and prevention of thromboembolic disorders in adult patients. In six Phase I studies, the pharmacokinetics, safety, and tolerability of 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, and 20 mg rivaroxaban were investigated in healthy male subjects, and the influence of food on these parameters was investigated for the 10 mg, 15 mg, and 20 mg tablet doses. In addition, an oral suspension containing 1 mg/ml rivaroxaban, which is under investigation for future use in the pediatric population, was investigated at doses of 10 mg and 20 mg. Materials: Rivaroxaban was obtained from Bayer Pharma AG, Wuppertal, Germany. Methods: Six independent, single-dose, cross-over studies were performed in healthy male subjects (between 13 and 24 subjects were enrolled in each study) to determine the pharmacokinetics, safety, and tolerability of rivaroxaban under fasting and fed conditions. Study 1 was an absolute bioavailability study that compared 5 mg and 20 mg tablet doses with a 1 mg intravenous solution. Studies 2 and 3 were confirmatory food-effect studies that assessed 10 mg and 20 mg tablet doses, respectively, under fed and fasting conditions. Study 4 was a formulation study that evaluated oral suspensions of 10 mg (fasting) and 20 mg (fasting and fed) rivaroxaban vs. a 10 mg tablet (fasted). Study 5 was a dose-proportionality study that assessed 2.5 mg, 5 mg, and 10 mg tablets under fasting conditions. Study 6 was a dose-proportionality study that assessed tablet doses of 10 mg, 15 mg, and 20 mg under fed conditions.

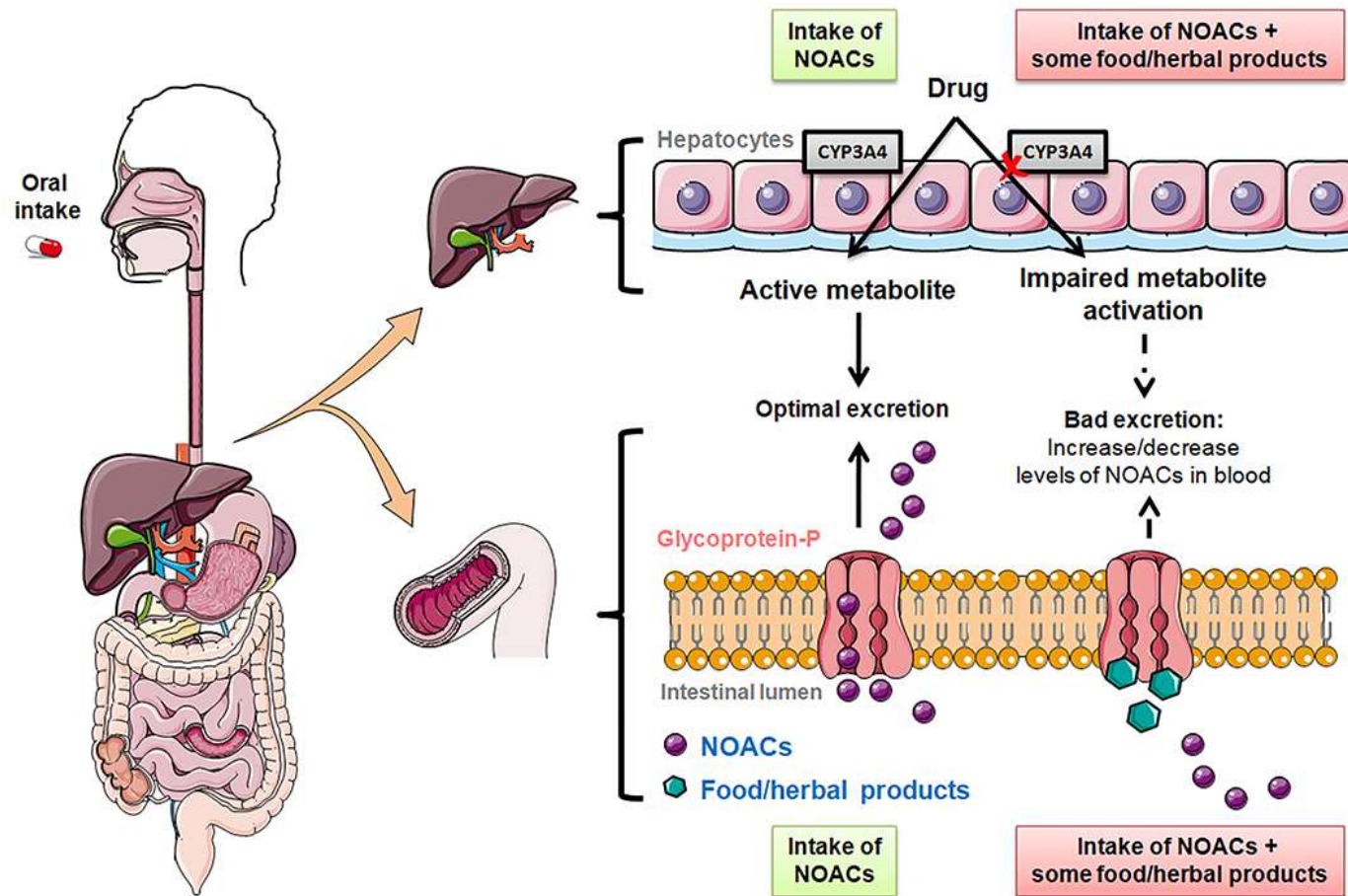
¿Cuán importante es ...

Stampfuss *et al.*, The effect of food...

.... Pharmacokinetic parameters, including the area under the plasma concentration-time curve after a single dose, the maximum drug concentration in plasma after a single dose, dose-adjusted values of area under the plasma concentration-time curve and maximum drug concentration in plasma after a single dose, half-life associated with the terminal slope, and time to maximum concentration in plasma after a single dose were evaluated. Adverse events were classified according to their degree of severity and were summarized using Medical Dictionary for Regulatory Activities preferred terms. Results: At all doses, rivaroxaban showed an acceptable safety profile and was well tolerated in healthy individuals. Independent of food and formulation, pharmacokinetic parameters of doses up to 10 mg rivaroxaban were dose proportional and had high oral bioavailability ($\geq 80\%$). Under fasting conditions, pharmacokinetic parameters of 15 mg and 20 mg rivaroxaban increased with dose but were less than dose proportional. However, when taken with food, high bioavailability ($\geq 80\%$) of these doses was achieved independent of formulation. **Conclusion: Pharmacokinetic parameters of doses up to 10 mg rivaroxaban were dose proportional and had high oral bioavailability independent of food or whether administered as tablet or solution. High bioavailability ($\geq 80\%$) of 15 mg and 20 mg rivaroxaban was achieved when taken with food; therefore, these doses need to be taken with food.**

¿Será realmente así? No es tan evidente...

Anticoagulantes orales directos

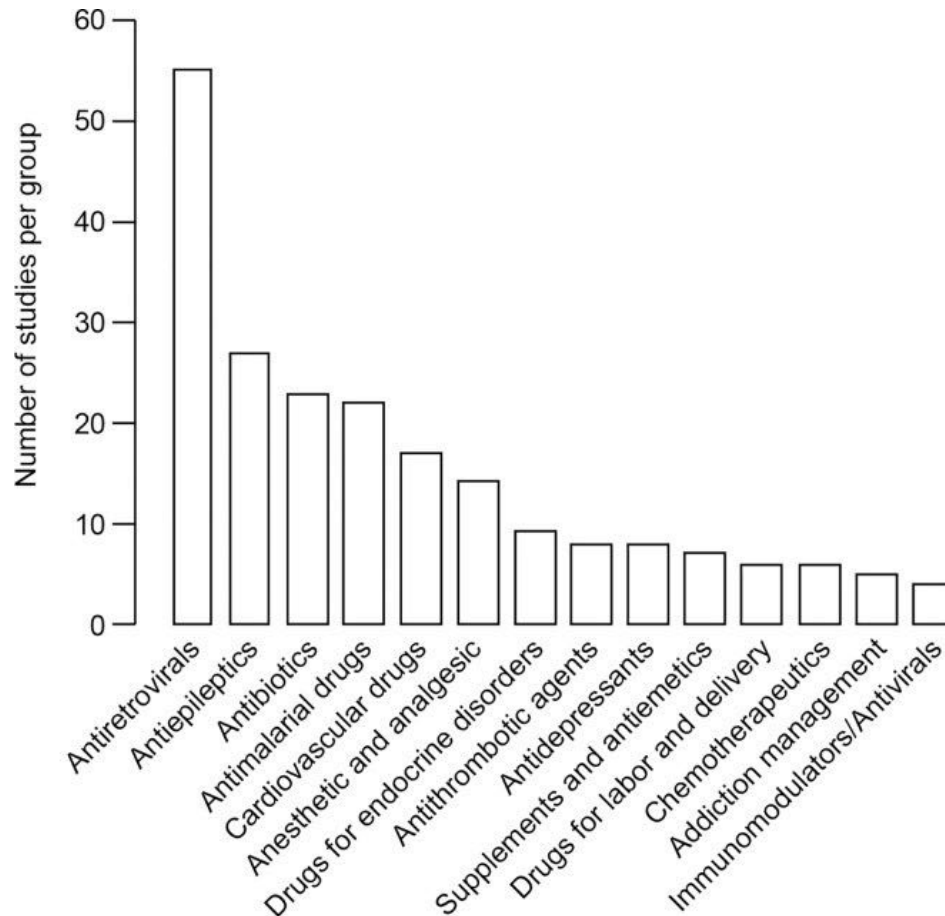


Sánchez-Fuentes *et al.*, Front Cardiovasc Med. 2022 Jan 17;8:787235.

Modificaciones en embarazo

Dado que la mayoría de los sistemas y órganos se ven afectados por los cambios anatómicos y fisiológicos sustanciales que ocurren durante el embarazo, se espera que la farmacocinética también se vea afectada de maneras que pueden requerir cambios en la dosificación.

En una revisión sistemática se hallaron 202 estudios



El desbalance entre las diferentes categorías de drogas es muy evidente.

Pariente *et al.*, Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. PLoS Med. 2016 Nov 1;13(11):e1002160

Modificaciones en embarazo

Categoría	Parámetro PK	Número de estudios
Independiente de la dosis	$t_{1/2}$ (vida media de eliminación)	88
	Cl (<i>clearance</i>)	116
Dependiente de la dosis	C_{valle}	48
	V_d (volumen de distribución)	62
	T_{max}	63
	C_{max}	87
	AUC (area bajo la curva)	103
	Fracción libre en plasma	15

Biodisponibilidad

Es un concepto importante que en general los médicos conocemos (y usamos) poco

Los comienzos, como se percibieron entre los médicos... (editorial del NEJM)

T G Vitti, D Banes, T E Byers. Bioavailability of digoxin. N Engl J Med. **1971** Dec 16; 285(25):1433-4.

A variable or poor response to a therapeutic agent may not have its origin in the patient; it may be due to a formulation defect in the drug product administered. The most commonly recognized formulation defect in a dosage form such as a tablet is a deficiency or excess of the active ingredient. **The fact that difficulties of this type were occurring with certain lots of digoxin and digitoxin tablets on the market was discovered by the Food and Drug Administration through a systematic testing program inaugurated in April, 1970,** by the Bureau of Drugs with the testing done at . . .

En los pocos años siguientes se percibió su importancia y se encararon acciones regulatorias específicas. Lamentablemente en Argentina perdimos esos cambios.

What Should the Practicing Physician Know About Digoxin Bioavailability and How Will FDA Action Affect Him?



AS DESCRIBED IN THE PRECEDING two editorials, it is now quite clear that digoxin tablets vary greatly in their capacity to release the glycoside effectively for absorption in the human gastrointestinal tract. Some tablets have been shown to be very poorly absorbed. Fortunately, 80-85% of the digoxin tablets currently sold in the U.S.A. have exhibited remarkable consistency and predictability in biological availability when tested in various laboratories in normal subjects. Since, at this time, it is not planned to change the formulation of these tablets, they can be prescribed at current dosages for all patients who have been receiving this digoxin formulation. It can be estimated that less than 10% of the digoxin tablets in use today will be affected by the FDA action.



Associations can play an important role in educating physicians, pharmacists and patients in their localities about the nature of this change. An awareness on the part of pharmacists and patients is most important for two reasons: first, digoxin is often dispensed generically without the physician being aware of the brand being used by the patient; and, second, digoxin prescriptions are often refilled for patients who have not consulted a physician for a prolonged period. The New York Heart Association plans to assist the FDA in disseminating the necessary information in its area and urges other local Heart Associations and interested groups to do likewise.

Another, less urgent problem is that discussed by Levy and Gibaldi in the first of the preceding

Circulation. 1974 Mar; 49(3):399-400.

Ya se percibía claramente el problema



As indicated above, the FDA is initiating action that will result in removal of poorly absorbed preparations of digoxin from the market. The FDA and the New York Heart Association feel that it is essential to point out a significant danger inherent in this action: if a cardiac patient with a good therapeutic response to large doses of a poorly absorbed digoxin preparation is changed to a well-absorbed tablet formulation at the same dosage schedule, serious and possibly lethal digoxin intoxication may ensue. Thus, the conversion from a relatively ineffective digoxin tablet preparation to an effective one should be made under a physician's supervision with careful clinical observation. Measurements of serum digoxin, reliably performed, may be useful as an adjunct to clinical observation in monitoring this change.



editorials. Since it is now apparent that digoxin is incompletely absorbed from most tablet preparations, there is the possibility that variability in absorption may occur in certain disease states and when certain other medications are concurrently administered. Thus, Levy and Gibaldi urge the

It is our view that our energies and attention at this time should be focused on the hazards that may arise in the very near future when poorly absorbed tablet preparations are removed from the market by the FDA. We urge the readers of *Circulation* and

Lo mismo pasó en múltiples circunstancias con otras drogas y subyace al criterio elegido en **1999** por ANMAT para empezar a solicitar datos de biodisponibilidad. Ese requerimiento **enero un cronograma aún incompleto.**

Algo parecido con ciclosporina

Mendez et al., Reduced inpatient variability of cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients switched from oral Sandimmune to Neoral. Clin Ther. **1999**; 21:160-171.

Sixty-six renal transplant patients maintained on Sandimmune, the traditional formulation of cyclosporine, participated **in an open-label, sequential trial to compare inpatient variability in drug exposure before and after a switch to Neoral**. Three 12-hour cyclosporine pharmacokinetic profiles were obtained over approximately 6 weeks while patients were receiving Sandimmune. **Patients were then switched to Neoral, with the dose adjusted as necessary to maintain target trough blood cyclosporine concentrations**. At approximately 4 and 6 weeks postconversion, 2 additional pharmacokinetic profiles were obtained. Key pharmacokinetic variables analyzed were area under the concentration-time curve (AUC), maximum concentration (C_{max}), and predose trough concentration (C₀). **Inpatient variability in drug exposure for dose-normalized mean AUC, C_{max}, and C₀ was significantly reduced with Neoral, with 50 (76%), 57 (86%), and 45 (68%) patients experiencing reduced variability in AUC, C_{max}, and C₀, respectively (P < 0.001)**. Additionally, the total exposure to cyclosporine was more predictable from the trough level of cyclosporine with Neoral; the relationship between AUC and C₀ was 0.81 for Neoral at both pharmacokinetic profiling time points but ranged from 0.49 to 0.69 for the 3 Sandimmune time points. The large reductions in inpatient variability of pharmacokinetic variables for cyclosporine provided by Neoral indicate an improvement in the consistency of drug exposure, which may translate into important clinical benefits.

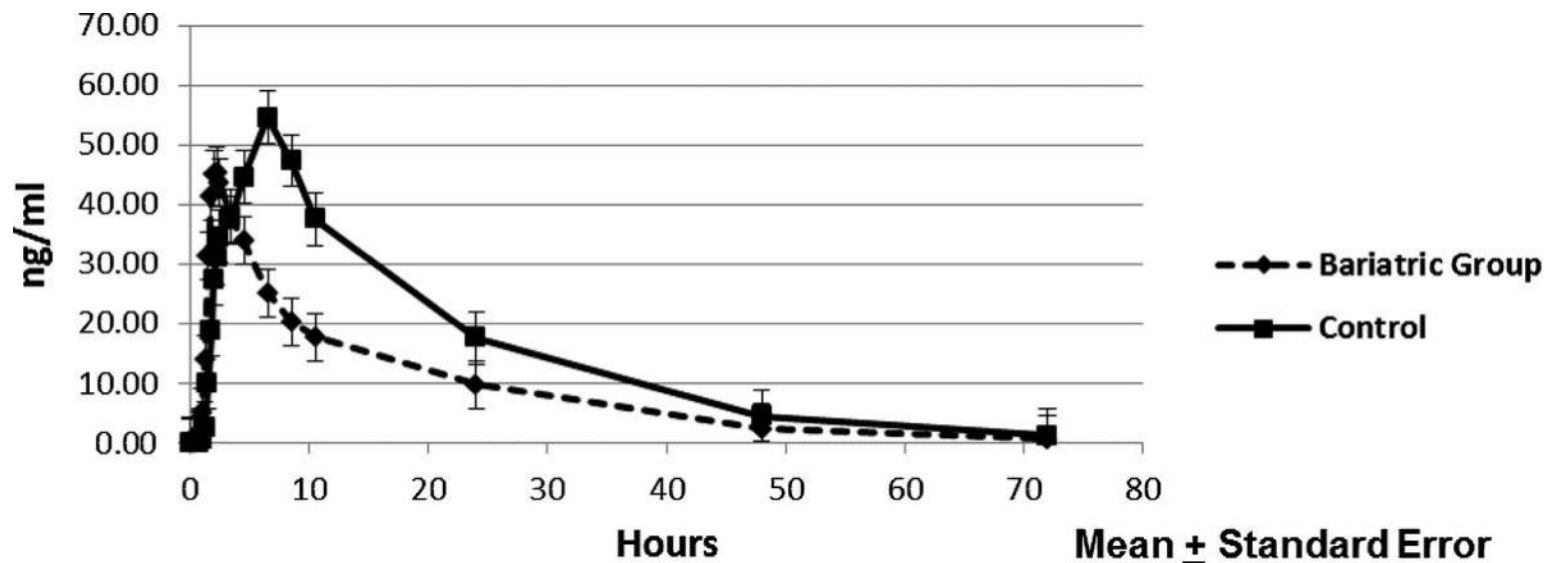
Intercambiabilidad: Antecedentes y Requisitos

- Se discute desde los '50, y se resolvió técnicamente (al menos en forma parcial) en los '80, después de dilucidar la relevancia de la biodisponibilidad.
- Para que dos productos sean **INTERCAMBIABLES** el resultado del intercambio debe ser **NEUTRO** (NO afectar el resultado terapéutico).
- Los productos **GENÉRICOS** (definidos en 1984) cumplen con los principales requisitos para asumir que son intercambiables.

Biodisponibilidad

- Es una propiedad de la forma farmacéutica.
 - Depende de la propia forma farmacéutica (líquida, sólida, para uso parenteral, de liberación modificada, etc.).
 - Del principio activo.
 - Del individuo en tratamiento.
- Además de su evidente utilidad, en los años '80 fue la base conceptual para definir lo que se llaman “medicamentos genéricos”

Cirugía bariátrica



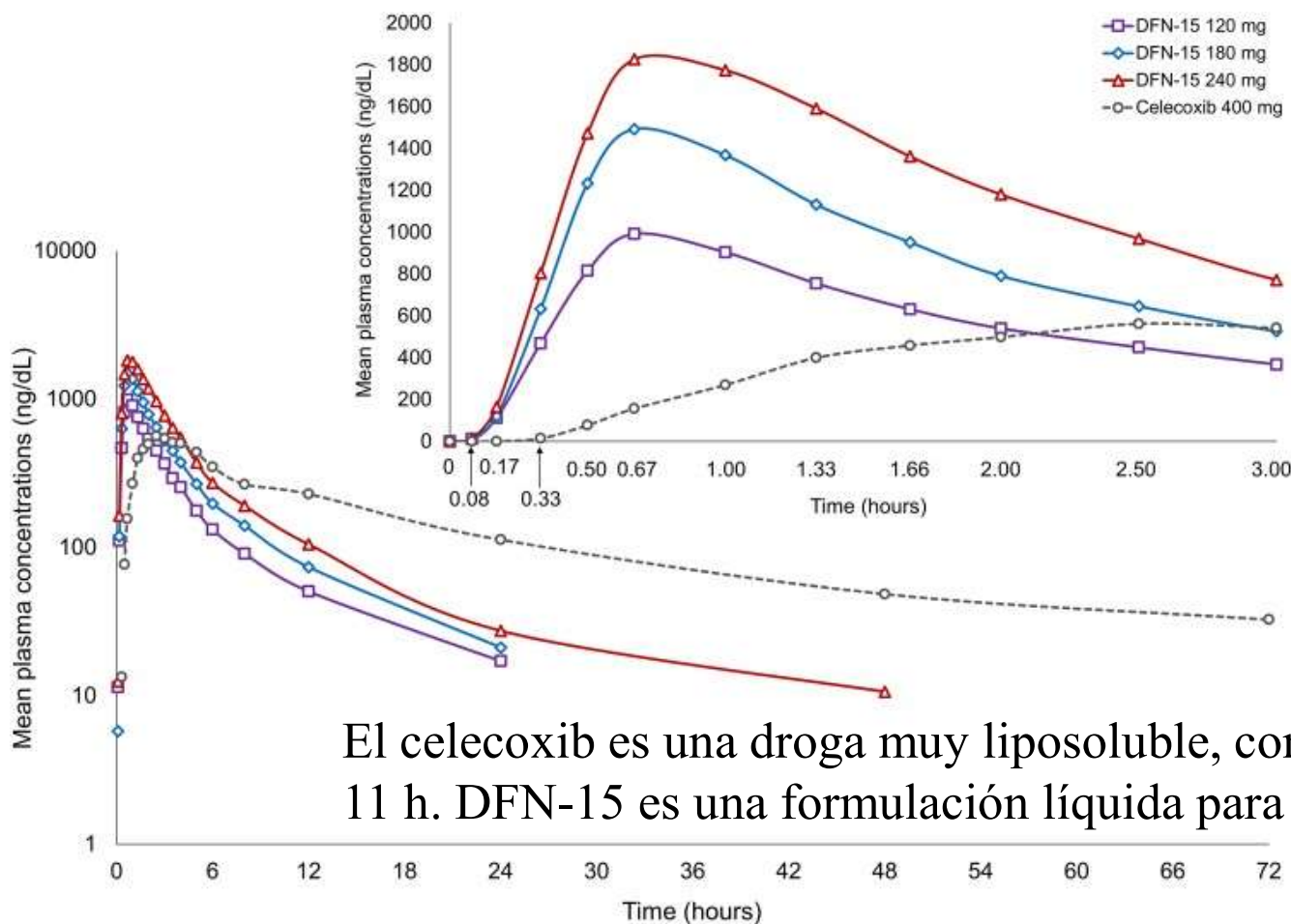
Perfiles concentración-tiempo de duloxetina tras 60 mg oral, en 10 pacientes post-cirugía bariátrica 1 año antes y 10 controles de similares características antropométricas. Tienen menor AUC (57,7%) del control.

Roerig *et al.* J Clin Psychopharmacol. 2013; 33:479-84

Conceptos generales

- Para una misma droga administrada por vía oral, suele ser mayor (o al menos más rápida) la biodisponibilidad de una formulación líquida (por ejemplo una solución) que la de una formulación sólida (por ej., un comprimido).
- Hay numerosas excepciones, que no siempre son fácilmente predecibles. Ejemplo: el efavirenz es un anti-retroviral que se presenta en cápsulas, comprimidos y solución oral; paradójicamente, la solución oral tiene menor biodisponibilidad que las formas sólidas y requiere **MAYOR** dosis.

Diferentes formulaciones de celecoxib



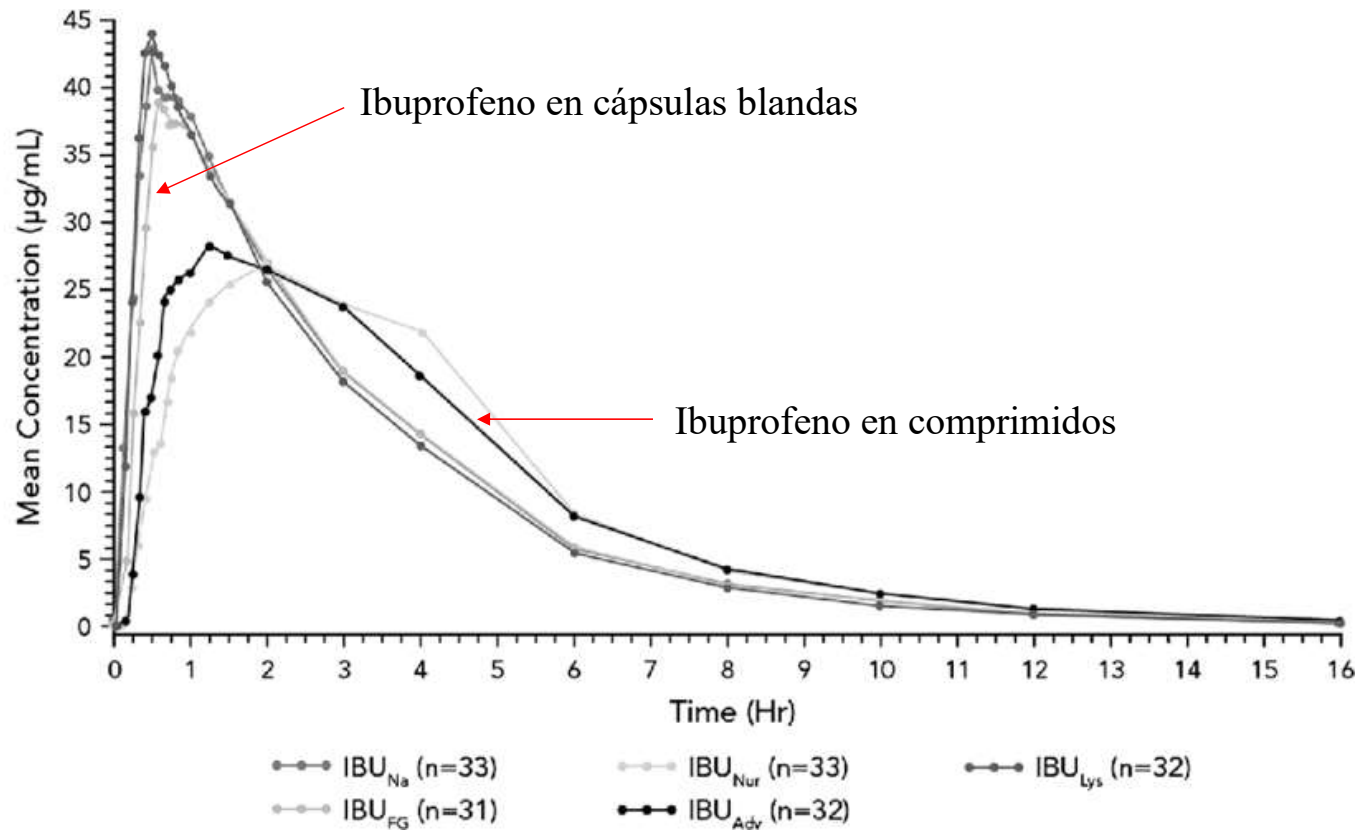
El celecoxib es una droga muy liposoluble, con $t_{1/2}$ de unas 11 h. DFN-15 es una formulación líquida para uso oral.

Pal *et al.*, Clin Drug Investig. 2017; 37:937-946.

Datos cinéticos de celecoxib en ese experimento

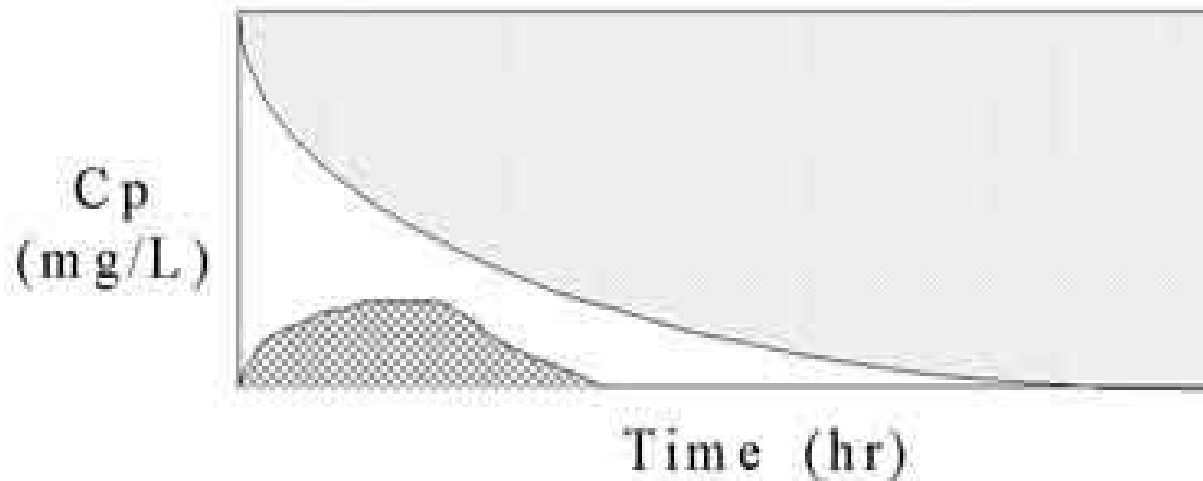
Parameters	DFN-15 120 mg (<i>n</i> = 15)	DFN-15 180 mg (<i>n</i> = 15)	DFN-15 240 mg (<i>n</i> = 16)	Oral capsules 400 mg (<i>n</i> = 15)
$C_{\max}$ (ng/ml)	1061.9 ± 237.6	1544.9 ± 289.9	1932.5 ± 305.7	611.4 ± 222.2
$T_{\max}$ (h)	0.7 (0.5–1.7)	0.7 (0.5–1.0)	1.0 (0.5–2.0)	2.5 (1.7–5.0)
T_{lag} (h)	0.1 (0.0–0.1)	0.1 (0.0–0.1)	0.1 (0.0–0.1)	0.2 (0.1–0.3)
$AUC_{0-15\text{min}}$ (ng·h/mL) ^a	19.2 ± 10.7	26.6 ± 11.8	35.2 ± 17.8	0.3 ± 0.3
$AUC_{0-30\text{min}}$ (ng·h/mL) ^a	149.1 ± 51.0	228.0 ± 68.6	283.2 ± 80.9	9.5 ± 5.8
$AUC_{0-1\text{h}}$ (ng·h/mL) ^b	604.8 ± 165.8	929.5 ± 193.5	1151.8 ± 214.1	103.2 ± 61.8
$AUC_{0-2\text{h}}$ (ng·h/mL)	1322.7 ± 248.6	1976.9 ± 382.5	2621.2 ± 378.9	512.5 ± 292.1
$AUC_{0-\text{Re}}^{\text{fTmax}}$ (ng·h/mL)	1569.1 ± 298.5	2334.2 ± 462.3	3156.5 ± 447.9	777.4 ± 401.7
AUC_{0-T} (ng·h/mL)	3059.7 ± 985.2	4633.1 ± 1478.2	6621.6 ± 1840.0	7288.0 ± 2505.8
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)^c	3476.9 ± 1176.8	5234.8 ± 1423.7	6827.7 ± 1857.5	8074.9 ± 2159.3
$AUC_{0-T/\infty}$ (%) ^c	93.6 ± 4.7	95.5 ± 3.3	96.9 ± 2.2	91.7 ± 7.6
$t_{1/2}$ (h) ^c	4.5 ± 1.6	4.4 ± 1.5	4.7 ± 1.6	9.8 ± 3.1
Mean relative bioavailability (%)	144	144	141	100

A veces la diferencia es aprovechable



Legg *et al.*, Drugs R D. 2014; 14:283-90.

Fracción Biodisponible (F)



$$AUC = \text{mg} \times \text{hr/L}$$

$$F = \frac{\text{AUC test route} \quad \text{[shaded box]}}{\text{AUC IV} \quad \text{[unshaded box]}}$$

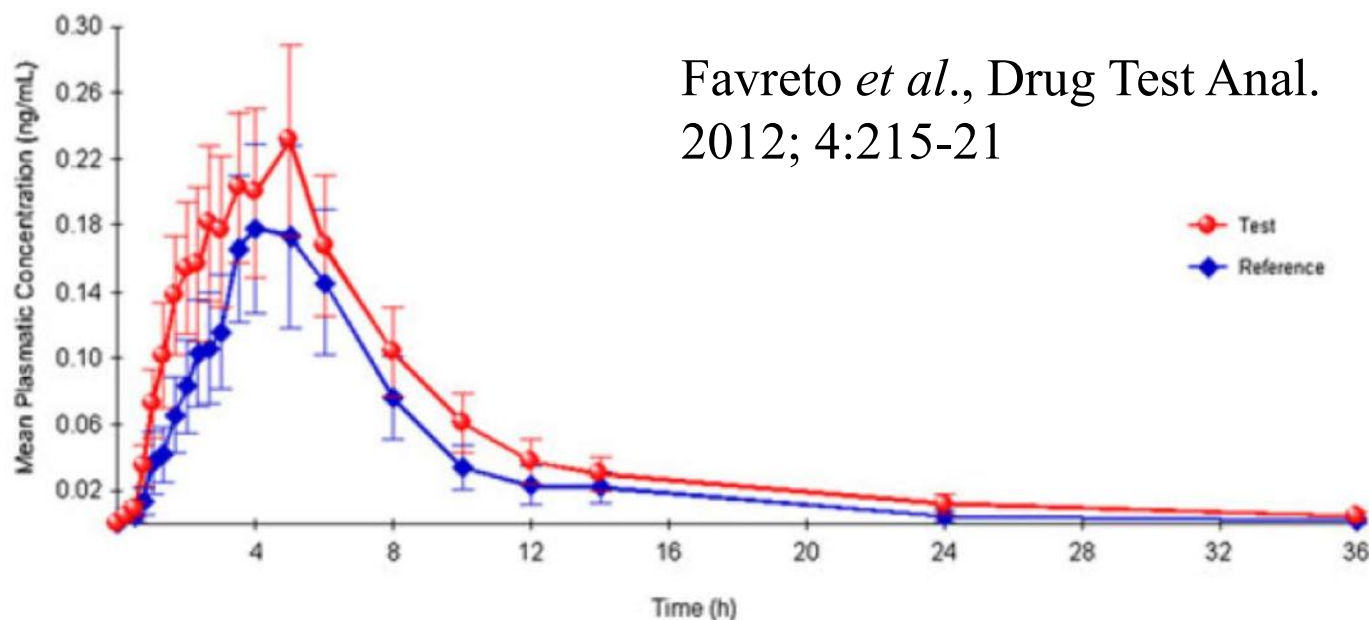
Ejemplos de drogas con baja Fracción Biodisponible

- Alprenolol
- 5-fluorouracilo
- Lidocaína
- Morfina
- Nifedipina
- Propranolol
- Salicilamida

¿Cuál es la consecuencia de tener baja Fracción Biodisponible?

- Implica como dosis una cantidad apropiada para compensar esa baja fracción $\Rightarrow$ **NO** ES SINÓNIMO DE IMPOSIBILIDAD DE USO DE LA VÍA INVOLUCRADA.
- Ejemplos:
- Salbutamol por vía oral (jarabe u otras)
- Algunos antibióticos...
- Muchos “anti-espasmódicos”
- Etc.

¿Cuánta butilescopolamina llega a la circulación?



Los datos son de un estudio de bioequivalencia realizado en Brasil, comparando el producto innovador con un candidato a producto genérico que fracasó (no cumple criterios de bioequivalencia). Nótese el valor del pico y su variabilidad (en la siguiente...)

Los datos cinéticos de ese estudio

Table 6. Pharmacokinetic parameters after administration of reference (Buscopan® 10 mg) and test (N-butylscopolamine bromide 10 mg) products to 24 healthy volunteers

Statistics	Buscopan® 10 mg					N-butylscopolamine bromide 10 mg				
	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng h/mL)	AUC _{0-∞} (ng h/mL)	t _{(1/2)el} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng h/mL)	AUC _{0-∞} (ng h/mL)	t _{(1/2)el} (h)
Average	0.29	4.26	1.41	3.91	22.72	0.33	4.11	2.12	3.41	19.79
S.D.	0.23	1.48	1.63	7.57	60.66	0.30	1.76	2.59	3.72	60.00
C.V. (%)	77.52	34.71	115.81	193.59	266.94	91.41	42.90	122.33	109.20	303.11

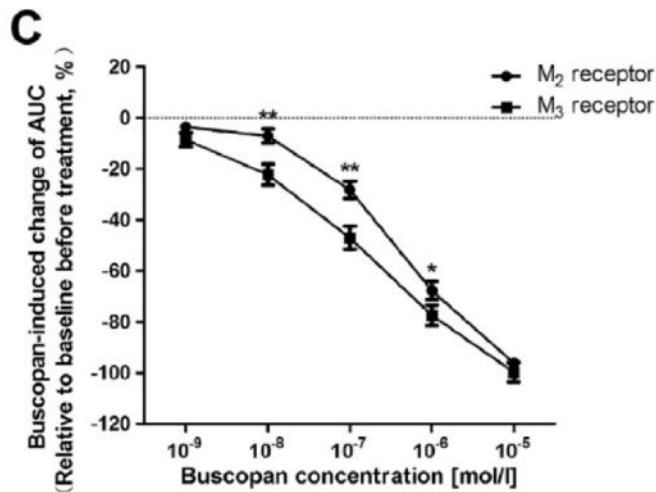


Las flechas indican los valores de **pico plasmático** de ambos productos, ambos alrededor de 0,3 ng/ml, que equivalen aproximadamente a 10^{-7} M.

En estudios *in vitro*, la butilescopolamina inhibe la activación de los receptores M2 y M3 con valores de IC₅₀ de 3×10^{-5} M y $0,9 \times 10^{-5}$ M respectivamente (Zhang *et al*, Eur J Pharmacol. 2016; 780:180-7).

Esos valores son aproximadamente 300 veces y 90 veces mayores que el pico medido en voluntarios sanos.

¿Dónde se midieron esos valores?



- Material quirúrgico obtenido de 51 pacientes con diversas lesiones GI, desde esófago a colon.
- Actividad funcional en órgano aislado ante diversos estímulos. Confirmación de los receptores por inmunohistoquímica.

Lo que suele ser inaceptable es que sea impredecible (**NO** permite saber cuánto hay que administrar!!!).

Hay excepciones importantes, que permiten variaciones de magnitud, pero aún dentro de ciertos límites, debe ser previsible cuánto va a estar biodisponible

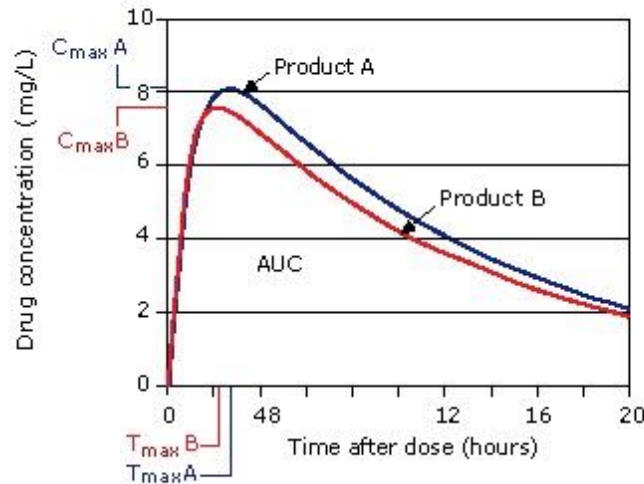
Elementos mínimos para caracterizar biodisponibilidad

- Pico plasmático ($C_{\max}$)
- Tiempo en que se produce el pico ($t_{\max}$)
- Área bajo la curva concentración plasmática en función de tiempo (AUC) (necesaria para determinar fracción biodisponible **en biodisponibilidad absoluta** o para comparar con el producto de referencia en la **biodisponibilidad relativa**)

Bioequivalencia

- El concepto surgió para determinar cuándo dos productos farmacéuticos que tuvieran la misma forma y el mismo contenido de principio activo podían ser INTERCAMBIABLES.
- Se definió como crítico que tuvieran similar biodisponibilidad.
- ¿Qué tan similar?.... Es arbitrario pero por consenso se acepta que no difieran en más del 20%.
- Lo que sigue es material tomado de la página de la FDA para describir el concepto de bioequivalencia

Simulación de un estudio de bioequivalencia



C_{max} maximum plasma drug concentration
T_{max} time required to achieve a maximal concentration
AUC total area under the plasma drug concentration-time curve

Droga A es el producto de referencia (usualmente el producto innovador que contiene ese principio activo) y droga B es un producto genérico que contiene ese mismo principio activo. Los parámetros relevantes en esta simulación son:

Droga A: C_{max} = 8,1 mg/l; T_{max} = 2,6 h; AUC_{0-∞} = 124,9 mg.h/l

Droga B: C_{max} = 7,6 mg/l; T_{max} = 2,1 h; AUC_{0-∞} = 112,4 mg.h/l

El cociente (*ratio*) de las áreas bajo la curva (AUC) del producto genérico y del producto de referencia (genérico/referencia) determina su biodisponibilidad relativa, que en este caso es 0,9 (o 90%, si lo expresamos como porcentaje). Para que el producto sea aceptado como bioequivalente, en EEUU y en Argentina, el intervalo de confianza 90% de ese cociente debe estar entre 0,8 y 1,25..

Definición conceptual de bioequivalencia (FDA)

- Son bioequivalentes los equivalentes farmacéuticos cuya tasa y magnitud de absorción no son estadísticamente diferentes cuando son administrados a pacientes o sujetos normales en la misma dosis molar, bajo similares condiciones experimentales.
- De allí se desprende el rango permitido de variación.

Biotransformación

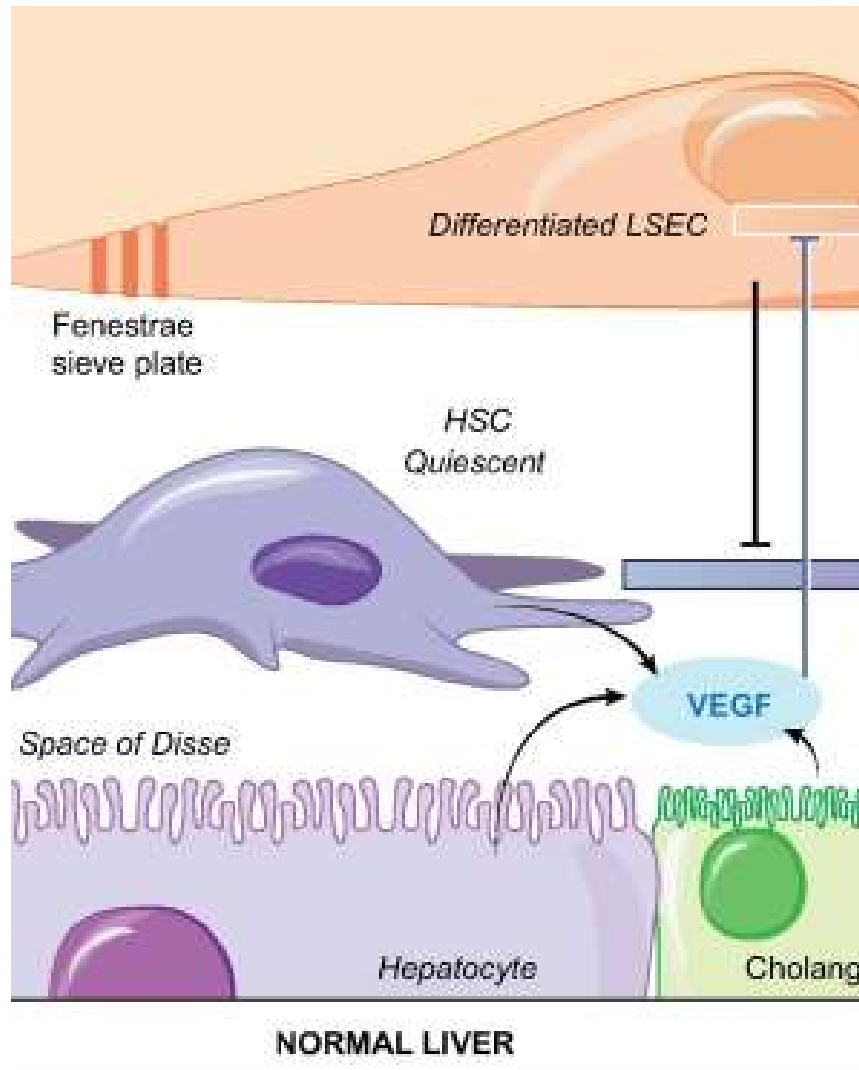
No podemos repasar toda la cinética pero tal vez ayude recordar algo de las áreas de mayor velocidad de cambio, como la biotransformación

BIOTRANSFORMACIÓN

- Las **reacciones de fase I** exponen un “asa” en la superficie de la droga. El sistema más importante son los citocromos P-450.
- Las **reacciones de fase II** involucran la formación de una unión entre un “asa” de una droga y un conjugado, mediante una enzima de transferencia (una transferasa). El conjugado más importante es el ácido glucurónico y la enzima es la Uridina Difosfato Glucuronil Transferasa (UGT).

Sinusoides hepáticos

La presencia de las ventanas (*fenestrae*) hace que este endotelio sea el más permeable del organismo. Adicionalmente, también contribuye que el endotelio sinusoidal es uno de los más activos en endocitosis.



Poisson *et al.*, J Hepatol. 2017; 66:212-227.

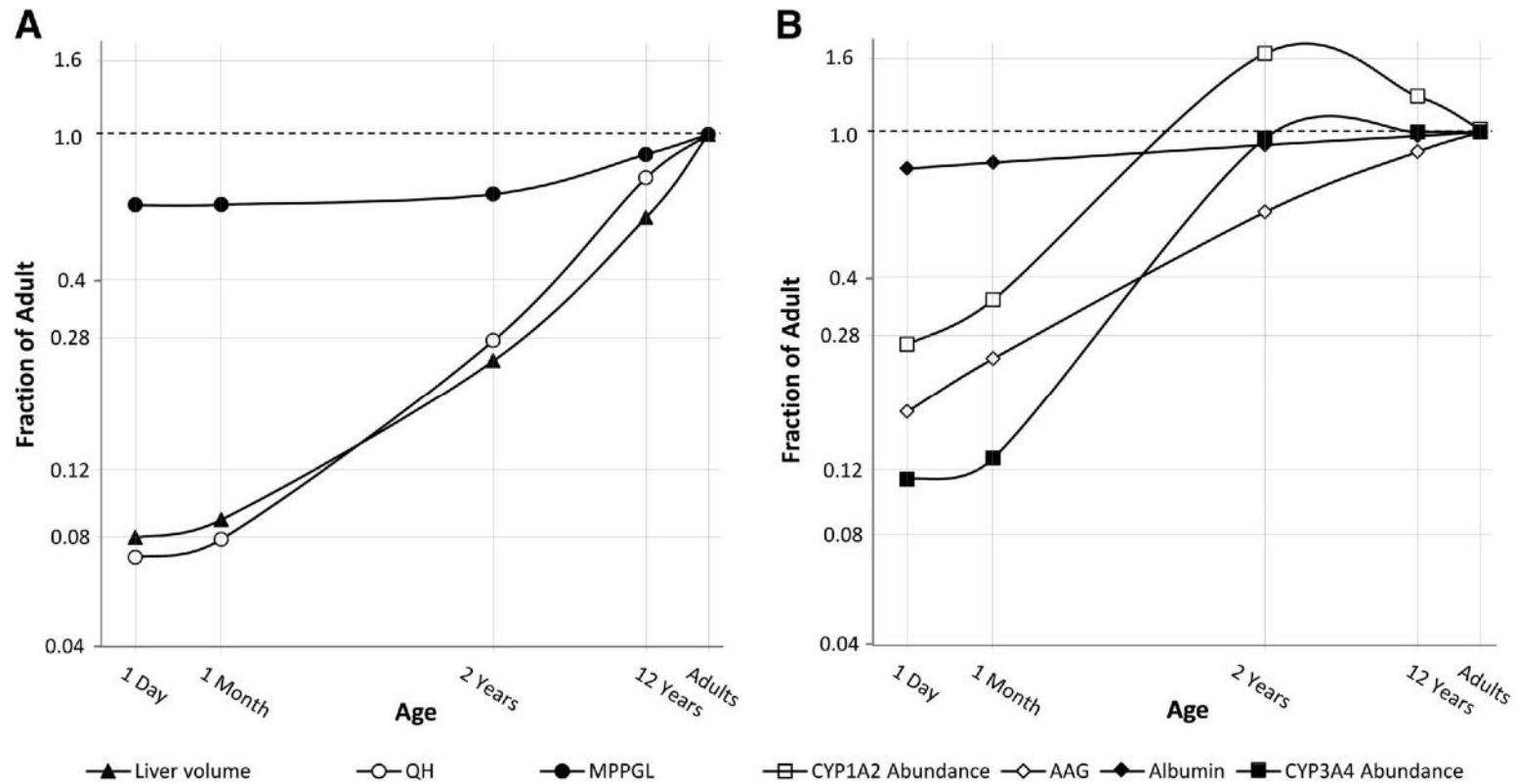
Extracción hepática (EH)

- La EH depende de 3 parámetros dependientes de la edad:
 - La fracción de droga libre en sangre ($f_u.B$),
 - El clearance hepático intrínseco de la droga libre ($CL_{u.int,H}$), y
 - El flujo sanguíneo hepático (QH).
- Cuando los efectos de la edad sobre estos elementos NO son proporcionales, una droga de alta extracción puede pasar a ser de baja extracción.

Clasificación según EH

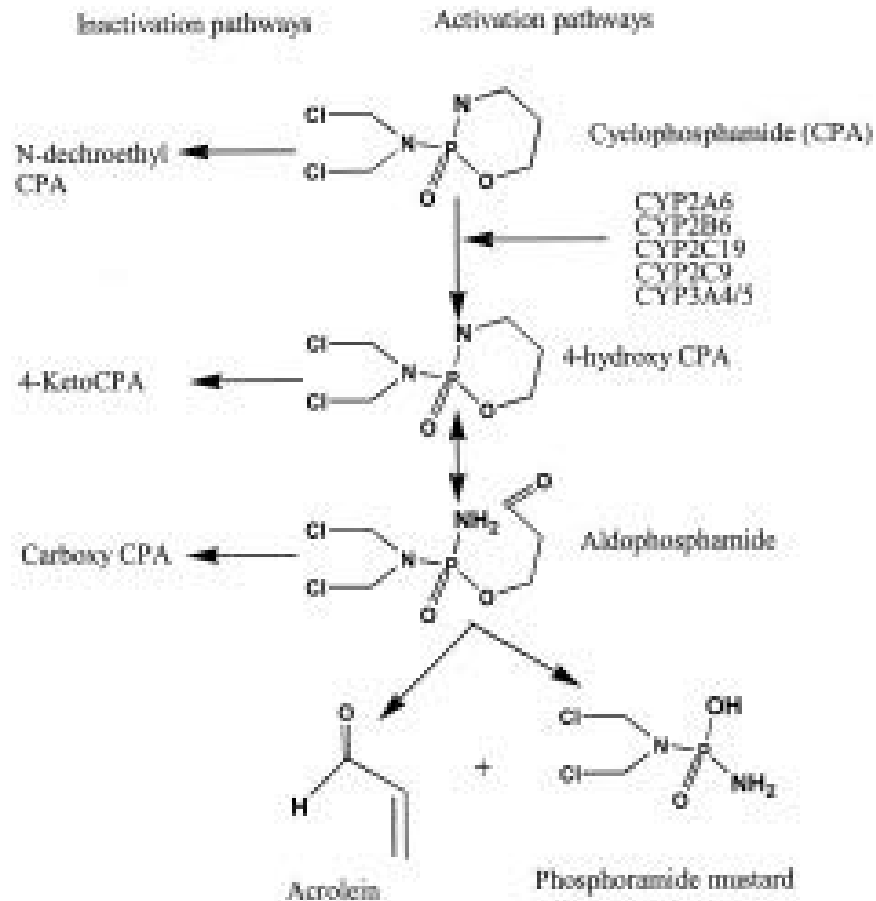
- La tasa de extracción de una droga se clasifica en:
 - Alta (>0.7),
 - Intermedia ($0.3-0.7$), o
 - baja (<0.3),
- de acuerdo a la fracción de la droga ofertada al hígado que es depurada durante un pasaje a través de él.
- **En el caso de tasa alta, la extracción es depende críticamente del flujo hepático** (que se puede modificar por numerosas causas, incluyendo eventos cardiovasculares o el propio efecto de la droga).

Extracción hepática y edad



Salem *et al.*, Drug Metab Dispos. 2016; 44:1099-1102.

Concepto de prodroga



Takada *et al.*, Arthritis Rheum. 2004; 50:2202

Ejemplos de prodrogas

- Algunas requieren un sistema enzimático relativamente confinado. Ejemplo: levodopa (usa decarboxilasa de aminoácidos aromáticos en terminales aminérgicos).
- Varias necesitan un sistema de óxido-reducción ampliamente distribuido, pero principalmente localizado en hígado. Ejemplos: enalapril, ciclofosfamida, varios corticoides, clopidogrel.
- Muchas emplean esterasas, presentes por doquier, incluso en enterocitos u otras células y en plasma, por lo que la forma activa suele estar rápidamente disponible en sangre. Ejemplos: valaciclovir, oseltamivir, clonixinato de lisina. Usualmente son diseñadas para mejorar la biodisponibilidad oral de una molécula activa relativamente polar.

Inhibición enzimática como blanco terapéutico

- La mayoría de los casos (por ej., IMAO, IECA, AINE) corresponde al intento de modular el nivel de un mediador endógeno relevante y por ende las consecuencias de su presencia.
- En unos pocos casos (carbidopa o benserazida, ritonavir en baja dosis asociado a otros inhibidores de proteasa) la intención es inhibir el metabolismo de una segunda sustancia administrada concomitantemente (en los ejemplos, la levodopa o el otro inhibidor de proteasa).

Interacciones y asociaciones

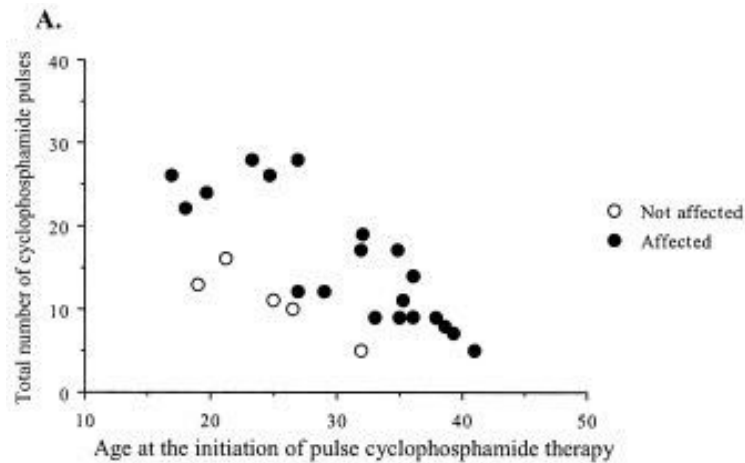
- La utilización de medicamentos conteniendo un único principio activo fue un concepto central durante buena parte del siglo XX y constituyó un progreso con respecto a muchos de los preparados existentes previamente.
- A medida que los tratamientos se hacían más complejos, empezó a cobrar fuerza la idea de asociar en una misma formulación varios principios activos, **en la medida en que esa asociación fuera al menos tan segura y eficaz como la administración de cada uno por separado.**

¿Por qué surgió esa idea?

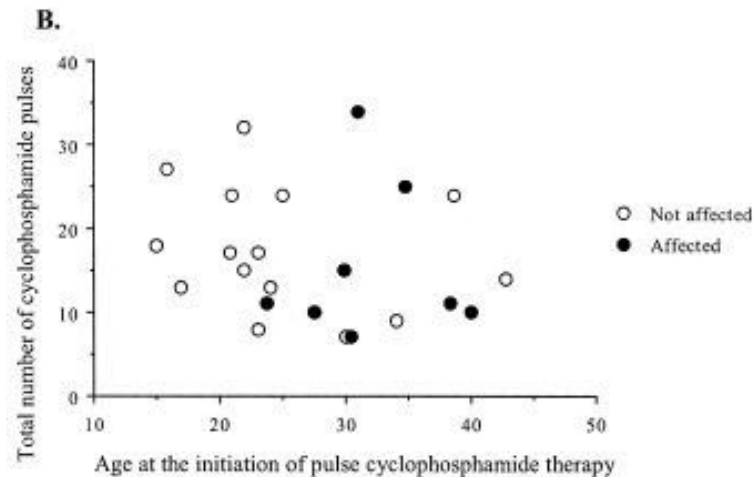
- La administración de múltiples dosis implica una multiplicidad de situaciones de riesgo (los eventos adversos asociados a cada administración).
- La multiplicidad de dosis incrementa la probabilidad de errores (falta de adherencia frente a la incomodidad o por olvidos u otras causas, incluso económicas o sociales)
- A veces busca potenciación u otros beneficios.
- Ejemplos: anti-tuberculosos, enalapril + hidroclorotiazida, incluso algunos parenterales como lidocaína + adrenalina.

Glossary	
Terms	Definition
Genotype	Genetic type
Phenotype	A biological characteristic
Pharmacogenetics	Genetic variations that may impact pharmacological response
Pharmacogenomics	Phenotypic or pharmacodynamic changes as a result of genetic variations
Single nucleotide polymorphism or SNP	A single nucleotide alteration found along the genetic sequence
Genetic polymorphism	Genetic changes along the genetic sequence which may alter biological activity
DNA microarray	Method utilizing immobilized genetic sequence to determine the level of gene expression.

Consecuencias del polimorfismo de CYP2C19



Las pacientes con CYP2C19*2 desarrollan falla ovárica más tempranamente



Takada *et al.*, Arthritis Rheum. 2004; 50:2202

UGT

- Es una superfamilia. Miembros más importantes: subfamilias UGT1A (cromosoma 2) y UGT2B (cromosoma 4). En hígado humano; 1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B4, 2B7, 2B11, 2B15. Además, existen polimorfismos.
- Tienen múltiples sustratos, inductores e inhibidores.
- Los mismos sustratos pueden ser utilizados por diferentes vías de UGT.

Sustratos de UGT

- 1A1. Endógenos: **bilirrubina**, estrógenos.
Exógenos: antraquinonas, cumarinas, flavinoides, algunos opiáceos, fenoles.
- 1A3. Endógenos: estrógenos. Exógenos: todas las aminas y amonios cuaternarios, drogas con carboxilos, opiáceos, antraquinonas, cumarinas.
- 1A4. Endógenos: algunos andrógenos, progestágenos. Exógenos: todas las aminas (incluso las carcinogénicas) y amonios cuaternarios, progestágenos.
- 1A6. Endógenos: serotonina. Exógenos: aminas primarias, fenoles planos, algunos carcinógenos.

Citocromos P-450 (CYP)

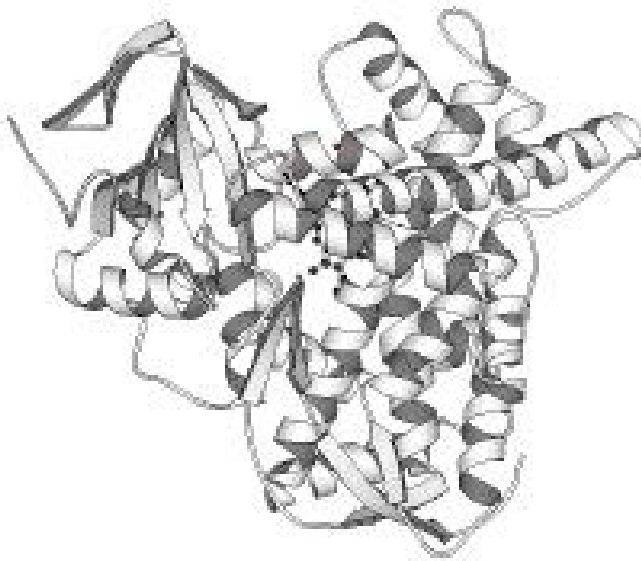
- Son una familia de enzimas involucradas en la detoxificación de xenobióticos (a veces “promiscuas”, involucradas en metabolizar drogas, especialmente las familias 1 a 3, u otros sustratos) y en la síntesis de esteroides y otros mediadores lipídicos (algunas de éstas tienen más de una actividad, referidas a veces como *moonlighting CYPs*).
- En humanos, 57 genes y 58 pseudogenes, divididos en 18 familias y 44 subfamilias.
- Requiere la NADPH-citocromo P-450 reductasa (CPR, proteína que funciona de dador de electrones para estas y otras enzimas).

Funciones seleccionadas de familias de CYP

Familia	Funciones
CYP 1 a 4	Biotransformación de xenobióticos, incluyendo sustancias químicas diversas y drogas
CYP 5 y 8	Biosíntesis de tromboxanos y prostaciclina
CYP 11, 17, 17 y 21	Hidroxilaciones requeridas para la biosíntesis de ácidos biliares y colesterol, y para activar vitamina D3
CYP26	Hidroxilación del ácido retinoico

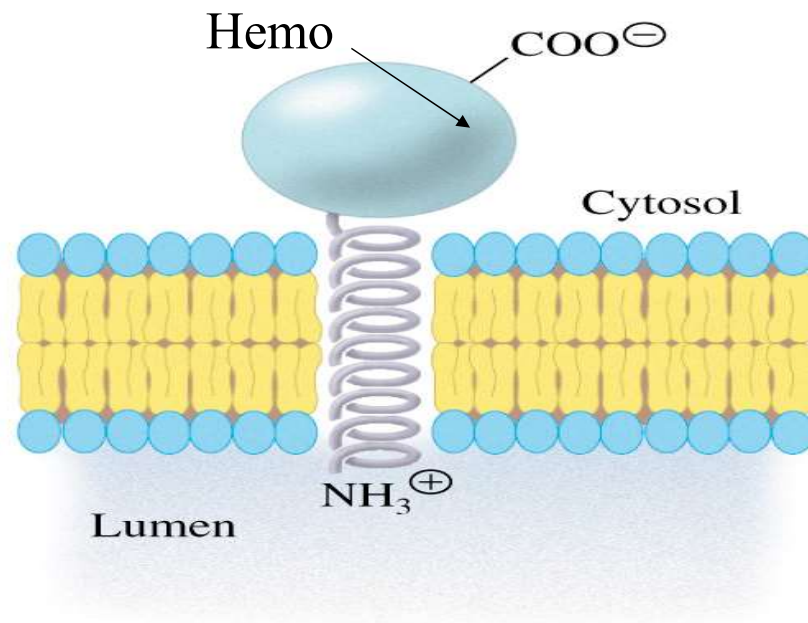
Tomado de Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. Curr Drug Targets. 2018; 19:38-54.

Citocromos P-450



- Superfamilia de hemoproteínas ampliamente distribuidas en la naturaleza.
- Mitocondriales y en las membranas del REL.
- Usualmente, son la oxidasa terminal en sistemas multi-enzimáticos.

CYP en REL



Tomado de Black,
FASEB J, 1992.

El grupo Hemo está desproporcionado. Este tipo de citocromos cataliza más de 60 reacciones químicas diferentes.

Metilxantinas, cafeína

- La cafeína es el psicoestimulante más ubicuo en todo el mundo. Se encuentra en el té, el café, el cacao, el mate, las bebidas energéticas y muchas otras bebidas y alimentos.
- La cafeína se metaboliza casi exclusivamente en el hígado por el sistema enzimático de los citocromos P-450 al producto principal paraxantina y los productos adicionales teobromina y teofilina.
- Además de sus propiedades estimulantes, dos aplicaciones importantes de la cafeína son el fenotipado metabólico del citocromo P450 1A2 y las pruebas de función hepática.

La principal metilxantina del mate es cafeína



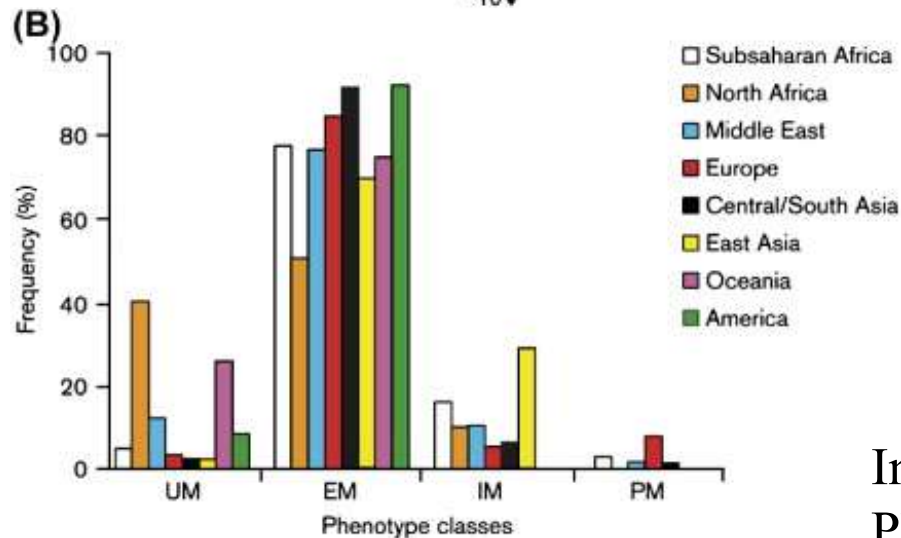
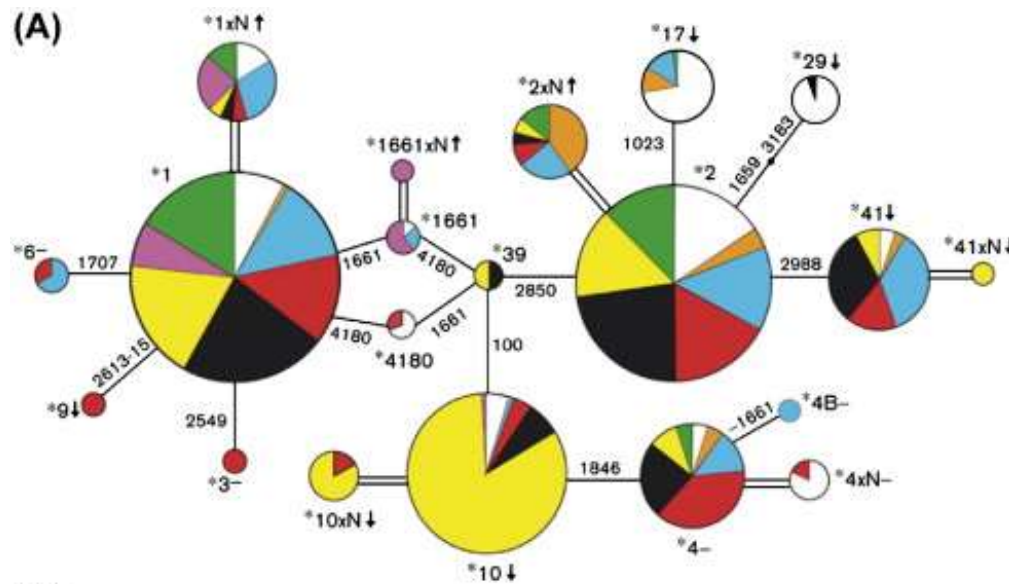
Table 3. Content of organic compounds in yerba mate samples analyzed in the present research.

	Neochlorogenic Acid	Chlorogenic Acid	Cryptochlorogenic Acid	Caffeic Acid	4-Feruloylquinic Acid	isochlorogenic Acid	Rutoside	Astragalin	Caffeine
[mg/g dry mass] $\pm$ SD									
YM-B1	39.03 $\pm$ 0.64 ^a	19.00 $\pm$ 0.29 ^a	17.84 $\pm$ 0.29 ^a	0.60 $\pm$ 0.02 ^a	2.92 $\pm$ 0.10 ^a	28.82 $\pm$ 0.47 ^a	8.77 $\pm$ 0.26 ^a	1.61 $\pm$ 1.10	1.17 $\pm$ 0.00 ^a
YM-B2	24.46 $\pm$ 0.18	12.37 $\pm$ 0.06	12.18 $\pm$ 0.19	0.44 $\pm$ 0.01	2.20 $\pm$ 0.02	22.20 $\pm$ 0.20	6.53 $\pm$ 0.09	1.61 $\pm$ 0.01	0.74 $\pm$ 0.02
YM-B4	25.95 $\pm$ 0.20 ^c	12.12 $\pm$ 0.30	13.59 $\pm$ 0.30	0.39 $\pm$ 0.02	1.75 $\pm$ 0.08	24.32 $\pm$ 0.20	8.19 $\pm$ 0.23	1.40 $\pm$ 0.03	0.86 $\pm$ 0.02 ^b
YM-A1	15.61 $\pm$ 0.28	7.04 $\pm$ 0.24	6.91 $\pm$ 0.36	0.21 $\pm$ 0.01	1.19 $\pm$ 0.08	11.26 $\pm$ 0.32	4.98 $\pm$ 0.21	0.93 $\pm$ 0.03	0.42 $\pm$ 0.01
YM-A2	20.06 $\pm$ 0.05	10.22 $\pm$ 0.24	11.60 $\pm$ 0.33	0.34 $\pm$ 0.03	1.40 $\pm$ 0.05	14.83 $\pm$ 0.19	6.18 $\pm$ 0.14	0.94 $\pm$ 0.01	0.59 $\pm$ 0.01
YM-A3	23.81 $\pm$ 0.28	12.13 $\pm$ 0.28	12.07 $\pm$ 0.42	0.26 $\pm$ 0.01	1.52 $\pm$ 0.12	21.06 $\pm$ 0.56	6.51 $\pm$ 0.49	1.00 $\pm$ 0.03	0.70 $\pm$ 0.01
YM-P1	16.86 $\pm$ 0.07	10.52 $\pm$ 0.36	11.36 $\pm$ 0.48	0.38 $\pm$ 0.02	1.91 $\pm$ 0.15	15.90 $\pm$ 0.12	5.51 $\pm$ 0.16	0.98 $\pm$ 0.28	0.46 $\pm$ 0.02
YM-P2	5.39 $\pm$ 0.09 ^a	3.21 $\pm$ 0.06 ^a	3.48 $\pm$ 0.10 ^a	0.07 $\pm$ 0.00 ^a	0.57 $\pm$ 0.00 ^a	4.78 $\pm$ 0.13 ^a	1.73 $\pm$ 0.03 ^a	0.38 $\pm$ 0.01	0.18 $\pm$ 0.00 ^{ab}
YM-B3 *	1.24 $\pm$ 0.03	1.77 $\pm$ 0.050	1.32 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.00	0.56 $\pm$ 0.02	0.45 $\pm$ 0.02	0.27 $\pm$ 0.01	0.14 $\pm$ 0.00	0.29 $\pm$ 0.01

Each analysis was performed in triplicate (Kruskal-Wallis test with Dunn's post hoc test; values followed by a different letter (a, b, c) within the same row are significantly different ($p < 0.05$)) * roasted yerba mate (not statistically analyzed because roasting degrades organic compounds).

El contenido de **cafeína en la yerba mate seca es del 1 al 2%** y el de teobromina es del 0,3 al 0,9% de la materia seca. La teofilina está presente en muy poca cantidad en las hojas de yerba mate. **El contenido en una taza de infusión (mate cocido) (alrededor de 150 mL) es aproximadamente 78 mg, muy similar al de cafeína. en el café (aproximadamente 85 mg).** Rzaşa-Duran *et al.*, Yerba Mate as a Source of Elements and Bioactive Compounds with Antioxidant Activity. Antioxidants (Basel). 2022; 11:371.

CYP2D6



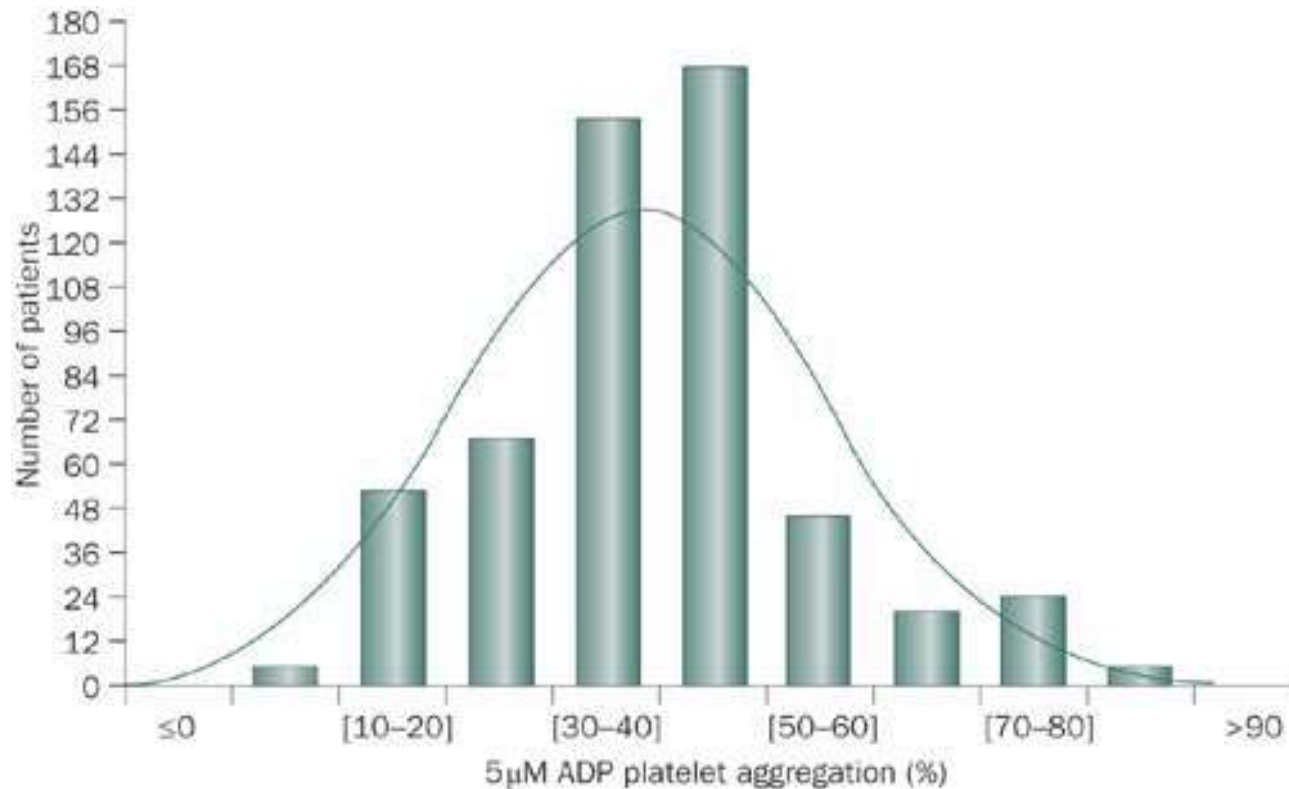
Distribución global de los alelos de *CYP2D6* y fenotipos resultantes. Las variantes globalmente más abundante son *CYP2D6**1, *CYP2D6**2 y *CYP2D6**10. El fenotipo ultra-metabolizador (UM) es la variante globalmente más importante, y los “poco metabolizadores” (PM) son preferentemente de Europa.

Ingelman-Sundberg *et al.*,
PharmacolTher 116:496, 2007

Subfamilia CYP3A

- CYP3A4: casi ausente en feto, es el más importante en adultos. 30% del contenido en citocromos P-450 del hígado y 70% en intestino delgado.
- CYP3A5: riñón, cantidades pequeñas pero variables en hígado (en 1/3 de los individuos es importante en hígado!).
- CYP3A7: el principal en hígado fetal, metaboliza esteroides. Casi desaparece después de la primera semana de nacido.

Resistencia a clopidogrel



Tomado de un original de *J Am Coll Cardiol*, Serebruany *et al.*
Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544
individuals. 45:246, 2005,

Sweeny *et al.*, *Nat Rev*
Cardiol. 2009; 6:273

Puede ser
grave!

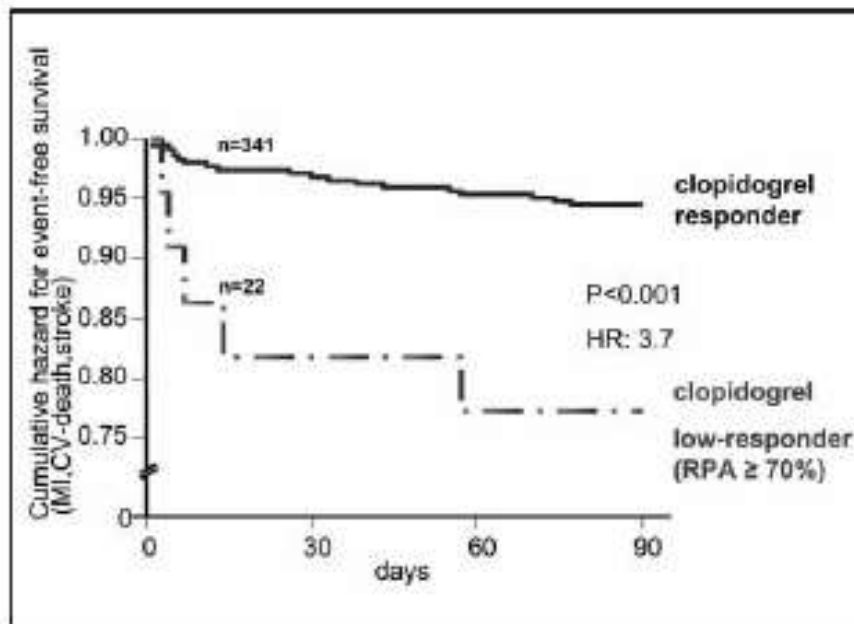


Figure 2: Response variability to clopidogrel: effect on recurrent cardiovascular events. Cumulative event-free survival in patients undergoing coronary stenting in an analysis of death from cardiovascular causes at three months according to response to clopidogrel. MI, myocardial infarction. Adapted from Geisler et al. Eur Heart J 2006; 27: 2420–2425.

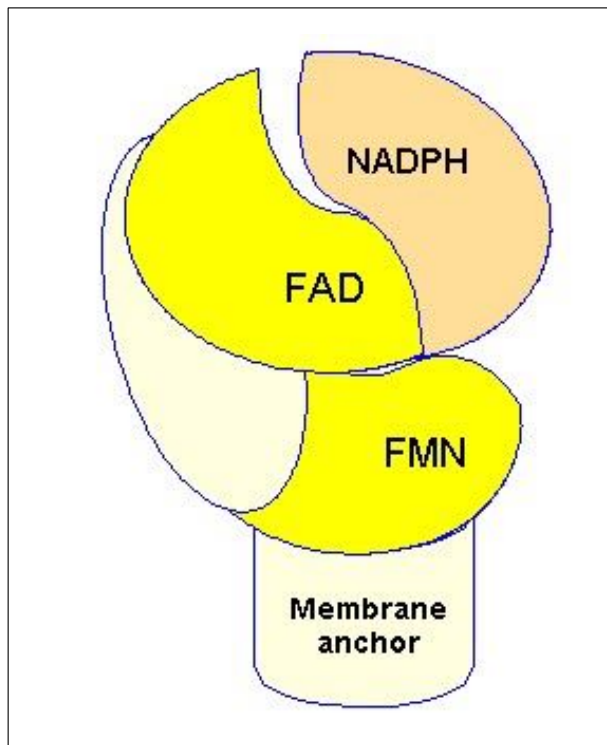
Züm et al., *Thromb Haemost.* 2010 Mar 1;103(3):496-506.

Polimorfismo de CYP2C19 y clopidogrel

- Se analizaron datos de 8043 pacientes de 7 estudios prospectivos (cohortes), seguidos de 6 meses a 8,3 años.
- Se encontró una asociación significativa entre el alelo CYP2C19*2 y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en el seguimiento (RR: 1,96 1.14–3.37; P=0,02).
- Al evaluar estudios con trombosis de *stent*, sobre 4975 pacientes, el alelo variante se asoció con mayor riesgo de trombosis (RR: 3,82; 2.23–6.54; P=0,0001).

Sofi *et al.*, Pharmacogenomics J, 11:199, 2011

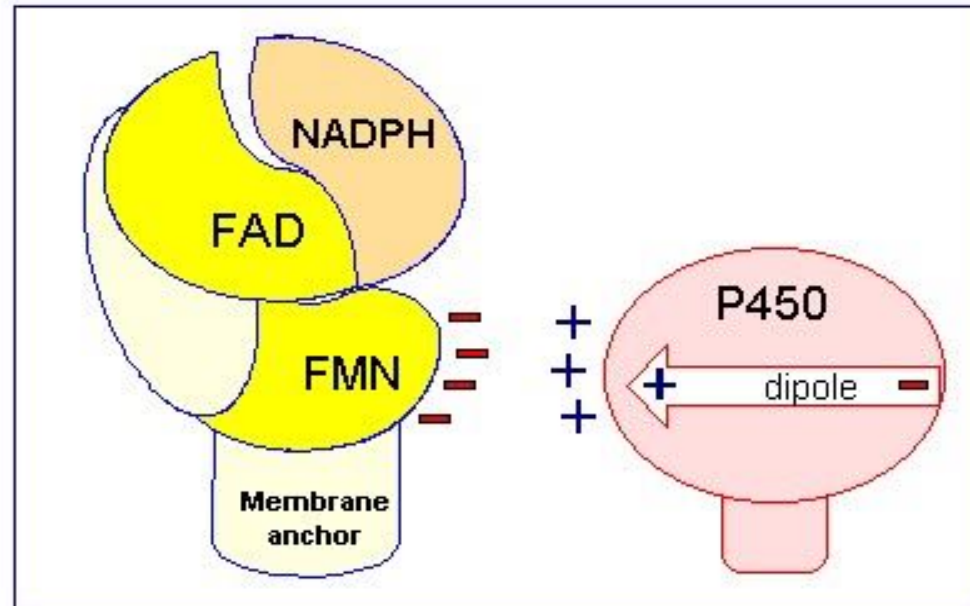
NADPH-citocromo P-450 reductasa



La CPR es una flavoproteína que contiene FAD y FMN. Es un componente de otras enzimas, como la NO sintetasa. Su transcripción requiere T3 (contiene TRE).

D. Nelson, Univ. of Kentucky.

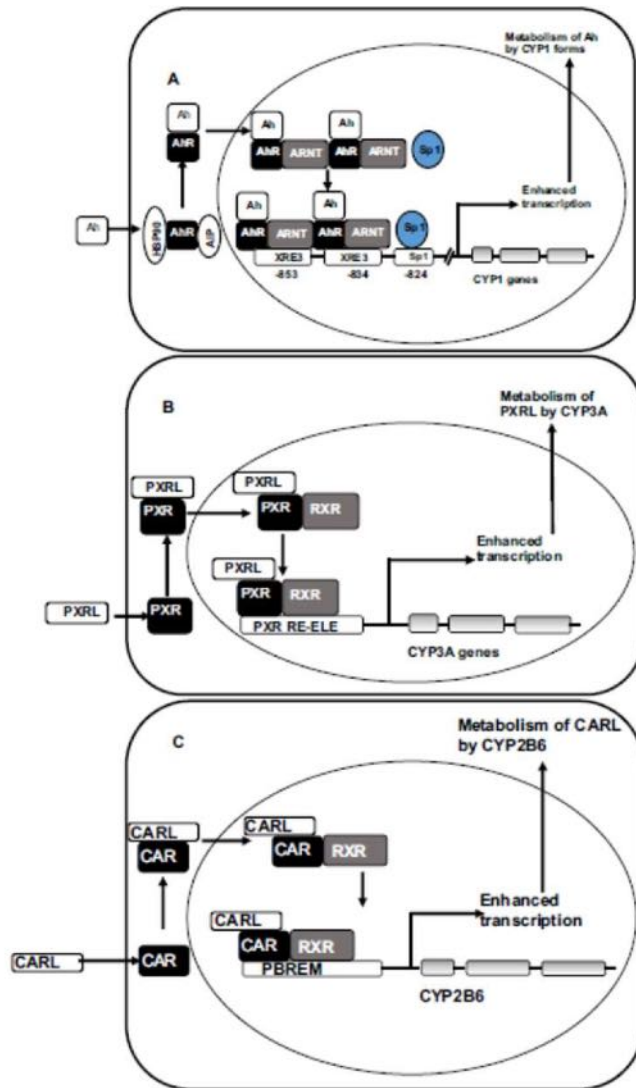
Transferencia de electrones



VARIACIONES EN CYP

- Entre los determinantes ambientales se incluyen dieta, tabaquismo, alcohol, etc.
- Un subgrupo importante son las drogas, incluso las contenidas en productos de venta libre o los usados en medicinas alternativas o complementarias
- Puede haber variaciones (**aumento o disminución**) en la **cantidad** o en la **función** de un CYP determinado.

Uno de los cambios relevantes es el nivel de expresión, por ejemplo su inducción



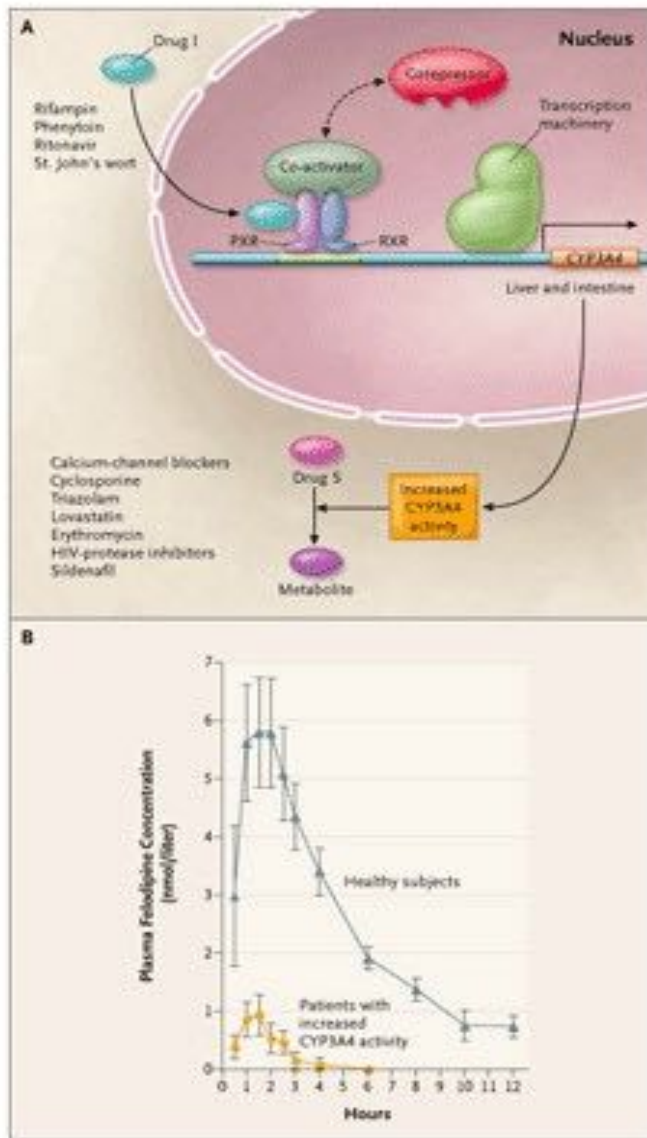
Ah- aril-hidrocarburo. AhR, receptor de Ah. ARNT, translocador nuclear del AhR. XRE, elemento de respuesta a xenobióticos. PXR, receptor nuclear de pregnano. PXRL, ligando del PXR. RXR, receptor X de retinoides. PXRRE, elemento de respuesta a PXR. CAR, receptor constitutivamente activado. CARL, ligando del CAR- PBREM modulo enhancer respondedor a fenobarbital.

Manikandan & Nagini. Curr Drug Targets. 2018; 19:38-54.

Diferentes tipos de inducción

- A) Los complejos de AhR sin ligando, con chaperonas son estables. El ligando activa AhR que trasloca al núcleo, dimeriza con AhRNT. Este complejo se une al XRE (o al elemento de respuesta a dioxina) en el promotor del *CYP1A* y promueve su transcripción.
- B) El PXR con su ligando forma un heterodímero con el RXR α y se une al PXRRE en el promotor de *CYP3A*, promoviendo su transcripción.
- C) CAR se une al RXR α y forma un heterodímero que se une a una secuencia conservada, el PBREM en la región que flanquea el 5' del CYP2B y al elemento ER6 del *CYP3A*, activando su transcripción.

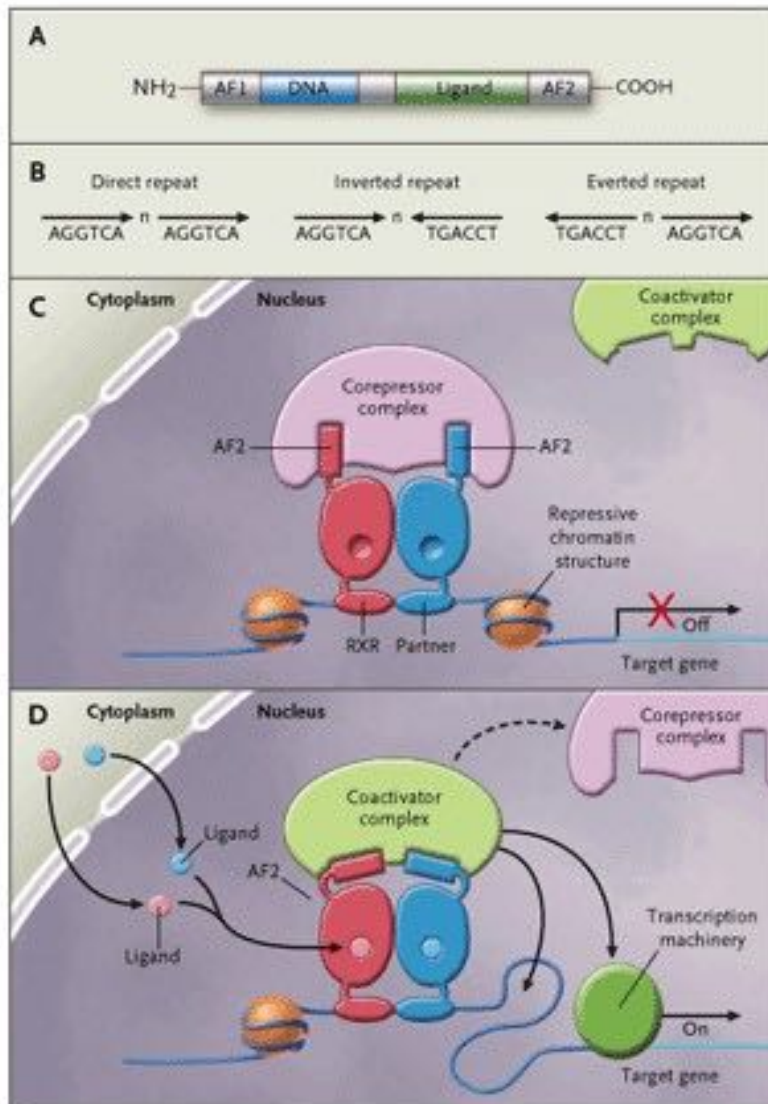
Inducción de CYP450



Panel superior: Mecanismo general, ejemplificado por Receptor X de pregnano y Receptor X de retinoides. **Panel Inferior:** cambio resultante en nivel plasmático de la droga sustrato (ej.: felodipina).

Wilkinson, NEJM
352:2211, 2005

Receptor X de retinoides

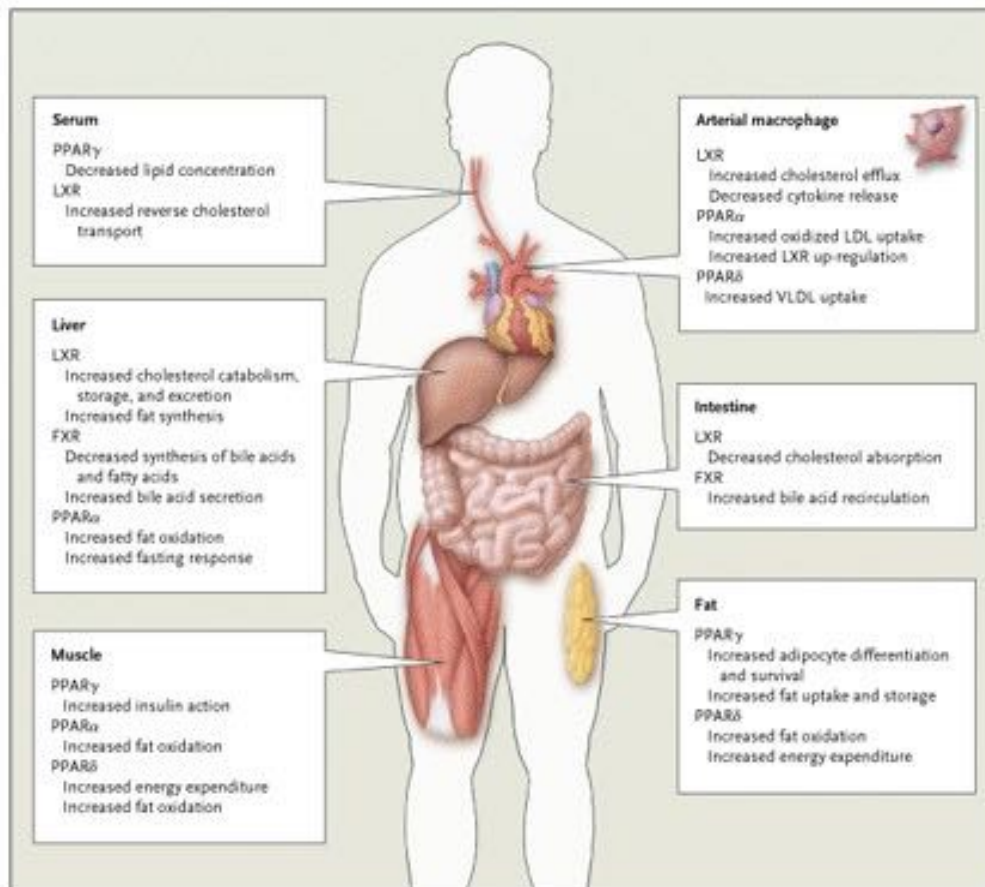


Shulman & Mangelsdorf,
NEJM 353:604, 2005.

¿Qué muestra la figura previa?

- Panel A: estructura del receptor, con el dominio AF1 (N-terminal activation function 1), el de unión al DNA, el de unión del ligando y el AF2 (C-terminal activation function).
- Panel B: Los elementos de respuesta pueden ser configuraciones directas, invertidas o evertidas de la secuencia AGGTCA.
- Los heterodímeros de RXR se unen constitutivamente a elementos de respuesta en diversos promotores. En ausencia de agonista, el dominio AF2 tiene conformación que promueve interacción con correpresores y bloquea el acceso de maquinaria transcripcional (Panel C). Los agonistas (Panel D) cambian conformación de AF2 y promueven reclutamiento de coactivadores y de maquinaria transcripcional.

Funciones del RXR



El RXR forma heterodímeros con diferentes receptores, lo cual permite regulación de diferentes funciones

Shulman & Mangelsdorf, NEJM 353:604, 2005.

¿Qué muestra la figura?

Regulación por receptores nucleares del manejo de colesterol y lípidos en sistemas orgánicos vinculados al metabolismo

Las principales acciones de los de RXR con sus diferentes “compañeros” resultan en la regulación de sitios clave para el metabolismo intermedio, absorción, almacenamiento de energía, gasto de energía y transporte de lípidos.

La disfunción de estos sistemas orgánicos contribuye a la patogénesis del síndrome metabólico.

LDL denotes low-density lipoprotein cholesterol, and VLDL very-low-density lipoprotein cholesterol.

VARIACIONES EN CANTIDAD DE CYP: INDUCCIÓN

- Como para cualquier proteína, el contenido de un CYP determinado es, en cada momento, el balance entre su neosíntesis y su degradación.
- El caso más frecuente es la **INDUCCIÓN** transcripcional de algún CYP, con mayor transcripción y un aumento en el contenido final de la correspondiente proteína. El caso opuesto (represión) es muy infrecuente en clínica.

VARIACIONES ...INDUCCIÓN

(continuación)

- Existen determinantes asociados a factores genéticos (polimorfismos) o a la maduración (por ej. los CYP dominantes durante la vida fetal desaparecen rápidamente al nacer).
- Otros a la exposición a diferentes sustancias durante la vida adulta.
- Inductores relevantes: **rifampicina** (ATB), fenobarbital, fenitoína y carbamazepina (antiepilépticos), alcohol etílico, hidrocarburos policíclicos del tabaco, etc.

VARIACIONES ...INDUCCIÓN

(continuación)

- El efecto de cualquier inductor requiere **TIEMPO** (usualmente, una semana o más para ser **clínicamente relevante**).
- La magnitud de la inducción depende de la droga (hasta qué punto la dosis inductora se aproxima a la dosis usual de esa droga).
- El caso más analizado: rifampicina y fenobarbital. Involucran PPAR, CAR (*constitutive androstane receptor*) y RXR.

Hepatitis por INH + RFP

- En un modelo experimental (ratón que expresa el receptor X de pregnano humano, PXR) se demostró un mecanismo probablemente relevante en humanos ((Li *et al.*, Nat Med. 2013; 19:418)).
- La rifampicina (RFP) es un activador importante del PXR humano (es parte del mecanismo por el que induce CYP450 y P-gp). El PXR activado también induce la aminolevulínico sintetasa (enzima limitante de la síntesis de porfirinas) en hígado.
- En los animales tratados con isoniazida (INH) y RFP se encontró un aumento de protoporfirina IX, cuya hepatotoxicidad es conocida.
- Este mecanismo explica tanto el daño hepático por rifampicina y especialmente con la asociación INH + RFP, así como que ambas estén contraindicadas en porfiria.

Inductores tipo Fenobarbital

- Inducen las subfamilias *CYP2A*, *CYP2B*, *CYP2C* y *CYP3A*.
- Los genes inducidos tienen en promotor un Módulo *Enhancer* Respondedor a Fenobarbital (PBREM), con dos sitios reguladores diferentes.
- En uno de ellos se unen los factores transcripcionales CAR y RXR, miembros “huérfanos” de la familia de receptores nucleares, como heterodímero.

VARIACIONES ...INHIBICIÓN

(continuación)

- Las variaciones en la funcionalidad de cada CYP puede ser estimulación (infrecuente) o **inhibición** (múltiples ejemplos relevantes).
- Los inhibidores se unen a los CYP pre-existentes y, de diversas maneras, inhiben su actividad.
- Algunos son sustratos de alta afinidad, que impiden que otros sustratos puedan unirse al CYP (quinidina, SSRI, etc.).

VARIACIONES ...INHIBICIÓN

(continuación)

- Un grupo numeroso son los imidazoles y triazoles, que interfieren con la actividad del Fe del hemo de los diversos tipos de CYP.
- Ejemplos: cimetidina, ketoconazol, itraconazol, omeprazol, etc..
- El efecto de los inhibidores es mucho más rápido que el de los inductores (sólo requiere alcanzar la concentración apropiada).
- A veces, el citocromo inhibido es degradado.

Inhibidores microsomales

- Además de los imidazoles y triazoles, numerosas drogas pueden inhibir diferentes CYP450.

Ejemplos relevantes:

- Antibióticos macrólidos (como **eritromicina** o claritromicina),
- Varias fluoroquinolonas (como ciprofloxacina),
- La mayoría de los inhibidores de proteasa (como el **ritonavir**),
- La fluoxetina y varios SSRI.
- OTROS!!!

El Cremophor^{NR} es un derivado del aceite de ricino (aceite de castor)



El ricino (*Ricinus communis*) es una planta que naturalmente crece en espacios libres de Buenos Aires (y muchos otros lugares). El de la foto es de la Reserva Ecológica. El aceite se extrae de las semillas.

Veámoslo un poco más...



Tradicionalmente, el aceite de ricino se usaba como purgante, con una limitación adicional por su gusto particularmente desagradable. El gusto del Cremophor también es muy feo, difícilmente enmascarable con agregados diversos.



Jugo de pomelo y CYP450

- El jugo de pomelo contiene diversos compuestos que inhiben CYP450.
- Esto se verificó, entre otros ejemplos, en pacientes que sufrieron toxicidad de ciclosporina (un inmunosupresor a ver en Fármaco II), cuya formulación incluye Cremophor, al tratar de enmascarar su gusto con jugo de pomelo.
- Actualmente se advierte a estos pacientes (y varios más!) que no se debe administrar ciclosporina junto con jugo de pomelo.

Jugo de pomelo y ciclosporina

14 voluntarios sanos, de ambos sexos, 18 a 33 a, recibieron 300 mg de ciclosporina en cápsulas de gelatina, 3 veces (con 250 ml de agua, jugo de naranja o jugo de pomelo), con intervalo de una semana entre ellas, y se midieron los perfiles concentración tiempo.

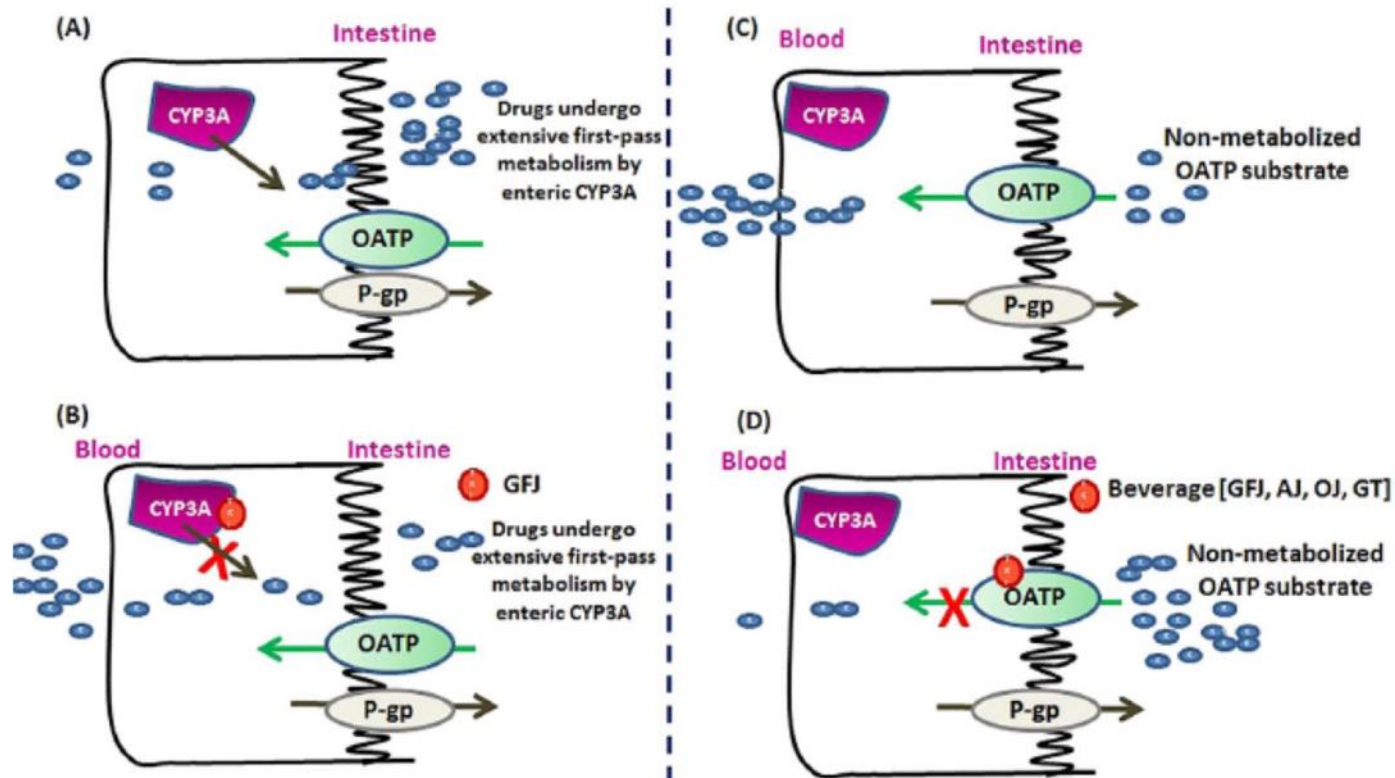
	Grapefruit juice	Orange juice	Water	p*
AUC (ng×h/mL)	7057 (2172)	4871 (2045)	4932 (1451)	<0.0001
C _{max} (ng/mL)	1269 (381)	972 (379)	1080 (269)	0.01
T _{max} (h)	2.86 (0.77)	2.57 (0.85)	2.36 (0.63)	0.14

Mean (SD). *Repeated-measures ANOVA.

Table: **Effect of grapefruit juice and orange juice on oral cyclosporin bioavailability in normal adult volunteers**

Yee *et al.*, Effect of grapefruit juice on blood cyclosporin concentration. Lancet. **1995**; 345:955-956

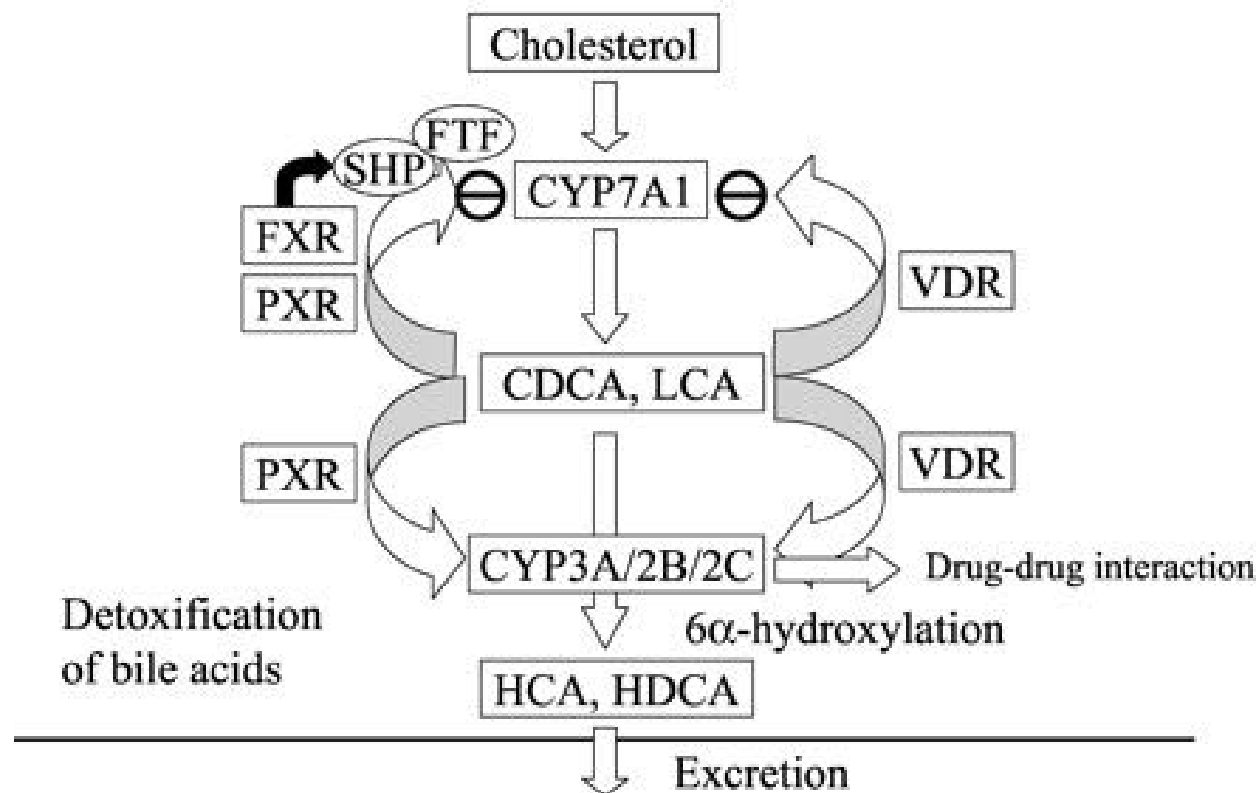
Interacciones entre drogas y bebidas no alcohólicas



GFJ es jugo de pomelo, AJ, de manzana, OJ, de naranja y GT, te verde. Tomado de An *et al.*, J Clin Pharmacol. 2015; 55:1313

Ácidos biliares y metabolismo de drogas

Bile Acid Regulation of Drug Metabolism



Riddick *et al.*,
Drug Metab
Dispos. 2004;
32:367

Biotransformación puede generar tóxicos

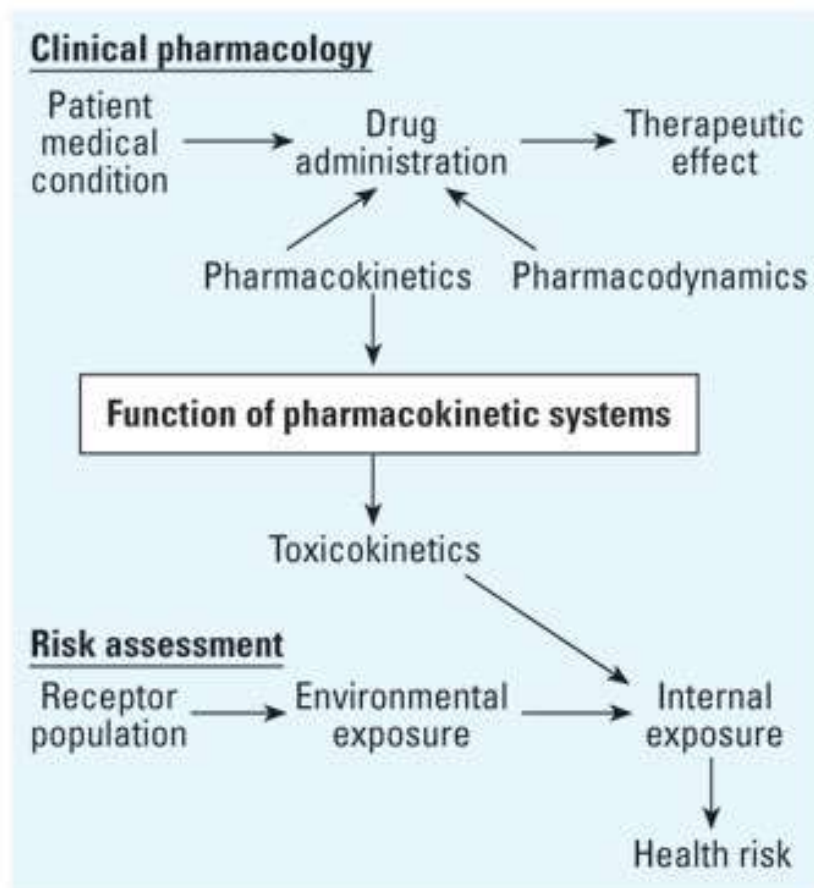
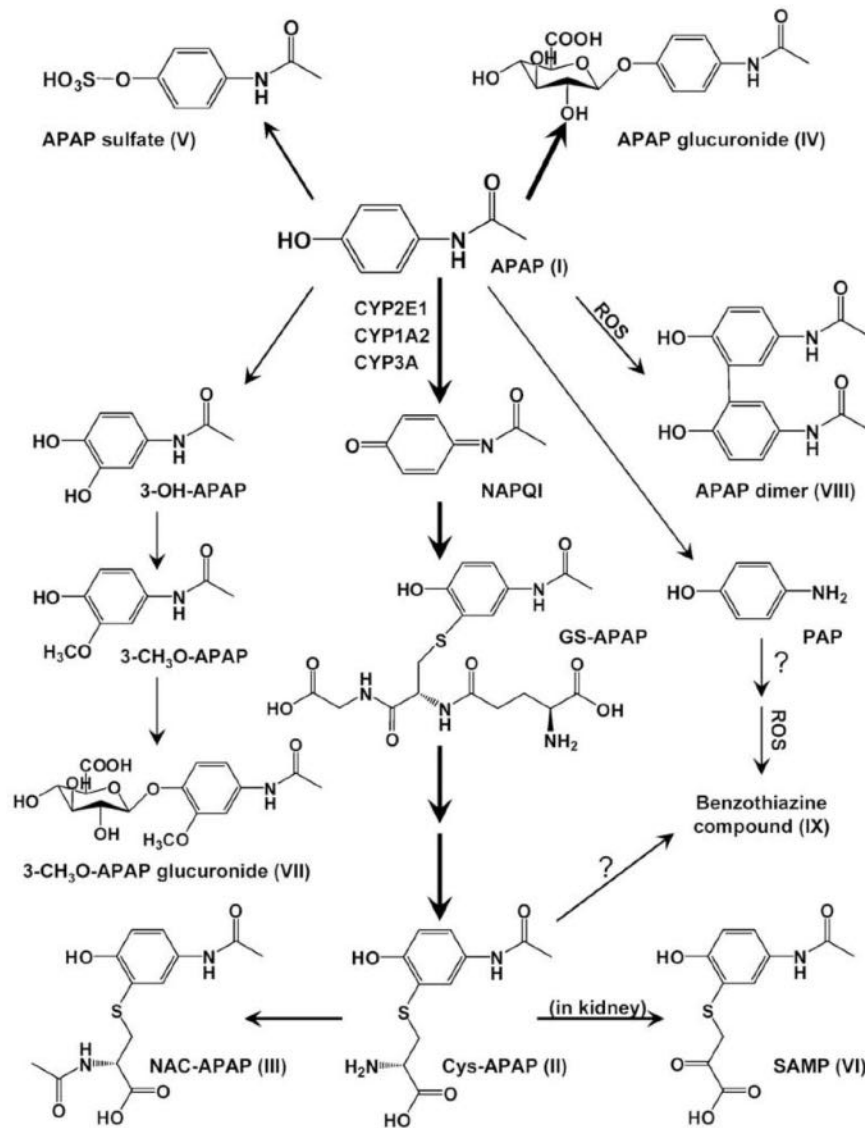


Figure 1. Linkage between clinical pharmacology and environmental risk assessment.

Ginsberg *et al.*, Environ Health Perspect. 2005;113:1243.

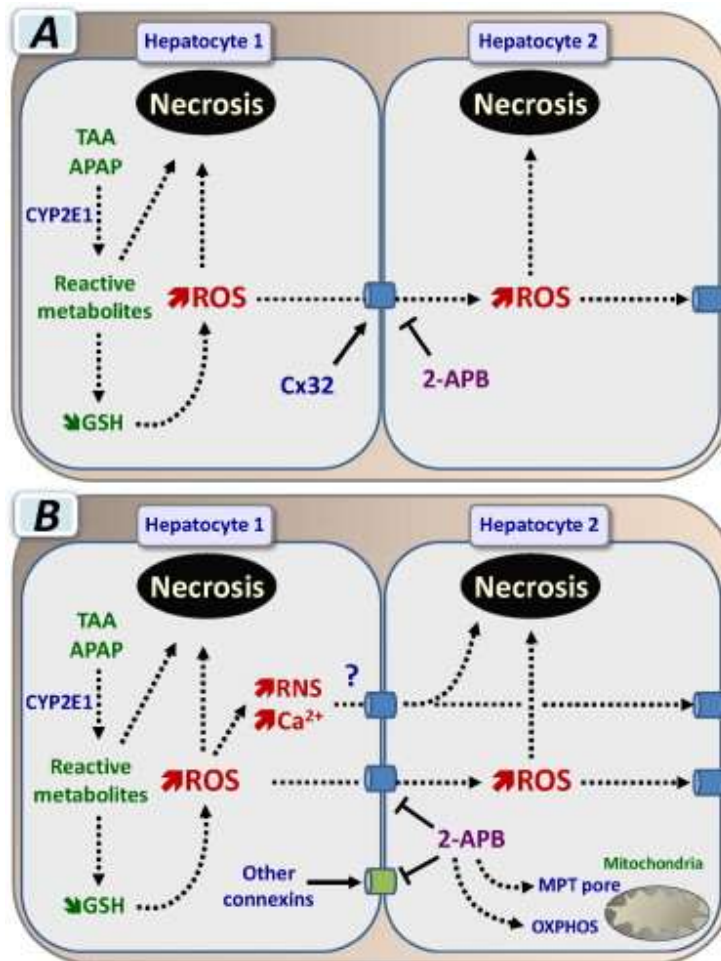
Un buen ejemplo: paracetamol

El paracetamol (APAP) suele ser bien tolerado, pero en dosis tóxicas produce daño hepático severo por radicales, a veces fatal. El principal componente es mediado por CYP, especialmente **CYP2E1**, aunque otras vías contribuyen, en dosis más altas.



Chen *et al.*, J Biol Chem.
2008; 283:4543

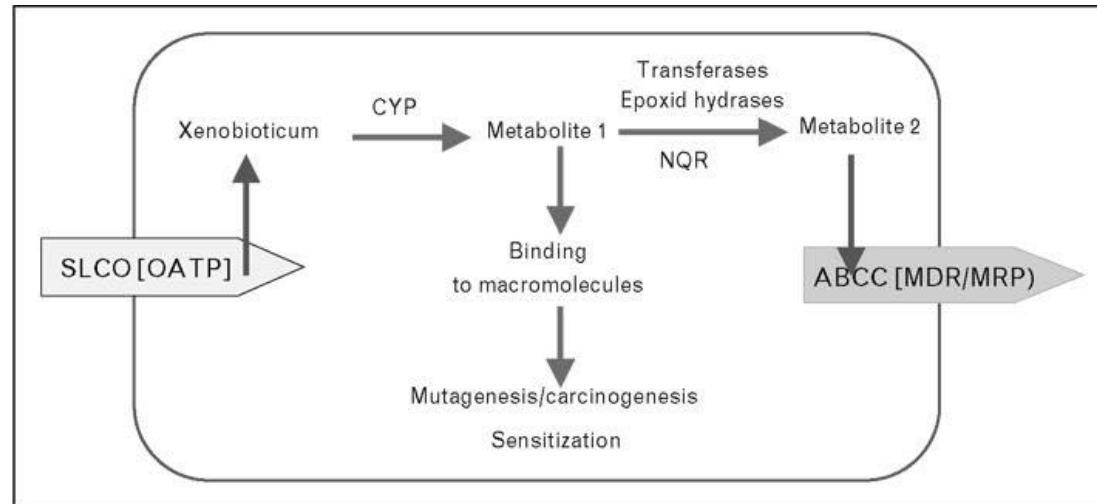
Es un poco más complejo



Las uniones en hendidura (*gap junctions*) entre un hepatocito y el adyacente permiten el pasaje de especies reactivas derivadas del oxígeno (ROS) generados por el paracetamol, dañando la célula adyacente. Es posible que también pasen otros mediadores. Su inhibición reduce el daño.

Fromenty, Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2013; 37:6-9

La piel como órgano de biotransformación



Phase I, CYP; phase II, epoxide hydrases/transferases; phase III, transporter proteins. In addition, it was found that small molecular weight compounds are transported into and out of a cell by specific transporter molecules. Their expression is closely linked to the expression of CYP enzymes. ABCC, ATP-binding cassette C transporters; CYP, cytochrome P450; MDR, multidrug resistance; MRP, multidrug resistance protein; NQR, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate quinone reductases; OATP, organic anion transporting polypeptide; SLCO, solute carrier organic anion transporter.

La piel posee enzimas de fase I (como CYP450) y de fase II (como epóxido hidrasas, NADPH quinina reductasas y transferasas), así como transportadores (tanto de influjo como de eflujo). Merk. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2009; 9:311–315

Muchas gracias por su atención!
La semana próxima vemos farmacodinamia.

Para dudas o comentarios, rdiez@fmed.uba.ar