

Farmacocinética y Farmacodinamia de los fármacos usados en cardiología: ¿qué tiene que conocer el clínico?

Mónica Marín Casino
Servicio de Farmacia



6 marzo 2015

Glucuronidation Converts Clopidogrel to a Strong Time-Dependent Inhibitor of CYP2C8: A Phase II Metabolite as a Perpetrator of Drug–Drug Interactions

A Tornio^{1,2}, AM Filppula¹, O Kailari¹, M Neuvonen¹, TH Nyrönen³, T Tapaninen^{1,2}, PJ Neuvonen^{1,2}, M Niemi^{1,2} and JT Backman^{1,2}

Cerivastatin and repaglinide are substrates of cytochrome P450 (CYP)2C8, CYP3A4, and organic anion–transporting polypeptide (OATP)1B1. A recent study revealed an increased risk of rhabdomyolysis in patients using cerivastatin with clopidogrel, warranting further studies on clopidogrel interactions. In healthy volunteers, repaglinide area under the concentration–time curve ($AUC_{0-\infty}$) was increased 5.1-fold by a 300-mg loading dose of clopidogrel and 3.9-fold by continued administration of 75 mg clopidogrel daily. *In vitro*, we identified clopidogrel acyl- β -D-glucuronide as a potent time-dependent inhibitor of CYP2C8. A physiologically based pharmacokinetic model indicated that inactivation of CYP2C8 by clopidogrel acyl- β -D-glucuronide leads to uninterrupted 60–85% inhibition of CYP2C8 during daily clopidogrel treatment. Computational modeling resulted in docking of clopidogrel acyl- β -D-glucuronide at the CYP2C8 active site with its thiophene moiety close to heme. The results indicate that clopidogrel is a strong CYP2C8 inhibitor via its acyl- β -D-glucuronide and imply that glucuronide metabolites should be considered potential inhibitors of CYP enzymes.



Índice

Farmacocinética

- *Lo que el organismo hace al medicamento*

Farmacodinamia

- *Lo que el medicamento hace al organismo*

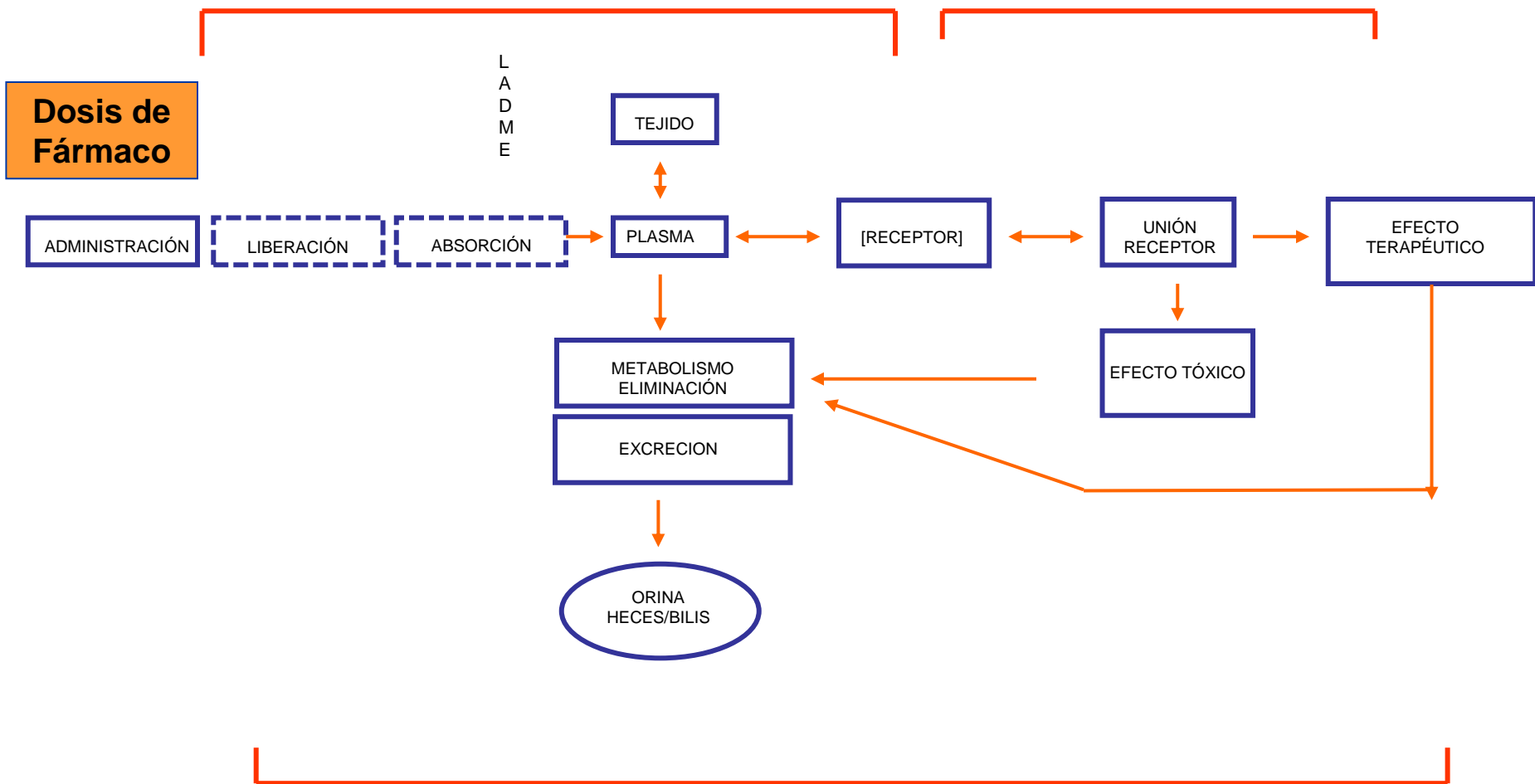
Farmacogenética

- *La influencia de la genética en la respuesta a los fármacos*



FARMACOCINÉTICA

FARMACODINAMIA



FARMACOGENÉTICA



FARMACOCINÉTICA



Es la rama de la Farmacología que estudia el paso y modificaciones que experimentan los fármacos en el organismo.

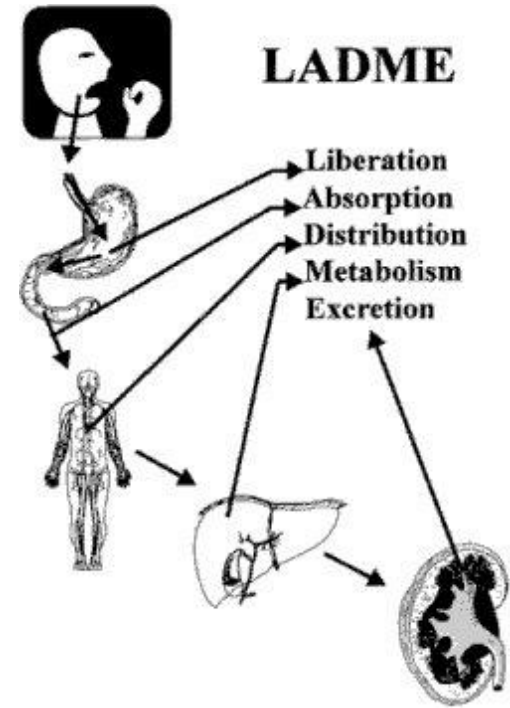
Liberación: El fármaco es disuelto y liberado para su absorción.

Absorción: El fármaco atraviesa las membranas celulares para pasar a la sangre

Distribución: Atraviesa desde la sangre a los diferentes tejidos.

Metabolismo: Transformación de fármacos en compuestos más fáciles de eliminar.

Excreción: Eliminación de un fármaco del cuerpo.

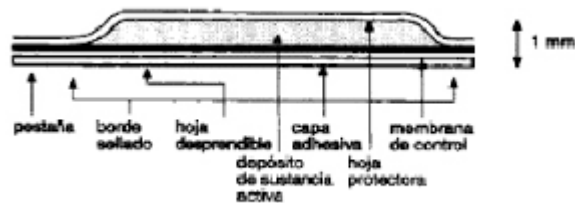


Liberación:

Es el proceso mediante el cual el principio activo presente en una forma farmacéutica queda libre para ser absorbido .

La liberación se realiza en el sitio de administración, el fármaco debe separarse del vehículo o del excipiente con el que ha sido preparado y dependiendo de la forma de presentación, comprende 3 procesos:

1. Desintegración.
2. Desagregación.
3. Disolución.



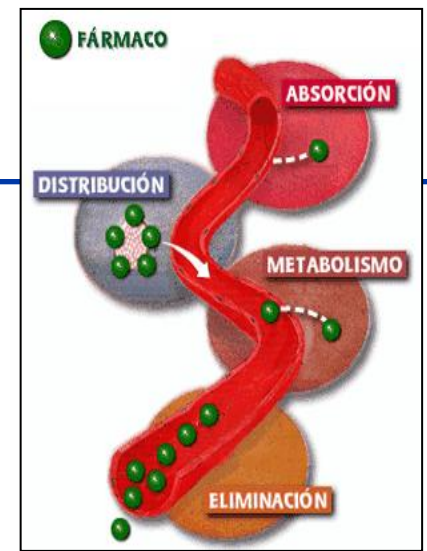
Absorción:

Se define como el paso del fármaco desde el sitio de administración hacia el interior del organismo (circulación sistémica).

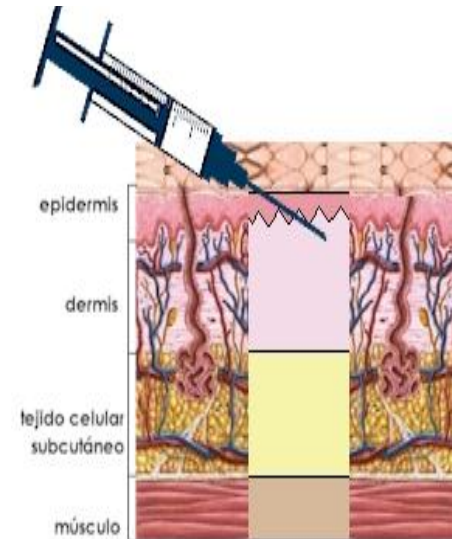
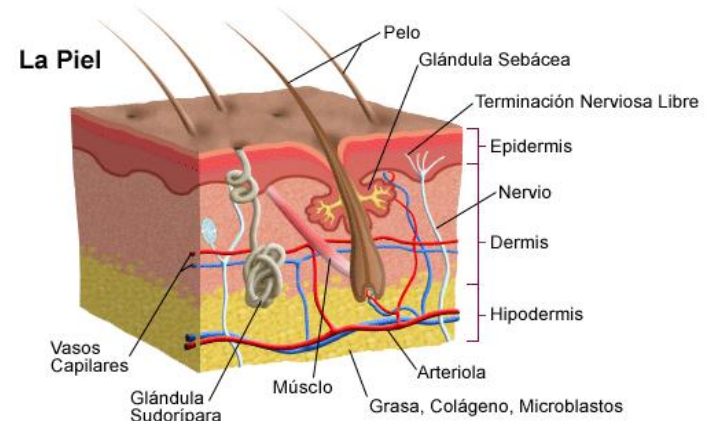
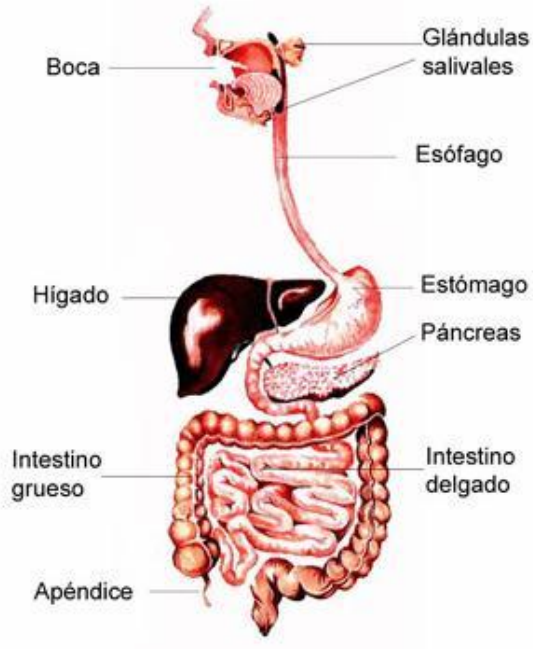
Vía endovenosa no existe absorción.

La velocidad/cantidad de absorción determina:

- La vía de administración
- La dosis
- La rapidez del inicio de acción

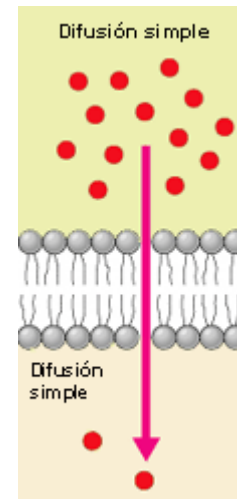


Absorción: lugares de absorción

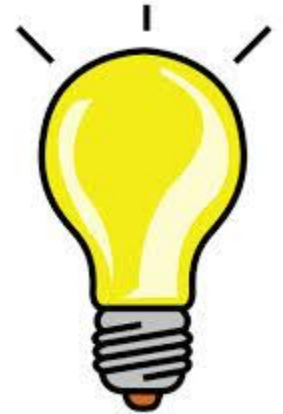


Factores que modifican la absorción del fármaco:

- Tamaño de la molécula del fármaco
- Liposolubilidad e hidrosolubilidad del fármaco:
 - Las sustancias liposolubles o no polares (no ionizados) atraviesan con facilidad
 - Las sustancias hidrosolubles o polares (o ionizados) atraviesan con dificultad
- Grado de ionización del fármaco: la absorción aumenta cuando el pH del medio favorece la presencia de la forma no ionizada:
 - Medicamentos ácidos:
Se absorben mejor en medio ácido = estómago
 - Medicamentos básicos
Se absorben mejor en medio básico = duodeno



Ejemplo: gentamicina



- polar
- no atraviesa las barreras
- no atraviesa la mucosa intestinal
- no se absorbe vía oral
- debe administrarse vía parenteral
- no atraviesa la BHE



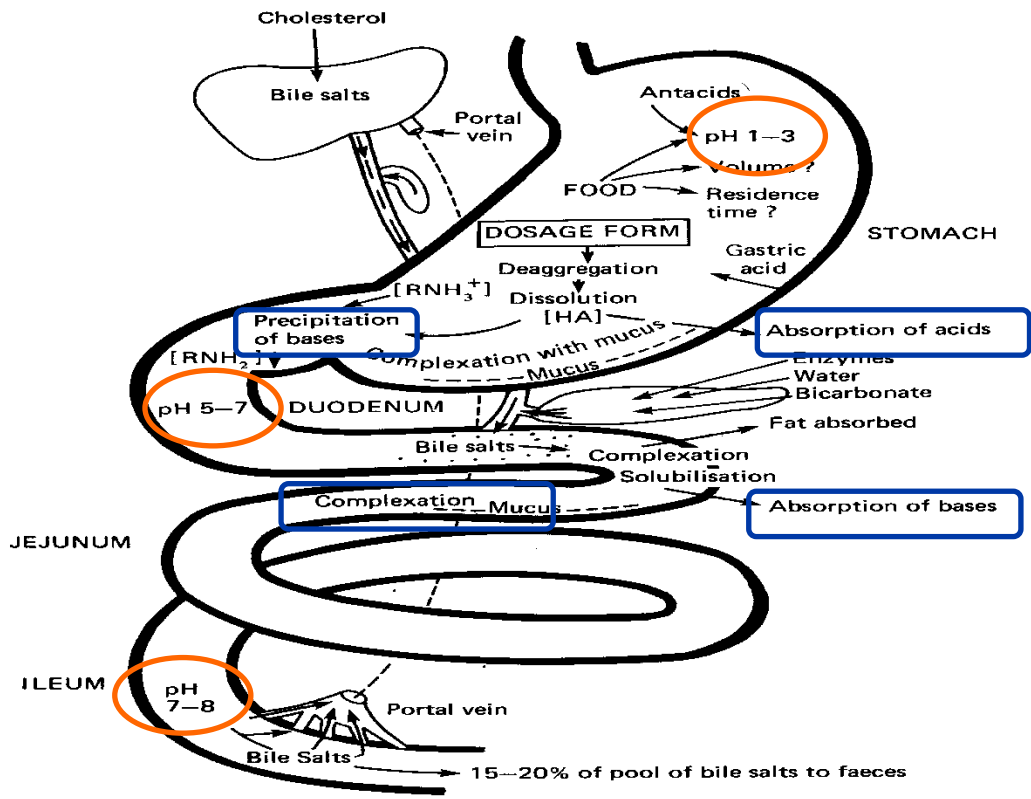


figure 9.5 Representation of the processes occurring along with drug absorption in the gastro-intestinal tract, and of the factors that must be taken into account in considering drug absorption



Absorción: Biodisponibilidad

Fracción de fármaco que llega a sangre

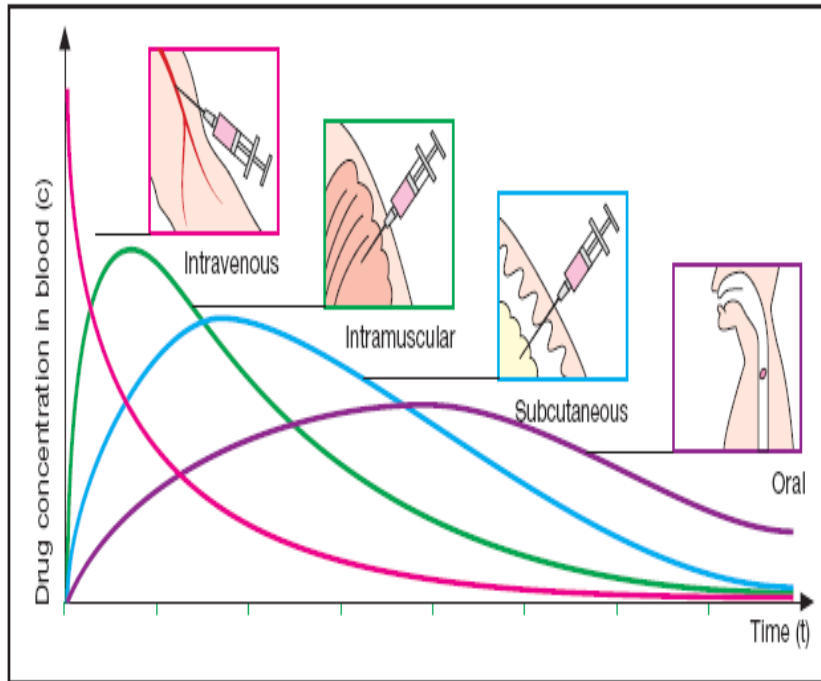
Vía intravenosa: 100%
Otras vías: < 100%

Expresa el grado de absorción de un fármaco → se define como la cantidad y velocidad con las que el principio activo inalterado contenido en una forma farmacéutica alcanza la circulación sistémica.

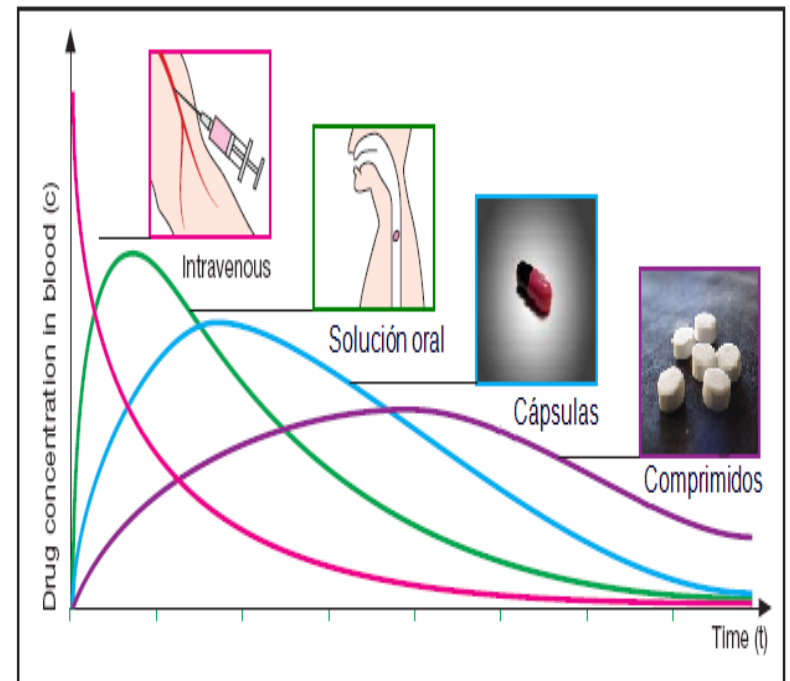
Depende de la vía de administración, del efecto de primer paso, de la motilidad intestinal, de la presencia de alimentos,...



Curvas de biodisponibilidad: AUC



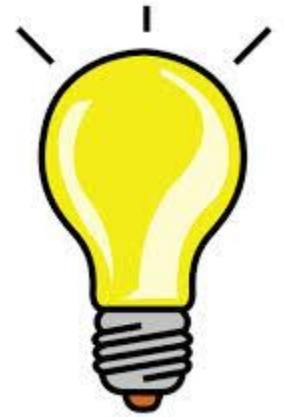
B. Mode of application and time course of drug concentration



B. Mode of application and time course of drug concentration



Ejemplos: biodisponibilidad



- AMIODARONA: 50%
- DIGOXINA: 70-80%
- ENOXAPARINA: oral 0%, SC 100%
- PROPRANOLOL: 30-70%
- CAPTOPRIL: 75%, con comida 30-40%

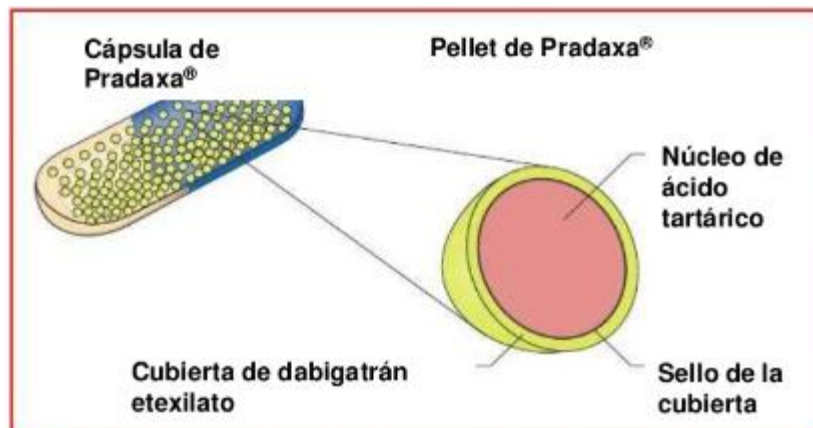


1. Modificación del pH



DABIGATRAN:

- *Requiere un medio ácido para su disolución y absorción.*
- *Incorpora ácido tartárico en su formulación galénica.*
- *Reducción en la biodisponibilidad del dabigatran cuando se administra con IBP*
 - *pantoprazol 40 mg/12h produce una disminución bd 28%*



2. Formación de complejos insolubles



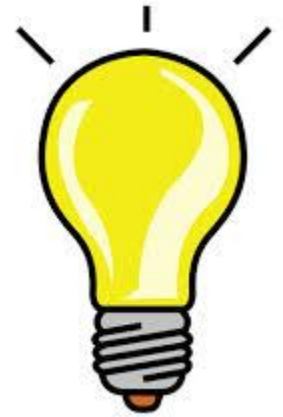
IECA:

- *Los antiácidos de aluminio y magnesio reducen la biodisponibilidad de los IECA.*
- *Menor efecto antihipertensivo del IECA.*

- *Separar su administración.*



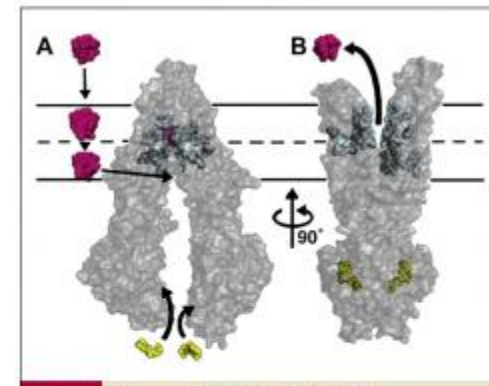
3. Glicoproteína-p



DABIGATRAN:

- *Dabigatran etexilato es sustrato de la Gp-P*
- *Si se administra con inhibidores de la Gp-P (amiodarona, verapamilo) → aumento de la biodisponibilidad*
- *Si se administra con inductores de la Gp-P (rifampicina, pantoprazol) → disminución de la biodisponibilidad*

Administrar verapamilo 2 h después del dabigatran



Absorción: Metabolismo de primer paso

- Tras la absorción, algunos fármacos son inactivados por el hígado antes de alcanzar la circulación general
- La cantidad de fármaco que llegará a la sangre será inferior a la administrada
- Puede evitarse en gran medida mediante el empleo por ejemplo de la vía sublingual, y en menor grado con el uso de la vía rectal

Diltiazem

Dinitrato de isosorbide

Labetalol

Lidocaína

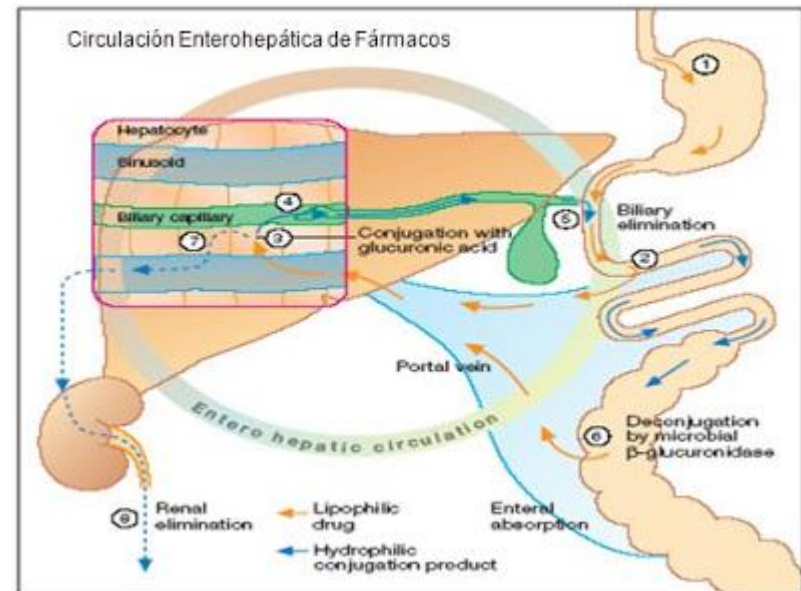
Metoprolol

Nicardipino

Nitroglicerina

Propranolol

Verapamilo

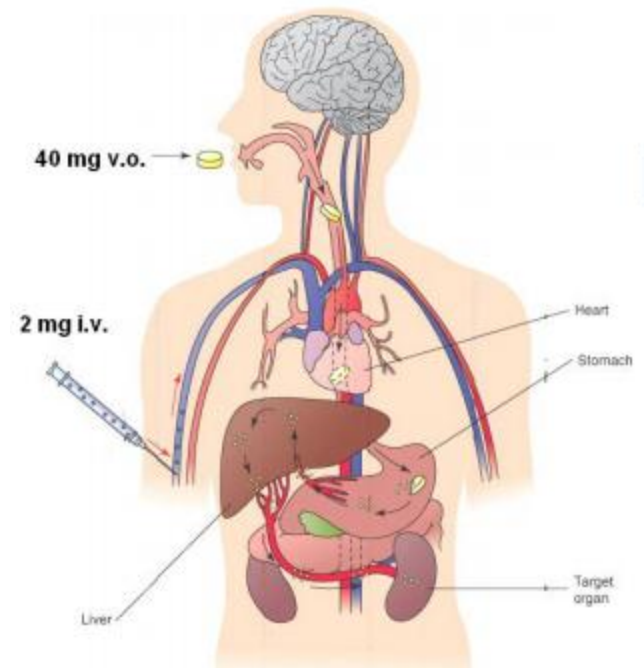
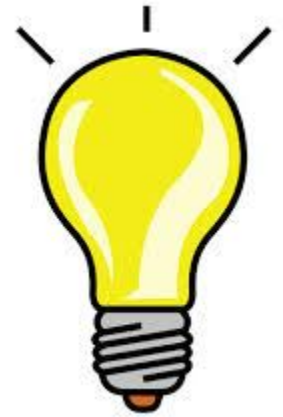


4. Metabolismo primer paso:

PROPRANOLOL:

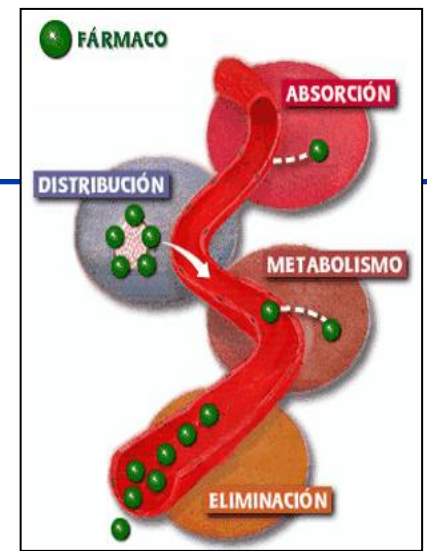
- *Biodisponibilidad oral 30-70%.*
- *OR: 10-320 mg*
- *IV: 1-3 mg*

NITROGLICERINA POST ANGOR



Distribución:

- Es el proceso mediante el cual el fármaco se incorpora desde la circulación sanguínea hacia los distintos órganos y tejidos corporales, pasando a través de diversas membranas biológicas hasta el lugar de acción.
- El fármaco se distribuye por el organismo según su capacidad de distribución.
- Principalmente depende de la “**unión a proteínas plasmáticas**”.



La distribución no es uniforme por todo el organismo:

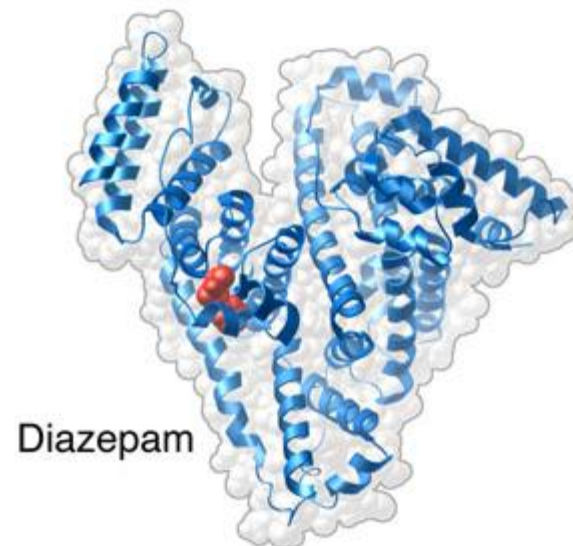
Órganos muy vascularizados (hígado, corazón, riñones): concentraciones más elevadas.

Órganos poco irrigados (tejido subcutáneo): menor cantidad de fármaco.



Unión a proteínas plasmáticas

- El fármaco se distribuye por el organismo:
 - Libre
 - Unido a proteínas plasmáticas (albúmina)
 - Interior de las células (eritrocitos)
- Sólo la fracción libre:
 - Se distribuye
 - “farmacológicamente activa” → puede acceder al lugar de acción
 - Se metaboliza
 - Se excreta



Factores que alteran la unión a proteínas plasmáticas

Competencia por una misma proteína plasmática

Disminución de la cantidad de proteínas plasmáticas

Alteración cualitativa de las proteínas

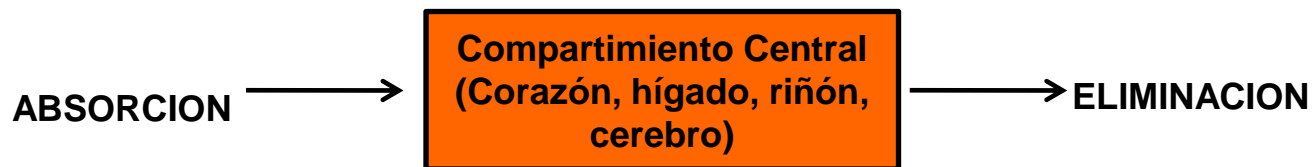


Modelos de Distribución:

La farmacocinética considera al organismo dividido en compartimientos, acuosos o no, que se definen como sectores reales o virtuales del organismo al cual puede acceder o del cual puede salir un fármaco, y en los cuales se considera que dicho fármaco se encuentra distribuido uniformemente.

a) Modelo Monocompartimental:

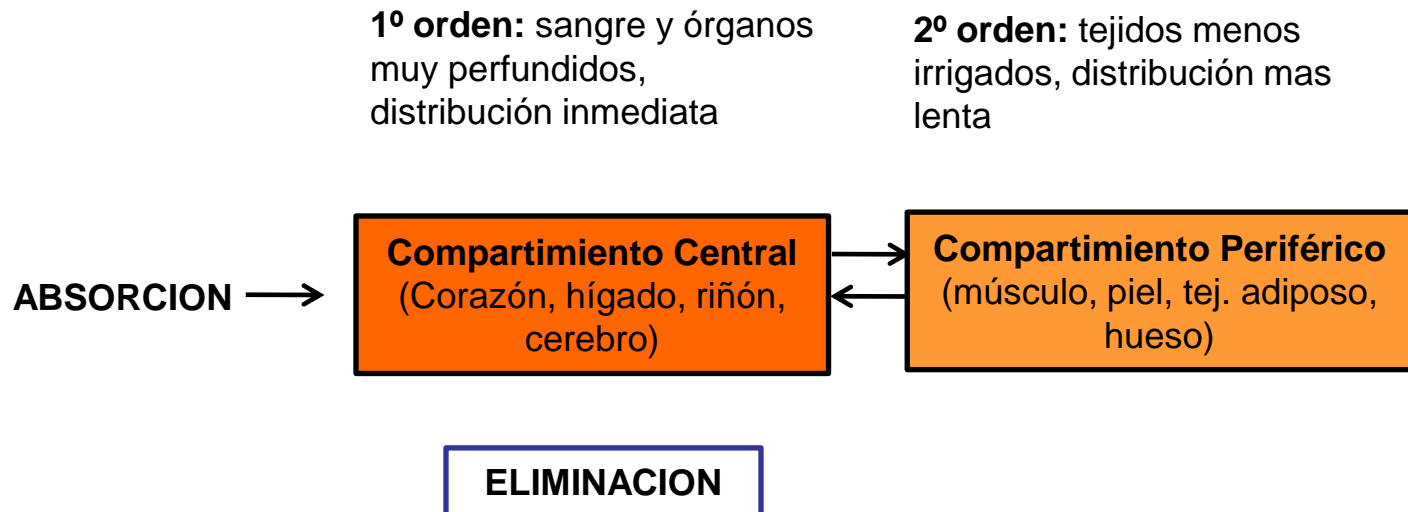
➤ Se distribuye instantáneamente en el agua corporal.



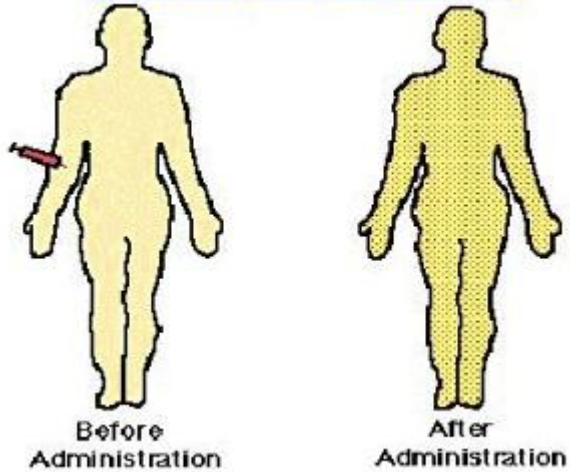
Modelos de distribución:

b) Modelo Bicompartimental:

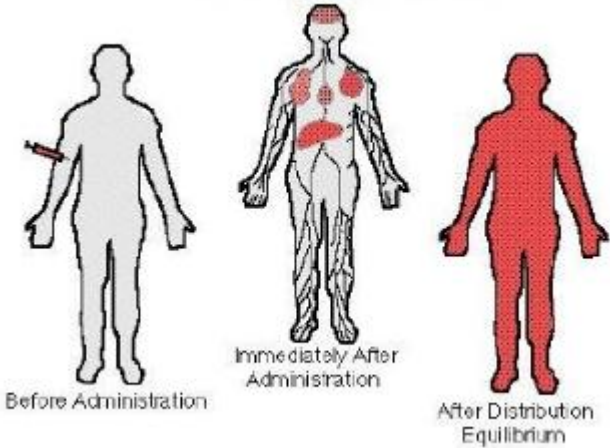
- No se distribuye instantáneamente, no se absorbe directamente
- Es heterogéneo se concentra en un determinado sector mas que otros.



One Compartment Model



Two Compartment Model

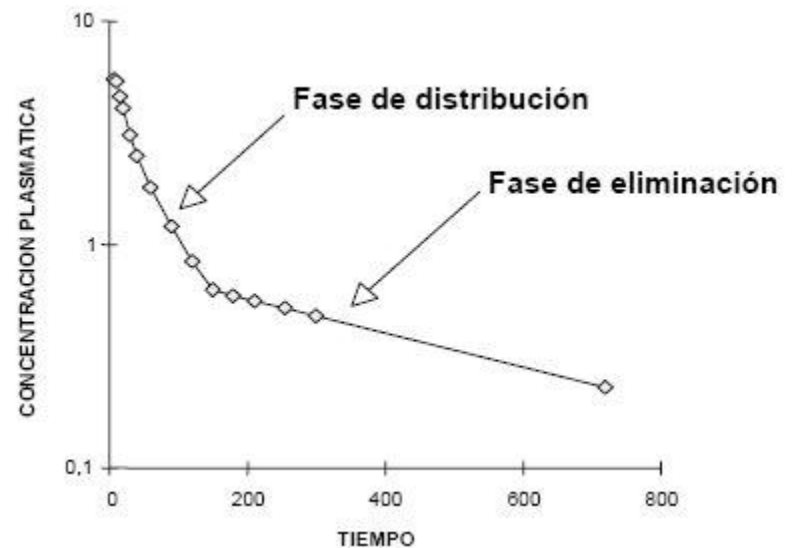


Curva de niveles plasmáticos:

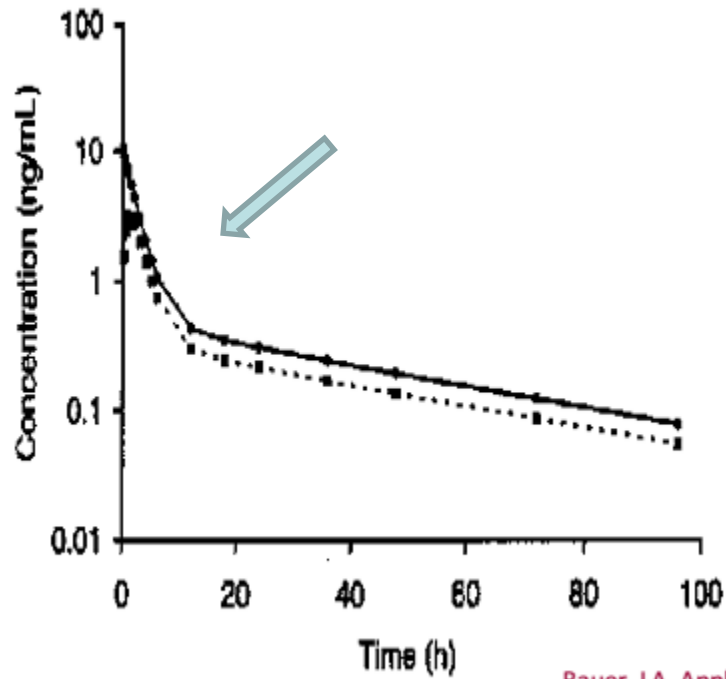
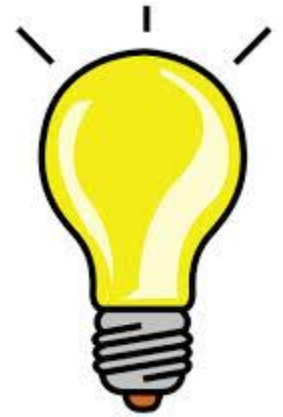
La curva de caída de las concentraciones plasmáticas tras la administración de una dosis única por vía endovenosa muestra dos fases :

Fase alfa: caída mas rápida de las concentraciones plasmática
→ refleja a la vez procesos de distribución y eliminación del fármaco

Fase beta: caída mas lenta
→ refleja procesos de eliminación



Curva digoxina



Bauer LA. Applied Clinical Pharmacokinetics. New York: Mc Graw-Hill 2001: 266-267



Volumen de distribución (Vd):

Es un volumen aparente (no real)

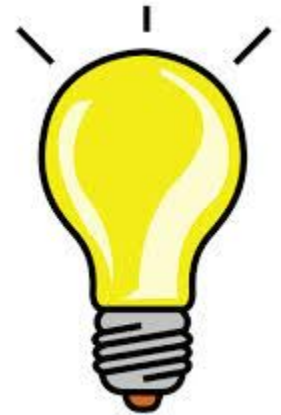
Volumen que debería ocupar el fármaco para que en cada sitio del organismo su concentración sea equivalente a su concentración en la sangre.

Vd. mayor: penetra en todos los compartimientos; concentración del fármaco en los tejidos será alta y en el plasma será baja
(ej. Digoxina $V_d = 600$ litros)

Vd. menor: no penetra en todos los compartimientos. Significa una pequeña distribución del fármaco en el organismo, está confinado al compartimiento sanguíneo o al plasma; esto puede reflejar que el fármaco es hidrófilo, está ionizado o se encuentra fuertemente unido a las proteínas plasmáticas.
(ej. Enoxaparina $V_d = 4,3$ litros)



Volumen de distribución



DIGOXINA:

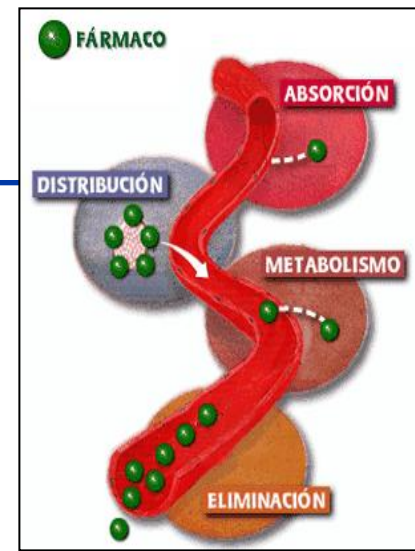
- *Vd: 600 L*
- *Dosis de carga → digitalización.*
- *No eliminación en HD*

Fármaco	Vd (L) (70 kg)	Vd (L/kg)
Warfarina	7	0.11
Ac. Salicílico	12	0.17
Gentamicina	18	0.25
Digitoxina	36	0.51
Diazepam	77	1.1
Propanolol	270	3.9
Digoxina	560	8
Imipramina	1050	15
Cloroquina	18450	235
Quinacrina	43400	620



Metabolismo (Biotransformación)

- Proceso farmacocinético que comprende un conjunto de reacciones bioquímicas que producen modificaciones en la estructura química de los fármacos con el fin de transformarlos en metabolitos más fácilmente eliminables.



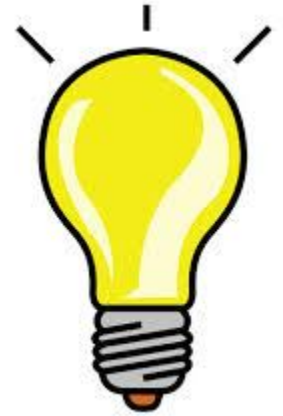
Vida media o semivida

- Es el tiempo que tarda la concentración de un fármaco en disminuir a la mitad de su valor inicial (dosis).
- Es útil para calcular:
 - cuanto tiempo tarda un medicamento en ser eliminado del organismo
 - cuanto tiempo tarda en alcanzar el equilibrio estacionario
 - frecuencia administración
 - doblar dosis?

VIDA MEDIA	ELIMINADO
3 VIDAS MEDIAS	90%
5 VIDAS MEDIAS	95%
7 VIDAS MEDIAS	99%



Vida media o semivida ($t_{1/2}$):



NITROGLICERINA:

$T_{1/2}$: 3 minutos.

Administración en perfusión continua, parches, ...

AMIODARONA:

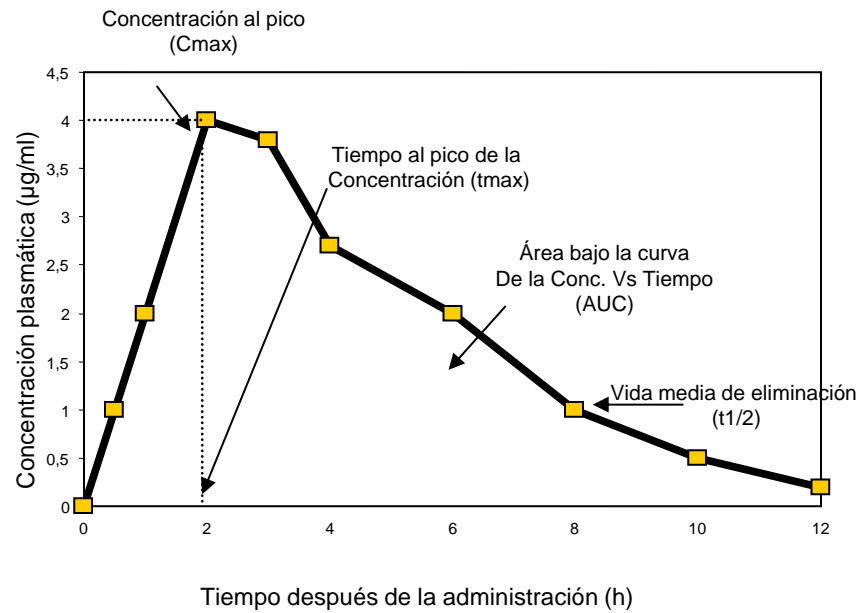
$T_{1/2}$: 29-107 días.

Se tarda varios meses en alcanzar concentraciones en equilibrio y/o eliminarse.

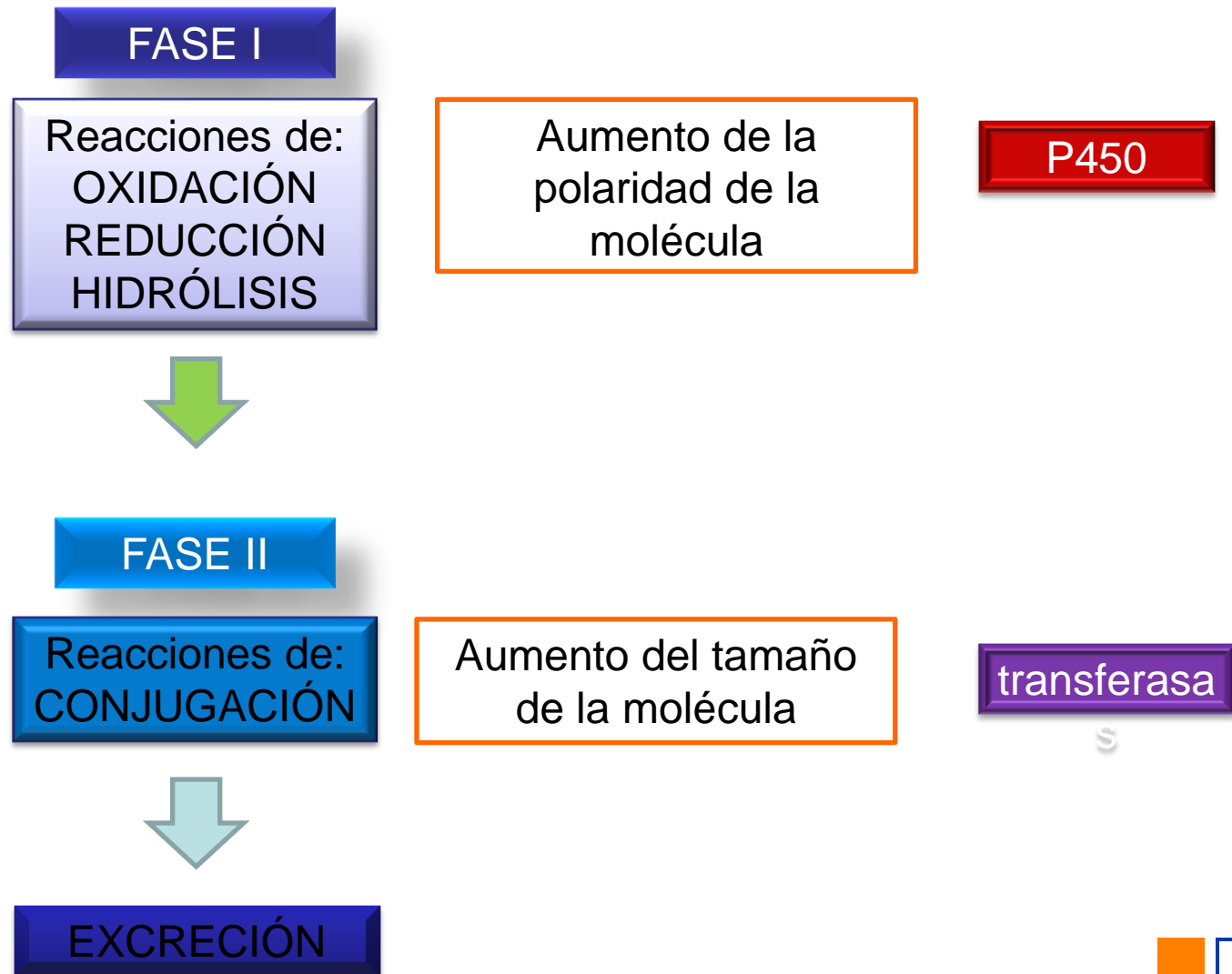
- Dosis de carga*
- Tarda meses en eliminarse → efectos, interacciones*



Parámetros farmacocinéticos:



Metabolismo:



Metabolitos:



Inactivación:

El fármaco se convierte en uno o varios productos inactivos o con menor acción farmacológica que la molécula madre.

Activación:

Un precursor inactivo (profarmaco), se convierte en un compuesto farmacológicamente activo.

Mantenimiento de la actividad:

Un compuesto activo se transforma en otra sustancia activa, mas o menos potente que el compuesto original.

Toxicidad:

Un compuesto activo se transforma en otra sustancia tóxica.

DILTIAZEM



DEMETILACIÓN

LOSARTAN



ACIDO CARBOXILICO

AMIODARONA

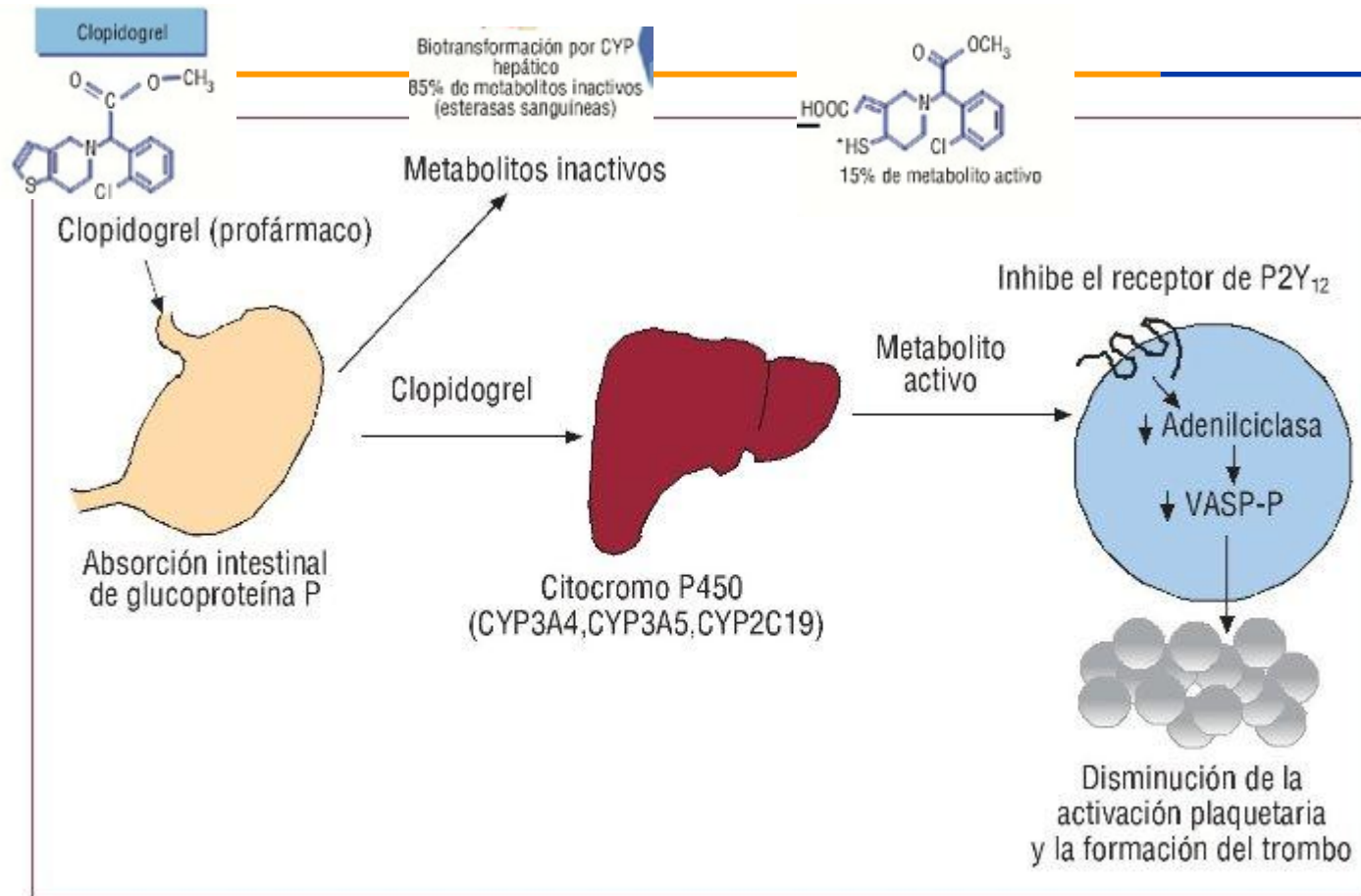


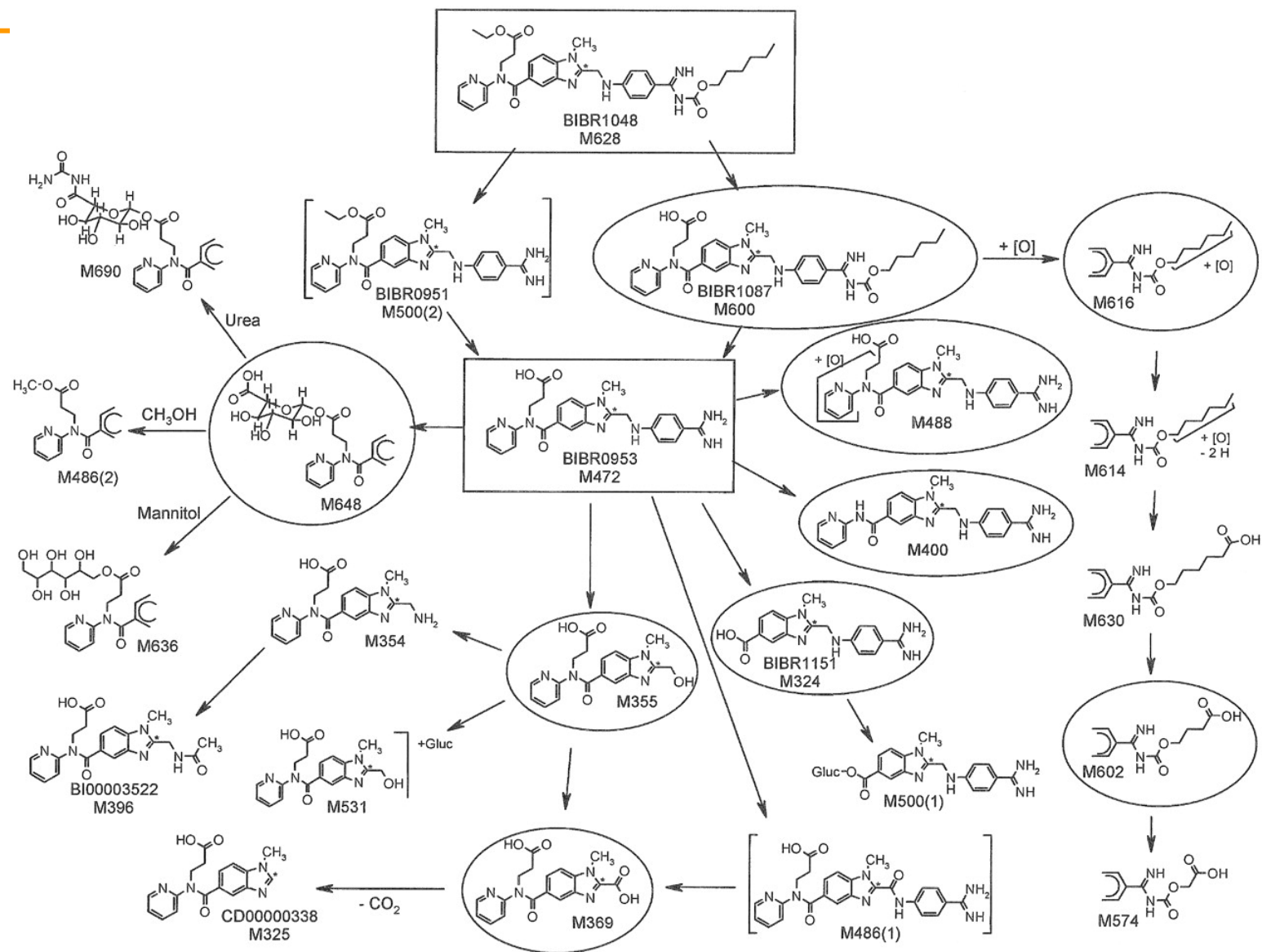
DESMETIL AMIODARONA

NITROPRUSIATO



CIANURO/
TIOCIANATOS





Factores que pueden modificar el metabolismo de un fármaco:

- Fisiológicos: edad, sexo
- Patologías que afectan al hígado
- Unión a proteínas plasmáticas
- Inhibidores o inductores enzimáticos

Inducción / inhibición:

- aumento de la concentración de las enzimas
- incrementa la velocidad de reacción enzimática

Inducción

- disminución de la velocidad de reacción enzimática debido a la disminución de la enzima

Inhibición



Efectos de la inducción/inhibición

	Metabolito activo	Metabolito inactivo
Fármaco inductor	Aumenta el efecto	Disminuye el efecto
Fármaco inhibidor	Disminuye el efecto	Aumenta el efecto

	Profármaco
Fármaco inductor	Aumenta el efecto
Fármaco inhibidor	Disminuye el efecto



Citocromo p450: nomenclatura

CYP 2D6*1a

Citocromo p450

familia

subfamilia

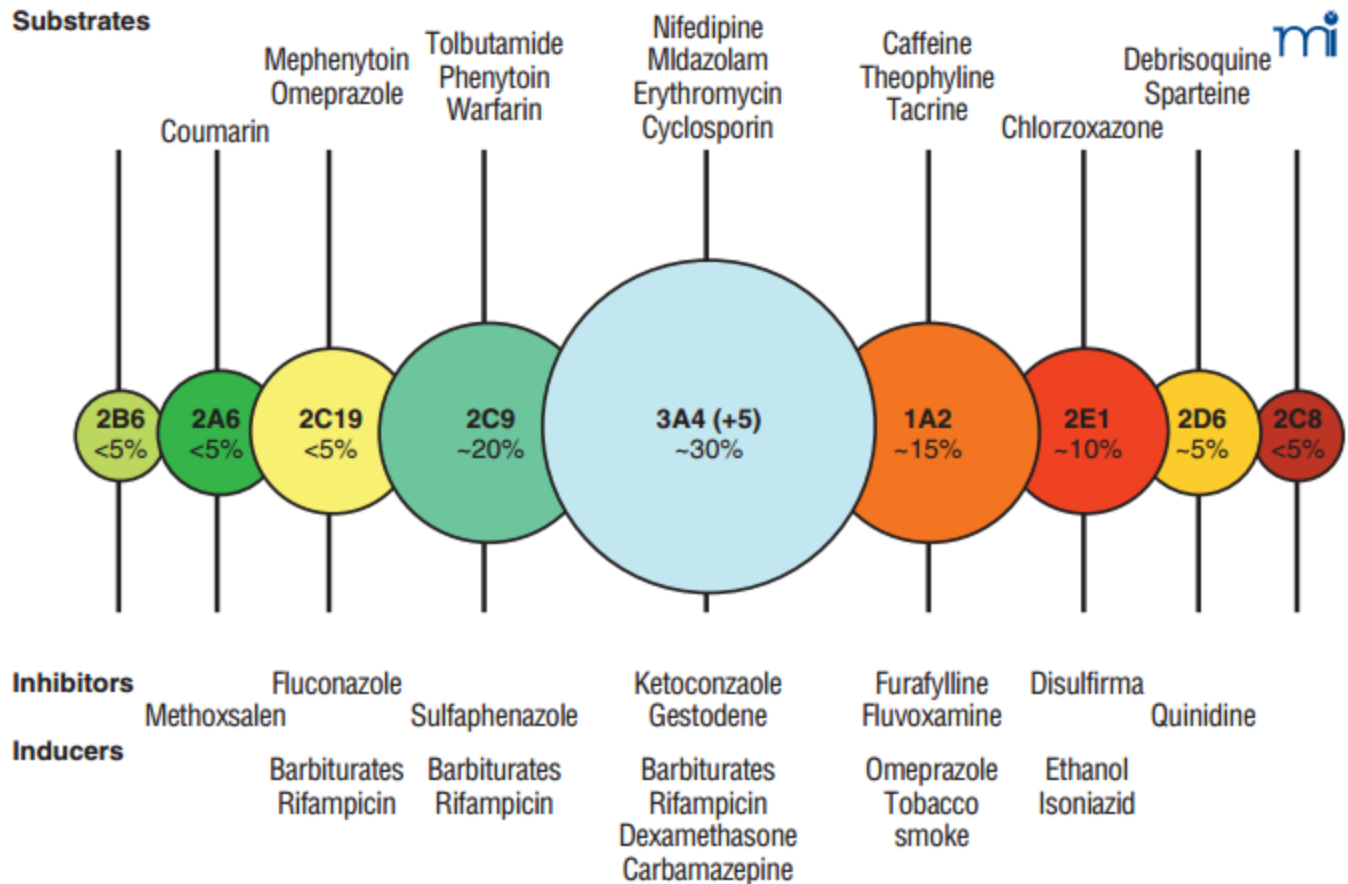
isoforma

alelo variante



Figure 2. Major hepatic P450 enzymes involved in drug metabolism.

Circles are intended to reflect the mean size of the pool of each of the main P450s (CYPs) in human liver (20–24). The exact pattern will vary among individuals. A few commonly recognized substrates, inhibitors, and inducers of these P450s are indicated. [From an approach by Breimer. For extensive lists see Rendic (22).]



SUBSTRATES

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
clozapine cyclobenzaprine duloxetine fluvoxamine haloperidol imipramine mexiletine nabumetone naproxen olanzapine riluzole tacrine ² theophylline tizanidine triarterene zileuton zolmitriptan	artemisinin bupropion ¹ cyclophosphamide efavirenz ¹ ifosfamide ketamine meperidine methadone nevirapine propofol selegiline	paclitaxel torsemide amodiaquine ² cerivastatin repaglinide	NSAIDs: diclofenac ibuprofen naproxen piroxicam Oral Hypoglycemics: tolbutamide glipizide glyburide Angiotensin II Blockers: losartan irbesartan Others: celecoxib fluvastatin phenytoin rosiglitazone torsemide valproic acid warfarin zafirlukast	PPIs: esomeprazole lansoprazole omeprazole pantoprazole Anti-epileptics: diazepam phenytoin phenobarbitone Others: amitriptyline carisoprodol citalopram clomipramine clopidogrel cyclophosphamide imipramine labetalol proguanil voriconazole	Beta Blockers: carvedilol S-metoprolol propafenone timolol Antidepressants: amitriptyline clomipramine desipramine duloxetine fluoxetine imipramine paroxetine Antipsychotics: haloperidol risperidone thioridazine Others: aripiprazole atomoxetine codeine dextromethorphan doxepine flecainide mexiletine ondansetron oxycodone risperidone tamoxifen TAMOXIFEN GUIDE tramadol venlafaxine	Anesthetics: enflurane halothane isoflurane methoxyflurane sevoflurane Others: acetaminophen→NAPQI aniline benzene chlorzoxazone ethanol N,N-dimethyl formamide theophylline→8-OH Calcium Channel Blockers: amlodipine diltiazem felodipine nifedipine nisoldipine nitrendipine verapamil HMG CoA Reductase Inhibitors: atorvastatin lovastatin NOT pravastatin NOT rosuvastatin simvastatin	Macrolide antibiotics: clarithromycin erythromycin (not 3A5) NOT azithromycin telithromycin Anti-arrhythmics: quinidine→3-OH (not 3A5) Benzodiazepines: alprazolam diazepam→3OH midazolam triazolam

INHIBITORS

- A **Strong inhibitor** is one that causes a > 5-fold increase in the plasma AUC values or more than 80% decrease in clearance.
- A **Moderate inhibitor** is one that causes a > 2-fold increase in the plasma AUC values or 50-80% decrease in clearance.
- A **Weak inhibitor** is one that causes a > 1.25-fold but < 2-fold increase in the plasma AUC values or 20-50% decrease in clearance.

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
<ul style="list-style-type: none"> ■ amiodarone ■ cimetidine ■ efavirenz ■ fluoroquinolones ■ fluvoxamine¹ ■ ticlopidine 	<ul style="list-style-type: none"> ■ clopidogrel ■ thiotepa ■ ticlopidine² ■ voriconazole 	<ul style="list-style-type: none"> ■ gemfibrozil ■ montelukast¹ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ amiodarone ■ efavirenz ■ fluconazole² ■ isoniazid ■ metronidazole ■ paroxetine ■ sulfamethoxazole ■ voriconazole 	<ul style="list-style-type: none"> ■ cimetidine ■ esomeprazole ■ felbamate ■ fluoxetine ■ fluvoxamine ■ isoniazid ■ ketoconazole ■ lansoprazole ■ omeprazole ■ oral contraceptives ■ pantoprazole ■ ticlopidine² ■ voriconazole 	<ul style="list-style-type: none"> ■ bupropion ■ fluoxetine ■ paroxetine ■ quinidine¹ ■ duloxetine ■ amiodarone ■ cimetidine ■ aripiprazole ■ diphenhydramine ■ chlorpheniramine ■ clomipramine ■ doxepin ■ haloperidol ■ methadone ■ ritonavir ■ terbinafine 	<ul style="list-style-type: none"> ■ disulfiram 	<ul style="list-style-type: none"> HIV Antivirals: ■ indinavir ■ nelfinavir ■ ritonavir ■ clarithromycin ■ itraconazole ■ ketoconazole ■ nefazodone ■ erythromycin ■ grapefruit juice ■ verapamil² ■ suboxone ■ diltiazem ■ cimetidine ■ amiodarone NOT azithromycin fluvoxamine troleandomycin voriconazole



INDUCERS

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
carbamazepine chargrilled meat rifampin tobacco	artemisinin carbamazepine efavirenz nevirapine phenobarbital phenytoin rifampin		carbamazepine nevirapine phenobarbital rifampin St. John's Wort	efavirenz rifampin ritonavir St. John's Wort		ethanol isoniazid	carbamazepine efavirenz nevirapine phenobarbital phenytoin pioglitazone rifabutin rifampin St. John's Wort troglitazone



Interacciones cyp450



LOSARTAN:

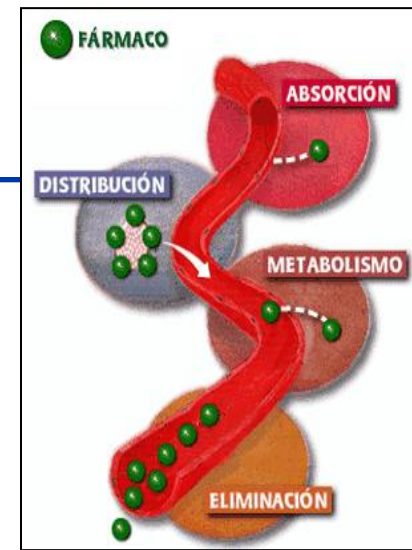
+ *FLUCONAZOL / AMIODARONA (inhibidores cyp2c9): disminuye la conversión de losartan a su metabolito activo.*

+ *RIFAMPICINA (inductor cyp2c9 y cyp3a4): acelera la conversión a su metabolito activo y el metabolismo del metabolito.*



Eliminación:

Es el proceso mediante el cual el fármaco y sus metabolitos son expulsados desde la circulación hacia el exterior del cuerpo.



Glucuronidation Converts Clopidogrel to a Strong Time-Dependent Inhibitor of CYP2C8: A Phase II Metabolite as a Perpetrator of Drug–Drug Interactions

A Tornio^{1,2}, AM Filppula¹, O Kailari¹, M Neuvonen¹, TH Nyrönen³, T Tapaninen^{1,2}, PJ Neuvonen^{1,2}, M Niemi^{1,2} and JT Backman^{1,2}

Cerivastatin and repaglinide are substrates of cytochrome P450 (CYP)2C8, CYP3A4, and organic anion–transporting polypeptide (OATP)1B1. A recent study revealed an increased risk of rhabdomyolysis in patients using cerivastatin with clopidogrel, warranting further studies on clopidogrel interactions. In healthy volunteers, repaglinide area under the concentration–time curve ($AUC_{0-\infty}$) was increased 5.1-fold by a 300-mg loading dose of clopidogrel and 3.9-fold by continued administration of 75 mg clopidogrel daily. *In vitro*, we identified clopidogrel acyl- β -D-glucuronide as a potent time-dependent inhibitor of CYP2C8. A physiologically based pharmacokinetic model indicated that inactivation of CYP2C8 by clopidogrel acyl- β -D-glucuronide leads to uninterrupted 60–85% inhibition of CYP2C8 during daily clopidogrel treatment. Computational modeling resulted in docking of clopidogrel acyl- β -D-glucuronide at the CYP2C8 active site with its thiophene moiety close to heme. The results indicate that clopidogrel is a strong CYP2C8 inhibitor via its acyl- β -D-glucuronide and imply that glucuronide metabolites should be considered potential inhibitors of CYP enzymes.

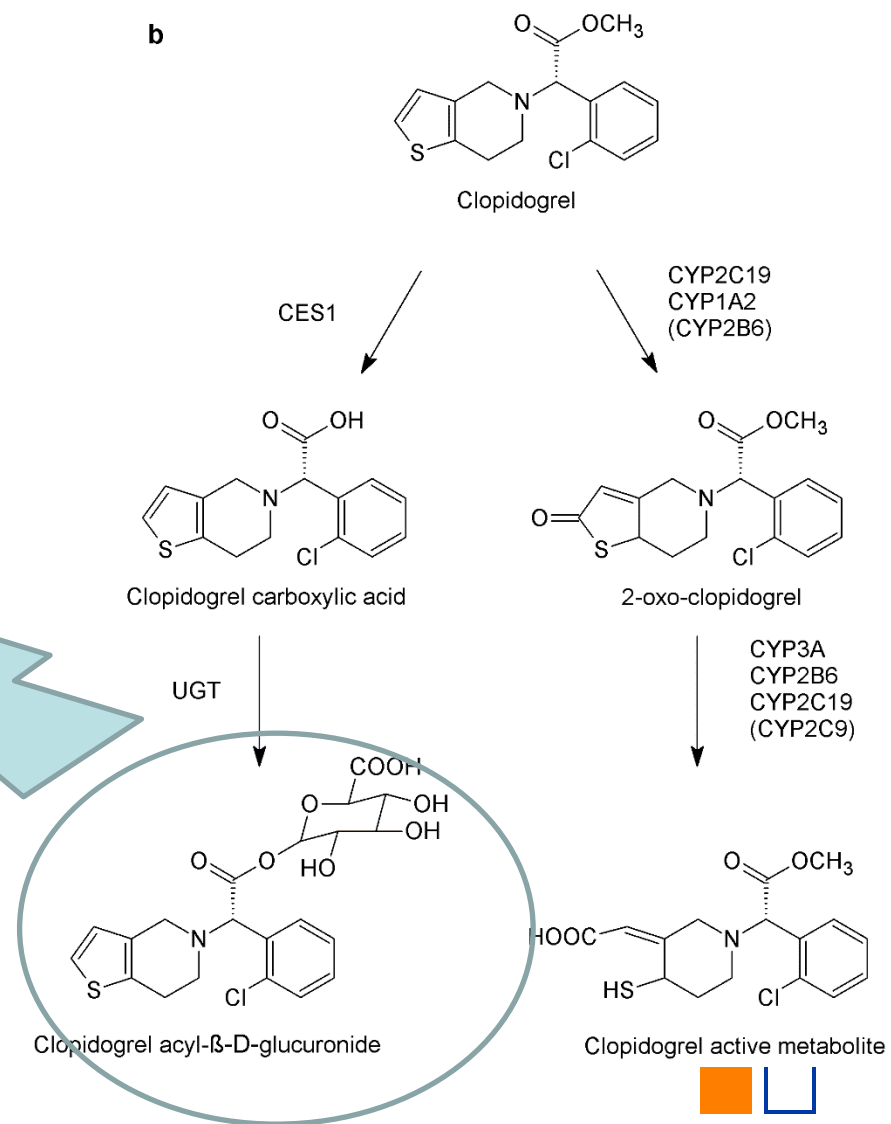
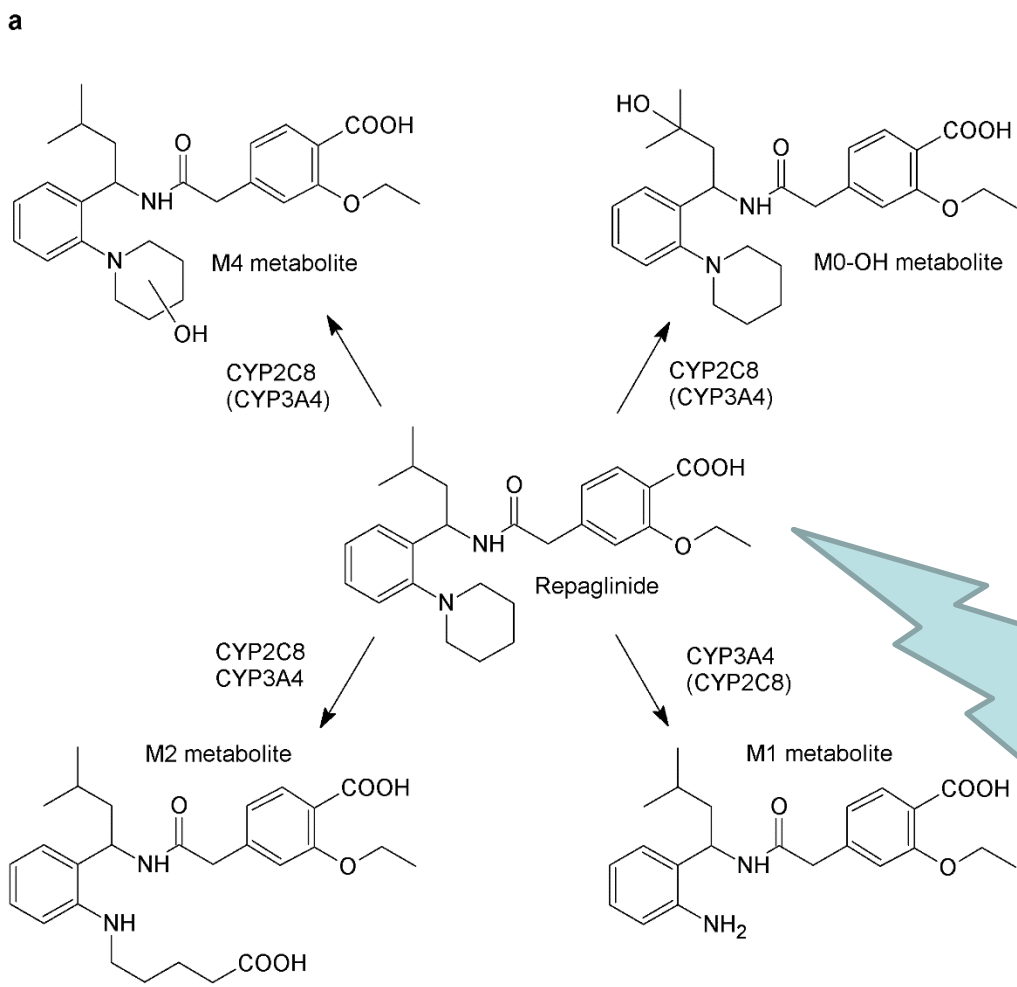
Table 3 Pharmacokinetic variables of clopidogrel, clopidogrel carboxylic acid, and clopidogrel acyl- β -D-glucuronide in nine healthy volunteers after 300-mg (day 1) and 75-mg doses (day 3) of clopidogrel

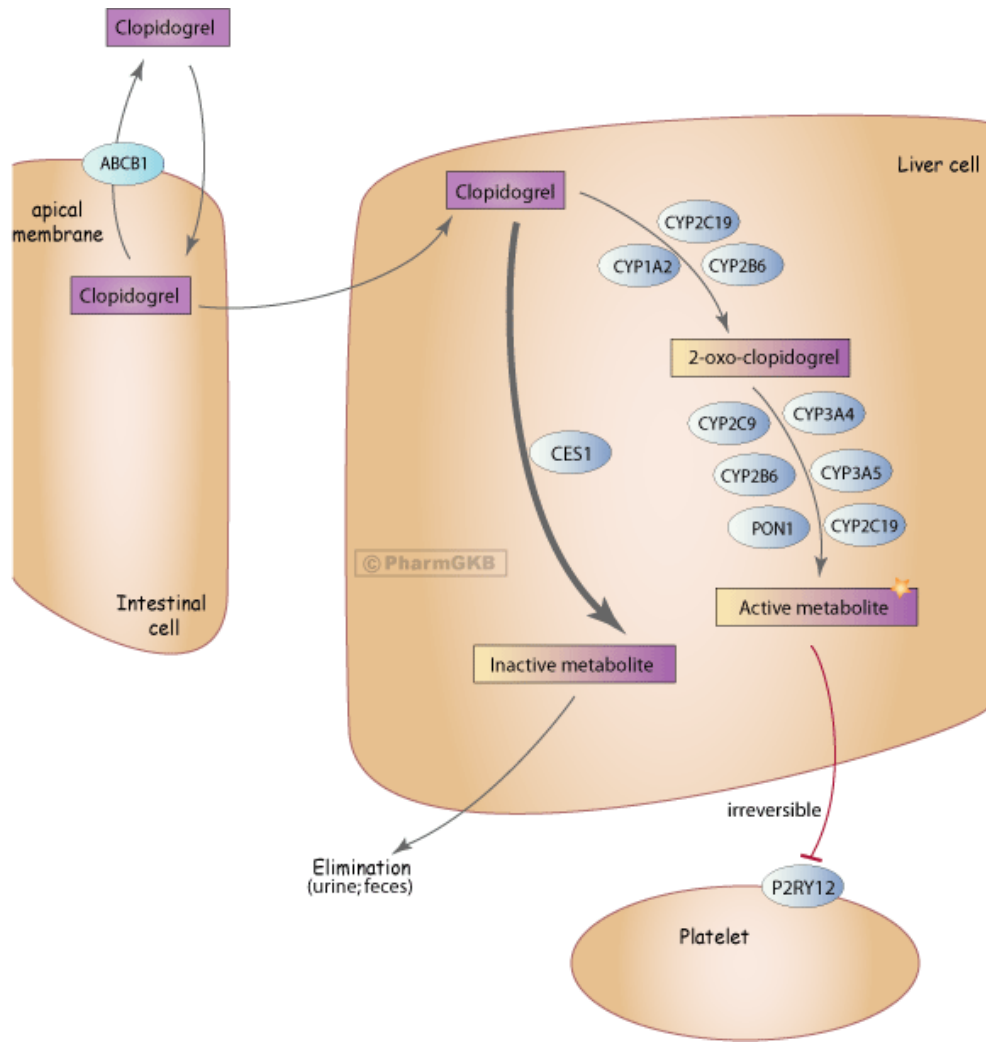
Variable	Clopidogrel 300 mg (day 1)	Clopidogrel 75 mg (day 3)
Clopidogrel		
C_{max} (ng/ml)	2.9 (97)	0.5 (97)
t_{max} (min)	90 (55–120)	55 (55–120)
$t_{1/2}$ (h)	2.0 (30)	2.9 (25)
AUC_{0-10h} (ng·h/ml)	6.0 (89)	1.0 (86)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	6.2 (87)	
Clopidogrel carboxylic acid		
C_{max} (ng/ml)	10,202 (61)	2,496 (47)
t_{max} (min)	90 (55–90)	55 (55–90)
$t_{1/2}$ (h)	3.3 (10)	4.1 (21)
AUC_{0-10h} (ng·h/ml)	27,187 (56)	5,711 (48)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	31,227 (57)	
Clopidogrel acyl- β -D-glucuronide		
C_{max} (ng/ml)	1,957 (35)	726 (57)
t_{max} (min)	90 (55–120)	55 (55–120)
$t_{1/2}$ (h)	3.3 (34)	2.9 (19)
AUC_{0-10h} (ng·h/ml)	7,311 (48)	1,683 (58)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	8,722 (55)	

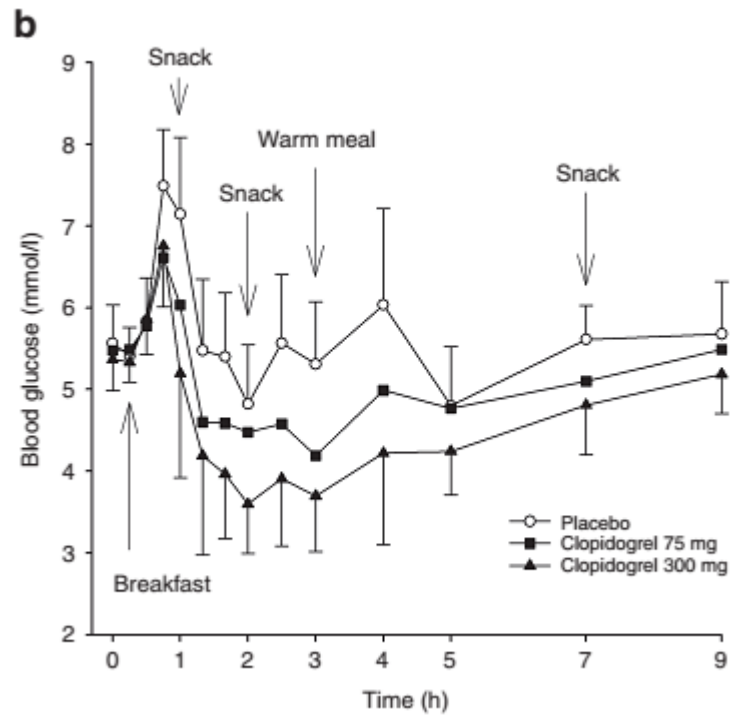
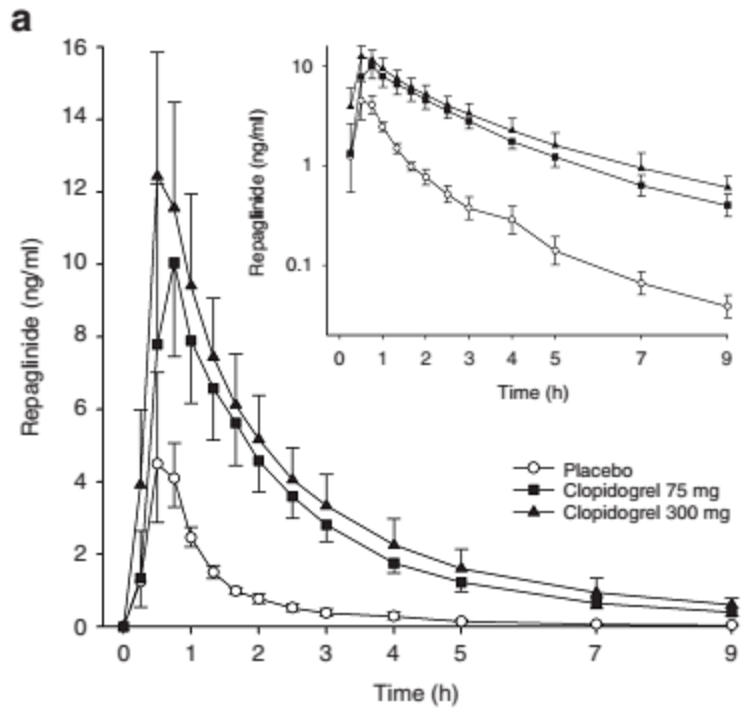
Doses were ingested 1 h before administration of repaglinide. Data are given as geometric mean with geometric coefficient of variation, except for t_{max} , which is given as median with range.

AUC_{0-10h} , area under the plasma concentration–time curve from 0 to 10 h; $AUC_{0-\infty}$, area under the plasma concentration–time curve from time 0 to infinity; C_{max} , peak plasma concentration; t_{max} , time to C_{max} ; $t_{1/2}$, elimination half life.



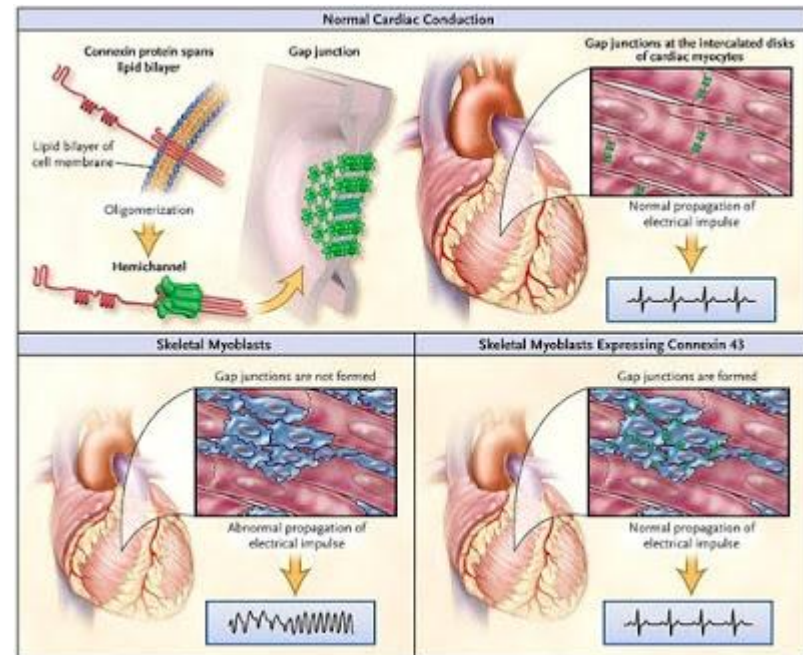






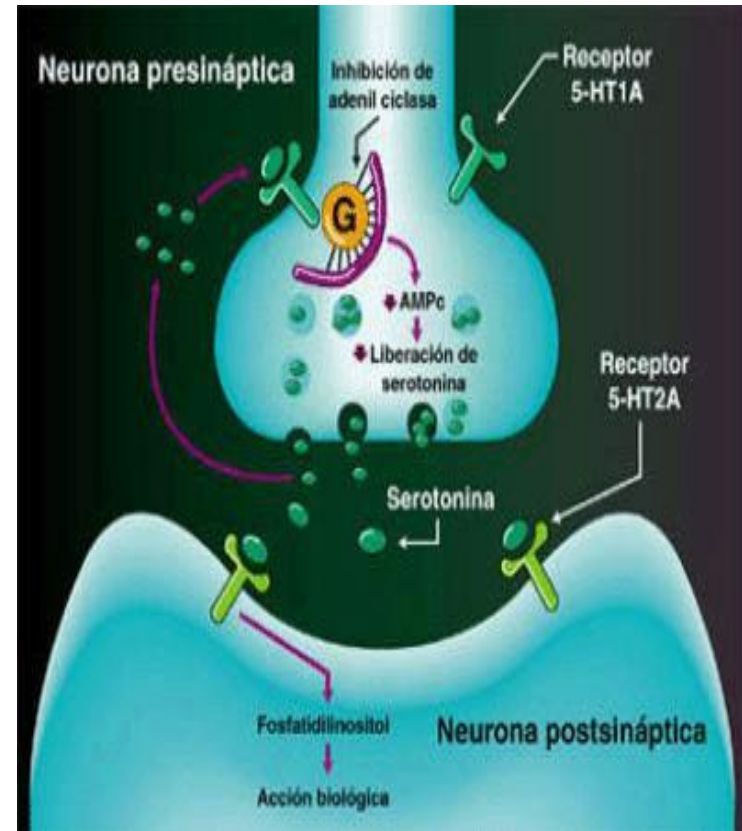
FARMACODINAMIA

Es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción y la relación entre la concentración del fármaco y el efecto de éste sobre un organismo.



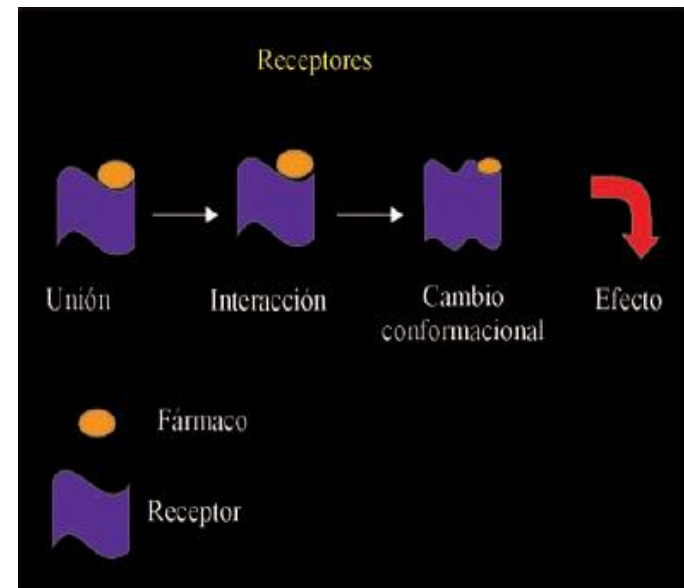
Clasificación de los receptores:

- Asociados a canales iónicos
- Acoplados a Proteínas G
- Con actividad enzimática propia
- Receptores intracelulares



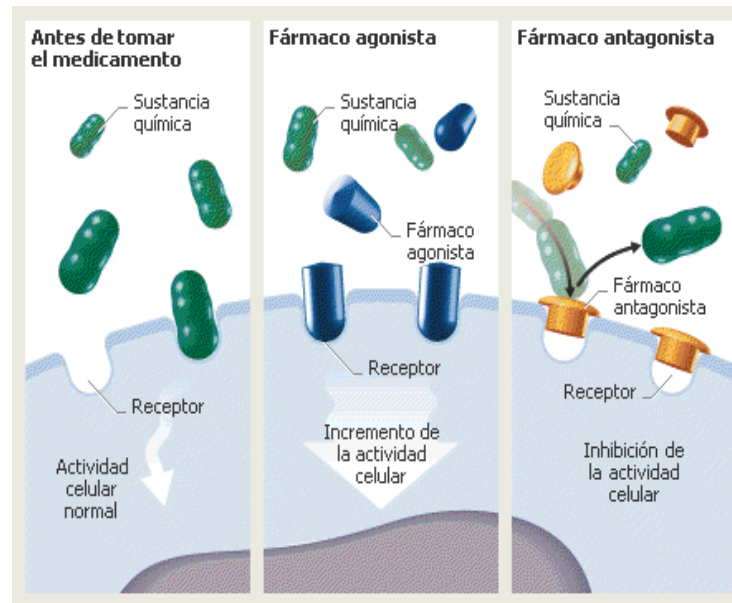
Interacción fármaco receptor

- **Afinidad:** capacidad de unión del fármaco al receptor.
- **Actividad Intrínseca:** capacidad para producir la acción, tras la unión al receptor.
- **Acción Farmacológica:** cambio concreto que provoca el fármaco.
- **Efecto Farmacológico:** manifestación observable de la acción farmacológica.
- **Potencia:** cantidad –en peso- de fármaco requerida para un efecto.
- **Tolerancia:** pérdida del efecto, tras la administración de dosis repetidas.



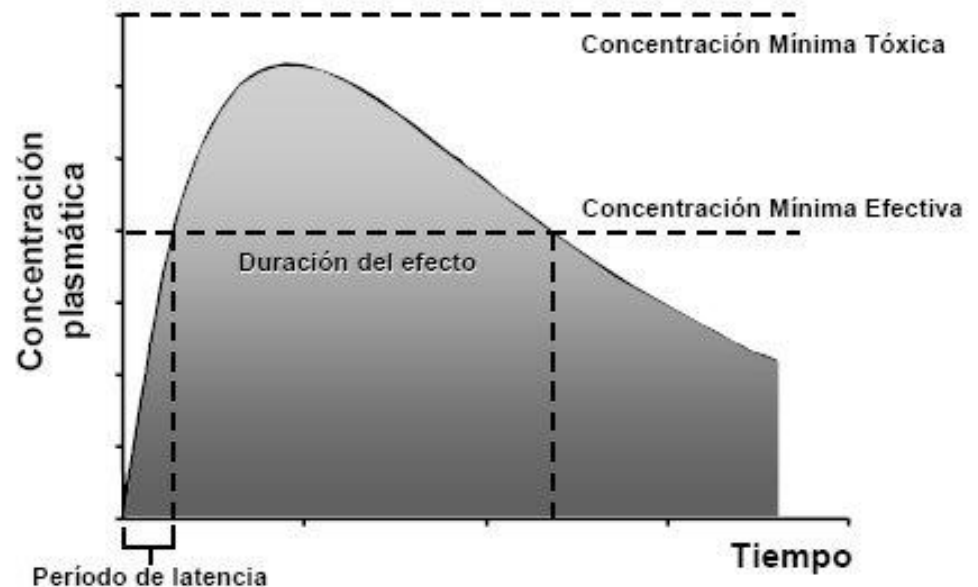
Tipos de fármacos, con relación al receptor:

- **Agonista:** tiene Afinidad y Actividad Intrínseca.
- **Antagonista:** tiene Afinidad, pero no Actividad Intrínseca.
- **Agonista parcial:** tiene Afinidad y cierta Actividad Intrínseca.



Parámetros farmacodinámicos:

- **Concentración mínima efectiva:** concentración mínima de fármaco capaz de alcanzar su efecto terapéutico.
- **Concentración mínima tóxica:** concentración mínima de fármaco capaz de alcanzar un efecto tóxico.
- **Período de latencia:** Período de tiempo transcurrido desde el momento en que se ingiere un fármaco hasta el momento en que comienza a ejercer el efecto terapéutico.
- **Duración del efecto:** Período de tiempo transcurrido desde el momento en que el fármaco comienza a ejercer su efecto hasta el momento en que deja de hacerlo.
- **Margen terapéutico:** diferencia entre la concentración mínima eficaz y la concentración mínima tóxica



FARMACOGENÉTICA

- Es la ciencia que permite identificar las bases genéticas de las diferencias interindividuales en la respuesta a fármacos.



TABLE 2
Meta-analyses of *CYP2C19*—clopidogrel outcomes studies

Citation	Pt Population in Meta-analysis (Sample Size ^a)	<i>CYP2C19</i> *2 ^c Genotype Relative Risk for MACE (95% CI)	<i>CYP2C19</i> *17 Genotype Relative Risk for MACE, Stent Thrombosis (ST), and/or Bleeding (95% CI)	<i>CYP2C19</i> *2 ^c Genotype Relative Risk for Stent Thrombosis (95% CI)
Hulot et al., 2010	Established CAD (<i>n</i> = 11,959)	*2 carrier: 1.29 (1.12–1.49) *1*2: 1.59 (0.88–2.88) *2*2: 2.05 (1.15–3.63)	NA	<i>n</i> = 4905 *2 carrier: 3.45 (2.14–5.57) *1*2: 3.34 (1.84–5.93) *2*2: 4.68 (1.55–14.11)
Sofi et al., 2011 ^d	Established CAD (<i>n</i> = 8043)	*2 carrier: 1.96 (1.14–3.37)	NA	<i>n</i> = 4,975 *2 carrier: 3.82 (2.23–6.54)
Mega et al., 2010	Aggressively managed CAD patients (<i>n</i> = 9685)	*2 carrier: 1.57 (1.13–2.16) *1*2: 1.55 (1.11–2.17) *2*2: 1.76 (1.24–2.50)	NA	<i>n</i> = 6094 *2 carrier: 2.81 (1.81–4.37) *1*2: 2.67 (1.69–4.22) *2*2: 3.97 (1.75–9.02)
Bauer et al., 2011	Established CAD (<i>n</i> = 18,529)	*2 carrier: 1.11 (0.89–1.39)	*17 carrier (<i>n</i> = 9128) MACE: 0.93 (0.75–1.14) ST: 0.99 (0.60–1.62)	<i>n</i> = 19,328 *2 carrier: 1.77 (1.31–2.40)
Liu et al., 2011	Established CAD (<i>n</i> = 24,120)	*2 carrier: 1.26 (1.06–1.50)	*17 carrier (<i>n</i> = NR) MACE: 0.82 (0.69–0.98)	ST <i>n</i> = NR *2 carrier: 2.58 (1.77–3.77)
Holmes et al., 2011	Unselected ^b (<i>n</i> = 26,251)	*2 carrier: 1.18 (1.09–1.28)	NA	<i>n</i> = 16,008 *2 carrier: 1.75 (1.50–2.03)
Li et al., 2012	Established CAD (<i>n</i> = 9428)	NA	*17 carrier: (<i>n</i> = 9428) MACE: 0.82 (0.72–0.94) Bleeding: 1.25 (<i>n</i> = 12,228) (1.07–1.47)	NA
Zabalza et al., 2012 ^d	Established CAD (<i>n</i> = 16,360)	1.23 (0.97–1.55)	*17 carrier (<i>n</i> = 7660): MACE: 0.75 (0.66–0.87) Bleeding: 1.26 (1.05–1.50)	<i>n</i> = 8686 *2 carrier: 2.24 (1.52–3.30)

NA, not assessed; NR, not reported; ST, stent thrombosis.

^a Indicates largest sample size in the analysis; usually for *2 carrier status.

^b This meta-analysis included all studies of clopidogrel pharmacogenetics, independent of patient disease status or indication for clopidogrel; excluded studies with stent thrombosis as primary endpoint. Data reported are treatment only analysis with fixed effects model.

^c *2 refers to any loss of function allele, among which *2 represents the vast majority.

^d Meta-analyses are listed by online publication year. In some cases the final print manuscript was published the following year.



El alelo CYP2C19*1 corresponde al metabolismo funcional completo, mientras que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 no son funcionales. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan la mayoría de los alelos de función reducida en metabolizadores lentos caucásicos (85%) y asiáticos (99%). Otros alelos asociados con el metabolismo ausente o reducido son menos frecuentes e incluyen CYP2C19*4, *5, *6, *7 y *8. Un paciente con status de metabolizador lento poseerá dos alelos no funcionales, como se define antes. Las frecuencias publicadas para los metabolizadores lentos del CYP2C19 son aproximadamente del 2% de caucásicos, el 4% de negros y el 14% de chinos. Existen pruebas para determinar el genotipo CYP2C19 del paciente.

En el TRITON TIMI 38 y en 3 de los estudios de cohorte (Collet, Sibbing, Giusti) el grupo combinado de pacientes con estatus metabolizador intermedio o lento tuvo una tasa más alta de acontecimientos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, y accidente cerebro-vascular) o trombosis stent comparado con los metabolizadores rápidos.

En el CHARISMA y en un estudio de cohorte (Simon), se observó una tasa superior de acontecimientos, sólo en los metabolizadores lentos, en comparación con los metabolizadores rápidos.

En CURE, CLARITY, ACTIVE-A y uno de los estudios de cohorte (Trenk), no se observó ningún aumento en el número de acontecimientos basado en el estatus metabolizador.



Tabla II. Tiempo requerido para alcanzar el estado de equilibrio estacionario (Tss) de warfarina en función del genotipo CYP2C9

Genotipo CYP2C9	Tss para Warfarina
*1/*1	4-5 días
*1/*2	8-10 días
*1/*3, *2/*2, *3/*3	>2-4 semanas

Los individuos con genotipo CYP2C9*1/*3 requieren aproximadamente un 37% menos de dosis de warfarina.



Los fármacos inhibidores de ACE son bien tolerados en general y mejoran la actividad cardiovascular; sin embargo, algunos de estos pacientes presentan tos como efecto secundario. El genotipo II del gen ACE se ha asociado con aumento de la susceptibilidad a toser (10), aunque polimorfismos en otros genes podrían estar también implicados (11)

10. Mukae S, Itoh S, Aoki S, et al. Association of polymorphisms of the renin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough. J Hum Hypertens. 2002; 16: 857-63.

11. Kim TB, Oh SY, Park HK, et al. Polymorphisms in the neurokinin-2 receptor gene are associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. J Clin Pharm Ther. 2009; 34: 457-64.



El **receptor de la angiotensina** (AGTR1; MIM 1106165) media los efectos de la angiotensina tales como la vasoconstricción, remodelado cardiaco y secreción de aldosterona. El gen AGTR1 se localiza en el cromosoma 3 y está formado por 4 exones. El alelo 1166C del polimorfismo A1166C (rs388915) se ha asociado con una mejor respuesta al tratamiento con inhibidores de ACE aunque los resultados son contradictorios (12).

El gen CYP11B2 (MIM 124080), también conocido como aldosterona sintasa, se localiza en el cromosoma 8, está formado por 9 exones y codifica una proteína mitocondrial de la familia de los enzimas CYP450. Se han descrito varios polimorfismos en su región promotora entre los que destaca el -344C>T (rs1799998). El genotipo -344CC se ha asociado a niveles elevados de aldosterona, incremento de la masa del ventrículo izquierdo en individuos sanos y una mejor respuesta a inhibidores de la ACE (13)

12. Mottl AK, Shoham DA, North KE. Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and susceptibility to hypertension: a HuGE review. Genet Med. 2008; 10: 560-74.

13. Niu WQ, Guo SJ, Zhang Y, et al. Genetic and functional analyses of aldosterone synthase gene C-344T polymorphism with essential hypertension. J Hum Hypertens. 2010; 24: 427-9.

El gen **ADD1** (MIM 102680) se localiza en el cromosoma 4, está formado por 16 exones y codifica una proteína, la aduccina, que está asociada con el citoesqueleto de la membrana de los hematíes que, además, está implicada en el manejo renal del sodio. El polimorfismo Gly460Trp (rs4961) se ha asociado con la respuesta al tratamiento antihipertensivo con tiazidas (25).



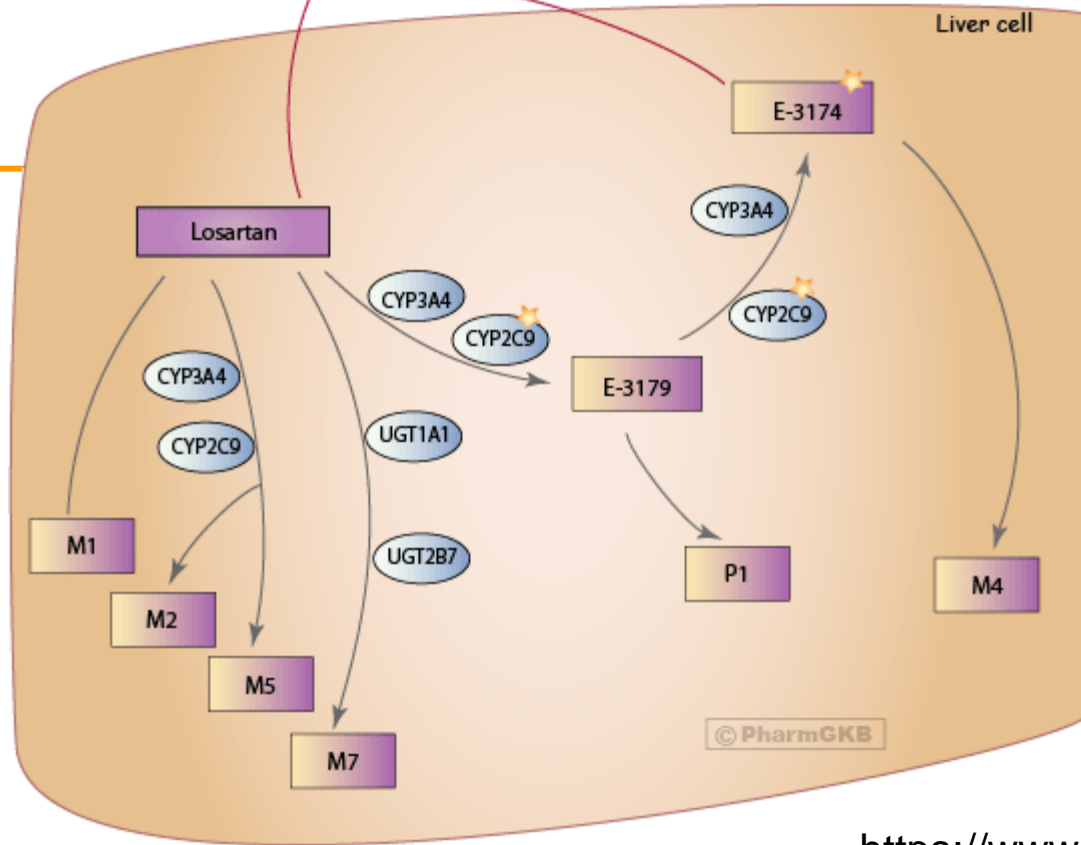
La **proteína transportadora de éster de colesterol** (CETP) extrae ésteres de colesterol de las HDL y disminuye su concentración en el plasma. La presencia de polimorfismos en el primer intrón del gen (rs708272) que codifica la CETP, (MIM 118470) localizado en el cromosoma 16 y que consta de 16 exones, determina la existencia de variaciones en la expresión de esta enzima. Los portadores del genotipo B1B1 tienen mayores niveles de CETP, menores concentraciones de HDL y una rápida progresión de la placa ateromatosa, mientras que la actividad enzimática de la CETP disminuye en los portadores del genotipo B2B2. Por otro lado, los portadores del genotipo B1B2 expresarían una actividad intermedia de la enzima. Mas aún, pacientes homocigotos para el alelo B2 no responden a la terapia con pravastatina y esto se correlaciona con una disminución en la progresión de la enfermedad.

(32, 33)

32. Regieli JJ, Jukema JW, Grobbee DE, et al. CETP genotype predicts increased mortality in statin-treated men with proven cardiovascular disease: an adverse pharmacogenetic interaction. *Eur Heart J.* 2008; 29: 2792-9.

33. Thompson A, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk. *JAMA.* 2008; 299: 2777-88.





<https://www.pharmgkb.org/pathway/PA164713428>

Losartan is often used as a CYP2C9 probe drug. The effect of genomic variability in *CYP2C9* on losartan metabolism was investigated in a number of studies. The rate of losartan oxidation is reduced in liver microsomes from individuals hetero- or homozygous for the *CYP2C9**3 ([rs1057910](#)) allele, or homozygous for the *CYP2C9**2 ([rs1799853](#)) allele [Article:[11408373](#)]. The results are consistent with a studies that describe a minimal or reduced conversion of losartan to E-3174 in a subject homozygous for *CYP2C9**3 allele [Articles:[10096267](#), [21841812](#)]. While the *CYP2C9**3 variant allele is associated with decreased formation of the E-3174 metabolite, the *CYP2C9**2 allele shows less impact on enzyme function [Articles:[11823761](#), [15197523](#), [14504849](#)]. Besides the well established reduced function alleles, the *CYP2C9**13 ([rs72558187](#)) is associate with reduced conversion of losartan to E-3174 comparable to *CYP2C9**3 in Chinese subjects heterozygous for either one of the variant alleles [Article:[19604036](#)].

Most studies focus on the effect of *CYP2C9* variation only on the losartan pharmacokinetic in healthy volunteers. A therapeutic impact is studied for the *CYP2C9**30 (A477T) allele, which might be associated with diminished response to the antihypertensive effect of losartan as reported in two Japanese hypertensive patients carrying *CYP2C9**30, while carrying the *CYP2C9**3 allele seemed to have no effect on the antihypertensive response [Article:[18971529](#)]. *CYP2C9**2 and *CYP2C9**3 alleles do not influence the antihypertensive effect of losartan in Finish men with essential hypertension and normal kidney function [Article:[19593208](#)]. Variants in *CYP2C9* (*2,*3) may be at least partially responsible for the less than optimal antiproteinuric effects in patients with chronic kidney disease receiving losartan therapy [Article:[19669737](#)].



El hombre es un organismo excesivamente complicado. Si está condenado a la extinción morirá por falta de simplicidad.

(Ezra Pound)

akifrases.com



Lo verdadero es siempre sencillo, pero solemos llegar a ello por el camino más complicado.

(George Sand)

akifrases.com

