# LOS FÁRMACOS NO SON "INTELIGENTES".

## Análisis y perspectivas futuras

Alfredo Briones Aranda



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIAPAS
UNACH

# Los fármacos no son “inteligentes”. Análisis y perspectivas futuras

Alfredo Briones Aranda

**Los fármacos no son "inteligentes".**
**Análisis y perspectivas futuras**
Primera edición, 2026

ISBN: 978-607-561-449-6

D.R. © 2026. **Universidad Autónoma de Chiapas**
Boulevard Belisario Domínguez Km. 1081 sin número,
Colonia Terán, C.P. 29050, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México

**Autor:** Alfredo Briones Aranda

**Coordinador editorial:** Luis Adrián Maza Trujillo

**Diseño editorial:** José Rodolfo Mendoza Ovilla

**Imagen de portada creada con el desarrollador Open AI, prompt dirigido por:** José Rodolfo Mendoza Ovilla

La universidad forma parte de la Red Nacional de Editoriales Universitarias y Académicas de México, Altexto y de la Asociación de Editoriales Universitarias de América Latina y el Caribe, EULAC.

La opinión expresada por el autor no necesariamente refleja la postura de los editores de la publicación; la información y el análisis de los contenidos en esta publicación son estrictamente responsabilidad del autor. Se autoriza la reproducción parcial o total de los textos aquí publicados, siempre y cuando se haga sin fines comerciales y se cite la fuente completa. Las imágenes de portada, la composición de interiores y el diseño de cubierta son propiedad de la Universidad Autónoma de Chiapas. Esta publicación fue evaluada por pares académicos, mediante un proceso a doble ciego.

Hecho en México
*Made in Mexico*

**ABREVIATURAS**

**PRÓLOGO** 11

**CAPÍTULO I. ANTECEDENTES Y PUNTOS REFLEXIVOS** 15
**Introducción** 15
**Las plantas verdaderos laboratorios que sintetizan múltiples compuestos** 16
**Compuestos que favorecen la atracción o repelencia entre los seres vivos** 19
**Conocimiento de las plantas medicinales en las culturas precolombinas** 21

**CAPÍTULO II. GENERALIDADES DE LOS PRINCIPIOS FARMACOLÓGICOS** 31
**Introducción** 31
**Principales conceptos** 32
**Procesos farmacocinéticos** 39
Absorción de los fármacos 39
Principales factores en la absorción de los fármacos 42
**Distribución** 52
Volumen aparente de distribución 54
Preguntas aplicadas a situaciones clínicas 55
A manera de resumen sobre la distribución 57

**Biotransformación** 58
**Excreción de los fármacos** 60
Depuración o aclaramiento 62
**Fundamentos matemáticos de la farmacocinética** 64
Cinética no lineal 64
Cinética lineal 67
**Descripción gráfica de diversos parámetros farmacocinéticos** 67
***Dinámica en la descripción farmacocinética, análisis de diversos parámetros*** 67
***Adherencia al tratamiento farmacológico*** 74
**Farmacodinamia** 76
***Fundamentos bioquímicos, celulares y fisiológicos*** 76
***Clasificación de receptores con base en la funcionalidad*** 84
***Afinidad, potencia y eficacia*** 88
***Especificidad farmacológica imperfecta*** 91
***Oligomerización de receptores*** 93

**CAPÍTULO III. INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS, FACTORES ASOCIADOS Y CONSECUENCIAS** 97
**Introducción** 97
**Algunos factores intervinientes en la absorción gastrointestinal** 98
**Microbioma intestinal y absorción** 99
**Interacciones a nivel de la distribución** 105
**Interacciones a nivel del metabolismo** 106
***Inducción enzimática*** 106
***Inhibición enzimática*** 109

**CAPÍTULO IV. INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS, FACTORES ASOCIADOS Y CONSECUENCIAS** 115
**Introducción** 115
**Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)** 116
***Principales efectos adversos:*** 116
**Benzodiazepinas, amnesia anterógrada, estreñimiento** 119
**Antiparkisonianos que pueden favorecer la ludopatía** 122
**Antihistamínicos con diversas aplicaciones** 123
**Antineoplásicos que pueden afectar células sanas** 125
**Fármacos que actúan en el sistema serotoninérgico** 126
**Antibacterianos que pueden alterar la memoria** 131
**Estatinas que pudieran afectar la memoria** 133
**Otros ejemplos de fármacos recientes** 135

**CAPÍTULO V. REFLEXIONES FINALES Y PERSPECTIVAS FUTURAS** 139
**Introducción** 139
**Evidencias sobre la especificidad farmacológica imperfecta** 140
**Perspectivas futuras sobre la selectividad farmacológica y la eficacia terapéutica** 149
**Necesidad de administración dirigida de los fármacos** 151
**Direccionamiento activo y pasivo** 151
**Nanotransportadores en la administración controlada de fármacos** 152
**Terapia génica que silencia genes específicos** 155

**REFERENCIAS** 159

# Abreviaturas

| | |
|---|---|
| GABA | Ácido γ-aminobutírico |
| AINEs | Antiinflamatorios no esteroideos |
| ABC | Área bajo la curva o biodisponibilidad |
| AVT | Área tegmental ventral |
| AR | Artritis Reumatoide |
| COX | Ciclooxigenasa |
| CME | Concentración mínima efectiva |
| CMT | Concentración mínima toxica |
| DCr | Depuración de creatinina |
| DMT | Dimetiltriptamina |
| DE | Duración del efecto |
| ECV | Enfermedades Cardiovasculares |
| GDP | Guanosina difosfato |
| DTP | Guanosina trifosfato |
| IRS | Inhibidores de la recaptura de serotonina |
| IECA | Inhibidores Enzima Convertidora de Angiotensina |

| | |
|---|---|
| IVDR | La variabilidad individual en la respuesta a fármacos |
| L | Latencia |
| MAO A | Monoaminooxidasa A |
| Nacc | Núcleo accumbens |
| ON | Óxido Nítrico |
| RAF | Reacciones adversas a los fármacos |
| 5-HT | Serotonina o 5-Hidroxitripamina |
| SNC | Sistema Nervioso central |
| SNE | Sistema nervioso entérico |
| SRA | Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona |
| TFG | Tasa de Filtración Glomerular |
| SERT | Transportador de serotonina |
| VAD | Volumen aparente de distribución |
| HMG-CoA | 3-Hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A |

# PRÓLOGO

Este libro representa un crisol de conocimientos, forjado por esfuerzos e inquietudes. Los retos iniciaron con el enjambre de conocimientos que marcaron mi formación como estudiante de medicina. Las inquietudes se mezclaban como raíces y generaban expectativas por perfeccionar y adquirir el conocimiento, similar a las propiedades capilares con las que las plantas toman agua del suelo.

En mi experiencia temprana como docente de biología de nivel básico, también se detonaron expectativas por adecuar métodos didácticos para facilitar la enseñanza; aunque los retos en esta materia me permitieron tomar conciencia de que la adquisición de los conocimientos, en una complejidad cambiante y perfecta de los sistemas biológicos, se perpetúa y entrelaza.

En este libro la persona lectora encontrará un mosaico de conocimientos descritos desde la múlti e interdisciplinariedad. Primero, abordo la importancia de la medicina tradicional, basada en el uso de plantas medicinales. Posteriormente, retomo el orden sistemático de los principales conceptos farmacológicos, para dar pie a la exposición de los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos y, comentar las diferencias e interacciones entre ambos procesos, así como los múltiples factores dados por el organismo y el fármaco.

Los contenidos se presentarán con un lenguaje sencillo, con ejemplos de la vida cotidiana para un mejor entendimiento y toma de decisiones. En el trascurso del libro, la persona lectora podrá discernir, mediante

un orden sistemático, las principales variables que conforman los procesos farmacológicos. Una similar estrategia permitirá abordar los sistemas complicados que participan en la fisiología, desde el principio "que en lo simple está lo complejo y que, en una ventaja, en la mayoría de los casos, se encontrará una desventaja".

Retomar vivencias trae consigo la reflexión sobre los orígenes. Cuando me enfrenté a las primeras lecciones de farmacología a nivel pregrado, me di cuenta que esta ciencia básica era difícil de comprender si no se recurría a los conocimientos previos de matemáticas, física, química, biología, etc.

Otro acontecimiento que cimbró mi realidad profesional y representó el punto de partida para dirigir mi propósito de vida fue el internado rotatorio de pregrado, donde pude constatar la importancia de la farmacología. En especial, durante mi rotación por medicina interna surgió una pregunta ante los tratamientos polifarmacéuticos prescritos para las personas con alguna enfermedad crónico-degenerativa ¿es posible que tantos fármacos no puedan interaccionar y ocasionar efectos adversos?

Mi labor como docente de farmacología me ha inspirado a escribir este libro. He comprobado que no basta la experiencia diaria de la clínica sin el rigor científico. De ahí la importancia de impartir clases e incursionar tanto en los conocimientos básicos como en las experiencias clínicas. Ahí encontré que la motivación en esta disciplina requiere de conocimientos basados en ejemplos reales para que en los estudiantes se promueva el razonamiento lógico.

La docencia exige paciencia, entusiasmo, disciplina y pasión por el saber. Además de una apertura al cambio de conciencias, la cual se profundiza cuando se ignoran conceptos básicos y estrategias para lograr razonamientos deductivos e inductivos. He constatado que los ejercicios matemáticos facilitan la reflexión y maximizan el potencial de las funciones mentales superiores.

En los apartados posteriores, con el apoyo de ejemplos, comparto información científica y una reflexión sobre el fármaco y su forma de actuar. El postulado de la falta de "inteligencia" de los fármacos se analiza bajo los principios farmacológicos. Seguro se sorprenderá la persona lectora relacionada con las ciencias de la salud, cuando se presenten las premisas que evidencian la necesidad que tenemos el personal médico de fortalecer la inteligencia en la prescripción de los fármacos, de manera proporcional a la carencia de "inteligencia" de los fármacos cuando ingresan e interaccionan con nuestro organismo.

Le parecerá curioso este postulado, pero al final entenderá la importancia de esta idea en la prevención de los efectos adversos o en el cuidado de las interacciones que pueden darse entre los fármacos administrados. Espero que cada persona lectora encuentre el entusiasmo que he plasmado para difundir este conocimiento.

# CAPÍTULO I.
# ANTECEDENTES Y PUNTOS REFLEXIVOS

## Introducción

En México, entre sus pueblos y mercados tradicionales, todavía se venden plantas medicinales para tratar diversos padecimientos. Imaginemos que caminamos por una calle donde se comercializan ese tipo de plantas y los comerciantes exhiben sus hojas, tallos y esencias.

En nuestro cerebro se proyecta este laberinto de olores y, quizá, recuerdos de algunos remedios utilizados en la niñez para tratar alguna enfermedad. Tengamos en consideración que las personas que respiraron la tierra mojada de las primeras lluvias, el humo de la leña o que practicaron las tradiciones de los pueblos originarios, como el Día de Muertos, llevan tatuados en sus sentidos esos olores y añoranzas.

Ante ello, es importante recordar algunos antecedentes del porqué las plantas generan diferentes compuestos repelentes o atrayentes. Filogenéticamente, en la escala evolutiva, las plantas son anteriores a los insectos y vertebrados, entonces, en años de evolución, estas son mucho más antiguas que los animales.

## Las plantas verdaderos laboratorios que sintetizan múltiples compuestos

Bajo la perspectiva anterior, propongo comparar una planta y un animal. De manera inicial, las características son muy distintas en estos organismos. Por ejemplo, las células vegetales autótrofas, propias de las plantas, disponen de una pared celular, un citoplasma que contiene organelos llamados cloroplastos, mediante los cuales se realiza la fotosíntesis para obtener la energía del Sol. En contraste, una célula animal heterótrofa, tiene centriolos y lisosomas, abundantes mitocondrias y carece de una pared celular y de cloroplastos, por lo que son incapaces de autogenerar energía.

Mientras, a nivel macroscópico, si colocáramos un arbusto y una persona, también podríamos observar diferencias, empezando por el tipo de órganos que disponen, en particular, el Sistema Nervioso Central (SNC), como el cerebro, órgano que coordina movimientos y realiza funciones mentales superiores, como el razonamiento y aprendizaje. En contraste, las plantas no cuentan con un sistema nervioso y músculos, lo cual les impide hacer movimientos.

Los humanos, al igual que otros animales, pueden luchar o huir frente a un depredador, así como también sobrevivir y adaptarse. Las plantas no pueden moverse, por eso en su proceso evolutivo han desarrollado una serie de barreras defensivas. En los árboles, la presencia de una corteza alrededor del tronco, de un grosor considerable o la presencia de espinas.

Al interior, se han convertido en verdaderos laboratorios, con capacidad para sintetizar miles de sustancias químicas, las cuales pueden presentar múltiples propiedades, entre ellas, compuestos repelentes o tóxicos. Aunque en algunos casos los compuestos que generan les permiten atraer a ciertos insectos polinizadores, quienes

les ayudan en la reproducción. Así compensan la falta de movimiento y esto, a la vez, impacta en el intercambio de material genético.

Pero los seres humanos primitivos que también se enfermaban, ¿cómo lograron distinguir las propiedades medicinales de las plantas? Considero que una de las cualidades que favoreció el desarrollo de este conocimiento fue la observación y el factor estocástico. Debido a que el hombre prehistórico, recolector y cazador, pasaba días enteros entre las plantas y los animales, pudo distinguir cuáles eran las que se podían comer. En su largo caminar, el hombre primitivo se preguntó ¿por qué algunos animales en ocasiones prefieren consumir ciertas plantas o por qué rechazan las hojas o los tallos de otras?

Es difícil explicar cómo surgió ese primer consumo de las plantas; incluso pudo ser de manera casual. El hombre, por su curiosidad nata, experimentó el sabor de las plantas que lo rodeaban, lo cual coincide con los primeros años de vida, cuando los niños se llevan cualquier objeto o planta a la boca, como una manifestación temprana que les permite conocer el medio que los rodea. Así pudo ocurrir con los humanos prehistóricos, por curiosidad, trataron de consumir ciertas plantas y, quizá, en ese momento alguno de ellos estaba enfermo y logró conseguir alivio con una de ellas.

Continuemos con las sustancias que producen las plantas como parte de su evolución para atraer o repeler insectos. Los árboles (principalmente las coníferas como los pinos y abetos) producen y sintetizan resinas, las cuales pueden fluir de los tallos o troncos cuando son atacados por un depredador. Se trata de compuestos químicos olorosos que se solidifican y pueden petrificarse a través del tiempo. Actualmente, podemos observar insectos fósiles que han quedado en el interior de estos cristales, lo que da cuenta de esa etapa de convivencia entre insectos y árboles. La evolución ha quedado grabada en diversos objetos de ámbar, podemos apreciar desde hormigas y

moscos de la prehistoria hasta musgos y algas que quedaron en la corteza de los árboles fosilizados.

Las plantas desprenden resinas o esencias aromáticas para ahuyentar a los insectos que se comen sus hojas. También los agricultores, ante las amenazas de las plagas, han emprendido estrategias basadas en la observación y conocimientos heredados de generación en generación (Villavicencio-Nieto, Pérez y Gordillo, 2010).

Por otro lado, existen sustancias aromáticas que sirven para atraer insectos polinizadores y su trabajo impacta en la reproducción de las plantas. En ello ocurre un intercambio genético y varias especies de plantas, como parte de la estrategia de subsistencia, producen frutos con semillas; cuando los consumidores se alimentan de estos, esparcen sus semillas. Además, la digestión de estos frutos en los intestinos de los consumidores facilita la germinación de las semillas.

En cambio, otras plantas se apoyan del viento. Cuando los frutos se secan, pueden expulsar semillas, las cuales tienen a su alrededor algodones, parecidos a las pelusas o hélices de papel. Su capacidad aerodinámica favorece la diseminación para germinar en diferentes sitios.

Un claro ejemplo son las abejas y su interacción con las plantas que producen flores (fanerógamas). Ellas al alimentarse llevan en sus patas polen que disipan entre muchas plantas. Aquí se produce la simbiosis: las plantas y las abejas dependen unas de otras y se benefician para subsistir. Los insectos se sienten atraídos por las flores por sus aromas y colores. Ambos factores están mediados por sustancias químicas. Las primeras son volátiles y se difunden en aromas y, los colores se reflejan en diferentes magnitudes de onda y fotones de la luz.

En la actualidad, muchas plantas y flores se cultivan con fines ornamentales y se han utilizado para expresar sentimientos como la amistad y el amor. ¿No creen ustedes que, en el amor, producto de la atracción entre las personas, existe química manifestada con palabras y acciones? Pero también tiene componentes como las feromonas y, tal como ocurre

con los insectos y las flores, utilizamos el lenguaje químico de los olores y colores para manifestar dichos sentimientos. Podríamos preguntarnos ¿por qué las parejas de enamorados se regalan flores?

Las flores son hermosas y una forma de expresar cariño a una persona, pero, más allá de eso, deberíamos pensar que son una estrategia evolutiva para la subsistencia de la vida. En su proceso evolutivo, las plantas lograron producir diversos compuestos químicos para atraer a los polinizadores o, por el contrario, repeler a depredadores, ya sean otros insectos o animales herbívoros.

## Compuestos que favorecen la atracción o repelencia entre los seres vivos

En este punto podemos preguntar ¿cuáles son los mecanismos implicados en la atracción o repelencia entre las plantas y los insectos? En este sentido, podemos describir la capacidad de las hormigas para encontrar azúcares y su atracción especial por algún tipo de carbohidrato. En Chiapas, existe una hormiga llamada arriera (*Atta techalotes*), de tonos rojizos con antenas y tenazas en forma de tijeras. Esto les permite cortar hojas, al grado de desbastar un arbusto en una sola noche, llevárselas a sus galerías subterráneas, construir sus nidos y cultivar hongos, un sustrato nutricional para alimentar larvas.

Este tipo de hormigas tiene la capacidad de elegir o distinguir entre las diferentes especies de plantas cuál podría representar un excelente sustrato para el cultivo de sus hongos. Quizá, por esta razón, no eligen plantas que pudieran sintetizar compuestos fungicidas. Este tipo de plantas resistentes han sintetizado compuestos químicos tóxicos para que hormigas u otros depredadores no las destruyan. Tal parece que la comunicación química, junto con los receptores donde se unen estas sustancias, han perdurado a lo largo de la evolución y se han perfeccionado.

Esta capacidad de elección también está presente en herbívoros, como los caballos, cabras y ovejas, capaces de elegir el tipo de pasto o arbusto. Además, pueden detectar o rechazar hierbas tóxicas o contaminadas por medio de los olores que desprenden.

En los humanos pueden ocurrir conductas extrañas. Algunas personas con anemia ferropénica tienen la necesidad de comer tierra, lo que el personal médico denomina síndrome de pica. Coincidentemente, algunos monos han aprendido que el consumir barro puede complementar la ingesta de minerales necesarios para su vida.

Estoy convencido de que en lo sencillo está lo complejo. De ahí que la observación sea el inicio de la investigación. Cuando era niño en alguna ocasión al observar las orugas, identifiqué que las hojas, donde habitan y se alimentan, tenían muchos orificios, debido a que estas consumen solo algunas partes. En ese momento, me preguntaba por qué esto sucedía y pensaba que era una estrategia biológica para que la planta no muriera y las orugas tuvieran alimento por más tiempo. Preguntas de este tipo me inclinaron hacia la vocación científica.

Por eso es indispensable que las y los niños convivan con la naturaleza y la perciban con todos sus sentidos. También recuerdo que en mi infancia observaba a los animales del campo y las enfermedades que padecían, lo cual me ayudó a plantear soluciones. En una ocasión, observé que decenas de mosquitos rodeaban a un burrito para alimentarse de él. Las picaduras lesionaban al animal y lo inquietaban, entonces recordé que algunas plantas tienen propiedades repelentes. Busqué información en la biblioteca y consulté a mi profesor. Aunque fue una investigación que no concreté en mi niñez, quién imaginaría que, al paso de los años, los repelentes naturales de plantas nativas sería uno de los temas de mi trabajo en la vida adulta.

Esto muestra que las necesidades del campo nos ayudan a reflexionar y los niños tienen un talento nato por la curiosidad, creación e invención. Por ello, es importante no perder esta cualidad e incluso debemos potenciarla con pasión, admiración y respeto hacia la naturaleza.

Finalmente, sobre la interacción bioquímica entre especies, contaré otra historia que nos ayudará a comprender el proceso evolutivo de las plantas y los insectos. La mayoría de nosotros nos hemos maravillado con las mariposas monarca en Michoacán. Ellas migran desde el norte del continente a nuestro país para reproducirse. Se alimentan de una planta conocida como algodoncillo, pero lo interesante radica en que esta produce compuestos tóxicos que las mariposas monarcas han capitalizado para su reproducción. Por ejemplo, en su fase de oruga se alimentan de esta planta venenosa para proteger su organismo de depredadores, como las aves y así seguir con su ciclo de vida, hasta convertirse en una mariposa.

## Conocimiento de las plantas medicinales en las culturas precolombinas

En el avance de la farmacología no se puede minimizar el legado de las culturas latinoamericanas. Una de ellas se desarrolló en Sudamérica, en la selva amazónica. La ayahuasca (del quechua "aya" que significa "alma", "espíritu muerto" y waska, "cuerda" o "lienzo") es una bebida utilizada por los pueblos originarios del noreste amazónico (Brasil, Perú, Colombia y Ecuador) con fines rituales, religiosos y terapéuticos (Santos et al., 2017).

En la cosmovisión de los pueblos nativos, la ayahuasca permite que el espíritu salga del cuerpo sin que este muera. Centremos nuestra atención en el significado mágico-religioso y en la principal planta con la que se prepara esta bebida. La liana (***Banisteriopsis caapi***)

contiene alcaloides β–carbolínicos, como harmina, tetrahidroharmina (THH) y harmalina– (McKenna et al., 1984). Uno de los preparados más comunes es la mezcla de ***Banisteriosis caapi*** con ***Psychotria viridis*** (chacruna). También se puede combinar con ***Diplopterys cabrerana*** (chaliponga o chagropanga), ***Psychotria carthagenensis*** (amyruca) o ***Mimosa tenuiflora*** (jurema preta o catinga) (Barker et al., 1981). Estas plantas aportarían al preparado la molécula dimetiltriptamina o DMT. Esta no es activa cuando se ingiere sola porque se metaboliza en el tracto gastrointestinal y en el hígado por la monoaminooxidasa A (MAO-A); sin embargo, las β-carbolinas de liana inhiben reversiblemente la MAO-A, impidiendo que se degrade el DMT y favoreciendo que esta molécula llegue al SNC (Barker et al., 1981; Riba et al., 2015).

La DMT tiene afinidad por una variedad de neuroreceptores serotoninérgicos, incluidos los tipos 1A, 1B, 1D, 2A, 2B, 2C, 6 y 7. Especialmente la DMT tiene afinidad por los receptores 5-HT1A, 5-HT2A y 5-HT2C (Brito-da-Costa et al., 2020). En este sentido, la desensibilización del 5-HT2C en respuesta a la administración repetida de DMT en humanos sugiere que su mecanismo de acción está mediado principalmente por la interacción con los receptores 5-HT2A. En concordancia, la mayor distribución de receptores 5-HT2A están en la corteza cerebral, área del cerebro donde se cree que actúan los alucinógenos (Pompeiano et al., 1994), proceso que también involucra a los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) (Moreno et al., 2011).

En la actualidad, se han identificado los principales compuestos activos de este brebaje, producto de la combinación de ambas plantas. Las interrogantes siguen en la mente de los científicos ¿cómo nuestros antiguos sin tecnología llegaron a perfeccionar esta mezcla? ¿en qué se basaron, si no disponían de identificación química para saber que una de las plantas ayudaba a la otra a llegar al SNC? ¿cómo es que la sustancia clave tenga forma de hilo conductor y paradójicamente abra la puerta de nuestro organismo? Tal vez nunca

conozcamos cómo lo lograron, pero de lo que sí estoy seguro es que eran observadores, pacientes y con una gran capacidad para distinguir las formas y texturas de las plantas. Además, experimentaron una y otra vez antes de perfeccionar sus bebidas.

Los mayas, civilización de la Península de Yucatán y Centroamérica, fueron grandes astrónomos y matemáticos, que dejaron como legado una escritura ideográfica que utilizaba glifos laboriosamente pintados en papel de corteza de árbol conocidos como códices que, en su mayoría, fueron quemados. Sin embargo, los glifos tallados en piedra o modelados en estuco que conforman estelas junto con los códices que se conservaron permitieron descifrar su significado posterior a 1960. Uno de los más importantes es el ***Popol Vuh***, donde se menciona al chipilín, una planta en forma de arbusto de la familia de las fabáceas, a la cual se le atribuyen propiedades hipnóticas. En algunas regiones de Chiapas se dice que esta planta se secaba y fumaba, también se utiliza para preparar tamales y sopas, pues su hoja grande por la tarde-noche cambia a una forma de medialuna. De hecho, a varias plantas que tienen este tipo de cualidades, cuando el Sol se esconde, se les asocia con propiedades tranquilizantes.

Otro ejemplo es la campanita, también llamada tumba vaquero (***Ipomoea stans***), por la tarde, su flor, en forma de campana, se cierra. Estos movimientos nocturnos de las flores o hojas se le conoce con el termino de nictinastia, fenómeno que se ha asociado con cambios en los flujos de potasio y agua, así como la liberación de compuestos como el ácido 12-O-β-D-glucopiranosiljasmónico (Nakamura et al., 2011), filanthurinolactona, conjugados de ***p***-cumaroilo de agmatina, entre otros (Ueda y Muraoka, 2026), estos compuestos también están relacionados con funciones de cronobiología. Diversas plantas fotosensibles se utilizan en la medicina tradicional para favorecer el sueño o controlar el estrés y la ansiedad. La ciencia nos ha ayudado a identificar varios de sus compuestos, en el caso del chipilín con propiedades

sedantes, aunque todavía deben estudiarse otras plantas con características similares (Hernández-Reyes et al., 2024).

En la cultura azteca, dos plantas fueron muy valoradas: el yoloxóchitl y el cihuapatli. La primera significa "flor en forma de corazón" y, en efecto, se trata de una magnolia que en el centro tiene una protuberancia como parte del cáliz que se parece al corazón (Ríos Castillo, 2012). Se emplea para los padecimientos del corazón. En investigaciones recientes se han aislado compuestos similares a los digitálicos que tienen efectos parecidos a los medicamentos para de la insuficiencia cardiaca. La segunda significa "para enfermedad de la mujer" y con ella se hacen infusiones (tés) para facilitar la labor del parto e incluso tratar las dismenorreas. Se han identificado compuestos parecidos a la hormona oxitocina, relacionada con las contracciones uterinas durante el parto (Ríos Castillo, 2012). Dicho sea de paso, otra planta llamada toloatzin ("cabeza inclinada") tiene varios alcaloides que afectan el funcionamiento del SNC e incluso pueden producir alucinaciones (Ríos Castillo, 2012). ¿Cómo fue que los pueblos antiguos identificaron las propiedades de estas plantas y muchas otras, además de designarles un nombre coincidente con sus principales propiedades medicinales?

Se debe continuar con investigaciones que presten atención a las plantas de nuestro país, a fin de perfeccionar los remedios hasta ahora conocidos y la sociedad pueda tener acceso a medicamentos que hacen mucha falta, pero también se debe trabajar en las ideas o creencias erróneas sobre los productos de origen natural, pues buena parte de la población considera que las plantas, al ser de origen natural, son seguras para consumirlas junto con los medicamentos prescritos por algunos médicos alópatas. La recomendación fundamental es sobre el conocimiento tradicional de las plantas medicinales que no está exento de peligros. Por lo tanto, hay que concienciar sobre los riesgos inherentes al uso de estas especies vegetales, dados

los envenenamientos, el abuso, las interacciones entre medicamentos y los problemas derivados de un uso irracional (Santos et al., 2023).

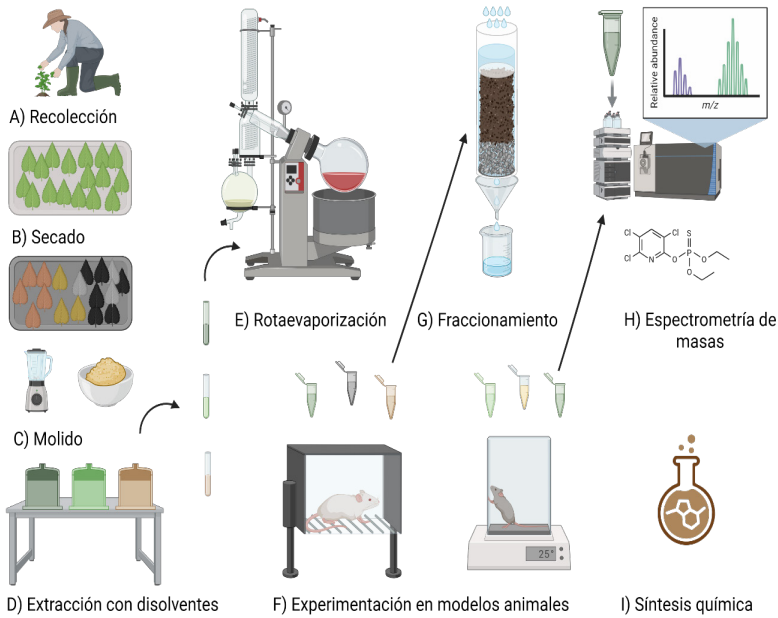
Por ejemplo, los suplementos alimenticios sirven para complementar la dieta normal y obtener diversos tipos de nutrientes. Se dice que están hechos de plantas (hojas, tallos, frutos, flores o raíces) para el buen desempeño de los deportistas o mejorar la salud (Baladia et al., 2022). Se consiguen en varias presentaciones (polvo, extractos, cápsulas, etc.) en cualquier tienda naturista de México, pero los consumidores de estos productos deberían considerar que estas preparaciones no cuentan con estándares de calidad para garantizar que la planta sea la correcta, consecuentemente es necesario verificar si estos productos disponen de certificados de calidad, ya que la ausencia de estos estudios previos no exime la posibilidad de que puedan contener sustancias tóxicas y sobre todo se recomienda al consumidor que no debe de usar estos productos como medicamentos.

Pero ¿por qué es tan costoso y prolongado identificar el compuesto activo de una planta? Un estudio biodirigido consta de varias etapas destinadas a tratar de aislar los compuestos bioactivos, posteriormente se incluyen otras fases como estudios preclínicos y clínicos que conllevan al origen de nuevos medicamentos, todo el proceso puede durar más de 10 años.

Para recolectar las muestras, las estaciones del año y las condiciones de humedad, entre otros factores, influyen en la cantidad de los compuestos activos producidos por una planta. Pues, como cualquier organismo vivo, esta pasa por diferentes periodos de crecimiento y desarrollo, combinado con los cambios medioambientales, variables que pueden modificar la cantidad y tipo de compuestos.

La figura 1 muestra los procedimientos y etapas generales de un estudio biodirigido en plantas, aunado a la síntesis química, etapa que es posterior a la caracterización química y farmacológica de los compuestos bioactivos.

**Figura 1. Etapas del estudio biodirigido**




Fuente: Elaboración propia, creada en https://BioRender.com

Una vez que se tiene la planta, se debe secar a la sombra; en el caso de un arbusto, se separan las partes que lo constituyen (hojas, tallos, flores o frutos y raíces), ya que cada uno puede conformar compuestos diferentes. Se requieren un promedio de 20 kg de material seco, lo que implica recolectar de cinco a diez veces más para contar con suficientes extractos, como se muestra en figura 1 en las imágenes A y B.

Después de que se secó, se tritura para facilitar la extracción (Figura 1C). Luego, estas porciones hechas polvo se pueden remojan en varios solventes con diferente polaridad que permiten extraer compuestos con

características polares obtenidos con disolventes etanólicos y acuosos, en el caso de preferir la extracción de compuestos no polares se pueden utilizar como disolventes hexano, diclorometano, entre otros (Figura 1D).

Pasados los días, los solventes cambian de color por la presencia de diferentes compuestos. Esta mezcla se puede separar por filtración o decantación. Al fondo queda el material orgánico (fibras y compuestos vegetales que no se disolvieron). La solución obtenida se procesa mediante la técnica de rotaevaporización que utiliza un sistema integrado por un matraz de vidrio introducido en un recipiente que contiene agua caliente; el matraz conectado a un motor le permite girar y, unido a un sistema de serpentín y una bomba de vacío, enfría y condensa los vapores que emanan del matraz en movimiento, dejando separados los residuos del extracto en el fondo del matraz, como aparece en la figura 1E.

La solución con los compuestos vegetales dentro del matraz se calienta por la técnica baño maría. Esto con dos objetivos: a) desprender los vapores formados por el solvente que tiene un menor punto de ebullición comparado con el agua, característica de los diferentes alcoholes etanol, metanol, propanol etc. y, b) separar los compuestos vegetales de la planta. Al evaporarse, el solvente se recupera en el matraz del serpentín y queda en el fondo el concentrado de compuestos vegetales, libre de solvente. Este último suele ser pastoso y se resguarda en recipientes de color ámbar para evitar modificaciones en su estructura química, debido a que diversos compuestos pueden ser sensibles a la luz solar. Con esta pasta se hacen distintas soluciones, a diferentes concentraciones, para administrarlas en animales de laboratorio (ratas o ratones) y realizar las pruebas e investigaciones pertinentes sobre las propiedades medicinales de las plantas.

Por ejemplo, se inyecta en una de las extremidades de los roedores una dosis de formalina que produce inflamación y dolor controlado. Los animales sin tratamiento previo manifiestan incomodidad

con pequeñas sacudidas o levantan la extremidad que fue inyectada. Esto es lo que un investigador observa y contabiliza. Por su parte, otro roedor recibe por medio de una sonda orogástrica una dosis de algún extracto proveniente de una planta con propiedades analgésicas y su comportamiento se compara con el del primero, como está ejemplificado en la figura 1F.

Una vez identificado el extracto con mayor efecto y considerando las diferentes polaridades de los disolventes que permiten extraer diferentes sustancias con estas características, se lleva a cabo el proceso de fraccionamiento de cada extracto por medio de una columna, la cual contiene en su interior una sustancia, tipo arena fina, llamada sílice. Funge como un filtro y permite separar los componentes químicos del extracto, por medio del paso de disolventes de diferente polaridad a través de esta columna, los cuales son colectados en frascos de volumen determinado, que se les llama fracciones. Las diferentes fracciones de la solución madre estarán constituidas por compuestos de características afines. Cada fracción se probará de nuevo con distintos grupos de animales y diferentes dosis, según la figura 1G.

Ya que se tiene reconocida la fracción con más propiedades analgésicas, se identifican los compuestos más abundantes que la conforman. Esta etapa de la investigación puede realizarse con diversas técnicas, una de ellas es la cromatografía de gases, como la figura 1H, pero es necesario reconocer que, con el resultado del análisis cromatográfico, se podrían identificar cientos de compuestos, lo que equivaldría a buscar una aguja en un pajar.

Por fortuna, los investigadores pueden auxiliarse de técnicas computacionales, útiles para exponer los compuestos más abundantes en las principales dianas biológicas y así encontrar de manera virtual los compuestos con mayor probabilidad de afinidad. Desde luego, lo anterior es posible, siempre y cuando se conozca qué estructura química tienen los compuestos encontrados, por lo que la

fase del análisis estructural, que incluye la cromatografía de gases, es indispensable en este tipo de estudios biodirigidos.

Después de identificar el compuesto con mayores probabilidades de afinidad al sistema de receptores que regulan el dolor, se sintetiza el compuesto para continuar con el estudio, como aparece en la figura 1l. Cuando el compuesto activo está más caracterizado, se hacen estudios toxicológicos en especies cercanas filogenéticamente con el humano antes de probarse con pacientes enfermos por medio de ensayos clínicos controlados.

# CAPÍTULO II.
# GENERALIDADES DE LOS PRINCIPIOS FARMACOLÓGICOS

## Introducción

El ser humano siempre ha padecido enfermedades y ha buscado alternativas en los productos naturales, como las plantas, para tratarlas. Actualmente, gracias al avance científico y tecnológico, disponemos de un arsenal de medicamentos y diversas estrategias médicas que buscan mejorar la calidad de vida y el bienestar de las personas. En ello, la evolución de la farmacología ha coincidido con las matemáticas, química, física y biología molecular, entre otras ciencias, que han ayudado a dilucidar los cambios en el organismo con los agentes terapéuticos y los efectos que producen los fármacos.

En la sociedad actual la esperanza de vida ha aumentado, pero, al mismo tiempo, se han incrementado las enfermedades crónico-degenerativas y las infecciosas. Esto ha requerido de nuevas especialidades y subespecialidades médicas que también disponen de un arsenal farmacéutico. Debe inquietarnos las posibles interacciones y la aparición tanto de los efectos no deseados como de las reacciones adversas a los fármacos (RAF).

Para analizar este punto es crucial hacer una pausa referente al título de este libro que alude a la falta de "inteligencia" de los fármacos, desde

luego el término inteligencia se puede definir como un conjunto de habilidades cognitivas y conductuales que permite la adaptación eficiente al ambiente. Incluye la capacidad de resolver problemas, planear, pensar de manera abstracta, comprender ideas complejas y aprender de la experiencia. No se identifica con conocimientos ni con habilidades específicas, sino con la habilidad cognitiva general, funciones mentales superiores como el juicio, razonamiento, memoria, etc., (Ardila, 2011). Capacidades plenamente desarrolladas, en primer lugar, por el ser humano y diversas especies animales que han demostrado una notable inteligencia social y cognitiva como: chimpancés, elefantes, delfines, cuervos, pulpos etc.

Consecuentemente, "inteligencia" pareciera absurdo cuando es aplicado a un fármaco no sintiente, para evitar esta contradicción, el agregarle comillas significa que el término se ha utilizado en lenguaje figurado. Esa falta de "inteligencia" podría ser cercano a lo que se ha integrado actualmente como especificidad farmacológica imperfecta, terminología que se define y profundiza al final de este capítulo y que está relacionado con el mecanismo de acción, los efectos terapéuticos y adversos. Por lo tanto, de aquí en adelante, para mayor precisión y no confundir al lector, adopto esta oración, en lugar de la falta de "inteligencia".

## Principales conceptos

Antes de analizar los procesos farmacológicos, desde el camino que siguen por nuestro organismo (ingreso, distribución, biotransformación y eliminación) hasta el mecanismo de acción de estas sustancias terapéuticas, es indispensable mencionar los conceptos principales que interaccionan con los fármacos.

El fármaco se refiere a una molécula que al ser administrada o ingerida produce un cambio en la función biológica o medio interno de

las células y puede utilizarse con fines terapéuticos. Estas moléculas, para que puedan pasar fácilmente a través de las membranas semipermeables de las células, deben ser altamente liposolubles (lipofílico) y encontrarse en estado preferentemente no ionizado y pesar ≤500 dalton, unidad de medida que expresa la masa atómica. Esta última comprende la suma de protones y neutrones de la totalidad de átomos que conforman cada compuesto.

Sin embargo, otros fármacos como la levodopa (para el Parkinson) y algunas vitaminas hidrosolubles (como la vitamina B) pasan a través de la membrana celular mediante proteínas transportadoras.

Los medicamentos son una mezcla de sustancias químicas, en donde se distinguen dos partes, los principios activos o fármacos utilizados para el diagnóstico, tratamiento o prevención de enfermedades, así como diferentes sustancias inactivas, también llamados excipientes, permiten que el medicamento pueda tener diferentes presentaciones farmacéuticas: suspensiones, jarabes, comprimidos, tabletas o cápsulas. Este conjunto de sustancias inactivas pueden mejorar el sabor, garantizar su conservación y propiciar la absorción. Se desarrollaron posterior a una ardua investigación biomédica y farmacéutica. Después, los medicamentos pasaron por ensayos clínicos en personas atendidas en hospitales y población abierta, antes de la aprobación regulatoria para comercializarlos.

Los medicamentos tienen varias presentaciones según la vía de administración. De manera general: a) vías enterales utilizan el tracto gastrointestinal para su administración y absorción y, b) vías parenterales tienen otros medios de administración, como la vía intramuscular, intravenosa, subcutánea, etc.

Por ahora, solo abordo la vía oral, pues es una de las más utilizadas. Por ejemplo, un medicamento en forma de tableta contiene 10 mg de sustancia activa, en este caso, metoclopramida. Como esta cantidad de fármaco es muy pequeña, se puede agregar otra sustancia no activa que

funge como excipiente para que el tamaño de la tableta sea más grande y el paciente pueda manipularla con mayor facilidad. En las ampolletas, el vehículo podría ser el disolvente oleoso u acuoso y puede ayudar a que la sustancia activa se distribuya de manera uniforme. En referencia a este punto, en la caja de los medicamentos están las abreviaturas del vehículo como CBP. Esto hace referencia a la cantidad de sustancia inerte o excipiente. Otro ejemplo, en una ampolleta de cada mililitro de una solución inyectable, 1 mg es fenilefrina y el resto, el vehículo que lo acompaña.

Otra característica de las presentaciones orales de los medicamentos, en las tabletas se pueden observar pequeñas hendiduras que las dividen en dos o cuatro partes, según sea el caso, para fraccionarlas en partes iguales. Por lo tanto, cuando observemos estas hendiduras, habrá exactamente en cada parte un 50 % de la cantidad total de la sustancia activa. En otras palabras, si una tableta tuviera 10 mg y presentará las hendiduras, al fraccionarla en cuatro partes, cada una tendrá el 25 % de total de la sustancia activa, es decir, 2.5 mg. Esto parece insignificante, pero vale la pena saberlo, ya que no todos los medicamentos tienen esta peculiaridad. Por el contrario, si se fraccionarán en dos partes aquellos medicamentos que no dispongan de hendiduras, no se tendría certeza de que cada una contenga el 50 % de la sustancia activa. No obstante, es importante señalar que esta partición se debe de hacer bajo instrucción médica, aunque también es preferente que, en caso de requerir una dosis inferior, el médico debería recetar una presentación con una dosis menor, en lugar de prescribir la partición de las tabletas.

Por otra parte, los fármacos con relación a su mecanismo de acción se pueden clasificar como específicos y no específicos. El primer grupo tiene un mecanismo de acción bien definido. Por lo general, este tipo de fármacos se unen a biomoléculas de naturaleza proteica que, en su mayoría, pueden tener función de enzimas. Las dianas membranales, podrían estar conformadas por transportadores, receptores que

tienen una estructura en forma de hélices transmembranales o canales iónicos. Aunque, otros fármacos específicos podrían unirse a sitios en ARN o ADN. Por ejemplo, el propanolol, fármaco antihipertensivo, bloquea los receptores beta adrenérgicos (Al-Majed et al., 2017). Otro ejemplo son los antipsicóticos, quienes actúan en diferentes receptores de manera específica, lo que influye en los efectos clínicos, como estabilizar el comportamiento (McCutcheon et al., 2023).

Los fármacos no específicos no tienen un objetivo molecular definido o actúan de acuerdo con sus propiedades fisicoquímicas generales, lo que puede llevar a efectos más generales o inespecíficos. El magaldrato, complejo de aluminato de magnesio hidratado con un pH alcalino, cuando es administrado por vía oral y llega a la cavidad gástrica, puede disminuir la acidez estomacal. La dosis puede variar entre 2.5 o 5 ml (Baur et al., 1981).

La colestiramina, fármaco administrado por vía oral que llega a la luz intestinal, por sus características químicas similares a una resina, forma complejos iónicos con los ácidos biliares de alto peso molecular no reabsorbibles, por lo que son excretados a través de las heces. Como los ácidos biliares están constituidos por colesterol, este medicamento inespecífico ayuda a controlar la hipercolesterolemia primaria. Pero uno de sus inconvenientes es que se puede unir a otras sustancias como las vitaminas liposolubles (A, D y K) y disminuir la absorción de estas en el intestino, así como favorecer la aparición de avitaminosis en los pacientes (Chalumeau et al., 2007; Tonstad et al., 1996).

Otra clasificación de los fármacos puede basarse en los principales efectos terapéuticos. La literatura en la materia ha documentado cómo afectan los procesos de la enfermedad o sus manifestaciones (Bjornsson, 1996). Esta clasificación puede ayudar al personal médico a elegir el tratamiento más adecuado, según el mecanismo de acción del fármaco y su dependencia con la patología específica del paciente. Por ello, se cuentan con tratamientos farmacológicos paliativos en

enfermedades graves o terminales, cuyo objetivo es aliviar el sufrimiento de los pacientes. Bajo estas situaciones clínicas, los fármacos están destinados a mitigar los síntomas, como el dolor, dificultad para respirar, náuseas, etc. En resumen, los tratamientos paliativos o sintomáticos pueden tolerar los efectos secundarios de las quimioterapias, pero no resolverán la causa ni darán ninguna cura a la enfermedad.

Por otra parte, una sustancia tóxica es cualquier compuesto que causa daño, desde una lesión hasta la muerte en un organismo vivo. En el siglo XVI, Paracelso llegó a la siguiente conclusión "todo es veneno y nada es veneno, la dosis hace el veneno" (Grandjean, 2016). Entonces, la toxicidad de una sustancia depende de la dosis, la vía de administración, la duración de la exposición y la susceptibilidad del organismo.

Las sustancias tóxicas pueden ser de origen natural o sintético. Ambas causan efectos adversos agudos o crónicos, leves o severos, todo depende de la interacción de las variables descritas (Lavonas et al., 2023). Por lo tanto, cualquier fármaco tiene la capacidad potencial de ocasionar efectos tóxicos. Por ello, los médicos siempre deben calcular de manera inteligente las dosis de los medicamentos que se prescriben, tomando en consideración las determinaciones de las dosificaciones reportadas en los estudios clínicos previos que se realizaron durante y después de las fases del desarrollo del medicamento.

Una toxina es una sustancia producida por individuos vivos como: animales, plantas o microorganismos y puede tener efectos perjudiciales sobre otros organismos vivos. Por lo regular, son venenosas y los organismos como las arañas, escorpiones, serpientes y determinadas plantas las utilizan para funciones defensivas y ofensivas (Clark et al., 2019; Sack, 2017). Las toxinas entran en el grupo de compuestos biológicos tóxicos, grupo heterogéneo capaz de interferir en procesos fisiológicos fundamentales, como la transmisión de impulsos nerviosos o el metabolismo celular. Por ello, también son consideradas para actos de bioterrorismo, incluso las dosis bajas son letales

(Janik et al., 2019). Además, las toxinas pueden actuar a nivel celular, ya sea que dañen la membrana celular o modulen vías moleculares importantes, como la inhibición de la traducción para la síntesis de proteínas (Popoff, 2024; Sharma et al., 2023).

Cabe precisar que en algunas toxinas se han encontrado aplicaciones beneficiosas en la medicina, veterinaria y agroquímica, pues sirven como base para nuevos medicamentos e insecticidas (Clark et al., 2019). Por ejemplo, la toxina botulínica en la medicina estética para reducir las arrugas del rostro (frente, alrededor de los ojos y entre las cejas).

La droga es cualquier sustancia bioactiva de origen natural, compuesta por una mezcla de compuestos que no tiene un proceso de separación que tiene un uso terapéutico.

La sustancia de abuso es cualquier sustancia bioactiva cuyo uso terapéutico o tradicional haya sido deformado para uso recreativo; pueden causar adicción o dependencia y se consideran socialmente perjudiciales.

Un xenobiótico es cualquier sustancia química ajena al organismo. Esto incluye medicamentos, contaminantes ambientales, aditivos alimentarios y otros compuestos sintéticos o naturales que el organismo no produce. Los xenobióticos son metabolizados por el cuerpo a través de enzimas específicas, como las del sistema del citocromo P450, para facilitar su eliminación. La interacción de los xenobióticos con el microbioma humano puede influir en su metabolismo y toxicidad (Abdelsalam et al., 2020; Croom, 2012; Johnson et al., 2012; Rekka et al., 2019).

Los autacoides son una sustancia biológicamente activa que actúa de manera local y tiene una vida corta. El término proviene del griego "autos" (uno mismo) y "akos" (alivio) y significa que actúa en el sitio donde se produce. Los autacoides incluyen una variedad de compuestos como las prostaglandinas, histamina, serotonina, endorfinas y óxido nítrico, entre otros. Estos compuestos juegan un papel importante en la regulación de diversas funciones fisiológicas: la modulación de la presión intravascular, inflamación,

respuesta inmune, entre otros. En particular, en el endotelio vascular, los autacoides derivados del endotelio son fundamentales para el control del tono vascular y la homeostasis, donde la producción de los mediadores químicos vasculares (prostanoides y óxido nítrico) tienen una relación bidireccional con el tono vascular para regular la presión arterial (Busse y Fleming, 2003).

Cada uno de estos conceptos tiene implicaciones específicas para el metabolismo, efectos en la salud y manejo clínico. Es importante entender sus diferencias para una adecuada aplicación en la práctica médica.

La farmacocinética, en pocas palabras, es lo que el organismo le hace al fármaco. Comprende el estudio de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de un fármaco, posterior a la administración de los medicamentos. Proporciona una evaluación cuantitativa de estos procesos, con lo cual se seleccionan personas candidatas en un programa de descubrimiento de fármacos (Fan y de Lannoy, 2014; Feucht y Patel, 2011). La selección de los candidatos dependerá en qué nivel se encuentra el estudio de fase clínica, lo que va a influir en la consideración de cuáles criterios de inclusión serán considerados en la selección de las personas participantes, variables como sexo, edad, comorbilidades, etc., podrían ser tomadas en cuenta.

En contraste, la farmacodinámica se refiere a lo que el fármaco le hace al organismo, es decir, la acción del fármaco en sitios específicos o dianas biológicas. La farmacodinámica estudia cómo la concentración de un compuesto en el sitio de acción se relaciona con el efecto resultante (Feucht y Patel, 2011).

La farmacognosia estudia los medicamentos de origen natural, como animales, plantas, hongos, bacterias y arqueas. Se centra en la identificación, extracción y análisis de compuestos bioactivos. Por su parte, la farmacología molecular se enfoca en las interacciones entre los fármacos y los componentes celulares a nivel molecular, cómo afectan sus funciones y cómo estos responden.

La farmacoepidemiología estudia los efectos de los medicamentos en grandes poblaciones. Evalúa la fase posterior a la autorización de los medicamentos: cómo se usan y cuáles son sus riesgos o beneficios en la población. Esto último, es parte de la farmacovigilancia que describe, evalúa, comprende y previene las RAF o cualquier otro problema relacionado con ellos. Su principal objetivo es la seguridad de los medicamentos, su uso adecuado y la gestión del beneficio-riesgo después de la comercialización (Beninger, 2018). Utiliza grandes bases de datos poblacionales para realizar estudios de cohortes o casos, a fin de asegurar resultados fiables (Moore et al., 2019; Sabaté y Montané, 2023).

La farmacología clínica evalúa la eficacia de los medicamentos mediante ensayos clínicos aleatorizados y medicamentos utilizados en la práctica clínica para garantizar un uso eficaz y racional (Agustí et al., 2023). La terapéutica es la rama de la medicina que se centra en el tratamiento de las enfermedades y el alivio del sufrimiento. Incluye el uso de medicamentos, cirugía, radioterapia y otras modalidades de tratamiento (Beninger, 2018).

Estas definiciones proporcionan un marco de referencia para entender cómo se estudian y aplican los medicamentos desde su descubrimiento hasta el uso en la práctica clínica. Algunos conceptos se relacionan entre sí.

## Procesos farmacocinéticos

### Absorción de los fármacos

La absorción de fármacos administrados por la vía enteral se refiere al proceso que describe un medicamento administrado por vía oral cuando pasa del medio externo al medio interno; en otras palabras,

es el proceso de transferencia que sufre el fármaco desde el sitio de administración en el tracto gastrointestinal hacia la circulación sistémica. Este proceso resulta determinante para la eficacia terapéutica de los medicamentos orales y está influenciado por múltiples factores. Los principales son los siguientes:

a) Tamaño molecular: los fármacos de menor tamaño molecular tienden a atravesar más fácilmente las membranas biológicas, lo cual facilita su absorción (B. Shekhawat y B. Pokharkar, 2017). De acuerdo con los criterios de Lipinski, se han establecido 5 reglas para favorecer la absorción por la vía oral, la primera alude precisamente al tamaño molecular que no debe ser mayor a 500 dalton (Lipinski et al., 2001).

b) El pH del fármaco y del medio: el pH del tracto gastrointestinal varía a lo largo de su longitud, lo que afecta la ionización de los fármacos. Los fármacos no ionizados generalmente se absorben mejor, debido a su mayor liposolubilidad. La solubilidad y la disolución del fármaco también dependen del pH, lo que puede influir en su disponibilidad para la absorción (Abuhelwa et al., 2017).

c) Grado de liposolubilidad: los fármacos liposolubles podrían atravesar las membranas celulares por difusión pasiva, lo que favorece su absorción (Hörter y Dressman, 2001). Sin embargo, para las reglas de Lipinski lo importante es considerar es el coeficiente de partición en donde el fármaco debería tener un equilibrio entre sus propiedades lipofílicas e hidrofílicas, debido a que el fármaco no puede ser demasiado liposoluble (soluto en grasa) porque una vez que entra en la membrana celular, se quedará "atrapado" y no podrá pasar al compartimento intravascular ni llegar a su sitio de acción. Aunque el fármaco tampoco debería ser demasiado hidrofílico (soluto en agua) porque no podrá atravesar las membranas celulares que están constituidas principalmente de fosfolípidos (Lipinski et al., 2001).

d) Coeficiente de partición: es la medida de la liposolubilidad de un fármaco. Se calcula como la relación de las concentraciones de

un fármaco disuelto en una mezcla de dos solventes inmiscibles en equilibrio: 1-octanol (fase lipídica) y agua (fase acuosa). Se expresa en forma logarítmica (LogP).

$$\text{LogP} = \text{Log}\ \frac{\text{(Concentración del fármaco en octanol)}}{\text{(Concentración del fármaco en agua)}}$$

En los criterios de Lipinski para favorecer la absorción oral, el LogP no debe ser mayor que 5.

e) Superficie de absorción: la superficie disponible para la absorción en el intestino delgado es extensa, esto resulta favorable para los fármacos. La variabilidad en la superficie de absorción puede influir en la tasa y el grado de absorción (Parsons, 1977).

f) Grado de irrigación sanguíneo: un buen suministro sanguíneo en el sitio puede aumentar la tasa de absorción al mantener un gradiente de concentración favorable para la difusión del fármaco.

g) Vaciado gástrico: la velocidad a la que el contenido gástrico se vacía en el intestino delgado puede afectar la tasa de absorción. Un vaciado gástrico más rápido aumenta la velocidad de absorción, pues permite que el fármaco llegue más rápido al intestino delgado (Parsons, 1977). Contrariamente, una mayor permanencia en el estómago significa mayor exposición a la acidez intragástrica, situación que puede influir sobre la estabilidad química de los fármacos.

Estos factores interactúan de manera compleja para determinar la biodisponibilidad de un fármaco administrado por vía oral. La comprensión de estos aspectos es esencial para formulaciones farmacéuticas eficaces y la optimización de terapias farmacológicas (Abuhelwa et al., 2017; Hörter y Dressman, 2001).

## Principales factores en la absorción de los fármacos

Uno de los mecanismos de absorción de la mayoría de los fármacos es la difusión pasiva, siempre y cuando cumplan con las características idóneas para que este proceso pueda llevarse a cabo a través de las membranas semipermeables, compuestas por una bicapa fosfolipídica. Los fosfolípidos son cadenas con dos extremos: una cabeza polar y una cauda sin carga. La disposición de estas macromoléculas es la siguiente: en la primera capa de fosfolípidos, las cabezas se orientarán hacia la parte extracelular y en el centro de ambas capas conviven sus respectivas caudas. De esta manera, mantienen las cabezas de la segunda capa de fosfolípidos con orientación hacia el medio intracelular. Entre los fosfolípidos se anclarán proteínas y receptores membranales, los espacios son estrechos entre estas macromoléculas para que fluyan los solutos.

Por lo tanto, el peso molecular de cada fármaco será una limitante para que atraviesen la membrana por el mecanismo de difusión pasiva, el cual debe ser de menos de 500 dalton. Otra característica que deben cumplir los fármacos que se transportarán por este proceso, es el grado de liposolubilidad, expresado con el valor del coeficiente de partición que ya se ha explicado anteriormente.

Esto implica que los fármacos deben tener baja disociación en el medio liquido donde se lleve a cabo el proceso de difusión. Ello impactará en los fármacos que se difunden con la naturaleza lipídica de la membrana. Por lo que en caso de que el fármaco esté disociado y exprese una carga abundante, ya sea positiva o negativa, esta polaridad podría repercutir al momento de pasar por la membrana.

Si la carga del fármaco es coincidente con la de la cabeza de los fosfolípidos, se podría experimentar un fenómeno de rechazo. En cambio, si la carga del fármaco es contraria a la de la cabeza del fosfolípido, se podría generar una atracción y este quedaría atrapado en

la membrana. Recordemos que el grado de liposolubilidad se expresa por el coeficiente de partición, definido con anterioridad, donde el pH tanto del fármaco como del medio son importantes.

Recapitulando, los fármacos pueden ser ácidos o bases débiles, y el pH del medio al que se enfrentan durante la absorción corresponderá en primera instancia a los ácidos gástricos; el grado de acidez puede variar antes o después de los alimentos. En ayunas, se han reportado cambios en la acidez gástrica, entre 10 y 20 minutos o 30 y 40 minutos después de ingerir agua, 300 ml., aproximadamente. Las variaciones del pH gástrico en estos minutos fueron de 1.7-3.3 y 1.6-2.7, respectivamente (Kalantzi et al., 2006; Koziolek et al., 2014; Petrakis et al., 2015).

En estado posprandial, los valores promedios de pH reportados en la literatura a los 30 y 60 minutos después de la administración de la comida estándar son de alrededor de 3.5 (Dressman et al., 1990; Koziolek et al., 2015). Los valores de pH regresan a los niveles basales (valor mediano de pH inferior a 2) aproximadamente tres horas después de ingerir alimentos (Dressman et al., 1990; Koziolek et al., 2014). Ante esta variabilidad posterior a la ingesta de agua o alimentos en el pH intragástrico, es importante considerar estos factores que influyen en la disociación de los fármacos bases débiles, en especial cuando se combinan con un inhibidor de la bomba de protones, como el pantoprazol, fármaco que reduce la acidez estomacal.

Una de las dudas de quienes toman cápsulas es ¿cuánto tiempo se requiere para que se desintegre en el estómago? Esta pregunta toma relevancia cuando se considera que este tipo de fármacos tienen que disolverse en la cavidad estomacal antes de vaciarse hacia el intestino. Se han descrito tiempos de ruptura para las cápsulas de gelatina dura menos de 10 minutos (Digenis et al., 2000). En promedio, los tiempos de desintegración con un vaso de agua en el estómago son de 10 a 20 minutos para los comprimidos (Kelly et al., 2003) y poco menos de 30 minutos para la capa de liberación inmediata, como los productos

que se les agrega una capa para modificar la disolución (Weitschies et al., 2008). No obstante, los tiempos de desintegración dependen, en gran medida, no solo de las condiciones fisiológicas (volúmenes de líquido, mezcla y dieta), sino también del tipo de formulación y excipientes utilizados (Quodbach y Kleinebudde, 2015).

Posteriormente, cuando el contenido gástrico es vaciado hacia el intestino, los fármacos se enfrentarán a la alcalinidad de los intestinos. De ahí la importancia de tomar en cuenta otro parámetro farmacocinético: pKa, producto de la fórmula de Henderson-Hasselbalch. Por fortuna, la magnitud del pKa de cada fármaco está disponible y es fácil de consultar.

Este parámetro farmacocinético expresa el valor del pH del medio de disolución o absorción en el que el fármaco experimentará un equilibrio entre la fase ionizada y no ionizada. Por lo tanto, el valor del pKa de cada fármaco representará el pH del medio en que el 50 % se encuentra ionizado y la otra mitad no ionizado. Así ambas fases guardan un equilibrio.

Por ello, el pKa es muy importante para los farmacólogos y médicos, ya que proyecta el comportamiento que describe la absorción del fármaco, tomando en consideración la naturaleza ácida o básica débil de cada uno y su interacción con la acidez del estómago o la basicidad del intestino, cuyo resultado repercutirá en la absorción del medicamento.

La figura 2 expone la influencia de ambos factores en la absorción. Recordemos que un fármaco ionizado adquiere carga eléctrica (positiva o negativa), por eso tenderá a ser más hidrosoluble. En el caso contrario, en la fase no ionizada, el fármaco no tiene carga y será más liposoluble. En síntesis, a menor carga, menor estado de ionización; mayor coeficiente de partición, más liposolubilidad y absorción.

**Figura 2. Interacción de pH de los fármacos y el medio**

| pH del Fármaco | pH del medio en donde se absorbe | | Grado de absorción |
|---|---|---|---|
| | A | B | De acuerdo con la combinación |
| A | AA (1) | AB (2) | 1.4 ⬆ |
| B | BA (3) | BB (4) | 2.3 |

Nota: si la condición es ácida (A) o básica (B), el pH, coincidente; combinación 1,4 favorece la absorción (⬆), pH distintos; combinación 2,3 disminuye la absorción (⬇).

Retomando, el principal mecanismo por el que los fármacos ingresan al organismo, a través de las membranas, se debe comprender otro proceso de transporte, pero no de solutos, sino del principal disolvente: el agua, debido a que la difusión pasiva que utilizan la mayoría de los fármacos o solutos es contraria a los principios osmóticos del agua.

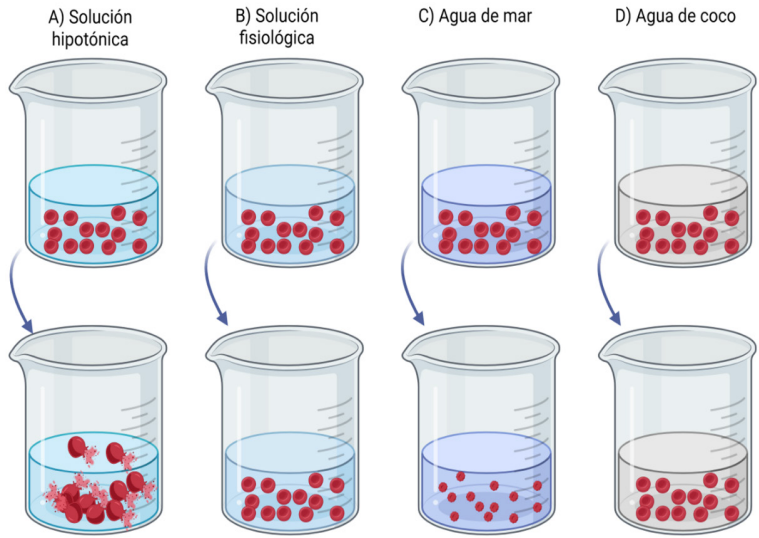
La osmosis es el mecanismo por medio del cual pasa agua a través de una membrana semipermeable, de donde hay menos concentración de solutos hacia donde se congregan más. Ante ello, es indispensable aclarar el concepto de concentración y definir en qué consiste una solución.

Una solución está formada por un disolvente; en el organismo, en la fase líquida, es el agua; en la fase sólida, el soluto. Según el grado de disolución, al agitar la mezcla de ambos componentes, habrá una o dos fases. Por ejemplo, cuando se disuelve sal en agua, por lo general, solo se observa agua (una sola fase, mezcla homogénea).

Pero cuando el soluto no se disuelve de manera completa, en la fase líquida se pueden observar dos o más fases. Por ejemplo, cuando se mezcla agua y fécula de maíz, luego de agitarlos, revolotean y forman una suspensión, debido a que el soluto queda en el fondo del recipiente, en este caso hablamos de una solución heterogénea, ya que se pueden observar dos fases.

Ahora bien, la concentración corresponde a la magnitud del cociente, soluto sobre disolvente. El primero se mide en unidades de materia: moles, equivalentes, microgramos, miligramos, gramos, kilogramos, etc. El disolvente expresa su cantidad en unidades de volumen: microlitros, mililitros, decilitros y litros. En conjunto, la concentración de una solución se mide en unidades de materia sobre unidades de volumen. Por lo tanto, cuando una solución está muy concentrada, como una solución hipertónica, existe mucha cantidad de soluto en poco disolvente. Por el contrario, cuando se dispone de una solución hipotónica, tenemos poco soluto en mucho disolvente, con respecto a la concentración "normal", fisiológica o isotónica, considerada 0.15 moles por litro o molar (M) o una solución de cloruro de sodio al 0.9 % (9 gramos de sal disueltas en un litro de agua). Referente al interés bioquímico, fisiológico y médico, se conocen tres tipos de soluciones influyentes: la hipotónica, la hipertónica y la isotónica.

**Figura 3. Experimento con diferentes soluciones y eritrocitos para la osmosis**




Fuente: Elaboración propia, creado en https://BioRender.com.

Para entender mejor las soluciones y su importancia en el organismo, expongo el siguiente ejercicio. En cuatro vasos de precipitados tenemos 4 ml de diferentes soluciones. En el vaso A, una solución hipotónica, agua baja en sodio. En el vaso B, una solución fisiológica. En el C, agua de mar y, en el último, D, agua de coco. En cada uno de ellos agregamos 0.25 ml de sangre humana, la cual contiene células sanguíneas, eritrocitos y glóbulos blancos. Los eritrocitos se caracterizan por su forma bicóncava, parecida a los platillos voladores, como muestra en la figura 3.

**Retroalimentación activa**

Antes de emitir una respuesta de lo que ocurre en cada una de las cuatro situaciones, sugiero una hipótesis, utilizando como referencia para cada uno de los cuatro escenarios experimentales, tres posibles respuestas:

1. No pasó nada con las células.
2. Los eritrocitos se lisaron, su contenido explotó y se destruyeron.
3. Los eritrocitos se arrugaron.

Las respuestas correctas son las siguiente: vaso A respuesta 2,
vaso B respuesta 1, vaso C respuesta 3 y vaso D respuesta 1.

Ahora, analicemos porqué obtuvimos estos resultados, con base en la definición de osmosis. Los ejemplos equivalentes son los siguientes: imaginemos a un náufrago en altamar, después de varias horas bajo el sol, tendrá sed y sin agua potable, se enfrentará a la decisión de tomar agua de mar. En este caso, ocurriría lo mismo que con el vaso C: los eritrocitos que se expusieron al agua de mar y, siguiendo el principio osmótico, al salir el agua intracelular se redujo volumen de la célula, por eso en el microscopio los eritrocitos se verían arrugados. El náufrago que beba agua de mar sufrirá mayor deshidratación y no saciará su sed, sino más bien se incrementará.

Un caso similar ocurre cuando se lavan los trastes con una solución de jabón concentrado, pero sin guantes, las manos se deshidratarán y arrugarán o cuando los restaurantes que venden bebidas alcohólicas ponen sobre la mesa botanas saladas para provocar mayor sed en los comensales y, a su vez, consuman más líquidos, pero no necesariamente agua, con el objetivo de incrementar el consumo para unos y las ganancias para otros.

El caso contrario es el agua de coco o suero. A un enfermo se le suministra suero, por medio de una venoclisis, para favorecer su hidratación. La concentración de solutos en el suero es similar a la de las células, por lo tanto, el agua se mantiene en equilibrio tanto en el medio externo como interno. Igualmente, el agua de coco concentra solutos similares al líquido intracelular, por ello, los soldados en la Segunda Guerra Mundial, a falta de solución fisiológica, fueron canalizados con agua de coco.

Recordemos, los fármacos que ingresan al organismo deben cumplir con las características expuestas: deben tener un balance entre su polaridad y liposolubilidad, peso molecular menor a 1000 dalton, así como una adecuada concentración en el medio extracelular. Así, el fármaco tenderá a pasar la membrana en una dinámica contraria a la que tiene el agua en la osmosis. En este caso, en la difusión simple, el soluto transitará de mayor concentración hacia donde esta es menor, por lo general, en el medio interno, hasta alcanzar un equilibrio entre ambos compartimentos.

¿Por qué es importante distinguir el mecanismo de osmosis y difusión? Debido a las condiciones clínicas críticas que pueden influir en ambos. Por ejemplo, un paciente deshidratado a causa de un cuadro diarreico, uno con insuficiencia cardiaca y edema de miembros inferiores, debido a la acumulación de líquidos entre las células, es decir, en el espacio intersticial o un diabético mal controlado con hiperglucemia.

Otro factor es el agua de las venas y arterias que conforman el líquido sanguíneo. La presión oncótica, ejercida por proteínas plasmáticas como la albúmina y globulinas, mantienen el agua en el interior de los vasos. Estas proteínas también desempeñan funciones en el transporte de los fármacos y diversas sustancias endógenas como el colesterol y la glucosa. La desnutrición o insuficiencia renal disminuyen la concentración de las proteínas plasmáticas y, con ello, afectan la capacidad para mantener los líquidos dentro de los vasos.

Retomando el proceso de absorción, prestemos atención a la vía oral para los tratamientos agudos, subcrónicos y crónicos. Esta vía de administración utiliza el tracto gastrointestinal para la absorción de los fármacos. Es un medio cómodo y económico, pero entre sus desventajas se encuentra su biodisponibilidad que analizo a continuación. El tracto gastrointestinal se parece al túnel de las ciudades, con diversas curvaturas, ensanchamientos, desniveles y compuertas que permiten regular el flujo de las aguas residuales.

Su orificio de entrada es la boca y termina en el ano. Uno de los primeros ensanchamientos lo constituye el estómago, en forma de J, presenta varias curvaturas, su elasticidad le permite acrecentar su tamaño luego de la ingesta de alimentos o agua. Está flanqueado por dos diafragmas que ayudan a mantener el contenido gástrico durante la digestión. En la parte superior se halla el diafragma llamado cardias, quien impide que los alimentos retornen al esófago. En la inferior se encuentra el diafragma conocido como píloro, quien regula el paso del quimo hacia el intestino delgado, fenómeno denominado vaciamiento gástrico.

La velocidad de este proceso depende de factores como el tipo de alimentos ingeridos, por ejemplo, los que tienen grasas abundantes pueden retrasar el vaciamiento. La velocidad importa porque la principal región donde se absorben los nutrimientos, incluidos los fármacos, es el intestino delgado, mientras más rápido ocurra, repercutirá de manera proporcional en la absorción de los fármacos.

En experimentos con marcadores radioactivos se ha encontrado que, posterior al ayuno nocturno, tres adultos recibieron cinco comprimidos esféricos de sulfato de bario con recubrimiento entérico, junto con 200 ml de agua en dos ocasiones diferentes. Las personas que colaboraron no consumieron alimentos hasta cuatro horas después de la administración. El número de comprimidos restantes en el estómago se determinó mediante radiografía periódica. Se encontró una retención gástrica del 80 % después de dos horas de la administración de los comprimidos

(Vinarov et al., 2021). Esto quiere decir que se requieren más de dos horas para asegurar el vaciamiento de los fármacos de la cavidad gástrica al intestino. Desde luego, en este proceso diferentes factores, como el tipo de dieta, pueden repercutir: en especial la hipercalórica, hiperlipídica e hiperosmótica, condiciones que influyen de forma significativa sobre el retraso del vaciamiento gástrico (Vinarov et al., 2021).

¿Qué importancia tienen en la aplicación clínica las dos horas antes del vaciamiento? La respuesta puede ir de la mano de condiciones de urgencia ante el potencial de intoxicación, posterior a la ingesta de abundantes comprimidos. En este momento, esperar que el fármaco pase al intestino, puede darles ventaja a los fármacos. Si bien la vía oral es cómoda y sencilla, una de sus desventajas es que requiere de un tiempo prolongado, similar o mayor a dos horas, para activar sus efectos terapéuticos relacionados con la absorción intestinal del fármaco. La preeminencia es que, en el servicio de urgencias, se podría disponer de máximo dos horas para realizar un lavado gástrico y recuperar el exceso del fármaco ingerido por el paciente.

En este punto me enfocaré en las actividades cotidianas de las personas, como ir a un restaurante en domingo; si prestamos atención a las mesas cercanas, encontraremos que algunas personas piden agua para tomar sus medicamentos. Aunque otras aprovechan cualquier líquido, como el jugo de naranja, refresco de cola, leche, té, café, etc.

a) ¿Cuál es el líquido más recomendable para ingerir los medicamentos?

b) ¿Cuándo es recomendable ingerirlos antes, durante o después de los alimentos?

c) ¿Es necesario limitar o evitar cierto tipo de alimentos durante el consumo de fármacos?

d) ¿Cuáles alimentos podrían representar una amenaza para limitar su absorción en el organismo?

Si existen dificultades para contestar las preguntas anteriores, invito a reafirmar los conocimientos con las lecturas previas sobre la importancia del pH en la absorción y los factores que favorecen el vaciamiento gástrico.

1R. El agua es el líquido por excelencia, pues tiene un pH neutro.

2R. Esto depende de las características fisicoquímicas del fármaco, debido a que, en el caso de las fases débiles, estas son propensas a inestabilizarse por el pH ácido del estómago.

3R. Recordemos que los alimentos hipercalóricos e hiperlipídicos pueden retrasar el vaciamiento gástrico y su absorción. También existen alimentos que pueden modificar el metabolismo de ciertos fármacos como la carne asada al carbón, o la dieta rica en proteínas que puede cambiar el Ph de la orina, lo que puede alterar la eliminación de fármacos básicos.

4R. Los alimentos hiperlipídicos, así como el exceso de jugos, pueden incrementar el metabolismo de primer paso de ciertos medicamentos.

Cuando el personal médico prescribe los fármacos, en ocasiones olvidamos estos factores u omitimos su importancia, aunque es indispensable instruir al paciente sobre las medidas básicas que puede implementar para favorecer la absorción y una adecuada biodisponibilidad y, con ello, asegurar los efectos terapéuticos deseados.

## Distribución

Una vez que el fármaco ingresa al espacio intravascular, se dispersa en los diferentes compartimentos del organismo, como cuando en un recipiente con agua se agrega un colorante y se disemina hasta alcanzar la uniformidad en el color. Aunque en el organismo coexisten

varios compartimentos con agua, como el de los vasos sanguíneos, conocido como líquido intravascular.

Otro espacio que también contiene agua es el que rodea a las células de los diferentes tejidos, denominado intersticial y el que está en su interior es el líquido intracelular. Además, el SNC dispone de ensanchamientos, ventrículos que conectan con el conducto ependimario, dentro de la médula, donde se encuentra el líquido cefalorraquídeo y, en las articulaciones, el líquido sinovial.

En los espacios mencionados, el fármaco se disemina de manera gradual, desde el líquido intravascular hasta alcanzar un equilibrio en el resto de los compartimentos. Los fármacos que ingresaron al espacio intravascular, de acuerdo con sus características fisicoquímicas, pueden estar en forma libre o unidos a proteínas plasmáticas. Las proteínas principales en la sangre son la albúmina y globulinas. Los fármacos ácidos se unen de manera preferente a la albúmina, mientras que los de naturaleza base débil a las globulinas.

Recordemos que el peso molecular del fármaco es importante para que atraviese la membrana de las células. Si el fármaco está unido a proteínas, su peso molecular se incrementará, lo cual impedirá que pase del espacio intravascular al intersticial, ambos están limitados por el endotelio vascular.

Para comprender mejor este fenómeno, podemos recurrir a eventos cotidianos. En un aeropuerto o campo de golf, los carritos eléctricos representarían a las proteínas sanguíneas y el equivalente de los fármacos y autacoides serían las personas. Las personas abordarían el carrito, en un punto específico del aeropuerto o del campo de golf. Durante el trayecto, algunas se bajarían en puntos determinados, así los traslados transcurrirían de forma dinámica y continua. Sin embargo, los carritos tienen una capacidad establecida de pasajeros y, en algunos casos, estos disponen de membresías o preferencias para dicho transporte.

Con los fármacos y las proteínas plasmáticas ocurre algo similar, ya que tanto la albúmina como las globulinas se pueden saturar y los fármacos tienen cierto grado de afinidad para unirse a estas proteínas. La afinidad depende de factores relacionados con el organismo y las propiedades fisicoquímicas de los fármacos. Aunque la unión entre los ligandos y proteínas se considera reversible, debido a que los principales enlaces son por medio de fuerzas de van der Waals o puentes de hidrógeno.

Los ejemplos anteriores coinciden con los fenómenos bioquímicos. Quien podría suponer que nuestro funcionamiento bioquímico guarda semejanzas con lo que ocurre en nuestra cotidianidad, aunque estas dinámicas farmacocinéticas de la distribución se desarrollan de forma más eficaz en comparación con los carritos de los aeropuertos o campos de golf.

## Volumen aparente de distribución

Ahora es necesario conocer otro parámetro farmacocinético para deducir el grado de afinidad de los fármacos por las proteínas plasmáticas y la velocidad con la que se difunden por los distintos compartimentos. El volumen aparente de distribución (VAD) relaciona la dosis administrada por vía intravenosa con la concentración plasmática del fármaco.

De acuerdo con la fórmula matemática, el VAD tiene una relación directamente proporcional con la dosis administrada. Una mayor dosis incrementará la magnitud del VAD, mientras que la concentración plasmática del fármaco guarda una relación inversa con el VAD. La concentración plasmática representa la cantidad de fármaco en la sangre, en este caso, se podría expresar en microgramos/ml. o mg/100 ml.

Llama la atención que la relación matemática entre la concentración y el VAD sea inversamente proporcional. Esto quiere decir que, si la concentración aumentara, el VAD disminuirá y viceversa.

La importancia de este parámetro, designado como VAD, radica en que, en cada fármaco, ya se ha determinado y se conoce de manera individualizada el valor del VAD, este puede expresarse en L o ml x kg de peso corporal.

La palabra aparente en el VAD significa que es un parámetro de referencia y, a veces, no tan apegado a la realidad. Entonces, ¿en qué consiste la magnitud y relación inversa de este parámetro en la aplicación clínica? Un individuo de 70 kg, en promedio, podría tener un volumen sanguíneo de 3.5 a 5 L. Si sumáramos el volumen intravascular y el volumen del líquido intracelular, podría incrementar hasta los 10 L.

Por consiguiente, para reafirmar la aplicación clínica del VAD en los procesos farmacocinéticos, se platea el siguiente problema. Se tienen dos medicamentos: el fármaco A tiene un VAD de 3.5 L y el B, un VAD de 100 L. Ante ellos surgen cinco preguntas:

a) ¿Cuál de los dos fármacos, tomando en cuenta el valor del VAD, se une a las proteínas plasmáticas? ¿Por qué?

b) ¿Cuál de los dos es más liposoluble?

c) ¿Cuál llegaría más rápido al tejido graso?

d) ¿En cuál se encontrará líquido intravascular?

e) ¿En la realidad el fármaco B podría tener un VAD muy alto?

f) ¿Cuál es el principal factor para que el valor del VAD del fármaco B tenga una magnitud de 100L?

## Preguntas aplicadas a situaciones clínicas

De acuerdo con el problema anterior, imaginemos que un paciente sufre una intoxicación con el primer fármaco, mientras que otra

persona con el fármaco B. ¿A cuál se le podría ayudar a eliminar el exceso del fármaco por medio de una hemodiálisis?

Con las preguntas anteriores, todo el personal médico está obligado a entender la importancia de este parámetro, debido a que el VAD de cada medicamento es consultado y aplicado en la resolución de problemas.

**Respuestas**

a) El fármaco A, debido a que el valor de su VAD coincide con el volumen sanguíneo, lo que significa que este fármaco está distribuido en la sangre y unido a proteínas plasmáticas.

b) El segundo fármaco, al tener un volumen alto se distribuye más rápido a todos los compartimento y tejidos, como el graso.

c) El fármaco A por los argumentos expuestos en la respuesta 1.

d) El VAD es un volumen de referencia, proporcional a la concentración plasmática del fármaco. La concentración del fármaco A es muy pequeña, por eso el valor del VAD es muy alto, pero esto no quiere decir que la suma de todos los líquidos corporales corresponda a 100 L.

e) Como ya se había expuesto, el factor principal es la concentración plasmática, muy pequeña, del fármaco B, la cual induce matemáticamente que el valor del VAD se incremente de manera exponencial.

f) Similar respuesta a la anterior.

Al paciente intoxicado con el fármaco A se le podría ayudar con una hemodiálisis, el valor del VAD hace referencia a que el fármaco se encuentra en el plasma. Con el intoxicado con el fármaco B sería inútil esta estrategia, debido a que el valor del VAD alude a una distribución veloz, lo que contribuye a una concentración muy pequeña de este fármaco en el plasma.

## A manera de resumen sobre la distribución

Conforme ocurre la absorción, el fármaco se traslada hacia la sangre, principalmente por difusión simple. Sigue un gradiente de concentración a través de los capilares. Después viene el movimiento de las moléculas de fármaco libre, desde el espacio intravascular hasta el intersticial y luego hacia el intracelular. Al igual que en la absorción, se trata de un proceso predominantemente pasivo, con excepción de algunos fármacos producto de sustrato de sistemas de transporte especializado.

De hecho, los mismos mecanismos generales que regulan la absorción del principio activo intervienen en su distribución. Cuando se introduce un fármaco en el organismo, la tasa de distribución depende de diversos factores. Los tejidos con el flujo sanguíneo más elevado reciben el fármaco a mayor velocidad a la que este se distribuye en varios órganos, dependen en gran medida de la proporción del gasto cardíaco.

Además, las proteínas involucradas son lipoproteínas, glucoproteínas y β-globulinas. El grado de unión depende de la afinidad de la molécula del fármaco con la proteína, la cual puede variar entre 50 y 99 %. El fármaco libre se difunde en los líquidos que rodean las células. La solubilidad en lípidos afecta el grado de distribución de los fármacos, en especial al cerebro, donde la barrera hematoencefálica restringe la penetración de moléculas ionizadas y polares.

Fármacos altamente liposolubles pueden ingresar a los tejidos. El tamaño molecular también repercute en la distribución de moléculas grandes. Por último, la distribución depende del grado de ionización del fármaco, ya que la fracción no ionizada puede difundirse con facilidad en cualquier parte del organismo.

El VAD, como dije antes, es la estimación teórica de la cantidad de líquido en la que se disuelve el fármaco administrado. Los fármacos menos liposolubles tienden a encontrarse en el plasma y líquido intersticial; la mayoría de ellos no ingresa al cerebro después de una

dosificación aguda. Los fármacos liposolubles alcanzan todos los compartimentos del organismo y pueden acumularse en la grasa. Para los fármacos que se quedan fuera del compartimento plasmático, la magnitud del VAD excede el volumen corporal total. Los factores involucrados en la distribución y difusión de los fármacos a través de las barreras del tejido sanguíneo son: a) flujo de sangre; b) grado de permeabilidad del endotelio vascular; c) solubilidad tisular; d) pH y, e) unión a proteínas plasmáticas. En nuestro cuerpo, varias estructuras actúan como reservorio de fármacos, tales como proteínas plasmáticas, eritrocitos, músculo, tejido adiposo, hueso, etc.

## Biotransformación

La biotransformación o metabolismo de los medicamentos comprende los procesos de transformación bioquímica que experimentan los medicamentos en el organismo, en particular en el hígado, debido a que las proteínas enzimáticas que impulsan las reacciones se encuentran disponibles en los hepatocitos. El propósito principal del metabolismo es transformar parcial o totalmente la estructura molecular de los fármacos administrados para favorecer su eliminación del organismo, salvo algunas excepciones.

Los fármacos se metabolizan a través de varias reacciones: oxidación, reducción, hidrólisis, conjugación, condensación e isomerización. En la mayoría de los casos, el fármaco se hace más polar e hidrosoluble. Aunque no debe olvidarse que los metabolitos de algunos fármacos pueden tener mayor actividad farmacológica y ejercen un efecto sobre el organismo. Cuando el metabolito activo de algunos fármacos logra el efecto terapéutico, a la sustancia original se le denomina profármaco.

La velocidad del metabolismo de los fármacos está influenciada por factores intrínsecos y extrínsecos. Entre los primeros se incluyen la genética, edad, sexo y estado de salud del individuo. Las variaciones genéticas como los polimorfismos, quienes codifican las enzimas que metabolizan los fármacos, pueden resultar de una enzima funcional, pero esto afecta la eficiencia del metabolismo de los fármacos (Bays et al., 2014; Lin et al., 2021; Zhao et al., 2021). Además, las enfermedades hepáticas, renales y gastrointestinales también pueden alterarlo (Bays et al., 2014).

Otros factores son la dieta, exposición a químicos ambientales y el microbiota intestinal. La dieta y los contaminantes ambientales, como los pesticidas, pueden modificar la actividad de las enzimas metabolizadoras de los fármacos. Alteran su farmacocinética (Banerjee et al., 2020; Lin et al., 2021; Pant et al., 2023).

El sistema de monooxigenasas es un complejo multienzimático cuya oxidasa final es una hemoproteína denominada citocromo P450 (CYP). Este sistema se encuentra presente en diferentes tejidos como el riñón, pulmón, piel, intestino, corteza adrenal, testículos, placenta y otros, pero es particularmente activo en el hígado. En humanos, se clasifican en 19 familias principales (designadas por números como CYP1, CYP2, etc.), las cuales contienen decenas de subfamilias. Sin embargo, 5 isoformas designadas con diferentes abreviaturas: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 son las principales relacionadas con metabolismo oxidativo y reductor de fármacos (Song et al., 2021). Esta enzima resulta importante en el metabolismo de los fármacos de fase I. Es responsable del 80 % del metabolismo oxidativo y 50 % de la eliminación de fármacos comunes. Las variaciones en la expresión y actividad de estas enzimas pueden llevar a diferencias significativas en la eliminación de fármacos y en la respuesta terapéutica (Song et al., 2021; Zhao et al., 2021).

La tasa de metabolismo de los fármacos varía entre las personas. Algunos individuos los metabolizan de manera rápida, lo cual impide que alcancen concentraciones significativas séricas y los tejidos. Por el contrario, los metabolismos más lentos podrían ocasionar efectos tóxicos. Las velocidades del metabolismo están influenciadas por la genética, enfermedades (hepáticas y cardiovasculares) e interacciones farmacocinéticas a nivel del metabolismo hepático (fármacos que puedan inducir o inhibir el metabolismo).

## Excreción de los fármacos

En la eliminación de fármacos del organismo están implicados dos procesos: metabolismo y excreción. La mayoría de los fármacos sufren alguna biotransformación en algún punto del organismo antes de ser eliminados. Solo una minoría no sufre transformación alguna y son excretados sin modificaciones, como los antibióticos del grupo de los aminoglucósidos. Los fármacos o sus metabolitos pueden eliminarse a través de la excreción biliar, transpiración, sudoración, leche materna, etc., aunque la vía renal es la principal vía. Por consiguiente, factores fisiológicos o patológicos incidirán sobre la excreción renal farmacológica.

Los factores responsables de los procesos de absorción son aparentemente antagónicos; en la absorción el fármaco debe estar en su forma menos polar o más liposoluble para librar el paso a través de la membrana celular; en el proceso de eliminación, debe estar en su forma hidrosoluble para que pueda disolverse en la orina y, de esta manera, evitar que los compuestos sean reabsorbidos.

En concordancia, los compuestos obtenidos a partir del metabolismo hepático de los fármacos tienden a aumentar su polaridad y, por lo tanto, son más hidrosolubles. Otro componente antagónico

en la eliminación, comparado con la absorción, es el pH del medio. Mientras que en la absorción cuando el fármaco es de naturaleza base débil y cuando pasa por la luz del intestino delgado que generalmente tiene un Ph alcalino, este fármaco bajo estas condiciones coincidentes relacionadas con naturaleza básica del medio y del fármaco, lo cual limita la disociación y favorece una mayor liposolubilidad para llegar a la membrana celular, como muestro en la figura2. Contrariamente, en la eliminación renal, cuando el pH de los compuestos eliminados es diferente al pH de la orina. Esta condición contraria podría favorecer la disociación de los compuestos excretados, lo cual coincide con una mayor polaridad e hidrosolubilidad.

Por lo tanto, la tasa de excreción renal de algunos fármacos puede verse afectada por el grado de acidez de la orina, en la cual también influyen otros fármacos, alimentos y enfermedades renales y, a la vez, en la variación del pH. Por ejemplo, la intoxicación, ocasionada por la sobre dosificación de algún fármaco ácido débil como el ácido acetil salicílico, podría auxiliarse de estrategias como la alcalinización de la orina. Para ello se administran antiácidos como el bicarbonato sódico (Juurlink et al., 2015). En este ambiente alcalino, el fármaco ácido cede sus protones y tiende a mantenerse en su forma ionizada o hidrosoluble lo que impide su reabsorción tubular en las nefronas y se favorece la excreción de este fármaco por la orina.

La función renal puede verse perjudicada por diversos estados patológicos: infecciones renales recurrentes, enfermedades crónico-degenerativas como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, así como la exposición a altas concentraciones de productos químicos contaminantes. Además, del decremento natural en la tasa de filtración glomerular propia del envejecimiento.

## Depuración o aclaramiento

Ambos términos están relacionados con la acción de purificar o aclarar. Se utilizan para referimos al agua. Cuando pasamos por una purificadora de agua y visualizamos las tuberías conectadas a filtros o en una planta de tratamiento de aguas residuales, sistemas de tubos de mayor calibre, conectados a estanques, donde por métodos de sedimentación o bacteriológicos, el agua contaminada se hace más clara. Tanto las purificadoras como las plantas de tratamiento de aguas residuales imitan al sistema renal. La planta de tratamiento representa a uno de los riñones de la ciudad y los bosques o parques a los pulmones.

Para saber cómo medir la función renal, los ejemplos anteriores son útiles. Imaginemos que medimos en cuántos minutos se obtiene un litro de agua de un filtro instalado en la cocina. De esta forma, obtenemos una medida de flujo, dada por el volumen de agua que produce el filtro por unidades de tiempo. En similitud, la tasa de flujo del experimento casero, en farmacología representa la depuración o aclaramiento.

De manera puntual, el aclaramiento renal se refiere a la capacidad de los riñones para eliminar un compuesto o fármaco del plasma sanguíneo y excretarlo por la orina. En otras palabras, este parámetro farmacocinético representa la cantidad de sangre que el riñón puede filtrar y, con ello, eliminar los fármacos hacia la orina en un cierto tiempo. Por lo tanto, el aclaramiento se mide en ml/min.

Este proceso es crucial para la eliminación de los fármacos. Recordemos que la principal vía de eliminación es el riñón y se compone de tres mecanismos: filtración glomerular, secreción y reabsorción tubular (Feng et al., 2010; Holford et al., 2024; Miners et al., 2017). Por ende, el grado de aclaramiento es un parámetro que permite conocer cómo está funcionando el riñón (Chen et al., 2021; Holford et al., 2024).

Una de las enfermedades que afecta la capacidad de los riñones para realizar estos procesos de eliminación de los metabolitos

tóxicos del organismo, como la urea o, en este caso, los fármacos o los metabolitos de los medicamentos es la insuficiencia renal. Diversas patologías e incluso el envejecimiento están relacionadas con algún grado de insuficiencia renal. Enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso o crónico-degenerativas como la diabetes mellitus tipo 2, pueden deteriorar la función renal y disminuir la tasa de filtración glomerular (TFG). Esto conlleva a una acumulación tanto de los metabolitos tóxicos del organismo como de los fármacos consumidos. Además, la deficiencia renal aumenta el riesgo de toxicidad (Lam et al., 1997; Miners et al., 2017).

Retomando la pregunta inicial de este apartado, referente a cómo evalúan los médicos la función renal, a menudo se realiza mediante la depuración de creatinina (Lam et al., 1997). La creatinina es un desecho del metabolismo, este ácido orgánico nitrogenado generado por el metabolismo de los músculos a partir de la degradación de la creatina y la fosfocreatina, compuestos esenciales para la contracción muscular. También se produce en el cuerpo a partir de tres aminoácidos (glicina, metionina y arginina) que pasan de la sangre hasta los músculos y se transforma en fosfocreatina, sirviendo como reserva de energía. La dieta a base de carnes rojas y mariscos, que contiene concentraciones altas de creatina, podría contribuir a la síntesis de creatinina.

La depuración de creatinina (DCr) es un parámetro estimativo de referencia. Describe la velocidad con la que los riñones filtran la creatinina de la sangre y la eliminan por la orina en determinado tiempo. Así proporciona una aproximación de la TFG.

La DCr se calcula con varias ecuaciones, la más tradicional es la de Cockcroft-Gault. Este algoritmo estima la DCr en mL/min (Holford et al., 2024; Miners et al., 2017). Con el valor de la DCr de cada persona, podemos conocer cómo funciona su riñón y, en el caso de que padezca un grado considerable de insuficiencia renal, este valor permite ajustar la dosis de medicamentos para evitar efectos tóxicos. Aunque

esta estimación puede ser menos precisa en pacientes con obesidad o con función renal inestable (Chen et al., 2021; Feng et al., 2010).

Además, en situaciones clínicas especiales, como en pacientes con cambios rápidos en la función renal, son necesarias mediciones directas de la DCr, mediante la recolección de orina de 24 horas, con la finalidad de calcularla con mayor exactitud (Feng et al., 2010). En las personas con función renal disminuida, la dosis habitual de un fármaco puede resultar excesiva y causar RAF. Por lo tanto, los médicos suelen dosificarlo con base en el grado de la función renal de los pacientes. En consecuencia, la insuficiencia renal exige dosis más bajas.

## Fundamentos matemáticos de la farmacocinética

Existen dos clases de cinéticas relacionadas con los cambios en la concentración plasmática de los fármacos. La cinética a nivel bioquímico estudia la velocidad o movimiento de ciertos procesos, en particular, la concentración de un fármaco en la sangre. Permite analizar en qué momento los fármacos descienden por debajo de las concentraciones efectivas o si alcanza cierta concentración sin actividad biológica de interés terapéutico. Estos dos procesos se conocen como cinética de primer orden y de orden cero.

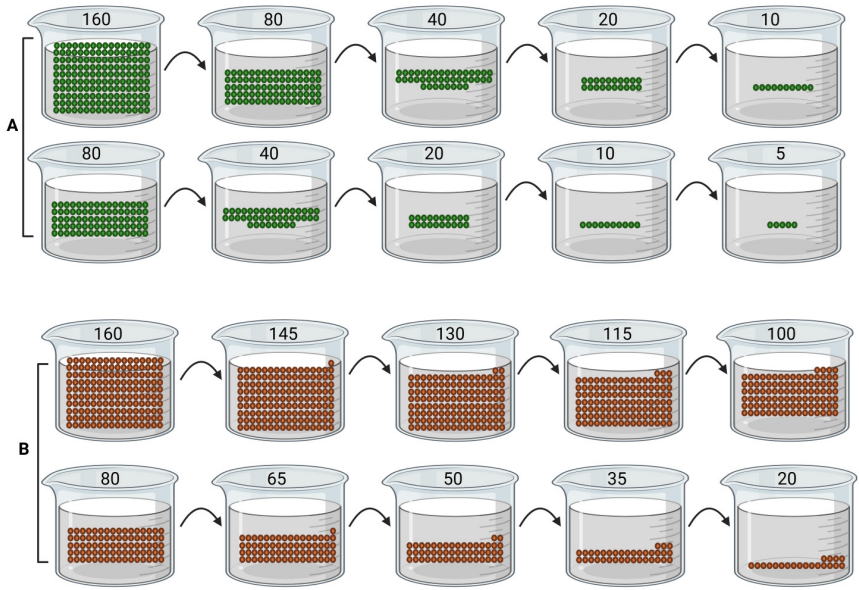
### Cinética no lineal

La cinética de primer orden describe el decremento de la concentración del fármaco en el cuerpo. Considera al organismo como un todo (un balde) en alusión a la teoría mono compartimental, donde el descenso del 50 % de la concentración inicial sucede en cierto lapso (vida media o semivida). Esta dinámica de descenso exponencial se repite hasta

cuatro o cinco semividas, periodo donde se alcanza una concentración ínfima del fármaco, incapaz de generar efectos terapéuticos.

El gráfico de la cinética de primer orden muestra una curva, pero con el logaritmo de la concentración del fármaco, los diferentes puntos de la concentración cambian a una recta, la cual se apega a una ecuación lineal igual a 1.

**Figura 4. Esquema didáctico de la eliminación farmacológica**




Fuente: Elaboración propia, creada en https://BioRender.com

El ejemplo ayuda a entender la cinética de primer orden (Figura 4A) y cinética de orden 0 (Figura 4B). Obsérvese como el número de canicas que representan los fármacos, en la cinética de primer orcen

se van disminuyendo el 50 % en cada periodo de tiempo, contrario a lo que ocurre en la eliminación de orden cero, en donde solo una fracción constante se elimina por unidad de tiempo.

Cabe mencionar que en el tiempo de vida media se relaciona de manera proporcional la concentración inicial del fármaco con la cantidad eliminada en cada periodo de tiempo de vida media, es decir, a mayor concentración inicial, mayor eliminación en cada tiempo de vida media. Por ejemplo, en un vaso de precipitados tenemos 160 canicas sumergidas en agua. Este recipiente representa a nuestro organismo y las canicas a las moléculas del fármaco. En la cinética de primer orden, cuando transcurre el primer tiempo de vida media, el total de las canicas iniciales se reducirá al 50 % (80 canicas). Durante el segundo periodo de tiempo de vida media, las canicas restantes disminuirán a 40, mientras que, en el tercer periodo de tiempo de vida media, a 20 y, en el cuarto periodo de tiempo, solo quedarán 10, como ejemplifico con la figura 4A.

Ahora, en otro vaso de precipitados con 80 canicas, en el primer tiempo de vida media se eliminarán 40. Si analizamos con cuidado, en el primer recipiente se disponía de 160 y en el primer tiempo de vida media se descartaron 80 canicas, a diferencia del segundo vaso donde, en el primer periodo de tiempo, fueron 40 (Figura 4A). Entonces, a mayor concentración en una cinética lineal, habrá mayor eliminación del fármaco.

En resumen, la eliminación de la cinética de primer orden es exponencial. La concentración inicial del fármaco marca la pauta para las eliminaciones posteriores y en cada periodo correspondiente a el tiempo de vida media se elimina el 50 % de la concentración. Así, se requieren de al menos cuatro o cinco periodos de tiempo de vidas medias para que la concentración del fármaco en el organismo no represente un efecto biológico.

### Cinética lineal

Para entender la cinética de orden cero, ejemplo de las canicas en un vaso de precipitados es útil. De manera inicial, tenemos 160 canicas dentro del recipiente. Transcurrido un cierto tiempo, se eliminan 15 canicas; en un segundo periodo, otras 15 canicas y así sucesivamente hasta que la concentración del fármaco se suprima por completo. Esto quiere decir que la cantidad de canicas eliminadas en *x* tiempo será constante, en comparación con la cinética de primer orden, donde el porcentaje de eliminación del fármaco depende de la concentración, como ilustra la figura 4B.

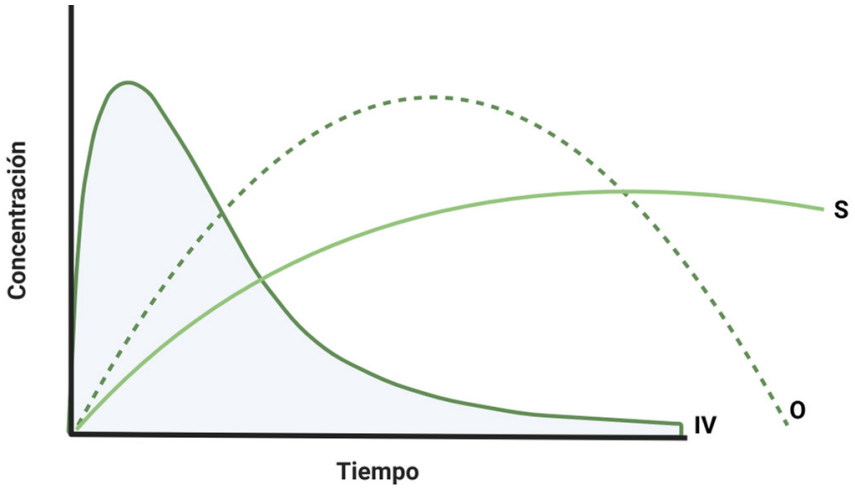
El alcohol se apega a la cinética de orden cero. En diversas ocasiones, las personas se intoxican por el exceso de bebidas alcohólicas, debido a que su eliminación no depende de la concentración en la sangre, por lo que se requiere de mayor tiempo de eliminación, es decir, las personas ingieren más alcohol del que pueden eliminar en cierto tiempo, por lo que este se acumula en el organismo.

## Descripción gráfica de diversos parámetros farmacocinéticos

### Dinámica en la descripción farmacocinética, análisis de diversos parámetros

Cuando se administra un fármaco por vías enterales y parenterales, se puede determinar qué cantidad se encuentra distribuido en la sangre y establecer periodos de concentración sérica para entender el comportamiento del fármaco en el organismo.

**Figura 5. Comparación de los procesos farmacocinéticos en diferentes vías de administración**



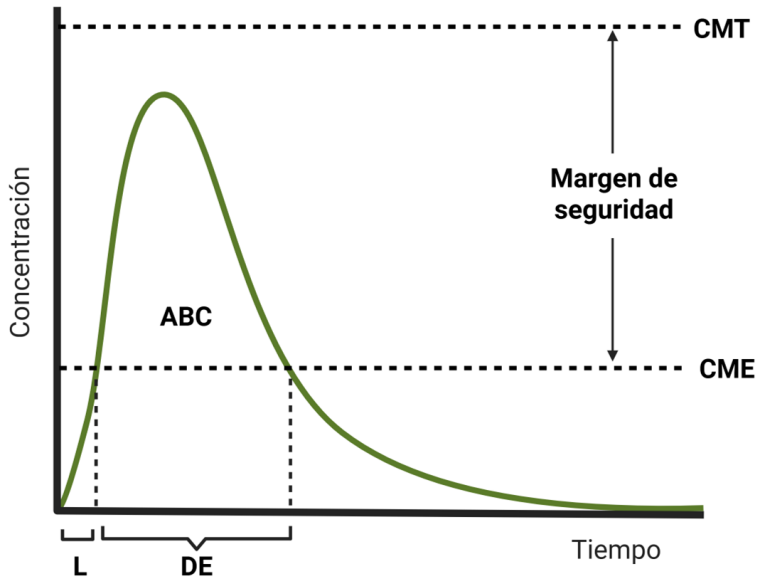

Fuente: Elaboración propia, creado con https://BioRender.com
**IV** intravenosa, **O** oral y **S** subcutánea

En el anterior grafico se puede observar que, al inicio de una administración intravenosa, el eje y representa la concentración del fármaco en la sangre, cuyo inicio es abrupto/espontáneo, lo que evidencia su llegada inmediata posterior a la administración parenteral, seguido de un descenso gradual, como está en la figura 5.

En comparación con la administración oral, se verá un ascenso gradual en la concentración sanguínea, desde cero hasta formar una curva, parecida a una montaña, como ejemplifico en la figura 6. Llamaremos concentración mínima efectiva cuando, después de cierto tiempo, la concentración del fármaco en la sangre ejerza los primeros

efectos terapéuticos. Después, el ascenso del fármaco en la sangre hará una meseta; enseguida, descenderá de manera gradual y, en el otro extremo de la curva, cuando esté por debajo de la CME, perderá el efecto terapéutico. Al tiempo de estos dos puntos de extremo a extremo, flanqueados por la CME, le llamaremos duración del efecto; y al punto de la concentración inicial en tiempo cero y la CME, periodo de latencia, incluye el tiempo necesario para que el fármaco llegue al sitio de acción y muestre su efecto, como muestro en la figura 6.

**Figura. 6. Periodos y parámetros farmacocinéticos en la absorción oral de un fármaco**




Fuente: Elaboración propia, creado en https://BioRender.com.
Latencia (L), duración del efecto (DE), área bajo la curva o biodisponibilidad (ABC), concentración mínima efectiva (CME), concentración mínima toxica (CMT) y margen de seguridad.

La mayoría de las personas ignora este concepto, lo cual puede tener RAF. Por ejemplo, en un niño de preescolar con infección orofaríngea, temperatura corporal podría incrementar a 38.5 °C. La madre, frente a su hijo bañado en sudor y malestar en la garganta, le toma la temperatura y comprueba que tiene fiebre. En seguida, recuerda que hace un mes su pequeño presentó el malestar y su pediatra le prescribió paracetamol en jarabe. Por lo que, con base en ese antecedente, le administra al menor la misma dosis de paracetamol, pero desconoce en qué consiste este parámetro farmacocinético, llamado latencia y que los alimentos pudieron influir en el malestar o si padece lentitud en su tránsito intestinal. Esto repercutiría en la amplitud del periodo de latencia y retrasar el efecto terapéutico.

Lo peligroso son los efectos adversos del paracetamol. A ciertas dosis podría inducir hepatotoxicidad que requiere atención médica especializada. Por ello, los médicos estamos obligados no solo a prescribir, sino también educar o alfabetizar en temas de salud a los pacientes para evitar la automedicación.

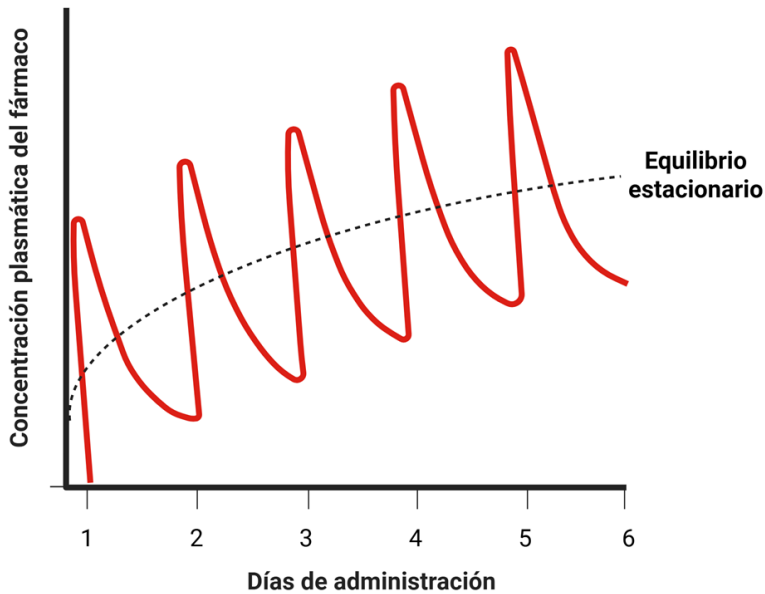
Otro parámetro farmacocinético importante es el margen de seguridad, designado como un cociente entre la dosis mínima toxica (CMT) y la CME. El resultado lo represento en la figura 6. Se considera un área que, entre dos líneas paralelas, está limitada en la parte superior por la CMT y en la inferior por la CME. Como se puede observar, entre mayor separación entre ambas concentraciones, existe un margen de seguridad o ventana terapéutica amplio.

La mayoría de los medicamentos utilizados en la práctica clínica actual disponen de un margen de seguridad amplio, lo cual indica que, si se duplican dosis, no rebasarán este margen, de lo contrario desencadenaría RAF, pero algunos fármacos, como los digitálicos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, presentan una ventana terapéutica estrecha. El personal médico debe tener mucho cuidado al calcular la dosis de prescripción, de errar podrían pasar tres escenarios: un efecto

terapéutico adecuado, falta de efecto o un efecto tóxico. Otro parámetro de suma importancia en la prescripción es la biodisponibilidad; es área bajo la curva y representa la cantidad total del fármaco que llegó a la sangre, como aparece en la figura 6.

En otro contexto, cuando se prescribe un medicamento debe tomarse en cuenta el equilibrio estacionario, estado que forma parte de la regla de los 4 en una cinética de primer orden. Recordemos que se necesitan 4 vidas medias para reducir al mínimo la cantidad de fármaco en el organismo y no produzca efectos terapéuticos. En la regla de los 4 también destaca el equilibrio estacionario, ya que se requieren cuatro administraciones farmacológicas seguidas para alcanzar dicho estado.

**Figura 7. Representación gráfica del equilibrio estacionario**




Fuente: Elaboración propia, creado con https://BioRender.com

En la vía oral, por lo regular, los periodos de prescripción pueden coincidir con la magnitud del tiempo de vida media. Es decir, conforme se administra la toma de los medicamentos orales, hasta llegar un promedio de cuatro, la concentración en el organismo incrementa hasta el punto en que la cantidad del fármaco se iguala con la cantidad excretada. Así, la cantidad de fármaco en la sangre guarda un equilibrio constante y en la curva experimenta una meseta, donde ya no se aprecian variaciones en la concentración. Este momento, por lo general, coincide con la cuarta administración, aquí se alcanza el estado de equilibrio estacionario, como ejemplifico con la figura 6.

La cantidad de fármaco en equilibrio, dentro del organismo, dependerá de la frecuencia de administración: a mayor frecuencia, mayor cantidad de fármaco y menor variación entre las concentraciones plasmáticas pico y valle (máxima y mínima). Si la frecuencia de administración es mayor que la semivida o vida media, el fármaco se puede acumular. De ahí la importancia de que coincida la vida media con el horario de prescripción.

¿Qué importancia tiene el equilibrio estacionario para la terapéutica? Dos ejemplos evidencian la aplicación clínica de este parámetro farmacocinético. Supongamos que una paciente en edad reproductiva tomará por vía oral, como método anticonceptivo, una píldora de un fármaco hormonal cada día. Si el personal médico desconoce la importancia del equilibrio estacionario, durante los primeros días la paciente experimentará variaciones considerables en las concentraciones plasmáticas del anticonceptivo. Esto podría representar una desventaja para evitar un embarazo, debido a que la concentración plasmática del anticonceptivo se experimenta antes de la cuarta dosis. Pero si el personal médico conoce la importancia del equilibrio estacionario, recomendará otro método alterno durante los primeros días de la píldora oral, como utilizar condones para asegurar el éxito de la terapia anticonceptiva sin correr riesgos.

Otra posible aplicación es la terapia con antibacterianos. A un paciente con faringoamigdalitis se le prescribe un antibiótico con una vida media de ocho horas, coincidente con el horario de prescripción. La pregunta es ¿en cuántas horas el fármaco prescrito alcanzará el equilibrio estacionario? Si utilizamos la regla de los 4, entenderemos que posterior a cuatro administraciones, a las 32 horas, la cantidad del fármaco administrado se armonizará con la magnitud de fármaco eliminado. De tal modo que guarde un equilibrio constante en la concentración sérica, indispensable para la eficacia sobre el efecto bactericida. Esta aplicación terapéutica ayuda a decidir en qué momento podríamos cambiar de antibiótico ante una falta de respuesta.

Tenemos otros escenarios graves en la atención hospitalaria. Por ejemplo, pacientes con infecciones fuertes pueden desencadenar verdaderas septicemias, donde el tiempo vale oro para combatirlas. Ante ello, se requiere de otra estrategia, en lugar de esperar las cuatro administraciones para alcanzar el equilibrio estacionario del fármaco, debe implementarse una dosis de carga con base en la fórmula del VAD. Por lo tanto, despejaremos la dosis del fármaco, de acuerdo con una ecuación de primer grado. Buscaremos en la literatura la concentración plasmática deseada del antibiótico que pretendemos utilizar. Esta concentración representará la cantidad de fármaco en la sangre ideal para combatir las bacterias, equivalente a la concentración alcanzada en el equilibrio estacionario. La dosis calculada representará la dosis de carga administrada por vía intravenosa para lograr la concentración suficiente que surta efectos terapéuticos en poco tiempo.

Fórmula para calcular la dosis de carga:

DC (mg)= VAD(L) X CPD(mg/L)

DC= Dosis de carga

VAD= Volumen aparente de distribución

CPD= Concentración Plasmática deseada

## Adherencia al tratamiento farmacológico

También es conocido como el apego al tratamiento farmacológico. Aunque no corresponde a una propiedad farmacocinética, debe reconocerse su importancia. Pues se trata de la conducta del paciente ante una prescripción médica, la cual influye en los resultados terapéuticos (Pinargote-Chancay, 2023).

Está relacionada con el cumplimiento de los horarios para la toma o administración de los fármacos durante el tratamiento (Pagès-Puigdemont y Valverde-Merino, 2018). Cobra especial importancia en los tratamientos prolongados o crónicos, como en los antihipertensivos, hipoglucemiantes e incluso en los esquemas de antibioticoterapia, ya sea en pacientes pediátricos (Patel et al., 2022) o adultos mayores.

En los primeros debido a que, por obvias razones, existe dependencia al cuidado de los padres o tutores, quienes administran los medicamentos en los horarios establecidos (Patel et al., 2022). En los ancianos intervienen factores como el nivel educativo, socioeconómicos, culturales y psicológicos para el cumplimiento, tanto del paciente como de los familiares o cuidadores (Silva Fhon et al., 2024).

El nivel de estudios puede facilitar la comprensión sobre la importancia de tomar en tiempo y forma los fármacos prescritos. A nivel cultural, ciertas creencias como el hecho de que un fármaco es "algo químico" o "artificial" deben cambiar con la educación para la salud (Pinargote-Chancay, 2023).

En lo cultural, también resaltan ideas relacionadas con mezclar la terapia farmacológica con plantas medicinales (Briones et al., 2022). Esto, sobre todo en adultos mayores, pueda cursar con algún grado de deterioro cognitivo. Por ello, se debe verificar que comprendan cómo tomar sus medicamentos de forma adecuada. Lo ideal es contar con algún familiar que supervise las administraciones o el empleo de la tecnología, como dispositivos móviles, para recordar los horarios y medicamentos (Silva Fhon et al., 2024). Una limitante es la dificultad para llevar a cabo esta tarea. Por ejemplo, un anciano con artritis reumatoide y debilidad visual solo podría tomar sus medicamentos con ayuda de alguien más.

Para mantener la adherencia, el personal médico debe preguntar por hábitos alimenticios y horarios de actividades, en especial a pacientes geriátricos. Pues en la prescripción oral solo se dispone de manera general de cuatro posibles horarios: a) una vez al día, lo más recomendable; b) cada doce horas, un comprimido en el desayuno y otro antes de dormir; c) cada ocho horas, a modo de que coincida con los horarios de la ingesta de alimentos, siempre y cuando las características farmacocinéticas lo permitan y, d) cada ocho horas una tableta, a las 6:00 de la mañana, otra a las 14:00 horas y, la última, a las 22:00 o 23:00 horas, dichos horarios empatan con el de los alimentos.

Lo difícil se presenta cuando el horario debe ser cada seis horas, ya que la noche representa un desafío, sobre todo en pacientes pediátricos. Además, la vía de administración puede afectar la adherencia. Por ejemplo, es más sencillo tomar un fármaco por vía oral que inyectarlo.

Cuanto más fácil sea seguir y cuanto menor sea la frecuencia de administración del medicamento, el paciente cumplirá con el tratamiento.

Finalmente, el personal médico debe conocer si los pacientes tienen un apego adecuado antes de cambiar de tratamiento, ya que puede interrumpirse de manera constante el equilibrio estacionario alcanzado. A los pacientes se les pueden aplicar pruebas sencillas indagar sobre la disciplina que siguen en el apego a los medicamentos. En varias patologías, el incumplimiento del tratamiento farmacológico repercute en el control de las enfermedades. En diabéticos, diversos estudios han encontrado que más del 50 % no estaban apegados al tratamiento (Briones et al., 2022).

## Farmacodinamia

### Fundamentos bioquímicos, celulares y fisiológicos

Para establecer comunicación entre las personas hemos tenido, gracias a la evolución de nuestra especie, la capacidad de generar, comprender y transmitir de generación en generación signos, sonidos o señas. En nuestro organismo, a nivel macroscópico, los órganos de los sentidos (vista, olfato y oído) funcionan como receptores, captan los mensajes externos emitidos por la naturaleza u otros individuos. En apartados anteriores he hablado sobre la similitud entre los procesos del macroambiente y los del microambiente, debido a que a nivel celular también se necesita de un medio de comunicación entre las células.

Por ejemplo, pensemos nuestro organismo como si fuera una casa, formado por ladrillos. Cada uno de ellos representa una célula microscópica y el conjunto de células similares forma tejidos, tal como en la casa un grupo de ladrillos constituye una pared. Entonces, la combinación de tejidos conforma órganos, quienes, a la vez,

integran aparatos y sistemas. El aparato digestivo se compone de múltiples órganos, como el esófago, estómago, intestino delgado y grueso, cuya función primordial es realizar la digestión de los alimentos para facilitar la absorción de los nutrientes. En la casa, la cocina, sala y recámaras están conectadas al sistema hidrosanitario y eléctrico, quienes asemejan los aparatos en un organismo.

La célula se considera como la unidad de origen, estructural, funcional y cibernética, equivalente a un ladrillo en una casa. Cada una es la unidad de origen, debido a que, en el caso de los humanos, nos concebimos a partir de la unión de dos células: un ovocito y un espermatozoide. También representa la unidad estructural, ya que en esencia todos nuestros órganos los conforman células; mientras que la unidad funcional responde a que, a partir de sus funciones, se puede llevar a cabo la respiración, digestión, crecimiento, desarrollo y reproducción. La unidad cibernética alude a la capacidad de autorregulación de toda célula para mantener sus funciones vitales, incluidas el crecimiento, desarrollo y reproducción.

Las células se comunican entre sí para coordinar las funciones que favorecen su adaptación al medio. Su comunicación, eficaz y específica, regula las funciones vitales del organismo. Además, disponen de múltiples sustancias químicas, como los autacoides que ayudan en ese propósito. Para producir estas sustancias, existe una maquinaria bioquímica con capacidad metabólica, esencial en la comunicación.

En el lenguaje técnico bioquímico, a las reacciones de síntesis se les conoce como anabolismo y a las reacciones de degradación catabolismo. Ambos procesos forman parte del metabolismo. Este concepto refiere a la transformación de las sustancias endógenas. En el organismo ocurren reacciones químicas que conducen a crear sustancias más grandes a partir de otras pequeñas o viceversa.

Por ejemplo, la frase "el ejercicio activa y mejora tu metabolismo" quiere decir que cuando se realizan movimientos repetitivos,

ordenados, sincronizados y continuos, por al menos durante 30 minutos, el cuerpo demanda energía de las células musculares, desde el corazón, quien bombea la sangre, hasta los músculos de las extremidades que ejecutan los movimientos. De manera específica, la fuente principal de energía del corazón son los lípidos y para el cerebro, los carbohidratos como la glucosa. Entonces, al ejercitarse el organismo lleva a cabo reacciones químicas de degradación para que compuestos grandes, ya sean lípidos (triacilgliceroles) o carbohidratos (glucógeno), se degraden a compuestos pequeños, como la glucosa. Esta macromolécula se pueda transformar, por medio de los organelos intracelulares llamados mitocondrias, en energía.

Pero en estos procesos se requieren otras moléculas como las enzimas, capaces de acelerar las reacciones catabólicas o anabólicas. Son macromoléculas de origen proteico que favorecen la velocidad de las reacciones bioquímicas específicas. Todas las enzimas pueden ser dianas farmacológicas potenciales.

Por ejemplo, cuando las abuelas frotaban las semillas de la papaya sobre la carne de res, antes de la cocción, para reblandecerla. Ahora sabemos que esta semilla contiene papaína, una enzima proteolítica capaz de romper las proteínas, principal elemento de la carne. Otro ejemplo, la hiel del hígado de varios animales, incluidos el pollo, cerdo y res, equivale a la vesícula biliar, donde se almacena la bilis, compuesta por un concentrado de varias enzimas relacionadas con la degradación y emulsificación de las grasas, procesos que ayudan en la absorción de los lípidos en el intestino. Las personas vendedoras de pollo tienen mucho cuidado cuando extraen la hiel. Si la rompen, podrían verter el contenido en la carne y ocasionar que tome un sabor amargo y se eche a perder.

Cuando una persona presenta piedras en la vesícula, en medicina se le conoce como colelitiasis, en referencia a dos vocablos: "litos", piedra y "cole", vesícula. En caso de que el paciente presente

un exceso de litos en la vesícula, se requerirá de una cirugía para extraer las piedras, procedimiento quirúrgico llamado colecistectomía; esto puede ocasionar que se quede sin el almacén que recolecta la bilis. A los pacientes sin vesícula se les recomendará tener cuidado con la ingesta de comidas ricas en grasas, ya que las enzimas biliares decrecen; condición que puede ocasionar problemas digestivos. A ellos se les puede prescribir compuestos sustitutos de enzimas, como cápsulas de bilis procedente de la res. De ahí la importancia de la capacidad funcional de las enzimas en nuestro organismo.

Los receptores son macromoléculas de origen proteico. Por su localización en las células, pueden clasificarse en membranales, citoplasmáticos y endonucleares.

Las sustancias endógenas que se producen en el organismo, designadas como ligandos, xenobióticos, hormonas, neurohormonas, neurotransmisores, etc., favorecen la comunicación entre las células. El término ligando endógeno es muy diverso y representa desde un aminoácido o neurotransmisor hasta un mediador químico inflamatorio como los prostanoides.

Dada la importancia tanto de los aminoácidos como de las proteínas, es indispensable repasar los conceptos bioquímicos y las diferencias principales entre estas moléculas, a fin de comprender mejor la funcionalidad e importancia en la fisiología de los organismos. Los aminoácidos son los eslabones básicos que conforman a las proteínas. Estas últimas están constituidas por múltiples uniones de aminoácidos, es decir, una cadena polipeptídica. Por ejemplo, una cadena de plata u oro formada por más de 50 eslabones pequeños, cada uno representaría una proteína y la parte pequeña, un aminoácido. El orden de cada uno de los aminoácidos en una proteína constituye su estructura primaria; mientras que la estructura secundaria, terciaria y cuaternaria depende de la primera. La disposición de una proteína en forma tridimensional que tiende a plegarse y extenderse se conoce como estructura terciaria,

y la asociación de cadenas de polipéptidos entre sí o con otras entidades químicas se le conoce como estructura cuaternaria.

La denominación aminoácido corresponde a la sustancia química cuya composición general que la integra dispone de un grupo amino (-NH2) y otro carboxilo o ácido (-COOH), unidos a un carbono central α (-C-). En el ser humano, 20 aminoácidos principales conforman a las proteínas. Los principales péptidos son: alanina, arginina, asparagina, aspartato, cisteína, fenilalanina, glicina, glutamato, glutamina, histidina, isoleucina, lisina, metionina, prolina, serina, tirosina, treonina, triptófano y valina.

Pero de los aminoácidos mencionados, nueve no se pueden sintetizar en el organismo (fenilalanina, leucina, isoleucina, triptófano, valina, treonina, metionina, histidina, lisina), por lo que se les denomina esenciales, dado a que tienen que adquirirse de la dieta. En la figura 8 se describe algunos aminoácidos que dan origen a diversos neurotransmisores.

De ellos, destacan el triptófano, glutamato y tirosina. El primero es considerado esencial y precursor para la síntesis del neurotransmisor, xenobiótico, llamado 5-Hidroxitripamina (5-HT) o serotonina; el segundo, un neurotransmisor excitatorio que también puede dar origen a otro neurotransmisor inhibitorio más importante, el ácido gamma-aminobutírico (GABA). Con el tercero se puede sintetizar dopamina y las llamadas catecolaminas (noradrenalina y adrenalina), debido a que en su estructura poseen un grupo catecol y su funcionalidad es ampliamente referida en la regulación tanto del SNC como del sistema nervioso autónomo, en especial el sistema nervioso simpático. En último lugar, pero no menos importante, la glicina ha cobrado importancia como neurotransmisor inhibitorio, aunque este aminoácido puede actuar como un coagonista esencial para la activación del receptor a glutamato NMDA, que es un canal iónico excitatorio.

Pero ¿por qué estos ligandos endógenos son considerados neurotransmisores? ¿Qué características deben tener para ello? En términos generales, el neurotransmisor se almacena en vesículas, al interior de

las terminaciones nerviosas sinápticas. Cuando se estimula esta terminación y sufre una diferencia de potencial electroquímico, las vesículas se fusionan con la membrana celular presináptica y el neurotransmisor se libera en la hendidura sináptica o "espacio sináptico". Por medio de la exocitosis, proceso que fusiona las vesículas en las membranas de las terminaciones nerviosas para ser vaciadas, las moléculas del neurotransmisor alcanzan el espacio sináptico y estas moléculas se unen a sus dianas específicas, presentes tanto en la membrana presináptica de la terminación nerviosa (autoreceptores) como en la membrana de la célula postsináptica (heteroreceptores). Estos últimos son de vital importancia; para cada neurotransmisor se tienen varios tipos de moléculas receptoras, lo que garantiza un mensaje específico del transmisor.

En el espacio sináptico pueden existir enzimas que catabolizan al neurotransmisor con la finalidad de regular su efecto; también, proteínas transportadoras localizadas en la membrana presináptica, que ayudan a interiorizar y reciclar al neurotransmisor o, en algunos casos, a su metabolito para favorecer su reutilización.

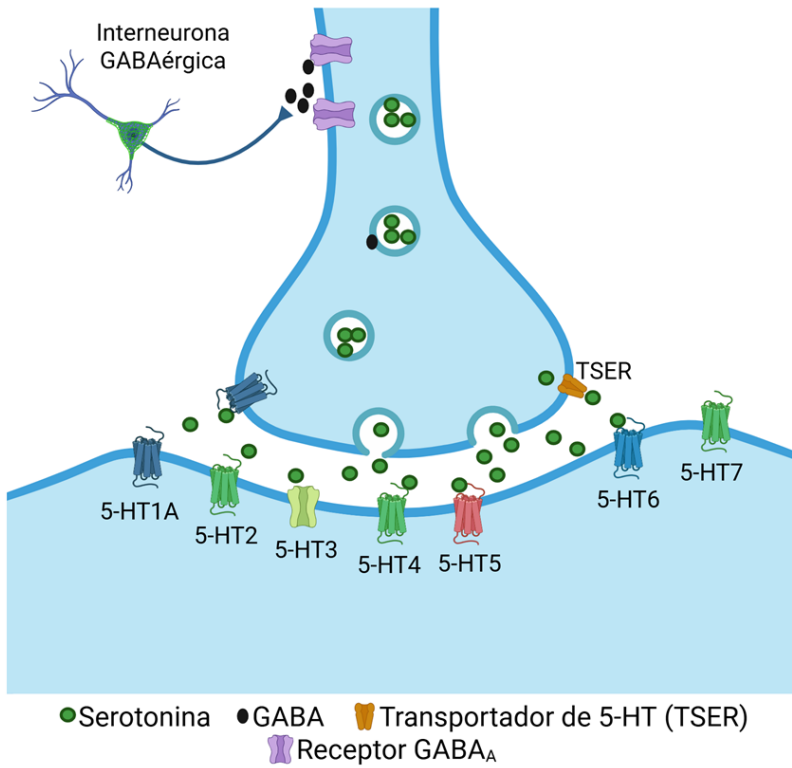
En resumen, para considerar una sustancia como un neurotransmisor es necesario que se disponga de enzimas que favorezcan su síntesis presináptica, un sistema de vesículas de almacenamiento y receptores específicos, así como la presencia de enzimas en la hendidura sináptica para limitar el efecto del neurotransmisor, además de sistemas de recaptura.

Todos los elementos anteriores conforman los sistemas de neurotransmisión, incluidos tipos específicos de neuronas que se caracterizan por su preferencia hacia algún tipo de neurotransmisor. Así, el nombre de cada uno de los neurotransmisores sirve como base para los nombres de cada uno de estos sistemas, como muestro en la figura 8.

Por ejemplo, la serotonina alude al sistema serotoninérgico, conformado por neuronas presinápticas que nacen en los núcleos del rafe y hacen sinapsis con neuronas postsinápticas del sistema límbico. En el

interior de estas últimas ocurre la síntesis de 5-HT, como la enzima triptófano hidroxilasa y en el espacio sináptico, su degradación por la enzima monoamino oxidasa tipo B. Además, este sistema de neurotransmisión está integrado por diferentes subtipos de receptores membranales donde actúa esta indolamina, junto con las proteínas transportadoras que en caso de la 5-HT se le conoce por sus siglas en inglés: SERT, tal y como aparece en la figura 8.

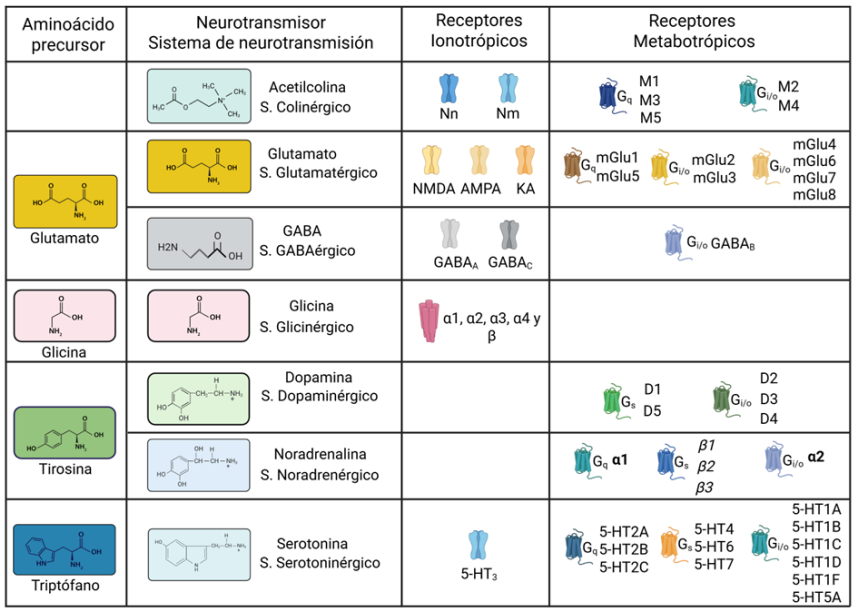
**Figura 8. Sinapsis serotoninérgica**




Fuente: Elaboración propia, creado en https://BioRender.com

Los elementos que conforman el sistema serotoninérgico se localizan tanto en el SNC como a nivel periférico en diversos tejidos (enterocromafin, pancreático, pulmonar, hepático, hematológico, etc.). Esto permite regular de manera armónica y sistemática la mayoría de las funciones fisiológicas del organismo y mediar la fisiopatología de diversas enfermedades. La 5-HT, de la familia de las indolaminas, está compuesta de un anillo indol hidroxilado en la posición 5 y una cadena lateral etilamínica.

**Figura 9. Resumen de 7 principales sistemas de neurotransmisión**




Fuente: Elaboración propia, creado en https://BioRender.com

Cada neurotransmisor tiene funciones diferentes en el sistema nervioso, aunque los sistemas de neurotransmisión son exclusivos del SNC. Por ejemplo, el sistema serotoninérgico, muchos de sus elementos podrían estar presentes en otras regiones como el sistema entérico, las plaquetas y el corazón, etc. Otro caso es el sistema colinérgico, además de estar en el SNC, también se encuentra en el sistema nervioso periférico, incluido la placa motora y el sistema nervioso autónomo, tanto simpático como parasimpático.

## Clasificación de receptores con base en la funcionalidad

Otra forma de clasificar a los receptores membranales es: ionotrópicos, metabotrópicos y enzimáticos. Los receptores ionotrópicos están representados por verdaderos canales iónicos que atraviesan la membrana plasmática, comunican el exterior con el interior. Este microcilindro o canal está conformado por varias subunidades que actúan como pilares y dan forma a sus paredes.

Los distintos receptores que son canales iónicos se caracterizan por dejar pasar algún tipo de ion del exterior al espacio intracelular, como el sodio, potasio, cloro, etc. Con el paso de estos iones se puede modificar el gradiente de concentración de los iones y, con ello, la carga membranal o diferencia de potencial e incluso originar potenciales de acción esenciales en la comunicación eléctrica entre las neuronas.

En la parte extracelular, este canal iónico puede disponer de diferentes sitos para la unión de ligandos con cierta afinidad; característica definida por las propiedades fisicoquímicas de los ligandos, ya que, en la unión entre los ligandos y el sitio del receptor, la compatibilidad para formar interacciones electrostáticas depende de la presencia, tanto de los grupos funcionales del ligando como los de los aminoácidos, en el sitio de unión del receptor. También, en los receptores ionotrópicos

se disponen de sitios alostéricos, donde actúan otros ligandos que modulan la función de los ligandos principales sin unirse al sitio que ocupan éstos. Un ejemplo es el canal iónico NMDA, transportador de sodio y uno de los ligandos principales, el glutamato.

La importancia de los receptores ionotrópicos se basa en la velocidad que alcanzan en la apertura o cierre del canal, inducida por la unión de los ligandos, lo cual condiciona cambios en la carga inter y extracelular, en el orden de milisegundos. Otro ejemplo esencial de este tipo de canales iónicos es el receptor $GABA_A$, sensible al neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico, mejor conocido como GABA, el autacoide inhibitorio más importante del sistema nervioso.

El receptor $GABA_A$ es un pentámero conformado por subunidades, identificadas con una letra del alfabeto griego: alfa (A, α), beta (B, β), gamma (Γ, γ), delta (Δ, δ), epsilon (E, ε), pi (Π, π), rho (P, ρ) y phi (Φ, φ). En la actualidad, se han distinguido variabilidades en la composición de las subunidades del receptor $GABA_A$, aunque existen versiones empalmadas de muchas subunidades, por ejemplo, α4 y α6, quienes tienen algunos receptores no funcionales (Ochoa-de la Paz et al., 2021).

En los sitios alostéricos del receptor $GABA_A$ pueden interaccionar diversos ligandos como las benzodiazepinas, alcohol, estrógenos, etc. De hecho, uno de los primeros grupos de fármacos con afinidad hacia los receptores $GABA_A$ fueron las benzodiazepinas, como el diazepam, con alta afinidad, cuyo efecto tras la unión de la benzodiazepina al sitio alostérico es favorecer que el neurotransmisor $GABA_A$ se pueda unir de manera más eficaz a su sitio activo, provocando la apertura del canal y con esto la entrada del ion cloro, que trae como consecuencia una hiperpolarización (Roy et al., 2024). Estado que ejerce funciones parecidas a un interruptor, ya que las diferencias de potencial no pueden desplazarse por los axones, con lo cual disminuye la comunicación de las sinapsis eléctricas.

Qué maravilla es nuestro organismo: cuando dormimos, se libera el neurotransmisor GABA en el SNC, lo que permite desconectar ciertas regiones cerebrales para favorecer el sueño.

Comprender al receptor $GABA_A$ ha requerido de una ardua investigación. En la actualidad, con el avance de la biología molecular, se han identificado a cada uno de los aminoácidos de este receptor, también se sabe cuál es su estructura cuaternaria en su expresión tridimensional, en dónde están localizados los sitios de unión para los ligandos endógenos y exógenos.

Asimismo, se han descubierto varios fármacos que pueden interactuar con el receptor $GABA_A$ y desarrollar distintos efectos. Por ejemplo, la picrotoxina, quien se aisló de plantas de la familia de las menispermáceas y de sus parientes cercanos, la tutina y la coriamirtina, como la planta neozelandesa de tutu (***Coriaria arborea***), conocida como "hierba loca", que causó intoxicaciones ocasionales en vacas e incluso en personas. Se demostró que la picrotoxina bloquea el canal de cloro y causa convulsiones tónico-clónicas en dosis bajas, pero se incluyó en el Índice Merck, en la década de 1970, como "antídoto para la sobredosis de barbitúricos" (Olsen, 2006).

En la misma década, el fármaco bicuculina fue objeto de estudio por sus propiedades convulsivantes en diferentes especies (Johnston, 2013). Dado que bloquea la acción inhibidora de los receptores $GABA_A$, la acción de la bicuculina provoca efectos semejantes a la epilepsia, debido a que es considerado un antagonista que se une al sitio específico donde se une el GABA (Johnston, 2013). Otro de los fármacos que actúan en el receptor $GABA_A$ es el flumazenil. Es antagonista competitivo del sitio alostérico, donde se unen las benzodiazepinas en el receptor $GABA_A$. Por lo anterior, la administración por vía intravenosa de flumazenil antagoniza los efectos de las benzodiazepinas como la sedación y actividad ansiolítica (Gallo y Hulse, 2021).

Los receptores acoplados a proteínas G, también llamados metabotrópicos, están asociados a mecanismos de transducción rápidos, pero de menor velocidad que los receptores ionotrópicos y predominan en el organismo. Los receptores muscarínicos, adrenérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos y opiáceos son ejemplos de receptores acoplados a proteínas G. La mayoría de ellos consisten en una cadena polipeptídica simple de 400-500 péptidos y tienen siete hélices α que serpentean la membrana y la atraviesan. La tercera hélice intracelular del receptor es mayor que las otras dos hélices e interactúa con las proteínas G. El dominio de unión al ligando está dentro de la membrana en uno o más de los segmentos de hélices α. En el estado de reposo, las proteínas G no están unida al receptor y son un trímero formado por subunidades, nombradas con las letras griegas α, β y γ.

La ocupación del receptor por un ligando agonista cambia la conformación tridimensional, como cuando se estira un resorte y cambia de posición; este fenómeno disminuye la afinidad del trímero por el receptor. Pero ¿cómo sucede este proceso? Imaginemos tres bolas de billar juntas, cada una representan el trímero; en la bola α existe un sitio de unión para el compuesto guanosina difosfato (GDP), unida a este sitio durante la fase de reposo o inactiva del receptor. Cuando se establece la unión entre el ligando y el sitio activo del receptor, el cambio conformacional favorece que la molécula de GDP salga del sitio y se intercambie por otra molécula de la guanosina trifosfato (GTP). Esto equivale a cuando el taco de billar golpea a una de las bolas y ocasiona un distanciamiento de estas; así, con el impulso de la energía del GTP, se favorece una disociación de la subunidad α, generando un dímero βγ.

La subunidad α-GTP es la forma activa de la proteína G. Tiene la capacidad de interactuar con otros elementos, como enzimas del tipo adenilato ciclasa, para generar segundos mensajeros. En conjunto, las subunidades, las enzimas y los segundos mensajeros

constituyen el sistema de señalización o transducción de señal de los receptores metabotrópicos.

Los enlaces con grupos fosfato representan alta energía. En el caso del GTP, es responsable de otorgar energía durante la activación de la subunidad α. Cuando se pierde durante este proceso un enlace fosfato, el GTP pasará a GDP e inactivará la disociación, retornando a la formación inicial del trímero.

El proceso de amplificación de señal, cuando se activa un receptor por un agonista, puede favorecer la activación de muchas proteínas G, lo cual, a su vez, activa múltiples enzimas que generan en cadena la síntesis de varias moléculas de segundos mensajeros. Este proceso se conoce como amplificación de señal. Un símil podría ser cuando un apagador controla 10 lámparas en una casa y al encenderlo se prenden todas las luces al mismo tiempo.

Existen muchos tipos de proteínas G, debido a la variabilidad de la subunidad α. Las proteínas Gs y Gi/Go causan la estimulación e inhibición, respectivamente, de la enzima objetivo adenilato ciclasa, lo cual explica por qué los receptores muscarínicos colinérgicos, asociados a Gi/Go y los β-adrenérgicos que interaccionan con Gs, están presentes en el corazón y producen los efectos antagónicos.

## Afinidad, potencia y eficacia

Al grado de atracción de un fármaco por un receptor se le conoce como afinidad. En el laboratorio este parámetro es determinado por la constante de disociación, representado con las siglas Kd. El valor de la Kd es inversamente proporcional a la afinidad. La Kd asocia el punto de intersección, en una curva, de la concentración de los fármacos y la ocupación del 50 % de los receptores. Así, un fármaco que necesita una concentración pequeña para ocupar la mitad de

los receptores tendrá una afinidad alta. Los estudios que miden estos parámetros se apoyan en técnicas de autorradiografía.

Una vez que el fármaco ocupa un lugar en el receptor y establece la unión, producirá un cambio de conformación, lo cual desencadenará una serie de sucesos bioquímicos en el sistema de transducción del receptor (magnitud de efecto), a esto se le llama actividad intrínseca. La respuesta máxima o eficacia puede tomar los valores de -1, 0 y +1. La afinidad de un fármaco y la actividad intrínseca están determinadas por su estructura química.

Los agonistas parciales son incapaces de conseguir la misma respuesta máxima que los agonistas puros, incluso cuando su afinidad por el receptor sea la misma que un agonista con tendencia total.

En alusión a lo anterior, es indispensable, considerar que, en varios sistemas biológicos, es posible que un pequeño porcentaje de receptores podría estar activo de forma natural, produciendo una señal continua y estable. Lo anterior se relaciona con la actividad basal de los receptores, definida como la capacidad que tiene un receptor para activarse y generar una respuesta celular espontánea en ausencia de un ligando. Otro fenómeno que podría complicar la explicación del efecto biológico posterior a la interacción ligando receptor, es cuando un fármaco u hormona produce el efecto máximo de la célula ocupando solo una pequeña parte de los receptores totales disponibles. El resto de los receptores se considera de reserva.

Los fármacos agonistas con tendencia total tienen una afinidad alta por el receptor y una actividad intrínseca de 1 del 100 %.

La actividad intrínseca (también conocida como eficacia) es la capacidad de un fármaco para unirse a un receptor celular y desencadenar una respuesta biológica, en una escala de -1, 0 y 1.

Los agonistas parciales, afinidad alta, pero una actividad intrínseca entre 0 y 1. Los agonistas inversos, afinidad y una actividad intrínseca

con valor negativo. Los que activan los receptores (agonistas) deben tener ambas propiedades, por un lado, gran afinidad y, por el otro, actividad intrínseca.

Por el contrario, los fármacos que ocupan un lugar en los receptores disponen de afinidad, pero no producen efecto, ya que su actividad intrínseca tiene un valor de cero, con nula eficacia, se les conoce como antagonistas. Aunque los agonistas parciales podrían desempeñar la función de antagonistas cuando se administren con fármacos agonistas con actividad intrínseca que tienda a 1, ya que los primeros competirán por los segundos y, al estorbar en los receptores, disminuyen el efecto.

La capacidad de un fármaco para combinarse con un tipo específico de receptor y provocar un solo tipo de respuesta biológica se denomina especificidad (Mencher y Wang, 2005). Aunque ningún fármaco es totalmente específico, la mayoría puede mostrar afinidad por otro tipo o subtipo de receptores.

Mientras que la selectividad se utilizará para describir la capacidad de un fármaco para afectar a una población específica, es decir, un gen, una proteína, una vía de señalización o una célula con preferencia a otras (Mencher y Wang, 2005).

En la clínica la falta de selectividad de los fármacos podría explicar la aparición de efectos adversos, por ejemplo, el salbutamol utilizado en el asma es selectivo hacia los receptores pulmonares $\beta_2$, pero a dosis muy altas puede unirse a los receptores $\beta_1$ del corazón y causar taquicardia.

Los médicos pueden confundir las propiedades de los fármacos antagonistas. Pareciera que un agonista hace efecto y un antagonista, un efecto contrario, pero no es así. El fármaco antagonista ocupa un lugar en el receptor, estorba en la interacción del agonista con el receptor. Con esta competencia se disminuye el efecto del agonista, pero al final de cuantas el antagonista no ejerce un efecto contrario de manera directa.

También el personal clínico puede confundir potencia y eficacia. El primero podría interpretarse como la relación dosis-efecto. La potencia

expresada como fuerza se refiere a la dosis del fármaco necesaria para inducir un efecto determinado, no por fuerza es el máximo. Por ejemplo, si 10 mg del fármaco A tiene la misma eficacia que 20 mg para producir el efecto máximo del fármaco B, el fármaco A es dos veces más potente que el B, pero ambos disponen de la misma eficacia.

Ahora bien, pensemos en dos diuréticos, la furosemida designada como diurético A, tiende a producir un efecto máximo sobre la diuresis con 40 mg, en comparación con la hidroclorotiazida, designado en este ejemplo como diurético B, que con 25 mg puede producir un efecto considerable, pero no máximo, porque este diurético B, presenta un "efecto techo" y solo puede eliminar una cantidad limitada de líquidos.

Responda las siguientes preguntas sin ver las respuestas, y relacione con los parámetros farmacocinéticos:

1. ¿Cuál de los dos diuréticos será el más eficaz?
2. ¿Cuál demostró mayor potencia?
3. En la clínica, ¿cuál de los dos parámetros farmacocinéticos es de mayor importancia?

Respuestas: 1. Diurético A; 2. Diurético B, 3. Eficacia porque está relacionada con el efecto máximo que puede ejercer un fármaco.

## Especificidad farmacológica imperfecta

Retomando la premisa fundamental que ningún fármaco es totalmente específico para una sola diana molecular. La especificidad farmacológica imperfecta o incapacidad sobre la selectividad de los fármacos, se refiere a las propiedades de un fármaco para interactuar con diversas dianas moleculares, extendiendo su capacidad de unión

además de su receptor principal. Lo que podría condicionar interacciones farmacodinámicas y la posibilidad de generar RAF (Allen y Roth, 2011; Peters et al., 2009).

Esto último puede asociarse con fenómenos previamente descritos como efectos producidos por la acción del fármaco sobre el receptor terapéutico principal (en la diana), que pueden ser tanto beneficiosos como adversos, cuando la dosificación es inapropiada, como el incremento de sangrado por la Warfarina (Radaelli et al., 2011).

Otro fenómeno son los efectos producidos por la interacción con receptores, enzimas, canales iónicos o transportadores distintos al objetivo terapéutico principal (fuera de la diana), generalmente responsables de la mayoría de las RAF (Aronson et al., 2018; Rudmann, 2013).

Los factores que podrían intervenir en el desarrollo de la especificidad farmacológica imperfecta van desde las similitudes estructurales entre los sitios de unión de proteínas diferentes (incluso sin homología de secuencia o estructura), hasta la adaptabilidad conformacional del ligando a diferentes entornos proteicos o fármacos que utilizan diferentes grupos químicos para unirse a distintas dianas.

Además de otras variables que podrían exacerbar la complejidad en la aparición de los RAF, como la ubicuidad de las dianas farmacológicas, referente a que la mayoría de las dianas sobre las que actúan los fármacos no están confinados a un solo tejido, sino distribuidos por todo el cuerpo.

Por ejemplo, los AINEs que pueden bloquear la ciclooxigenasa 1 en una articulación inflamada, también pueden bloquear esta enzima presente en el estómago, causando irritación gástrica.

## Oligomerización de receptores

En el pasado, se creía que los receptores acoplados a proteínas G (RAPG) tenían funcionalidad como unidades monoméricas e interaccionaban con estas proteínas en una estequiometría 1:1. Con el avance de la biología molecular y la bioquímica, se ha encontrado que los receptores metabotrópicos pueden asociarse y formar oligómeros (Carriba et al., 2008; Rozenfeld y Devi, 2007). La oligomerización es un tipo de asociación o unión que puede establecerse entre receptores idénticos (homodimerización) o entre diferentes subtipos de receptores, de la misma o diferentes familias de receptores metabotrópicos (heterodimerización) (Borroto-Escuela et al., 2011; Ferré y Franco, 2010).

Se ha encontrado que los canales iónicos pueden presentar asociaciones similares entre las subunidades que los conforman (Ver Figura 8). Por ejemplo, las cinco subunidades de los receptores glicinérgicos podrían expresar una heteropentadimerización en el estado natural de estos receptores ionotrópicos (Lemmens et al., 2022). Gracias a este proceso pueden llevarse a cabo interacciones alostéricas entre receptores, donde se pueden desarrollar nuevos sitios de unión alostéricos (Borroto-Escuela et al., 2011) y cambiar su reconocimiento, señalización y efecto farmacológico. Actualmente, la comunidad científica coincide en que la homo y heterodimerización, como mecanismo adicional, regula la señalización mediada por los receptores metabotrópicos en el SNC (Fernández-Dueñas et al., 2022).

En un principio, la propuesta de dimerización de los receptores causaba confusión; posteriormente, fueron considerados casos excepcionales o una característica de los sistemas de sobreexpresión artificial. Actualmente, es aceptado que la mayoría de los metabotrópicos pueden expresarse como homodímeros, incluso esta conformación es necesaria para el transporte de los receptores recién formados a la superficie celular (Li et al., 2017). Esto se ha demostrado de

manera más convincente al utilizar transferencia de energía por resonancia de fluorescencia o bioluminiscencia (BRET) para observar la dimerización de las proteínas receptoras en células vivas (Salahpour, 2012). Investigaciones previas que han empleado BRET, señalan que los receptores adrenérgicos β2 en más del 80 % de (β2AR) pueden expresarse como homodímeros (Li et al., 2017).

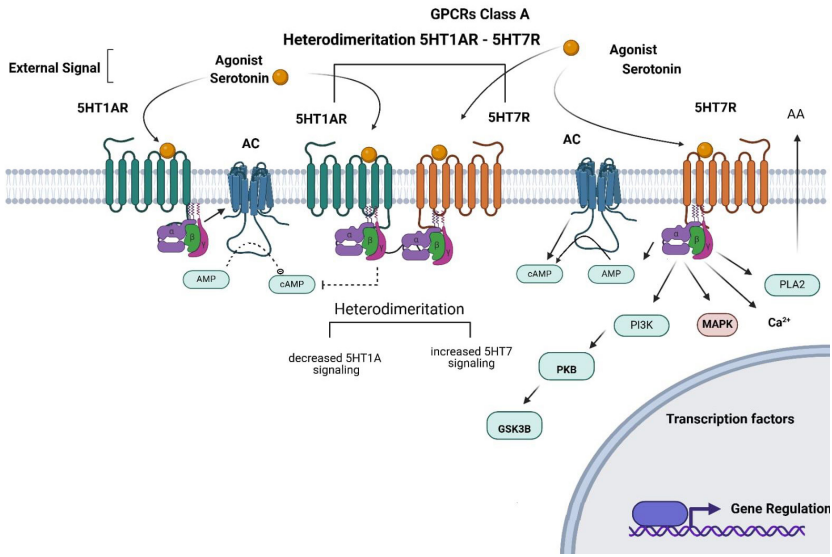
Por otra parte, un ejemplo contundente de heterodimerización es el que puede establecerse entre los receptores del subtipo EP1, sensibles a la prostaglandina E2 (PGE2) y el receptor adrenérgico del tipo β2. El primer receptor está acoplado a proteínas Gq y promueve la síntesis del segundo mensajero fosfoinositol IP3, quien regula la broncoconstricción. El segundo receptor adrenérgico está asociado a proteínas Gs, incrementa la síntesis de AMPc asociada a la broncodilatación.

En este heterodímero se ha observado que dicha unión podría fomentar el desacople la proteína Gs, lo cual disminuye la cascada de señalización de los segundos mensajeros. Cuando se trate de activar este receptor adrenérgico por un agonista β2, como el salbutamol, su efecto esperado de broncodilatación se verá mermado y la inactivación de la proteína Gs desacoplada. Lo anterior podría representar un nuevo nivel de antagonismo funcional entre los mecanismos broncoconstrictores y broncodilatadores y afectar a los agonistas β2, sobre todo en pacientes que padecen asma grave, quienes suelen tener concentraciones elevadas endógenas de PGE2 (McGraw, 2006).

En general, en los sistemas biológicos, es probable que la heterodimerización, que involucra RAPG específicos de especie, contribuya a la evolución y diversificación de los organismos en gran medida (Satake et al., 2013). Se ha comprobado la presencia del fenómeno de dimerización en otros sistemas de neurotransmisores, como el serotoninérgico. Se ha reportado un nivel adicional de complejidad en la señalización de 5-HT1AR, así como la posible formación de homodímeros, heterodímeros y trímeros (Renner et al., 2012), afectados

por la presencia de ligandos selectivos que provocan cambios en la densidad de esta coexpresión.

**Figura 10. Heterodimerización entre los receptores 5-HT1A/5-HT7 ...**




Fuente: (Briones-Aranda et al., 2025).

La figura 10 es un ejemplo de heterodimerización entre los receptores 5-HT1A/5-HT7 que ocasiona una disminución en la señalización del receptor 5-HT1A. La imagen tomada de un artículo previamente publicado (Briones-Aranda et al., 2025).

El análisis farmacológico en combinación con experimentos BRET (Teitler et al., 2010) y FRET (Renner et al., 2012) han demostrado que el 5-HT7R también puede formar homodímeros. De igual manera, a través de la aplicación combinada de enfoques bioquímicos y biofísicos,

el 5-HT7R puede formar heterodímeros con 5-HT1AR tanto in vitro como in vivo (Renner et al., 2012).

El complejo 5-HT1A/5-HT7 puede tener consecuencias funcionales en la medida en que la heterodimerización disminuye el acoplamiento de la proteína G del 5-HT1AR y atenúa la activación mediada por este receptor sobre los canales de potasio activados por la proteína G (GIRK), sin que existan cambios sustanciales en el acoplamiento de 5-HT7R a la proteína Gs. Además, la heterodimerización facilitó significativamente la internalización de 5-HT1AR en el HC; en contraste la cinética de internalización de 5-HT7R se desaceleró tras la heterodimerización (Renner et al., 2012).

# CAPÍTULO III.
# INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS, FACTORES ASOCIADOS Y CONSECUENCIAS

## Introducción

La confluencia de diversos factores que intervienen durante los principales procesos farmacocinéticos como la absorción, distribución y eliminación, hacen evidente la complejidad en estos procesos y el impacto sustancial que pudiera ejercer en estas interacciones tanto sobre los efectos farmacológicos o en la aparición RAF.

Estos factores intervinientes en las confluencias de los procesos son parte de las propiedades fisicoquímicas de los fármacos y también los aporta el propio organismo. La complejidad se acrecienta en el caso del organismo por el componente genético y la variabilidad fisiológica en la ocurrencia de estos fenómenos, ya que el dinamismo depende del estado de salud o de los procesos que se desencadenan ante la necesidad de conservar la homeostasis.

Ejemplos, como la edad, ya que no es lo mismo que la persona se encuentre en los extremos de la vida en donde el metabolismo puede estar inmaduro o bien esta disminuido como parte del proceso del envejecimiento, o situaciones extremas como la exposición a los rayos solares podría ser un factor altamente influyente en la síntesis

de calcitriol que es la vitamina D activa, se ha evidenciado que la deficiencia de este componente puede estar relacionada por falta de luz solar, sobre todo en países con inviernos prolongados, que podría estar relacionado como parte de la fisiopatología de la diabetes tipo 1.

La dieta es otro elemento vital que tiene una amplia variabilidad que es dinámica a lo largo de los ciclos estacionarios y altamente impactante sobre el microbioma intestinal, que desde luego impacta de manera bidireccional sobre los procesos farmacocinéticos como la absorción.

Finalmente, el estado de salud, patologías como desnutrición que se caracteriza por un decremento en las proteínas plasmáticas, hepatopatías o nefropatías que representan un decremento en el metabolismo hepático o una deficiencia en la eliminación de los fármacos, respectivamente.

## Algunos factores intervinientes en la absorción gastrointestinal

Durante la absorción, fenómenos como el vaciamiento gástrico, consistente en un proceso para que los fármacos puedan pasar hacia el intestino, en donde estos medicamentos se absorberán en mayor grado. Aunque, factores como el tipo de dieta, la ingesta de otros fármacos procinéticos o que regulan el pH gástrico, pudieran influir en la disociación de los fármacos, afectando la absorción intestinal de los medicamentos.

Por ejemplo, la mayoría de los antineoplásicos son bases débiles que, al exponerse ante un grado alto de acidez, estos fármacos tenderían a protonarse y a favorecer su hidrosolubilidad, consecuentemente afectar su grado de liposolubilidad y de la absorción intestinal (Budha et al., 2012). Con relación a esto, a los pacientes que toman antineoplásicos se les prescribe inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol (Ben Ghezala et al., 2022).

El tránsito intestinal, regulado por los movimientos intestinales, ampliamente relacionado con la absorción de los fármacos, podría estar influenciado por factores genéticos y ambientales. Recordemos que hay personas que tienden a ser estreñidas o que tienden a presentar movimientos intestinales aumentados. La dieta con alto contenido en fibra podría condicionar un aumento de los movimientos intestinales y, contrariamente, alimentos abundantes en grasas podrían retrasar la velocidad del tránsito intestinal.

Medicamentos procinéticos que favorecen el incremento de los movimientos intestinales, como la metoclopramida o el bromuro de pinaverio, que al prescribirse con otros fármacos que requieren transitar por el intestino para absorberse, podrían verse afectados en su absorción bajo estas combinaciones (Imamura et al., 1988).

## Microbioma intestinal y absorción

El microbioma intestinal era nombrado microflora intestinal en alusión a los microorganismos que viven en las superficies corporales, incluido el tracto gastrointestinal. Dichos microorganismos eran "plantas" y, por ello, el nombre incorrecto de "flora". En la actualidad, el término correcto es microbiota o microbioma. El microbioma intestinal está compuesto por bacterias, virus, hongos y parásitos, billones de microorganismos. Las bacterias son los organismos más abundantes del microbioma. Se han identificado más de mil especies bacterianas en el intestino, donde la cantidad de células bacterianas es análoga a la de las células humanas (Sommer y Bäckhed, 2013), con 3.3 millones de genes microbianos que equivalen a 150 veces más que el número de genes humanos (Qin et al., 2010; Spanogiannopoulos et al., 2016). Las bacterias intestinales participan en múltiples procesos fisiológicos humanos, como el metabolismo de

nutrientes (lípidos, glucosa, aminoácidos y vitaminas). Además, desempeñan un importante papel en la regulación de la barrera epitelial intestinal, actividades sensoriales y motoras gastrointestinales, inmunidad de la mucosa, vigilancia inmunitaria sistémica y comportamiento del huésped (Thomas et al., 2017).

Es extraordinaria la diversidad de bacterias intestinales, que disponen de múltiples familias de enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos, como β-glucuronidasas, azorreductasas, desmetilasas, desulfatasas, sulfóxido reductasa y glucósido reductasas (Collins y Patterson, 2020). También resulta sorprendente que las enzimas bacterianas pueden reproducir reacciones metabólicas hepáticas: reducción, hidrólisis, hidroxilación, dihidroxilación, desalquilación, desaminación, descarboxilación, acetilación, desacetilación y, en raras ocasiones, oxidación (Sousa et al., 2008; Wilson y Nicholson, 2017). Por lo tanto, el microbioma intestinal puede considerarse un tejido metabólico importante para los fármacos, con una capacidad metabólica similar a la del hígado (Maseda y Ricciotti, 2020). Además, el microbioma intestinal humano puede metabolizar los fármacos que se administran por vía oral y sus respectivos metabolitos, que podrían producir modificaciones en la biodisponibilidad y efecto. Se han identificado las enzimas bacterianas capaces de metabolizar más de 50 fármacos. Incluso, el microbiota intestinal mantiene una relación bidireccional con los fármacos, debido a que, directa o indirectamente, modifica los procesos farmacocinéticos y, de manera inversa, los fármacos influyen sobre la composición y función del microbioma intestinal, provocando cambios en el metabolismo microbiano y en la respuesta inmunitaria (Zhao et al., 2023).

La variabilidad individual en la respuesta a fármacos (IVDR) puede representar una causa importante en las RAF y terapias prolongadas, lo que resulta en una carga sanitaria y económica considerable. A pesar de la extensa investigación farmacogenómica sobre el impacto de los

antecedentes genéticos individuales en la farmacocinética y farmacodinámica, la diversidad genética explica solo una proporción de la IVDR. Estudios recientes han destacado el papel del microbioma intestinal, conocido como el segundo genoma, en la modulación de los resultados terapéuticos. Con los avances de la ciencia, en el campo de la farmacología ha nacido la farmacomicrobiómica, cuyo objetivo es indagar la correlación y variación del microbiota-IVDR o RAF (Zhao et al., 2023). Un ejemplo sobre la interacción de las capacidades metabólicas del microbioma intestinal con algunos fármacos es el glucósido cardíaco digoxina. Se sabe que ciertas cepas de la actinobacteria colónica Eggerthella lenta reducen el anillo de lactona de la digoxina y, por lo tanto, aumentan la dosis requerida del fármaco (Dobkin et al., 1983).

La enzima metabolizadora producida por E. lenta se ha identificado como Cgr2, una nueva flavoproteína reductasa (Koppel et al., 2018). Se cree que cepas de E. lenta, capaces de producir Cgr2, están presentes en el intestino de más del 40 % de la población mundial (Koppel et al., 2018). Por lo tanto, los pacientes con concentraciones más altas de E. lenta podrían correr el riesgo de alterar la biodisponibilidad de fármacos susceptibles a ser metabolizados por esta vía. Se ha descubierto que las dietas ricas en proteínas pueden afectar la acción de E. lenta, ya que el aminoácido arginina es un inhibidor natural (Haiser et al., 2013).

El aminoácido L-DOPA es clave en el tratamiento del Parkinson y otro excelente ejemplo de inactivación de las bacterias intestinales. La conversión prematura de L-DOPA a dopamina en el yeyuno por la enzima bacteriana tirosina descarboxilasa aumenta la dosis de L-DOPA requerida por los pacientes (van Kessel et al., 2019). Se han encontrado genes que codifican la tirosina descarboxilasa en los genomas de varias especies de Lactobacillus y Enterococcus (Zhu et al., 2016). La gravedad de la enfermedad y farmacocinética a menudo dificulta la determinación de la dosis correcta de L-DOPA. Dado que idealmente la conversión de L-DOPA a dopamina debería ocurrir en el

cerebro para su acción terapéutica, esta inactivación intestinal ha generado un mayor interés en la identificación de inhibidores selectivos de la tirosina descarboxilasa bacteriana (Lam et al., 2019). A demás otro factor que se suma a la compleja farmacocinética de la L-DOPA es la dificultad que tiene para atravesar la barrera hematoencefálica.

La reducción de la actividad metabólica del microbioma intestinal puede ser inducida por la administración de antibióticos orales, lo cual favorece la reducción en el metabolismo del ácido acetilsalicílico administrada por vía oral y condiciona un incremento sobre el efecto antitrombótico. Aunque el metabolismo del ácido acetilsalicílico no se modifica con la administración intravenosa de antibióticos (Kim et al., 2016). El estudio anterior representa la primera evidencia del impacto del microbioma intestinal sobre los efectos de los AINE en el sistema cardiovascular.

De manera similar, la administración oral de amoxicilina reduce la farmacocinética de la aspirina al ralentizar la actividad metabólica del microbioma intestinal, quien participa en la biotransformación de la aspirina en ratas (Zhang et al., 2019). Esto fortalece la teoría de que los antibióticos podrían interferir en el metabolismo del microbiota intestinal de algunos AINE, lo cual debería encender las alertas en el personal médico, quienes prescriben ambos grupos de fármacos, interacción que puede afectar la biodisponibilidad y eficacia de los AINEs.

Por otra parte, la prescripción de los AINEs también podría modificar las bacterias intestinales, debido a que personas consumidoras de AINEs tienen un microbioma intestinal diferente a aquellas personas que no consumen estos fármacos (Rogers y Aronoff, 2016). Por ejemplo, el tratamiento con aspirina provoca un cambio en la densidad de bacterias de los géneros ***Prevotella, Bacteroides, y Barnesiella,*** así como de la familia ***Ruminococcaceae,*** mientras que el celecoxib y el ibuprofeno aumentan la presencia de bacterias de las familias ***acidaminococcaceae y enterobacteriaceae.***

Además, estos antiinflamatorios pueden favorecer un enriquecimiento de las especies de las familias ***propionibacteriaceae, pseudomonadaceae, puniceicoccaceae y rikenellaceae,*** en comparación con quienes no los consumen o con las personas que solo toman naproxeno. La composición del microbioma intestinal de los usuarios de AINE e IBP difiere de aquellos que solo toman AINE en la abundancia de las familias ***bacteroides y erysipelotrichaceae.*** Las especies de ***Bacteroides*** y una bacteria de la familia ***ruminococcaceae*** difieren de los que consumen AINE y los pacientes que toman antidepresivos y laxantes (Rogers y Aronoff, 2016). Por lo tanto, estos datos indican que el perfil bacteriano en el tracto gastrointestinal es sensible a la combinación de medicamentos ingeridos por la vía oral. Esto coincide con la coadministración de fármacos que incrementan los taxones con capacidad metabólica (Ticinesi et al., 2017).

Recientemente se ha investigado la posible interacción entre las bacterias intestinales y el efecto de la warfarina, dada la asociación entre el microbioma y el metabolismo de la vitamina K. Un ensayo con 200 pacientes, con diversos grados de reacción a la warfarina, mostró que bacterias de los géneros ***Bacteroides, Escherichia, Shigella y Klebsiella*** abundaron en los pacientes con menor respuesta del anticoagulante. Los géneros ***Escherichia*** y ***Shigella*** poseen las enzimas necesarias para producir vitamina K, lo que podría explicar la débil respuesta. Por el contrario, bacterias del género ***Enterococcus*** se relacionaron con una mayor respuesta a la warfarina (Wang et al., 2020).

Esta investigación ha explicado la conexión entre el microbioma intestinal y el IVDR con la warfarina, medicamento con ventana terapéutica limitada que puede provocar sangrado o ineficacia, si no se dosifica adecuadamente. Si bien estos hallazgos son prometedores, aún se requiere investigación adicional para confirmarlos y refinarlos. Determinar el impacto del microbioma intestinal en la respuesta a la

warfarina puede mejorar las estrategias de dosificación individualizadas y optimizar los resultados del tratamiento (Zhao et al., 2023).

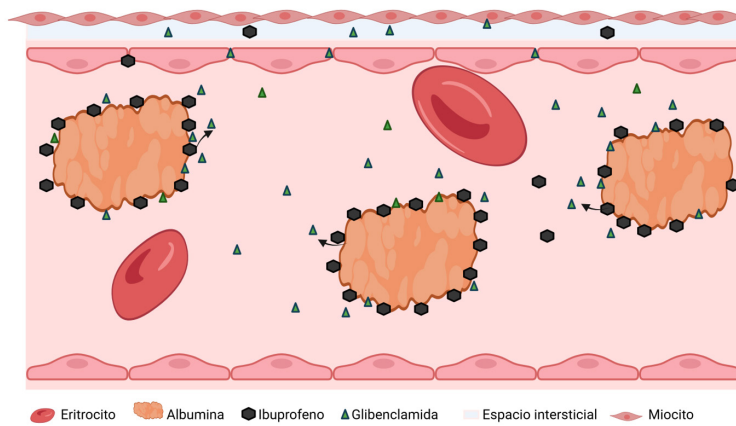
Además, investigaciones recientes indican que las estatinas pueden modificar la estructura del microbioma intestinal, lo que provoca cambios en la proporción de ciertas especies. Un estudio reveló que el tratamiento con estatinas aumentó drásticamente la cantidad de ciertas especies relacionadas con la antiinflamación (por ejemplo, las pertenecientes a los géneros ***Bacteroides, Butyricimonas y Mucispirillum***), lo cual podría ayudar a mejorar la hiperglucemia (Kim et al., 2019). Otra investigación sugiere que las estatinas podrían causar desregulación intestinal por alterar la complejidad del conjunto de ácidos biliares a través de un mecanismo basado en el receptor X de pregnano (PXR) (Caparrós-Martín et al., 2017), lo cual podría provocar RAF para la salud (Tuteja y Ferguson, 2019). Aunque se cuenta con suficiente evidencia sobre el papel de las estatinas en el beneficio del microbioma intestinal, se requieren más estudios para investigar los efectos a largo plazo del tratamiento con estatinas en el microbiota intestinal y si estos cambios son beneficiosos o adversos para las enfermedades cardiovasculares (ECV).

En inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), como el captopril, fármaco de primera generación utilizado para tratar la hipertensión mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) (Antunes et al., 2016; Evered et al., 1980), se ha observado que también puede influir en la composición del microbioma intestinal (Berecek et al., 2005; Wu et al., 2022). Investigaciones previas, de manera excepcional, han corroborado que tras la suspensión del captopril se puede mantener la actividad antihipertensiva por un tiempo considerable (Zhao et al., 2023). Un experimento en ratas tratadas con este IECA mostró una mayor abundancia de bacterias de los géneros *Parabacteroides, Mucispirillum y Allobaculum* (Yang et al., 2019).

## Interacciones a nivel de la distribución

Otro aspecto de suma importancia para el análisis de las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos es la interacción con los fármacos a nivel de la distribución. Esto debido a que, cuando a un paciente se le prescriben múltiples fármacos, se potencializan las interacciones, las cuales podrían ocasionar RAF o falta de efectos. Por ejemplo, en un paciente con diabetes que toma un hipoglucemiante oral para controlar su glucosa, como la glibenclamida, quien se une entre un 90 y 95 % a las proteínas plasmáticas y un antiinflamatorio no esteroideo, el ibuprofeno, quien se une en 99 % a estas proteínas, ¿qué impacto tendrá esta administración conjunta? La figura 11 ilustra esta interacción. El ibuprofeno al tener mayor afinidad por las proteínas plasmáticas podría desplazar a la glibenclamida que incrementaría la forma libre de este compuesto, condicionado la posibilidad de mayor efecto y el riesgo de hipoglucemia. En este tipo de situaciones clínicas, especialmente en la polifarmacia comúnmente practicada en adultos mayores que padecen enfermedades crónico-degenerativas como la diabetes.

**Figura. 11. Ejemplo de interacción a nivel de la distribución**




Fuente: Elaboración propia, creado en https://BioRender.com

La artritis adyuvante, como modelo para la investigación de la artritis reumatoide (AR), se caracteriza por niveles reducidos de albúmina plasmática e interfiere con la unión de fármacos en el plasma y los tejidos (hígado y hueso). La ampicilina interactúa con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), debido a su pKa ácido de ambos grupos farmacológicos. El objetivo del estudio de Tigka y colaboradores fue investigar in vitro las concentraciones de ampicilina en las proteínas séricas, femorales, mandibulares y hepáticas tras la coadministración de ketoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, oxifenbutazona y ácido acetilsalicílico en ratas con artritis adyuvante frente a ratas control sanas. Se observó una reducción en la unión de la ampicilina en el suero de ratas con artritis y la unión de la ampicilina a las proteínas séricas se redujo bajo la influencia de los AINE en los animales control. Además, se observaron diferencias en la unión de la ampicilina en los diversos tejidos, debido al efecto de la artritis adyuvante, así como a la coadministración de AINE. En resumen, este estudio in vitro proporciona una explicación plausible para la interacción ampicilina-AINE, tal hallazgo tiene importancia en el tratamiento de enfermedades como la AR (Tigka et al., 2005).

## Interacciones a nivel del metabolismo

### Inducción enzimática

La inducción de enzimas hepáticas es el proceso en el que un fármaco o compuesto aumenta la actividad de sus enzimas metabolizadoras, principalmente las del sistema del citocromo P450 (CYP450). Este fenómeno ocurre tras el incremento en la expresión génica de dichas enzimas, lo que puede ser mediado por la activación de factores de

transcripción como el receptor de androstano constitutivo (CAR) o el receptor X de pregnano (PXR) (Fuhr, 2000; Wiggins et al., 2016).

Uno de los primeros casos fue observado con los barbitúricos, utilizados en la actualidad para uso veterinario, aunque en el pasado fungían como hipnóticos en la práctica clínica, porque los médicos se percataron de que, conforme transcurría el tratamiento con estos fármacos, se debía incrementar la dosis para mantener el mismo efecto hipnótico. Esto debido a que se halló la capacidad del pentobarbital como inductor enzimático y este mismo compuesto se metabolizaba por el citocromo que autoinduce.

Así, aumenta la capacidad metabólica del organismo en la biotransformación de ciertos fármacos y baja las concentraciones de estos últimos que se metabolizan por el tipo de citocromo inducido. Pero esto conlleva el riesgo de reducir la eficacia terapéutica de los fármacos. Bajo estas condiciones, la estrategia para mantener el efecto terapéutico es el ajuste de dosis, tanto del fármaco inductor (autoinducción enzimática) como de cualquier otro administrado que, de manera conjunta, se metabolice a través del mismo grupo de enzimas.

Por lo general, el incremento en la biotransformación de compuestos farmacológicos podría ser una estrategia terapéutica en el futuro, con el objeto de facilitar la detoxificación y eliminación de ciertos fármacos. Aunque los profármacos o fármacos con metabolitos activos, el proceso de inducción enzimática puede ejercer efectos contrarios, como incrementar la toxicidad de estas sustancias.

A continuación, expongo las diferencias entre cada consecuencia clínica entre situaciones opuestas:

Primera condición, cuando el producto metabólico de un fármaco A es inactivo, en el caso de que se incremente la inducción enzimática del citocromo que biotransforma al fármaco A, se producirá tolerancia farmacocinética (por ejemplo, barbitúricos). Además, si se dan dos fármacos, A y B, donde A es el inductor del citocromo que

metaboliza al fármaco B, cuando se suspenda la administración de A aparecerá un aumento de la actividad farmacológica de B.

Segundo escenario, cuando el metabolito es la forma activa terapéutica del fármaco (como en un profármaco): la inducción enzimática aumentará dicha actividad. En el caso de que el metabolito tenga propiedades tóxicas, la biotransformación del fármaco base aumentará la concentración del metabolito toxico y con ello su toxicidad.

La inducción enzimática es un proceso gradual a lo largo del tiempo. Por lo tanto, las consecuencias en las modificaciones del fármaco afectado podrían tomar varios días y, en algunos casos, hasta semanas. Las alteraciones en el efecto producto de la inducción enzimática podría incluso persistir tras la interrupción de la administración del inductor enzimático.

Los efectos que trae consigo la interacción en la biotransformación por un mecanismo de inducción enzimática depende de la velocidad de la enzima que favorece la transformación de los fármacos, así como del tiempo de vida media tanto del fármaco inductor como del fármaco afectado. También influye la dosis, la duración de la exposición al inductor y la variabilidad biológica entre individuos que condiciona los niveles de expresión basal de estas enzimas hepáticas.

Cuando un fármaco disminuya su eficacia por la inducción enzimática, se debe incrementar la dosis del fármaco afectado. No obstante, es importante considerar que, cuando se suspenda el fármaco inductor, el restablecimiento del metabolismo favorecerá un incremento en las concentraciones plasmáticas de los fármacos afectados, por lo que, para evitar posibles sobredosis o toxicidad, se debe reducir la dosis de los fármacos afectados (Hakkola et al., 2020).

Fármacos como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina inducen una amplia gama de enzimas monooxigenasas y de conjugación. Esto puede reducir la duración y acción de muchos fármacos, incluidos anticoagulantes, citotóxicos, analgésicos, antirretrovirales, glucocorticoides, estatinas, antihipertensivos, anticonceptivos orales,

y otros antiepilépticos (Brodie et al., 2013). Otro ejemplo es la rifampicina, quien induce la enzima CYP3A4 (Hohmann et al., 2024).

## Inhibición enzimática

Es la disminución en la capacidad metabólica de las enzimas hepáticas, ocasionada por fármacos con propiedades inhibitorias, sobre algún elemento del sistema enzimático hepático como el citocromo P450. Este fenómeno puede favorecer un incremento o acumulación del fármaco, quien se biotransforma por esta vía metabólica y al que llamaremos sustrato y, en sentido contrario, se generará un decremento del metabolito (o metabolitos). Por consiguiente, con cualquiera de estos dos resultados habrá alteraciones en la respuesta terapéutica (Deodhar et al., 2020; Wiggins et al., 2016). Las consecuencias clínicas de la inhibición serán diferentes, según la naturaleza del sustrato de la enzima:

En el caso de que el sustrato de la enzima se trate de un fármaco que induce un efecto farmacológico. Consecuentemente, una reducción en la velocidad de la biotransformación correspondiente a la enzima disminuirá la concentración del metabolito producto del fármaco, por lo que aumentará la intensidad del efecto terapéutico del fármaco no biotransformado y el riesgo de toxicidad. La mayor parte de las reacciones de inhibición del metabolismo siguen una dinámica similar a través de este mecanismo. Inhibidores de CYP3A4: ketoconazol, eritromicina, y ritonavir son conocidos por inhibir esta enzima, afectan el metabolismo de diversos fármacos que se metabolizan por esta vía (Deodhar et al., 2020; Wiggins et al., 2016). Inhibidores de CYP2D6: paroxetina y fluoxetina pueden inhibir esta enzima, dañan el metabolismo de antidepresivos tricíclicos y otros medicamentos (Deodhar et al., 2020).

La comprensión de estos mecanismos es crucial para la gestión clínica de las interacciones farmacológicas, sobre todo en pacientes

con polifarmacia o enfermedades hepáticas, donde la variabilidad en la inhibición enzimática puede ser significativa.

Contrariamente, cuando el sustrato es un profármaco o medicamento con metabolitos activos, bajo el fenómeno de inhibición enzimática, puede producirse una reducción en eficacia terapéutica de éstos. Un ejemplo es la interacción clínicamente significativa entre tamoxifeno, metabolizado por la enzima CYP2D6, y paroxetina, inhibidor potente de CYP2D6. Tamoxifeno es un profármaco que requiere activación metabólica para convertirse en sus metabolitos activos, como el endoxifeno, cruciales para su eficacia en el tratamiento del cáncer de mama. La inhibición de CYP2D6 por paroxetina puede reducir las concentraciones plasmáticas de estos metabolitos activos, disminuyen la eficacia del tamoxifeno (Standards of Medical Care in Diabetes 2020; Kaplan et al., 2020).

Aunque algunos estudios han sugerido que esta interacción podría aumentar el riesgo de recurrencia del cáncer de mama o mortalidad, otros han encontrado un aumento significativo en el riesgo de muerte al usar tamoxifeno junto con inhibidores potentes de CYP2D6 como paroxetina (Donneyong et al., 2016). Debido a la posibilidad de reducción en la eficacia del tamoxifeno, se recomienda el uso de un antidepresivo alternativo con poco o ningún efecto inhibidor sobre CYP2D6, como citalopram o venlafaxina, coadministrado con tamoxifeno (Standards of Medical Care in Diabetes, 2020). Es importante que los médicos evalúen las opciones de tratamiento en quienes requieren tanto tamoxifeno como antidepresivos, así como considerar la posibilidad de interacciones farmacológicas que puedan afectar la eficacia del tratamiento del cáncer de mama.

La inhibición enzimática se divide de forma general en dos tipos reversible e irreversible.

1) Reversible, la unión entre el inhibidor y la enzima se produce a través de fuerzas de atracción hidrófoba o de van der Waals, puentes

de hidrógeno, enlaces electrostáticos, en general son interacciones que no forman enlaces covalentes, en donde la intensidad de dicha unión está determinada por una constante de equilibrio K. Existen dos tipos de inhibidores reversibles con base en el efecto producido por la variación de la concentración del sustrato de la enzima en el inhibidor:

a) Inhibición reversible competitiva: el agente inhibidor reduce la velocidad de metabolización del sustrato al competir con este por la enzima o por ocupar sus centros activos. El mecanismo se basa en que el agente inhibidor de mayor afinidad se une al sitio de unión para impedir que lo el otro inhibidor se una (Ring et al., 2021; Wiggins et al., 2016). Este tipo de inhibición se puede evitar con mayor concentración de uno de los sustratos en competencia. Es la más frecuente de todos los tipos.

b) Inhibición competitiva, es cuando el inhibidor tiene una estructura similar al sustrato y compite directamente por unirse al mismo sitio activo de la enzima libre.

c) Inhibición reversible no competitiva o modulación alostérica negativa, es donde el inhibidor se une a un sitio distinto del activo (sitio alostérico), tanto si la enzima está libre como si ya se unió al sustrato. Esto altera la conformación tridimensional de la enzima e impide la catálisis.

2) Irreversible: la unión del agente inhibidor y la enzima modifica su estructura, generalmente a través de una unión covalente, para que no se una con otro sustrato. En este caso, un aumento de la concentración de sustrato no puede revertir la unión del complejo inhibidor-enzima (Ring et al., 2021). Los tres tipos principales son:

a) Inhibidores basados en el mecanismo, integrados por compuestos que entran en el centro activo de la enzima y, al ser reconocidos por ella, la enzima intenta procesarlos mediante su

catálisis normal. Es en este punto cuando el inhibidor se transforma en un compuesto extremadamente reactivo que se une covalentemente a la enzima para bloquearla permanentemente.

b) Inhibidores modificadores de grupos químicos, compuestos reactivos que se unen con grupos funcionales específicos en la estructura de la enzima, como los grupos sulfhidrilo en los aminoácidos. Consecuentemente, se altera permanentemente la estructura catalítica, lo que inutiliza la enzima.

c) Inhibidores dependientes del tiempo, son sustancias que se unen a la enzima (ya sea en el sitio activo o en otra región) formando una asociación no covalente inicial que evoluciona con el tiempo a un enlace covalente, inhabilitando permanentemente la enzima (Deodhar et al., 2020).

A diferencia de la inducción enzimática, la inhibición es de rápida aparición, entre dos y tres días. Se trata un proceso dosis dependiente sobre el cual inciden varios factores: la concentración del fármaco inhibidor y el tiempo de vida media de ambos fármacos. Al igual que en la inducción, la retirada del inhibidor, salvo si se trata de una inhibición irreversible, conlleva la rápida recuperación de la actividad metabólica, por lo que pude perderse la efectividad del fármaco afectado por esta inhibición. En el caso de la inhibición irreversible, las consecuencias de dicha inhibición suelen ser más duraderas, ya que en muchos ocurre una nueva síntesis de la enzima.

A continuación, se describen algunos ejemplos de inhibición enzimática irreversible:

a) Ritonavir: es un antiviral que pertenece al grupo de los inhibidores de la proteasa. Se utiliza principalmente como potenciador farmacocinético en dosis bajas para aumentar la eficacia de otros medicamentos antirretrovirales en el tratamiento del VIH/SIDA, se ha identificado como un inhibidor irreversible

del CYP3A4, el mecanismo exacto de su inhibición no ha sido del todo aclarado, debido a su complejidad en el efecto que ejerce como sustrato de la enzima CYP3A44 y de sus metabolitos. Aunque existe la posibilidad de que describa un mecanismo de inhibición mixto incluso reversible (Jiang et al., 2025; Loos et al., 2022).

b) Eritromicina: antibiótico macrólido, inhibidor irreversible de la CYP3A4. La eritromicina se metaboliza para formar un metabolito que se une al sitio activo de la enzima, inactivándola (Orlando et al., 2009; Zhou et al., 2005).

c) Claritromicina: similar a la eritromicina, antibiótico que también inactiva irreversiblemente la CYP3A4 a través de la formación de metabolitos reactivos (Tang et al., 2021; Zhou et al., 2005).

d) Isoniazida: utilizada en el tratamiento de la tuberculosis, es un inhibidor irreversible de la CYP2E1. Se metaboliza para formar metabolitos reactivos que se unen covalentemente a la enzima, así hacen una lesión hepática idiosincrática (Masubuchi y Miyauchi, 2024).

Otro aspecto importante para evaluar la relevancia clínica de este tipo de interacciones son los sistemas enzimáticos que biotransforman el fármaco afectado, ya que el efecto de una inhibición será mucho mayor en fármacos con una única vía metabólica, y menor en los que disponen de dos o más vías metabólicas alternativas.

Resulta importante conocer los márgenes terapéuticos de cada medicamento ya que, si las concentraciones séricas permanecen dentro del margen de seguridad, la interacción no conlleva consecuencias clínicas importantes; en tanto, si se sitúan por encima de la ventana terapéutica, pueden generar toxicidad e incluso producir RAF. Los ejemplos de fármaco donde la inhibición de su metabolismo tiene

consecuencias clínicas relevantes son la carbamazepina y la fenitoína (Isaza et al., 2010), especialmente este último es un fármaco con estrecho margen terapéutico y presenta una cinética de inactivación de orden 0 (Allen et al., 1979).

# CAPÍTULO IV.
# INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS, FACTORES ASOCIADOS Y CONSECUENCIAS

## Introducción

Como se ha descrito, los fármacos interaccionan en los distintos procesos farmacocinéticos, desde la absorción, pasando con la distribución y metabolismo hasta el proceso de eliminación. En cada uno de estos procesos, las propiedades fisicoquímicas y las condiciones del organismo interactúan con los fármacos. En las interacciones a nivel de la farmacodinamia se complican más las consecuencias en los efectos terapéuticos, debido a que podrían aparecer RAF e intoxicaciones. En este contexto, es necesario analizar las dianas o receptores farmacológicos. Con el avance de la biología molecular se han caracterizado a múltiples familias de receptores, así como tipos y subtipos presentes en diferentes tejidos, hacen funciones específicas e incluso contrarias con la finalidad de mantener la homeostasis del organismo.

Es indispensable, reafirmar la importancia de tomar en consideración los elementos generales de la farmacología básica, especialmente el mecanismo de acción inespecífico de la mayoría de los fármacos. Razonamientos sencillos que favorecen el entendimiento

de los múltiples efectos que pueden tener los fármacos incluidos los efectos adversos. Por desgracia, cuando los fármacos son administrados sin previo análisis clínico son incapaces de decidir en qué sitios actuar. Por ejemplo, tomar en consideración que fármacos como los antinflamatorios no se dirigen de forma específica al sitio donde se encuentra la lesión que genera dolor. Además, la enzima ciclooxigenasa (COX), susceptible a la inhibición por estos fármacos, se encuentra en múltiples sitios y media funciones elementales para mantener la homeostasis del organismo.

## Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Los inhibidores no selectivos de la COX, como los AINEs convencionales, actúan tanto en la COX-1 como en la COX-2. La primera enzima es constitutiva y participa en la producción de prostaglandinas que intervienen en diversas funciones fisiológicas, como la protección de la mucosa gástrica y la regulación del flujo sanguíneo renal (Morita, 2002; Radi, 2009). Por otro lado, la COX-2 es un subtipo de enzima que puede ser inducida por diversos factores, como lesiones, contusiones, quemaduras e infecciones virales o bacterianas. Con la activación de la COX-2 se sintetizan diversos mediadores bioquímicos que participan en los procesos inflamatorios, el mecanismo de la fiebre y el dolor (Morita, 2002; Radi, 2009).

### Principales efectos adversos:

a) Coagulación: los AINEs no selectivos pueden inhibir la enzima COX-1 plaquetaria, encargada de producir tromboxano A2 (agente proagregante), tras la inhibición de esta enzima se puede alterar el

fenómeno de la coagulación. Con ello aumenta el riesgo de sangrado en pacientes que estén bajo tratamiento con otros anticoagulantes o antiplaquetarios (Risser et al., 2009). Por esta razón, en la clínica está contraindicado combinar AINE con un anticoagulante.

b) Daño gastrointestinal: la administración de un AINE puede inhibir la COX-1 gástrica y afectar la producción de prostaglandinas E2, prostanoide encargado de regular la producción de moco gástrico. En consecuencia, la administración de AINEs podría reducir la capa protectora de moco, aparecer erosiones de la mucosa gástrica, úlceras, sangrado, perforación y obstrucción (Markiewicz y Pasenkiewicz-Gierula, 2011). El riesgo es mayor en pacientes ancianos o en personas con antecedentes de gastropatías previas (Hawkey, 2000; Markiewicz y Pasenkiewicz-Gierula, 2011).

c) Función cardiovascular: los AINEs selectivos inhibidores de la COX-2, al afectar estos fármacos a nivel plaquetario, mantienen la funcionalidad de la COX-1. Se puede alterar el equilibrio entre producción de prostaciclina (un vasodilatador y antiagregante) con respecto al tromboxano A2, situación que incrementa el riesgo procoagulante, relacionado con la aparición de eventos cardiovasculares, infarto al miocardio y accidentes cerebrovasculares. Además, los inhibidores selectivos COX-2 están asociados con un incremento de la presión arterial e insuficiencia cardíaca (Mukherjee, 2001; Risser et al., 2009).

d) Función renal: la inhibición de las prostaglandinas renales, cruciales para la regulación del flujo sanguíneo renal, retiene sodio y agua; en casos severos, la ingesta de AINEs agrava la insuficiencia renal, especialmente en pacientes con función renal comprometida (LaForge et al., 2023; Markiewicz y Pasenkiewicz-Gierula, 2011; Risser et al., 2009).

El uso combinado de AINEs con diuréticos o inhibidores del SRA aumenta el riesgo de lesión renal aguda (LRA). Este es más pronunciado cuando se utilizan en combinación triple (AINEs, diuréticos y un inhibidor del SRA), pero también en combinaciones dobles con diuréticos o

inhibidores del SRA. La incidencia de LRA es mayor en personas de la tercera edad con función renal comprometida o con una depleción en su volumen circulante (Mukherjee, 2001; Risser et al., 2009).

Por todo lo anterior, es trascendente monitorear la función renal y la presión arterial de quienes reciben AINEs junto con diuréticos y antihipertensivos, en particular, en poblaciones de alto riesgo, como las personas de la tercera edad o con insuficiencia renal preexistente, común en los pacientes con diabetes tipo 2. Además, se debe tener precaución al iniciar o ajustar estas terapias combinadas y considerar alternativas para minimizar las RAF (LaForge et al., 2023; Risser et al., 2009).

En síntesis, los AINEs no son selectivos, tienen RAF significativos: gastrointestinales, cardiovasculares, hemorrágicos y renales. Estos se pueden potenciar cuando los AINEs se combinan con anticoagulantes, diuréticos y antihipertensivos, aún más en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas, como diabetes e hipertensión. Para evitar estos riesgos, debe haber una prescripción inteligente.

Por otra parte, las prostaglandinas desempeñan roles significativos en el SNC, principalmente a través de la acción de las COX, enzimas clave en la síntesis de las primeras. En el SNC, la COX-1 se expresa de manera constitutiva en neuronas, astrocitos y células microgliales y la COX-2, en condiciones fisiopatológicas. Las prostaglandinas, como la PGE2, están implicadas en la modulación de la transmisión sináptica glutamatérgica y la plasticidad sináptica a largo plazo, lo que indica su participación en procesos de memoria y neuroprotección (Perveen et al., 2018).

En cuanto a los efectos antidepresivos y procognitivos de los AINEs, evidencia sugiere que pueden tener efectos terapéuticos en los trastornos depresivos y déficits de memoria. Estudios en modelos animales han demostrado que los AINEs mejoran las funciones de memoria en estados neuroinflamatorios y ejercen efectos antidepresivos en roedores, a través de la modulación de niveles hormonales

y neuroquímicos como el cortisol, serotonina y dopamina. Además, la inhibición de la COX-2 puede mejorar la plasticidad sináptica y la función de la memoria en modelos que simulan la enfermedad de Alzheimer, lo que sugiere un potencial efecto neuroprotector y procognitivo (Emad et al., 2017; Perveen et al., 2018).

Es importante señalar que, aunque existen evidencias preclínicas prometedoras, los resultados en ensayos clínicos con AINEs para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer han sido limitados, debido a efectos secundarios cardiovasculares y a la complejidad de las vías de señalización de las prostaglandinas (Kotilinek et al., 2008). Por lo tanto, aunque los AINEs muestran potencial en modelos experimentales, su aplicación clínica procognitiva o antidepresiva es frágil (Cudaback et al., 2014; Cunningham y Skelly, 2012). No obstante, existen estrategias para desarrollar otras aplicaciones clínicas de estos fármacos, mediante investigaciones que favorezcan la optimización estructural de los AINEs. Por ejemplo, una posibilidad es modificar la estructura química de los AINEs para favorecer que atraviesen la barrera hematoencefálica y reduzcan las citocinas proinflamatorias a nivel cerebral.

## Benzodiazepinas, amnesia anterógrada, estreñimiento

Recientemente, en la Ciudad de México, se ha difundido la noticia de la inyección de sustancias psicoactivas en pasajeros del Sistema de Transporte Colectivo Metro, a esta práctica se le ha denominado "pinchazos". De acuerdo con los estudios toxicológicos de instituciones de salud, se han identificado los fármacos llamados benzodiazepinas (Zárate, 2025). A la par, en los últimos años, la utilización de sustancias de abuso se ha diversificado hacia agresiones sexuales, robos y otros delitos, con el objetivo de manipular la voluntad de las personas.

La Sumisión Química (SQ) es el término que se empleó, por primera vez en la década de los años ochenta, (Djezzar y Arditti, 2004), para referirse a la administración de un fármaco en personas, sin su conocimiento, con la finalidad de alterar el estado de consciencia y capacidad de juicio. Esta vulnerabilidad se provoca de manera deliberada con el fin de causar en la víctima un perjuicio secundario (robo, firma de documentos y, sobre todo, agresión sexual). En la práctica, las víctimas están dormidas o despiertas, pero bajo el control del agresor (Saint-Martin et al., 2007).

Las benzodiazepinas, fármacos ansiolíticos, actúan sobre los receptores $GABA_A$ y se utilizan para tratar los trastornos de ansiedad (Kaplan y Hunsberger, 2023), pero estos compuestos tienen como efecto secundario perjudicial la amnesia anterógrada o la incapacidad de formar nuevos recuerdos (Segura et al., 2021). Este efecto se observó, por primera vez, en 1972, después de una inyección intravenosa de 10 mg de diazepam, la cual redujo la memoria de reconocimiento en el 90 % de las mujeres estudiadas bajo este esquema (Dundee y Pandit, 1972). La amnesia inició rápido, de dos a tres minutos después de la inyección intravenosa, con efectos que duraron alrededor de una hora (Dundee y Pandit, 1972) Recientemente, la administración de diazepam en participantes sanos también produjo un deterioro inmediato en el recuerdo de historias codificadas (Segura et al., 2021). Por lo que la amnesia anterógrada ha permitido que los delincuentes sometan a sus víctimas, así no pueden recordar el rosto de los agresores, datos o evidencias valiosas de los actos delictivos.

Los "pinchazos" son repentinos y superficiales, esta condición puede representar una ventaja, ya que coincide con una menor velocidad en la absorción de estas sustancias. Se debe de aprovechar este retraso de tiempo, en lo que llega la sustancia al sistema nervioso, para que las víctimas pidan ayuda o buscar un resguardo seguro, a fin de evitar robos u otro tipo de agresiones físicas o sexuales.

Por otra parte, aunque una amplia bibliografía ha confirmado que el GABA es un mediador del sistema nervioso entérico (SNE) que controla la función gastrointestinal, la verdadera importancia de la señalización GABAérgica en el intestino es aún un tema contrastante. Las células GABAérgicas del intestino incluyen células neuronales y de tipo endocrino, lo que sugiere que el GABA es un modulador de la actividad gastrointestinal tanto motora como secretora. Los efectos del GABA en el tracto GI es dependiente de la activación de los receptores ionotrópicos $GABA_A$ y $GABA_{A\text{-}rho}$ y de los receptores metabotrópicos $GABA_B$, esto da lugar a una posible regulación sobre la señalización excitatoria e inhibidora en el SNE. Pero la preservación de la señalización GABAérgica en el intestino no podría limitarse al mantenimiento de la actividad intestinal fisiológica.

De hecho, estudios han hablado del papel clave del GABA en el campo de la interacción neuroinmune, al estar involucrado en la modulación de la actividad de las células inmunitarias, asociada a diferentes afecciones inflamatorias sistémicas y entéricas. Dada la urgencia de nuevas estrategias terapéuticas contra patologías crónicas relacionadas con la inmunidad, es decir, esclerosis múltiple y enfermedad inflamatoria intestinal, una comprensión profunda del sistema GABAérgico entérico en la salud y la enfermedad podría proporcionar la base para nuevas aplicaciones clínicas de la inmunidad. Por lo tanto, se debería impulsar nuevas investigaciones que aborden la importancia fisiológica y patológica de la señalización GABAérgica en el intestino.

En concordancia con lo anterior, las benzodiazepinas, utilizadas para el manejo de trastornos de ansiedad, insomnio y otros problemas relacionados con el SNC, en cuanto a sus RAF, pueden causar síntomas gastrointestinales, como el estreñimiento (Fosnes et al., 2012). Este efecto secundario se debe a la acción depresora de estos medicamentos sobre el SNC y SNE, lo cual puede afectar la motilidad intestinal.

## Antiparkisonianos que pueden favorecer la ludopatía

El sistema de recompensa es una vía dopaminérgica implicada fisiológicamente en el procesamiento del placer y los estímulos motivacionales. Sus regiones centrales son el área tegmental ventral (AVT) y el núcleo accumbens (Nacc) (Pettorruso et al., 2020; Wise, 2008), así como el cerebelo y la ínsula (Jasinska et al., 2014). Cuando se proporciona un estímulo gratificante, una descarga dopaminérgica fásica provoca activa los receptores D1 en el NAcc y D2 en el AVT, generando así una señal de refuerzo positiva (Volkow y Morales, 2015). Se ha propuesto una disfunción dopaminérgica más amplia como factor de vulnerabilidad para el desarrollo y mantenimiento de la adicción y como marcador de la progresión del trastorno (Koob y Volkow, 2016; Leyton y Vezina, 2014). El trastorno de juego o ludopatía es una adicción conductual que se caracteriza por la participación compulsiva en actividades de juego, a pesar de sus graves consecuencias adversas, se ha visto relacionado con alteraciones en el sistema de recompensa dopaminérgico asociadas a la ingesta de antiparkisonianos (Pettorruso et al., 2020).

En concordancia, la enfermedad de Parkinson es una alteración neurodegenerativa. La muerte de neuronas dopaminérgicas disminuye los niveles cerebrales de dopamina, lo que provoca descoordinación para efectuar movimientos y pérdida progresiva de las funciones motoras (Sul et al., 2024). El tratamiento se basa en la administración de medicamentos que aumentan la disponibilidad de dopamina en el cerebro, o la suministración de sustancias parecidas a la dopamina, como los agonistas dopaminérgicos, para compensar la disminución de la acción dopaminérgica mediante la imitación de su acción sobre los receptores a dopamina (Marsiliet et al., 2025). Estos fármacos carecen de selectividad, debido a que también pueden interaccionar con otras vías dopaminérgicas que regulan distintas funciones, como el sistema de recompensa o la vía tuberoinfundibular, encargada de mediar la

producción de la hormona prolactina. Por lo tanto, los medicamentos antiparkinsonianos, además de regular las funciones motoras, también aumentan el riesgo de desarrollar adicción al juego. Principalmente son los agonistas dopaminérgicos, como pramipexol y ropinirol. Estos medicamentos actúan sobre los receptores de dopamina D2/D3, se ha demostrado que inducen trastornos del control de impulsos, incluido el juego patológico, en pacientes con enfermedad de Parkinson (Carbone y Djamshidian, 2024; Wolfschlag y Håkansson, 2021).

El estudio de Wolfschlag y Håkansson ha destacado que pramipexol y ropinirol, junto con el modulador de dopamina aripiprazol, están asociados con un mayor riesgo para ludopatías (Wolfschlag y Håkansson, 2021). Además, otro estudio indica que los agonistas de los receptores de dopamina, especialmente pramipexol y ropinirol, se han asociado con estos trastornos del control de impulsos (Moore et al., 2014).

La revisión de Carbone y Djamshidian ha señalado que los agonistas dopaminérgicos como pramipexol, ropinirol y rotigotina son desencadenantes comunes de los trastornos del control de impulsos en la enfermedad de Parkinson (Carbone y Djamshidian, 2024; Wolfschlag y Håkansson, 2021). En consideración a las premisas anteriores, es importante que el personal médico que prescribe estos medicamentos esté atento a los posibles efectos secundarios relacionados con el control de impulsos y considere ajustar o modificar la terapéutica para evitar en los pacientes el desarrollo de estos comportamientos.

## Antihistamínicos con diversas aplicaciones

Los receptores de histamina desempeñan roles decisivos en diversas funciones fisiológicas y patológicas, incluidas las alergias, secreción de ácido clorhídrico y en el SNC pueden regular varias funciones. En las alergias, los receptores de histamina H1 (H1R) son fundamentales.

Están involucrados en las reacciones de hipersensibilidad tipo 1, mediadas por mastocitos que liberan histamina, lo que provoca síntomas alérgicos como prurito, rinorrea y broncoconstricción (Thangam et al., 2018). Los antagonistas de H1R, conocidos como antihistamínicos, son utilizados para tratar condiciones alérgicas como la rinitis alérgica y la urticaria (Parsons y Ganellin, 2006).

En cuanto a la secreción de ácido clorhídrico, los receptores de histamina H2 (H2R) juegan un papel clave. Estos se encuentran en las células parietales del estómago y su activación estimula la producción de ácido gástrico. Los antagonistas de H2R, como la famotidina, han sido revolucionaria en el tratamiento de úlceras pépticas y otras enfermedades ácido-pépticas (Panula et al., 2015; Parsons y Ganellin, 2006).

En el SNC, los receptores de histamina H3 (H3R) y H4 (H4R) son de particular interés. El primero actúa como un autorreceptor y heterorreceptor, modula la liberación de histamina y otros neurotransmisores, lo cual influye en funciones como la vigilia, aprendizaje y memoria (Panula et al., 2015; Passani y Blandina, 2011). Los antagonistas de H3R son para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos, como déficits cognitivos y trastornos del sueño (Nuutinen y Panula, 2010). Por otro lado, el H4R, aunque menos estudiado en el SNC, está relacionado con la modulación inmunológica y se aplica en el tratamiento de enfermedades inflamatorias (Tiligada et al., 2024).

Uno de los efectos secundarios más comunes de los antihistamínicos de primera generación, como la difenhidramina y la clorfeniramina, es la somnolencia diurna, la cual puede persistir debido a su larga vida media de eliminación. Esto resulta en un sueño de menor calidad, a pesar de la sedación inicial.

Los antihistamínicos también tienen propiedades anticolinérgicas, lo que puede llevar a efectos secundarios como boca seca, retención urinaria y, en usos prolongados, mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia, especialmente en adultos mayores (Dykewicz

et al., 2020; Mysliwiec et al., 2020). La tolerancia a los efectos sedantes de los antihistamínicos puede desarrollarse rápidamente, limitan su eficacia para el tratamiento a largo plazo del insomnio.

Por estas razones, las guías clínicas no aconsejan el uso de antihistamínicos para los trastornos del sueño (Gough et al., 2015; Mysliwiec et al., 2020). En su lugar, recomiendan otras opciones terapéuticas más favorables para el paciente.

## Antineoplásicos que pueden afectar células sanas

Los antineoplásicos interfieren en la proliferación celular, proceso más activo en las células cancerosas. Estos fármacos son incapaces de distinguir entre las células sanas y las enfermas, que se reproducen rápidamente.

Las células sanas de nuestro organismo que tienen una rápida división mitótica son las de los folículos pilosos, piel, uñas y dientes. Posen esta capacidad de reproducción rápida y, en consecuencia, los antineoplásicos podrían ocasionar alopecia, deformidades en el crecimiento de uñas y dientes además de alteraciones cutáneas.

Antes de pasar a los fármacos antineoplásicos y sus RAF, es necesario mencionar lo que ocurre cuando una persona, con algún tipo de tumor como los carcinomas hepatocelulares, consumen vitamínicos, sustancias que colaboran en el metabolismo celular como cofactores o por sus propiedades antioxidantes. Pensemos en la vitamina A, micronutriente liposoluble necesario para el crecimiento de la piel y cabello sanos, incrementa la síntesis de colágeno, aumenta la elasticidad y posee un efecto regulador en la formación de queratina, también puede ejercer efectos antioxidantes junto con la vitamina C (Heseker, 1995). Sin embargo, en algunas condiciones experimentales de la enfermedad de hígado graso no alcohólico, se ha demostrado que los antioxidantes favorecen la progresión del carcinoma hepatocelular, ya que el estrés oxidativo es

tóxico tanto para las células cancerosas como para las normales (Uchida et al., 2018). Aunque existen evidencias contrarias, donde estos vitamínicos podrían tener un efecto benéfico en algunos tipos de neoplasias, lo cierto es que se debe continuar con las investigaciones para contar con fundamentos sólidos y los cuidados en la terapéutica, aparentemente inofensiva, porque en lugar de beneficiar, los problemas se podrían agravar.

La alopecia ocasionada por quimioterapia es un efecto secundario común de varios agentes quimioterapéuticos: antraciclinas (por ejemplo, doxorrubicina), taxanos (paclitaxel), compuestos alquilantes (ciclofosfamida) e inhibidores de topoisomerasa (etopósido), conocidos por causar pérdida de cabello significativa (Sharova et al., 2014). La alopecia por quimioterapia puede interrumpir la señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), crucial para la transición del ciclo del cabello (Bichsel et al., 2013).

Los taxanos son conocidos por causar toxicidad en las uñas. Puede manifestarse como onicolisis, uñas quebradizas y crecimiento más lento (Axler et al., 2025). Las terapias dirigidas, como los inhibidores de EGFR, provocan toxicidades dermatológicas: erupciones acneiformes y reacciones en la piel de las manos y pies (Gao et al., 2019; Kang et al., 2025). Estas toxicidades dermatológicas afectan la calidad de vida de los pacientes y, por lo tanto, requieren un tratamiento de apoyo cuidadoso.

## Fármacos que actúan en el sistema serotoninérgico

A continuación, analizo el sistema 5-HT plaquetario y su importancia en la farmacodinamia de varios fármacos. Las plaquetas o trombocitos son células discoides anucleadas, tienen un diámetro de entre 2 y 4 µm, se desarrollan a partir de megacariocitos (MK) en la médula ósea y se liberan a la circulación sanguínea a través de proyecciones pseudopodiales llamadas proplaquetas (Thon y Italiano, 2012). Cada

MK posterior a múltiples divisiones puede dar origen entre 1000 y 3000 plaquetas (Ren y Liu, 2018). El ARNm contenido en las mitocondrias plaquetarias puede codificar la síntesis de varias proteínas y contribuir con la activación plaquetaria y la apoptosis (3). Las células plaquetarias tienen una vida circulante entre ocho y 10 días, hasta que son eliminadas por el bazo, cada individuo tiene aproximadamente entre 150-400x109 plaquetas por litro de sangre periférica (Rendu y Brohard-Bohn, 2001; Thon ey Italiano, 2012).

A principios del siglo XX, se creía que la única fuente de la serotonina (5HT) en los mamíferos estaba en las células plaquetarias. En 1930, el Dr. Vittorio Erspamer identificó en la mucosa gástrica de conejo un compuesto al que llamó enteramina. En 1948, el Dr. Irving Page ubicó una sustancia vasoconstrictora en el suero, a la que llamó serotonina. La estructura de la serotonina fue identificada en 1949, como 5-HT y, en 1952, se confirmó que la enteramina y la serotonina tenían la misma estructura química (Erspamer y Asero, 1952). La mayor cantidad de la 5-HT en el organismo se absorbe y almacena en el tracto gastrointestinal, después, la 5-HT se dirige al espacio intravascular (Jones et al., 2020).

En las plaquetas se almacena aproximadamente el 8 % del total de la serotonina disponible, la fuente principal es la recaptura de 5-HT a partir del plasma, por medio del SERT. En los trombocitos, esta indolamina es englobada en gránulos densos y una pequeña parte (< 1%) permanece libre en el plasma (Rendu y Brohard-Bohn, 2001). La 5-HT almacenada en los gránulos plaquetarios es liberada al espacio plasmático, con la posibilidad de que interaccione y se una a diversos subtipos de receptores membranales, tanto del endotelio vascular como en los receptores existentes en la propia membrana plaquetaria, algunos subtipos son: los receptores 5-HT1A (Liu y Yang, 2006), 5-HT2B (Liu y Yang, 2006), 5-HT3 (Stratz et al., 2008) y 5-HT4 (Serebruany et al., 2010).

Las plaquetas participan en la defensa contra patógenos (Dib et al., 2020), así como en la aceleración de enfermedades autoinmunes

(Habets et al., 2013; Harifi y Sibilia, 2016). Por ejemplo, en presencia de ciertos agentes infecciosos o estímulos inflamatorios, las plaquetas activan la inmunidad innata y adaptativa a través de la liberación de gránulos que contienen 5-HT, β-defensina, etc., (Hamzeh-Cognasse et al., 2018; Stasi et al., 2009). También estas células activadas liberan 5-HT y otros mediadores bioquímicos como las prostaglandinas, quienes intervienen en los procesos inflamatorios, y en el caso específico de la 5-HT liberada al plasma (Gumusoglu et al., 2021), esta puede estimular a receptores para incrementar las resistencias vasculares periféricas y favorecer la vasoconstricción, característica de diversas patologías hipertensivas (Stott et al., 1988; Yamamoto et al., 2006).

Con base en el análisis anterior, las plaquetas podrían ser como neuronas circulantes con capacidades de comunicación múltiple y compleja, lo cual les permite interaccionar con otros tejidos y regular diversos procesos fisiológicos. Por consiguiente, el sistema de señalización plaquetario representa un eje de comunicación autocrina y paracrina (Mammadova-Bach et al., 2018), con capacidad para mediar la inflamación, presión arterial, respuesta inmunológica, etc.

Derivado de lo anterior, podrían existir desventajas terapéuticas, por ejemplo, fármacos que actúan en el sistema de señalización del SNC para tratar trastornos como la ansiedad, depresión y epilepsia; también podrían actuar en dianas que estén disponibles en las plaquetas, lo que podría generar RAF.

Sobre las áreas de oportunidad, los ligandos agonistas o antagonistas podrían ser útiles para tratar varias enfermedades o frenar el curso de la activación plaquetaria en la fisiopatología del dengue, enfermedades vasculares, trastornos hipertensivos, etc. Además, enfermedades neurodegenerativas, como la epilepsia, se ha relacionado con un incremento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica que permite una mayor infiltración de las plaquetas hacia el SNC, donde libera 5-HT y otros mediadores químicos, lo que se ha

asociado con un incremento en la actividad eléctrica neuronal y consecuentemente en la severidad de las convulsiones (Kopeikina et al., 2020). De este modo, las plaquetas pueden convertirse en una herramienta adecuada para el análisis de biomarcadores que faciliten el diagnóstico de patologías psiconeurológicas y trastornos asociados a la coagulación e hipertensión arterial.

El SERT es miembro de la familia de transportadores de solutos dependientes de $Na^+/Cl^-$ 6 (SLC6), controla las concentraciones intra y extracelulares de 5-HT. Su principal función es modular la señalización y homeostasis periférica (Brindley et al., 2016). Debido a que la 5-HT en condiciones fisiológicas es una molécula protonada, no atraviesa la bicapa lipídica de las membranas celulares, por lo tanto, el transporte bidireccional de SERT es el responsable de la correcta absorción y liberación de la 5-HT (Linder et al., 2008; Ni y Watts, 2006). La regulación de la actividad del transportador es clave para estabilizar la concentración plasmática de 5-HT, a medida que incrementan los niveles plasmáticos de 5-HT, aumentan la expresión del SERT en la membrana, mismo proceso que decae al estabilizar las concentraciones, por lo que la expresión superficial de SERT en las plaquetas puede alterarse como respuesta a los niveles de 5-HT en plasma (Mercado y Kilic, 2010).

Por otro lado, los fármacos inhibidores de la recaptura de serotonina (IRS) prescritos a pacientes con diagnóstico de depresión severa, como la fluoxetina y la sertralina pueden inhibir el SERT plaquetario, así como alterar las funciones plaquetarias y los tiempos de coagulación (Halperin y Reber, 2007); efecto relacionado con una menor concentración de 5-HT en las plaquetas (Bismuth-Evenzal et al., 2012; de Abajo et al., 2006).

También existe evidencia contraria, la cual indica una mayor concentración intraplaquetaria de 5-HT (Holck et al., 2019). Estas discrepancias han sido explicadas por las diferencias en los esquemas farmacológicos, así como en los métodos de ensayo y técnicas implementadas

para la determinación de 5-HT. Ello resalta la importancia en las variaciones de la concentración de la 5-HT y su impacto en la hemostasia.

Por otra parte, entre las siete clases de receptores a 5-HT, el que tiene mayor implicación en la membrana de las plaquetas y las células de músculos lisos vasculares es el receptor de serotonina de tipo 2-subtipo A (5-HT2A); la unión de 5-TH con este receptor libera concentraciones de 5-HT a la circulación sanguínea. Así, activa las plaquetas e incrementa la agregación plaquetaria, esto favorece la formación de trombos durante la reacción inflamatoria.

Asimismo, se cree que la 5-HT causa un efecto vasoconstrictor por la activación de los receptores 5-HT2A en las células vasculares del músculo liso y un efecto vasodilatador por un mecanismo dependiente de óxido nítrico (NO), a través del receptor 5-HT1B en las células endoteliales (Machida, et al., 2013). Con base en esta premisa, se ha observado que la interacción del receptor 5-HT2A con el antagonista sarpogrelato disminuye la concentración sérica de 5-HT (Gocht et al., 2018), lo cual reduce la formación de trombos y, por consiguiente, el riesgo de un infarto agudo al miocardio.

Aunque esta clase de receptor 5-HT2 tiene otros dos subtipos: 5-HT2B y 5-HT2C, con una homología estructural del 46-50 % (Hoyer et al., 2002). La activación del receptor 5-HT2B contrae el músculo liso del estómago y relaja el endotelio de venas en el intestino humano (Borman et al., 2002; Ellis et al., 1995). El receptor 5-HT2C no ha sido identificado en el sistema cardiovascular y, hasta el momento, se desconoce su acción, debido a la falta de ligandos selectivos (Ramage, 2001; Ramage y Villalon, 2008). De manera contraria, el ácido valproico agonista del receptor 5-HT2A, empleado como antiepiléptico (Zhu et al., 2017), podría afectar las funciones plaquetarias e incluso producir trombocitopenia, por la interacción de este agonista con el receptor 5-HT2A plaquetario (Johnston y Nerenberg, 2020).

## Antibacterianos que pueden alterar la memoria

Parecería extraño que fármacos destinados a combatir las infecciones pudieran afectar la memoria. El proceso de almacenamiento y recuperación de información forma parte de la memoria. Por las características que la definen, la memoria se puede clasificar en declarativa, episódica y semántica; la primera está relacionada con la secuencia de una historia y, la segunda, con definiciones. Cuando uno de manera inconsciente enciende el interruptor, quita el freno, acelera y dirige el volante, se utiliza la memoria procedimental o no declarativa.

Por otra parte, es bien conocido que los cambios en los niveles de los neurotransmisores en el cerebro podrían estar relacionados con la memoria de corto plazo. Pero cuando se requiere más temporalidad, como en la memoria de largo plazo, procesos de síntesis de proteínas se involucran y permiten que las neuronas dispongan de más sinapsis, mediante la creación de prolongaciones dendríticas, también llamadas espinas o botones sinápticos, verdaderos puntos de conexión entre miles de neuronas.

Pero ¿qué tienen que ver los antibióticos con estos procesos? En primer lugar, estudios preclínicos han evidenciado que la administración intracerebral de antibióticos como el cloranfenicol, quien interfiere en la síntesis de proteínas, tiene efecto amnésico en los pollitos (Freeman y Young, 1999). Otro antibiótico del grupo de los macrólidos, la anisomicina, con un similar mecanismo de acción, altera la memoria en ratones (Monleón Verdú et al., 2008), al igual que la ampicilina, gentamicina, vancomicina e imipenem (Lee et al., 2020).

Para una idea somera de lo impactante que pueden ser los antibióticos en otras especies, se ha encontrado que la exposición de antibacterianos modernos, como clortetraciclina, ciprofloxacina y ceftazidima, alteran la conducta y deterioran la cognición de los peces (Petersen et al., 2021). Esto último es preocupante, ya que los ríos y lagos están

contaminados con antibióticos, manejados en la ganadería. Al estar presentes en altas concentraciones en las fuentes hídricas, no solo alteran las bacterias residentes, sino a distintas especies de animales que comúnmente forman parte de la fuente proteica para nuestra alimentación. Esto crea un problema exponencial, tanto en la resistencia de los antibióticos como en la afectación de los procesos cognitivos.

En otro contexto, los cambios en la flora intestinal, posterior al tratamiento con antibacterianos, también provocan deterioro cognitivo. El deterioro de la memoria se ha investigado en estudios preclínicos, en modelos animales. La literatura médica sugiere que el uso de antibióticos causa disbiosis intestinal, lo que a su vez afecta la función cognitiva y el comportamiento emocional, pues altera el eje microbiota-intestino-cerebro.

Estudios han demostrado que la disbiosis inducida por antibióticos cambia el comportamiento y cognición en modelos de roedores. Por ejemplo, un metaanálisis sistemático encontró una asociación significativa entre la ingesta de antibióticos y síntomas de ansiedad, depresión y disminución de la cognición espacial en roedores, aunque la heterogeneidad entre los estudios fue alta y el sesgo de publicación, significativo (Hayer et al., 2023; Lynch et al., 2023). Otro estudio mostró que el uso prolongado de antibacterianos en ratones redujo la memoria espacial y de largo plazo, mediada por la disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y las alteraciones sobre el microbioma intestinal (Thabet et al., 2024).

Además, se ha observado que la disminución del microbiota intestinal en diferentes etapas de la vida causa deterioro cognitivo y trastornos emocionales en la adultez, los efectos de los antibióticos pueden variar dependiendo del momento de la exposición (Li et al., 2022). En modelos de isquemia cerebral, la administración de antibióticos como vancomicina y ampicilina exacerbó el deterioro cognitivo,

lo que sugiere que la disbiosis intestinal agrava las condiciones neurológicas de base (Lee et al., 2020).

Aunque los estudios preclínicos evidencian que los antimicrobianos afectan la memoria y comportamiento a través de la alteración en la síntesis proteica o por la disbiosis intestinal, producto de los esquemas quimioterapéuticos prolongados, la traducción de estos hallazgos a la práctica clínica humana requiere más investigación. La heterogeneidad en los métodos y resultados de los estudios actuales limita la capacidad de generalizar estos hallazgos a la práctica clínica, pero debemos estar atentos a cambios o efectos indeseables en las funciones cognitivas de los pacientes que reciben tratamientos a base de antibacterianos.

## Estatinas que pudieran afectar la memoria

Parece ciencia ficción que las estatinas, conjunto de fármacos como la lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina y rosuvastatina, pueden alterar la memoria. Cuando un médico prescribe estatina visualiza el mecanismo de acción de este grupo de fármacos, basado que las estatinas se unen sitio activo y reducen la actividad de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa (Sirtori, 2014), clave en la síntesis de colesterol, favoreciendo la hipocolesterolemia.

La atorvastatina, al igual que otras estatinas, tiene un componente estructural similar al sustrato enzimático objetivo HMG-CoA, precursor de la síntesis de colesterol; una estructura en forma de anillo voluminosa e hidrofóbica compleja, unida no covalentemente al análogo del sustrato y unida a la estatina de la enzima HMG-CoA. Tiene grupos laterales en los anillos que definen las propiedades de solubilidad de estos fármacos, así como muchas de sus propiedades farmacocinéticas (Schachter, 2005).

Están disponibles tanto en formas activas y como profármacos inactivos con un anillo de lactona que se hidroliza en el interior del organismo a la forma abierta y activa. Las estatinas se absorben en el intestino, pero su biodisponibilidad depende en gran medida de su administración concomitante con las comidas.

En el plasma se transportan a través de proteínas (albúmina), pero en los tejidos las estatinas en forma de lactona o lipofílicas (lovastatina, simvastatina y atorvastatina), a través de difusión simple; mientras que los compuestos que tienen una forma ácida o hidrofílicas (pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina) (Bansal y Cassagnol, 2025) utilizan un mecanismo de transporte mediado por portadores para ácidos monocarboxílicos para atravesar tejidos, como la barrera hematoencefálica (Pierre y Pellerin, 2005; Tsuji et al., 1993).

Las estatinas están indicadas en la reducción del colesterol total elevado, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (CLDL), síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos circulantes en pacientes con hipercolesterolemia primaria (Ray et al., 2005). Consecuentemente, al reducir las dislipidemias se tienden a decrementar el riesgo de episodios cardiovasculares y mortalidad (Stone et al., 2014).

Las estatinas se han utilizado por casi cuatro décadas, su efectividad en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares ha sido respaldada por una gran cantidad de evidencia. No obstante, se han reportado numerosos estudios que las vinculan con posibles efectos negativos en la salud mental. De manera preclínica se les asocia con deterioro cognitivo. Las investigaciones con ratas macho han evidenciado a dos estatinas, pravastatina y atorvastatina (10 mg/kg v.o.), administradas una vez al día, durante 18 días, perjudicaron el aprendizaje durante los últimos días de tratamiento. Esto se revirtió completamente al suspender esta estatina. Del mismo modo, en la tarea de reconocimiento de objetos novedosos, la pravastatina deterioró la

memoria. No se observaron efectos para atorvastatina en ninguna de las tareas a dosis de 10 mg/kg (Stuart et al., 2013).

Un estudio analizó los efectos de la administración de una estatina sobre la memoria espacial en ratas macho. Se administró simvastatina en dosis de 10 o 30 mg/kg/día por vía oral durante cuatro semanas. Al finalizar este tiempo, se evaluó la memoria espacial mediante la prueba del laberinto de Barnes, se observó que la duración del tratamiento con el medicamento resultó en puntuaciones más bajas en las pruebas. Los resultados sugirieron que el uso prolongado de simvastatina afecta la memoria espacial solo a dosis de 10 mg/kg/día (Baytan et al., 2008).

Asimismo, se realizaron pruebas con conejos macho y simvastatina (2 mg/kg) y atorvastatina (1 mg/kg, v.o.) durante seis semanas. Se evaluó la memoria espacial mediante el laberinto de agua de Morris, se encontró que los animales tratados con estatinas pasaron más tiempo en la zona exterior a la plataforma en comparación con su respectivo grupo control (Maggo y Ashton, 2014).

## Otros ejemplos de fármacos recientes

Las interacciones a nivel farmacodinámico no son exclusivas de los fármacos que llevan más de 30 años en el mercado, como los IRS, los AINEs, estatinas y antibióticos como las quinolonas que se han descrito anteriormente.

Coincidencias, como la ubicuidad de las dianas comunes para ligandos endógenos y exógenos, variables que pueden estar presentes en el mecanismo de acción que ejercen antineoplásicos recientes como el capivasertib, inhibidor selectivo de la enzima proteína cinasa B (AKT) que fue aprobado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado. Este fármaco, cuando bloquea la enzima AKT, puede inhibir varios procesos relacionados con el crecimiento y la supervivencia

celular. Aunque también podría interferir con el sistema de señalización del receptor a insulina a través de la vía PI3K-AKT. En algunos pacientes tratados con capivasertib, se ha reportado hiperglucemia o cetoacidosis, probablemente asociadas con la incapacidad de la insulina para ejercer sus efectos metabólicos que favorecen la entrada de glucosa en la célula, cuando el fármaco bloquea la vía de señalización del receptor de insulina (Darapu y McKnight, 2026).

Un fármaco que recientemente ha cobrado relevancia por su aplicación en el control de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, es la semaglutida, un agonista del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) presente en el páncreas y en el cerebro. En el primero favorece la liberación de insulina y en el segundo, este receptor se ha localizado en varias regiones cerebrales, incluyendo el hipocampo, en donde investigaciones preclínicas han demostrado que la estimulación del receptor GLP-1 podría modular la señalización GABAérgica (Fortin et al., 2020; Korol et al., 2015), mecanismos que podrían estar relacionados con el control del apetito y la aparición de RAF como la ansiedad, el insomnio reportado en algunos pacientes (Arillotta et al., 2023), por lo que se requieren más estudios para dilucidar mejor los mecanismos implicados.

Otro ejemplo, aunque no tan reciente, es la dapagliflozina, de aproximadamente 13 años en el mercado, un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), transportador presente en el túbulo proximal de las nefronas que favorece la excreción urinaria de la glucosa e impacta en el control de la glucemia. El SGLT2 se ha localizado en el cerebro, especialmente en el núcleo del tracto solitario (nTS). El nTS reside en la médula oblongada, es la primera estación sináptica para las entradas aferentes cardiorrespiratorias del cuerpo. Recibe señales de quimiorreceptores, barorreceptores y receptores cardiopulmonares. Cuando el nTS recibe una señal de que la presión arterial es alta o baja, se activarán mecanismos de autorregulación para inducir cambios en la frecuencia cardíaca y en la amplitud de los vasos sanguíneos que

permitirán regular la presión arterial. El mecanismo exacto por el cual el nTS regula la presión arterial no se ha dilucidado por completo.

Un mecanismo que requiere mayor investigación es la implicación de este transportador en la manifestación de hipotensión a través de los mecanismos anteriormente explicados; este signo clínico pudiera considerarse una RAF en pacientes normotensos o un potencial efecto terapéutico en diabéticos e hipertensos (Ahwin y Martínez, 2024).

# CAPÍTULO V.
# REFLEXIONES FINALES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

## Introducción

En consecuencia, cuando se visualizan y se ponen en perspectiva los procesos farmacocinéticos como la absorción, es conveniente visualizar el proceso de ingreso de uno o varios fármacos en nuestro organismo, sin olvidar el desarrollo dinámico de este fenómeno, donde confluyen diversas variables que podrían condicionar interacciones ligadas a un incremento, decremento o presencia de RAF.

En específico, los procesos farmacocinéticos durante el camino o la trayectoria que describen los fármacos en el interior del organismo para llegar al sitio de acción podrían estar influenciados por factores que alteran la biodisponibilidad. Fenómenos como el metabolismo de primer paso, en el caso de las administraciones orales que deben pasar por el sistema porta hepático y hepatocitos, pueden ocurrir procesos de inducción o inhibición enzimática. Otros factores como el grado de afinidad de los fármacos con las proteínas plasmáticas podrían tener injerencia en la distribución y efecto. Además, en la eliminación de los fármacos, factores como las variaciones en el pH de la orina podrían alterar la excreción de los fármacos.

## Evidencias sobre la especificidad farmacológica imperfecta

Los fármacos poseen la capacidad de interactuar no solo con un subtipo de receptor, sino con otros subtipos de receptores distintos. Esto da lugar a otras funciones, aunque en menor grado. También se puede agregar la posibilidad de que la ubicuidad de estas dianas, aunque pertenezcan a un mismo sistema de receptores, se encuentren dispuestas o distribuidas en múltiples regiones del organismo, donde regulan diferentes funciones que favorecen la homeostasis, como en el caso del sistema serotoninérgico, localizado en el SNC, las plaquetas y el sistema entérico.

Desde luego, otras variables son la estructura química de cada fármaco como se ha explicado anteriormente, en el apartado de especificidad farmacológica imperfecta, que puede tener influencia sobre la afinidad y selectividad para unirse con distintos subtipos de receptores que aunado con las diferencias existentes en los sitios de unión ortostéricos (donde se une el ligando natural), la conjunción de ambas variabilidades podría explicar que un ligando pueda desencadenar efectos contrarios cuando se une con diferentes subtipos de receptores. Por ejemplo, un fármaco puede activar receptores $\beta_2$-adrenérgicos mientras antagoniza receptores $\alpha_1$-adrenérgicos. Otro ejemplo, es el caso de la lurasidona, antipsicótico agonista del receptor 5-HT1A y, al mismo tiempo, antagonista del receptor 5-HT7 (Ishibashi et al., 2010).

En segundo lugar, el efecto que ejercen los fármacos estará en función de la región donde estén disponibles los receptores con los que tienen afinidad o donde existan en mayor cantidad. Un ejemplo es la buspirona, ansiolítico que tiene afinidad por el receptor 5-HT1A, presente tanto en el SNC como en el intestino y las plaquetas.

Hasta este punto, la persona lectora constatará y reafirmará el conocimiento sobre la premisa que encierra una verdad no debatible: La especificidad farmacológica imperfecta que presenta la mayoría de los fármacos junto con la ubicuidad de las dianas, imposibilitan

que los fármacos dispongan de únicamente de un sitio específico para ejercer su acción ante un abanico de posibilidades.

Recordemos que la mayoría de las moléculas con actividad biológica no son específicas para un solo receptor, sino que pueden actuar, aunque con menor afinidad, con otro tipo de receptores. En el caso de los sistemas neuronales, pueden existir receptores en la presinapsis, llamados autoreceptores, ligados a proteínas Gi, cuya función, tras su activación, es disminuir la exocitosis. Esta repercute en la liberación de los neurotransmisores al espacio sináptico o hendidura, proceso necesario para interaccionar con los receptores postsinápticos.

Aunque estos mismos subtipos de receptores pueden estar localizados en la postsinápsis y se les designa hetero-receptores; un ejemplo es el receptor 5-HT1A en regiones hipocampales (Strzelczyk et al., 2004).

Por ello, cobra importancia la distribución de los receptores, ya que, en las distintas regiones cerebrales disponibles, pueden expresarse con mayor o menor prevalencia. En este punto, es prioritario destacar que los fármacos que actúan en el SNC son incapaces de decidir o diferenciar en qué sitios actuar o en qué regiones no.

Otro ejemplo es cuando los fármacos, además de actuar en diferentes subtipos de receptores de un sistema, tienen afinidad por otros sistemas de neurotransmisión. En esta complejidad, los sistemas de receptores también son diferentes en cuanto a su localización y función. Para ilustrar esto, la imipramina, antidepresivo tricíclico, inhibe diversos transportadores que promueven la recaptura de varios neurotransmisores, como el transportador de 5-HT, los transportadores de catecolaminas que incluyen a la dopamina y noradrenalina (Zhang y Barrett, 1991). En consecuencia, se altera la funcionalidad de varios sistemas de neurotransmisión, aunado a la capacidad de la imipramina para antagonizar los receptores muscarínicos (Ehlert et al., 1990) presentes en el sistema nervioso parasimpático, encargados de regular las funciones viscerales.

Los fármacos pueden actuar en el intestino o cerebro por la presencia de sus receptores afines; no prefieren un sitio en particular. El fármaco, una vez que ingresa en el organismo, se distribuye y actúa. En el caso de los fármacos específicos, en donde se encuentren sus dianas, producen efectos indeseables o RAF. Otro ejemplo destacado, lleno de complejidad, son las hormonas sintéticas, como los estrógenos, utilizados en la terapia hormonal sustitutiva durante la menopausia.

Cuando hablamos de hormonales sintéticos nos referimos a fármacos creados exógenamente con similitudes estructurales y funciones con las hormonas endógenas. Las distintas hormonas que integran el sistema endocrino tienen una capacidad exponencial para ejercer diversos efectos. Las hormonas interaccionan tanto con receptores membranales como con receptores endonucleares. Con estos últimos, debemos encender las alarmas, especialmente con las hormonas sintéticas que tienen la capacidad para interaccionar con receptores cercanos a los genes, estas sustancias tienen la posibilidad de favorecer o inhibir la transcripción de diversos genes (pedazos de DNA) que codifican la síntesis proteica. En conjunto, esta influencia génica repercute en la funcionalidad del organismo. Con repercusión específica en la alteración del metabolismo de las principales macromoléculas como los carbohidratos, proteínas y lípidos, compuestos indispensables para la reproducción, crecimiento y desarrollo celular.

Por esta razón, los glucocorticoides como la dexametasona, además de ejercer propiedades antiinflamatorias, modifican el metabolismo de los carbohidratos y grasas. Tratamientos a base de glucocorticoides en dosis elevadas y por periodos prolongados provocan la aparición de enfermedades endocrinas como el síndrome de Cushing, caracterizado por obesidad, hiperglucemia y presencia de estrías de color rosado o púrpura en el vientre, entre otras.

Los fármacos para la terapia hormonal sustitutiva, durante el periodo reproductivo de las mujeres, se caracteriza por la oscilación cíclica de

las hormonas ováricas que permiten el crecimiento del endometrio y la ovulación necesarias para la fecundación y reproducción. Además, los estrógenos se han relacionado con la regulación de la expresión fenotípica de los caracteres femeninos como la distribución de grasa en las caderas y mamas. Aunque con la menopausia y climaterio, el descenso drástico de las hormonas femeninas conlleva a un periodo de amenorrea y alteraciones conductuales, como la tendencia a padecer depresión y ansiedad.

En algunas mujeres podría existir la posibilidad de iniciar una terapia hormonal sustitutiva, aunque esta estrategia ha sido limitada solo para ciertas mujeres sin antecedentes heredofamiliares de neoplasias o ausencia de enfermedades cardiovasculares. Esto basado en la complejidad de los efectos mencionados acerca del uso de los hormonales y la paradoja que implica el riesgo-beneficio al que se enfrenta el personal médico.

Cuando una mujer pasa por la menopausia, los sistemas hormonales decrecen y la falta de hormonas ováricas expresa este proceso. Prescribir dosis hormonales implica riesgos, por la posibilidad de las hormonas de estimular el crecimiento celular, con lo cual podrían aparecer enfermedades neoplásicas. Imitar el ritmo de la fisiología del ciclo ovárico de manera artificial es un reto que todavía merece mayor investigación.

En contraste con la especificidad farmacología imperfecta, llama la atención el designar como medicamentos inteligentes debido a que pueden favorecer la atención y la memoria (Guzmán-Aguilar, 2022; Flores et al., 2020) en especial cuando se describen fármacos que actúan a nivel del SNC, como los del grupo de los psicoanalépticos, según la clasificación. Un ejemplo, de nombre acorde con el efecto es el caso de los procinéticos, fármacos para mejorar la motilidad intestinal, es adecuado, ya que expresan el potencial sobre cierta acción.

Sin embargo, llamar inteligentes a los del primer ejemplo dista mucho de la realidad. Sería más adecuado el término procognitivo, ya que esta palabra estaría en el mismo nivel de los segundos, pues su capacidad forma parte de su nombre. Difiero de nombrar inteligentes

a los fármacos que favorecen la concentración y la memoria, debido a que, como ya se ha referido, el concepto de inteligencia abarca la función de adaptabilidad para la toma de decisiones en seres sintientes.

El hecho de que estos medicamentos puedan tener propiedades sobre algunas conductas que forman parte de la inteligencia no es suficiente para asignarles este apelativo. Incluso puede generar confusiones, debido a que estos medicamentos por sí mismos no son capaces de decidir en dónde actuar o tener autonomía para limitar su efecto en ciertas regiones cerebrales.

En realidad, la inteligencia debe de ser fomentada y desarrollada tanto en los prescriptores de los fármacos como en los usuarios, esto lo olvida el personal médico cuando prescribe; únicamente piensa en las enfermedades y tratamientos que pudieran favorecer el restablecimiento de la homeostasis. Asimismo, los pacientes cuando toman o se administran los medicamentos no concientizan las innumerables probabilidades que pueden ejercer sobre su organismo, así como el potencial para establecer interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. La situación es más complicada con la prescripción de múltiples medicamentos de manera diaria, sobre todo en quienes tienen enfermedades crónico-degenerativas, como la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares.

Aunque muchos pacientes saben los efectos indeseables, adversos y tóxicos de los fármacos, manifiestan: "las medicinas nos arreglan una cosa, pero nos descomponen otra". Por ello, considero que deben conocer aún más sobre las RAF y el trascendente papel de la farmacovigilancia para evitar o limitar la aparición de dichos efectos indeseables.

En concordancia, a los pacientes bajo politratamientos se les debe fortalecer su educación, mediante estrategias de alfabetización en salud, principalmente por parte de sus médicos tratantes. Además, cuando se les prescriba más de cuatro medicamentos, deberían preguntar a sus médicos, sí existe la posibilidad de que estos

puedan interaccionar y ocasionar efectos indeseables. Ante estas preguntas, el personal médico estará más obligados a prestar atención y considerar este riesgo potencial.

Resulta imprescindible recurrir a estrategias encaminadas a evitar interacciones que repercutan en los efectos terapéuticos. Los trabajadores de la salud se podrían auxiliar de bases de datos que contengan algoritmos, por medio de la tecnología actual, para consultar en tiempo real los conocimientos disponibles de las publicaciones médicas, a fin de corregir o adecuar las prescripciones y otorgar más certidumbre y éxito terapéutico.

En el escenario actual de globalización, se mezclan las estrategias de mercadotecnia que fomentan el consumo de medicamentos. Algunos tratamientos, al igual que la comunicación para promocionarlos, pueden ser rápida, pero no eficaz. Esto puede ser un arma de doble filo, la cual ya fue accionada con la pandemia por el COVID-19, cuyas consecuencias apenas vamos entendiendo.

La desinformación también causa daños a la salud, en las redes sociales trasciende información errónea de manera expedita y controversial; lo cual genera confusión en los pacientes para la toma de decisiones en sus tratamientos médicos. Recordemos que, frente a la pandemia y la necesidad de estrategias farmacológicas para aminorar el riesgo de morir a causa de esta infección viral, además del uso de las redes sociales y el aislamiento en casa, hubo difusión de noticias falsas, lo que generó caos y falta de algunos medicamentos en las farmacias. En este contexto aparecieron miles de expertos y tratamientos milagrosos sin sustento científico (Flores et al., 2020).

Todo esto fue por la necesidad de información comprensible. Frases célebres erróneas quedarán para la posteridad como ejemplo para la desinformación: "la ivermectina permite matar a los virus". Recordemos que los virus son inertes, ¿cómo podemos matarlos si teóricamente no tienen vida?

Personal médico, pacientes y población en general debemos ser críticos con las estrategias de la mercadotecnia, las cuales incitan a la automedicación. Ante esto, persona lectora de este libro, ¿cree que la sociedad mexicana está preparada para tomar de manera responsable los medicamentos de venta libre?

Recordemos que, en el centro comercial o farmacia de autoservicio, estos medicamentos están disponibles en estantes de libre elección, desde vitamínicos, antigripales, antiinflamatorios, analgésicos, antitusivos, etc. En esos sitios ofrecen promociones para comprarlos sin receta médica. Se eligen como si fueran dulces, frutas o verduras.

Debemos emprender campañas de educación sobre la salud, o bien las ya existentes, fortalecerlas. Si bien los hospitales cuentan con comités de farmacovigilancia y las farmacias, con números telefónicos para reportar las RAF, todavía falta mucho por hacer. Estrategias como la alfabetización en salud con un enfoque en farmacovigilancia serán una base firme para coadyuvar en este problema y, desde luego, fomentar la inteligencia de los pacientes, para favorecer el apego al tratamiento, la detección temprana de RAF, evitar la automedicación, ser promotores ante sus médicos tratantes sobre la desprescripción cuando se presenta una polifarmacia, entre otros aspectos.

Recapitulando, la especificidad farmacológica imperfecta podría influir en la aparición de RAF de forma inespecífica en los pacientes. Esta falta de capacidad de adaptabilidad de los fármacos ante las condiciones del medio interno se debe compensar con una prescripción inteligente por parte del personal médico y mayor atención de los pacientes ante la aparición de RAF o efectos contrarios a los esperados, con el progreso en la administración de estos tratamientos.

La prescripción de medicamentos debe estar basada en conocimientos científicos, tomar en cuenta las interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas de cada uno de los fármacos.

Los fundamentos que hacen complejo el entendimiento de los potenciales efectos: indeseables, adversos, tóxicos e idiosincráticos son:

a) Presencia inminente del microbioma intestinal con capacidad metabólica similar al hígado, puede guardar una relación bidireccional entre las bacterias intestinales y los fármacos.

b) Dianas farmacológicas en múltiples órganos que conforman aparatos y sistemas cuya funcionalidad no necesariamente es similar en distintos sitios.

c) Existen infinidad de tipos y subtipos de receptores que conforman los diversos sistemas de neurotransmisores y comparten similitudes estructurales.

d) Grupos de fármacos con similitud en los efectos que ejercen, aunque presenten diferente mecanismo de acción, deberían ser motivo de alerta por las interacciones y efectos indeseables.

e) Presencia factible de procesos de homo o heterodimerización entre receptores de los diferentes sistemas de neurotransmisión, podrían favorecer cambios funcionales y, en consecuencia, modificaciones en los efectos que producen los fármacos cuando interaccionan con estos receptores.

En resumen, estas son algunas premisas que fundamentan la influencia de múltiples variables en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos:

a) Los fármacos carecen de habilidades adaptativas ante el escenario de la absorción, como el pH gastrointestinal, microbiota intestinal, velocidad del tránsito intestinal, presencia de alimentos, etc.

b) Por lo tanto, algunos fármacos podrían ser vulnerables a la biotransformación del microbioma o interferir con la absorción de otros compuestos.

c) Los fármacos son vulnerables e incapaces de adaptarse ante el proceso de unión con las proteínas plasmáticas, factores que pueden modificar la distribución e impactar en la biodisponibilidad de los fármacos.

d) Los fármacos inductores o inhibidores enzimáticos del CP450 no disponen de la capacidad para evitar estos efectos a nivel hepático.

e) Los sistemas enzimáticos hepáticos para el metabolismo de los fármacos son incapaces de adaptarse a la estructura química del fármaco, este es quien se tiene que adaptar a los mecanismos enzimáticos existentes.

f) Los compuestos carecen de habilidades para evitar que el sistema inmune en algunas ocasiones reconozca como agentes extraños y genere reacciones alérgicas.

g) Los fármacos son incapaces de elegir por cuál vía de eliminación se excretarán en mayor proporción,

por lo que enfermedades renales podrían favorecer su acumulación en el organismo.

h) Los medicamentos son incapaces de decidir en qué sitios del organismo actuar o en qué regiones no ejercer su acción.

i) Por lo anterior, la mayoría de los fármacos serán incapaces de dirigirse al sitio en donde se quiere equilibrar o restablecer la función.

j) No existen fármacos agonistas o antagonistas específicos para un receptor, la mayoría pueden interaccionar con diversos subtipos de receptores.

## Perspectivas futuras sobre la selectividad farmacológica y la eficacia terapéutica

Con la nanotecnología se intenta diseñar presentaciones farmacológicas más eficientes que disponen, como principal mecanismo, de la liberación controlada de un compuesto en una región específica del organismo. Este tipo de presentaciones están formadas por una cubierta sintética que engloba el principio activo del tamaño nanométrico que lo direcciona al sitio requerido. Con estas estrategias se intenta incrementar la eficacia y aminorar los efectos secundarios ocasionados por la interacción de los fármacos en regiones donde se dispone de las dianas, pero en donde no se requiere que los fármacos actúen.

Este "nanovehículo o nanotransportador" debe cumplir varios requisitos, como la capacidad de resistencia en los medios biológicos, vida media relativamente prolongada y carecer de toxicidad. Esta estrategia podría compararse con el traje espacial que utilizan los astronautas para

protegerse de los factores externos, permite mantener sus constantes vitales y evitar lesiones en la de la piel y órganos vitales. Imaginemos que los astronautas son los fármacos que necesitan llegar a Marte, en el transcurso de su camino hacia este planeta se enfrentarán a factores letales como falta de oxígeno, radiaciones, falta de gravedad, etc. El trayecto que implica llegar hasta Marte sería un tanto similar al camino que sigue el fármaco hacia el sitio de acción.

Pareciera ciencia ficción, pero los nanotransportadores son partículas submicrónicas con una gran superficie específica, lo que les permite tener una mayor carga o dosificación por unidad de volumen. Ofrecen una biodisponibilidad mejorada del fármaco en los sitios requeridos, característica asociada a la capacidad de circular en el medio intravascular durante periodos mucho más largos que el fármaco sin estar englobado (Deng et al., 2020). Disponen de una navegación eficiente durante su trayecto por los principales compartimentos, así protegen al fármaco de una degradación por parte de las enzimas o factores como el pH.

Estos nanovehículos tienen la ventaja de reducir las dosis empleadas, lo que aminoran las RAF. Otra de las ventajas que ofrecen estas estrategias innovadoras es la posibilidad de lograr una liberación sostenida y prolongada de la forma activa del fármaco, junto con una administración dirigida del mismo. Los nanotransportadores ofrecen flexibilidad en las formas para diversas vías de administración y formulaciones de los fármacos (Natarajan et al., 2014). Pueden dirigirse no solo a ciertos tipos celulares, sino incluso a regiones específicas de una célula (es decir, el núcleo para la administración génica). Por lo tanto, se puede lograr un mejor tráfico intracelular de fármacos con estos nanovehículos (Chamundeeswari et al., 2019).

## Necesidad de administración dirigida de los fármacos

El fármaco que llega al tejido diana requerido debería disponerse solo en las células enfermas, sin afectar a las sanas, característica de una alta eficacia farmacológica. Los nanotransportadores tienen la capacidad de incrementar la concentración del fármaco sin causar toxicidad, mejoran el suministro del fármaco en los compartimentos específicos, donde se encuentran las células que conforman los tejidos, a esto se denomina dianas celulares e intracelulares.

Los nanotransportadores se utilizan para facilitar la administración de los fármacos en sitios donde su penetración es difícil, debido a las barreras anatómicas. Por ejemplo, la barrera hematoencefálica regula el paso de la mayoría de los fármacos; actúa como una barrera selectiva hacia el tejido cerebral. Mediante la administración de fármacos nanotransportadores, se podría favorecer el paso a través de esta barrera mediante vías transcelulares o paracelulares (Naz y Siddique, 2021).

Por lo que esta estrategia representa una ventaja futura para los tratamientos de la mayoría de las enfermedades del SNC. El uso de nanotransportadores hacen eficiente la administración de fármacos, sobre todo los compuestos que requieren alcanzar sitios y tejidos complicados como el SNC. Por lo tanto, la administración de un fármaco unido a nanoestructuras o nanotransportadores puede mejorar significativamente su distribución en el organismo y lograr el máximo efecto terapéutico.

## Direccionamiento activo y pasivo

Existen dos modos de direccionamiento del fármaco: el activo y pasivo. En el modo activo, el nanovehículo se dirige exclusivamente a las células enfermas que disponen de un marcador específico, excluyen a las células normales (Attia et al., 2019). Este direccionamiento se logra

cuando una molécula se une a los receptores de folato sobreexpresados en las células enfermas. Por ejemplo, el CA-125 es uno de los biomarcadores sobreexpresados en el cáncer de ovario y puede ser el objetivo de mecanismos de focalización activa.

En la focalización pasiva, la acumulación del polímero biocompatible en el sitio de las células enfermas depende de su tamaño. Debido a la presencia de uniones permeables en los vasos sanguíneos que permiten la extravasación de los polímeros, lo que favorece que alcancen el sitio enfermo (Shah et al., 2021).

## Nanotransportadores en la administración controlada de fármacos

Los liposomas son partículas coloidales formadas por la combinación de fosfolípidos que encierran un compartimento acuoso rodeado de bicapas lipídicas (Sercombe et al., 2015). La formación de una estructura en forma de bicapa cerrada se debe al efecto hidrofóbico, que organiza a las moléculas anfipáticas y disminuye las interacciones desfavorables entre las cadenas hidrofóbicas y el entorno acuoso circundante (Allen y Cullis, 2013). Dependiendo de la disposición del grupo con cabeza polar, los fosfolípidos pueden existir como fosfatidilcolina y fosfatidilserina. La fosfatidilcolina se utiliza para la fabricación de liposomas. Su tamaño varía de 25 nm a 200 nm (Dimov et al., 2017). Los tamaños superiores a 200 nm son depurados por el sistema reticuloendotelial y, por lo tanto, tienen un tiempo de circulación corto en la sangre.

Los liposomas se utilizan para localizar células tumorales, debido a su mayor permeabilidad y retención (Yadav et al., 2017), por ejemplo, la inyección liposomal de anfotericina B. Bajo estas condiciones, el uso de materiales biológicamente ideales que los encapsulen y eviten la degradación de la microbiota intestinal podría limitar el

metabolismo de primer paso y, por medio de atracción magnética, dirigir hacia el sitio específico requerido, como el cerebro, y ahí soltar el contenido de la nanocápsula.

Los exosomas son vesículas nanométricas, unidas a la membrana y derivadas de células, de 30 a 100 nm de tamaño, participan en el transporte intercelular de sustancias exógenas y endógenas. Los exosomas se enriquecen con diversos componentes biológicos, como proteínas, ácidos nucleicos y lípidos (Pegtel y Gould, 2019). La comunicación intercelular mediada por exosomas desempeña un papel importante en múltiples procesos fisiológicos y patológicos, como la metástasis tumoral, farmacorresistencia, respuesta inmunitaria y homeostasis del microambiente (Kalluri y LeBleu, 2020).

Los exosomas también son candidatos competentes para la administración dirigida de fármacos (Mehryab et al., 2020; Patil et al., 2020). Estos pueden escapar de la fagocitosis y alcanzar la circulación a largo plazo, mediante la disposición de altos niveles de CD47 en los exosomas que favorecen la evasión inmunitaria (Kamerkar et al., 2017).

Además, como compartimentos celulares endógenos, los exosomas poseen una amplia gama de moléculas de adhesión celular que facilitan su penetración en las barreras biológicas. A pesar de los prometedores resultados de la administración de fármacos mediada por exosomas en modelos murinos, esta estrategia se ve dificultada por la producción masiva (Colao et al., 2018), purificación (Ayala-Mar et al., 2019), modificación (Hood, 2016), carga de fármacos (Rankin-Turner et al., 2021) y el almacenamiento (Jeyaram y Jay, 2018).

Las nanofibras pueden sintetizarse a partir de polímeros naturales, polímeros sintéticos, materiales semiconductores, materiales compuestos y materiales a base de carbono. Se han convertido en un tema de interés en la industria farmacéutica y sanitaria, debido a su amplia gama de aplicaciones. Las nanofibras pueden administrar una cantidad significativa de fármaco al sitio objetivo y la interacción

adecuada del agente terapéutico en el sitio de acción está garantizada, gracias a su mayor superficie (Zheng et al., 2020).

Otras ventajas importantes son su baja densidad, alta porosidad, pequeño tamaño de poro, alta resistencia mecánica y bajo coste. Las nanofibras pueden fabricarse mediante numerosos procesos, como separación de fases, trefilado, autoensamblaje, síntesis de plantillas, electrohilado, trefilado supersónico con láser de $CO_2$, hilado por soplado de solución, síntesis inducida por (Kenry y Lim, 2017). Actualmente, debido a la creciente preocupación por el medio ambiente, se prefiere un enfoque ecológico en todos los campos y, por lo tanto, el uso de sustancias naturales en el proceso de producción es muy valorado (Zhang et al., 2021). El uso de materiales naturales como biopolímeros y polisacáridos en la fabricación de nanofibras permite varios beneficios como la biodegradabilidad y la biocompatibilidad (Guerrini et al., 2021).

Investigadores han podido fabricar nanofibras a partir de polisacáridos, así como una combinación de polisacáridos con diferentes materiales (Celebioglu y Uyar, 2021). Aparte de los beneficios mencionados, los polisacáridos también proporcionan ventajas como bajo costo, estabilidad, facilidad de modificaciones químicas, no toxicidad y seguridad (Moydeen et al., 2018). Existe la presencia de grupos hidrófilos como grupos hidroxilo, carboxilo y amino en la estructura del polisacárido (Jia et al., 2021). Debido a la presencia de tales grupos, la biodisponibilidad del fármaco aumenta e incrementa la adhesión de las nanofibras con las células y los tejidos (Sadeghi et al., 2019). Algunos estudios que muestran la efectividad de las nanofibras basadas en polisacáridos para la administración de fármacos y otras aplicaciones con posibilidades futuras realistas (Meghdadi et al., 2019).

## Terapia génica que silencia genes específicos

Finalmente, una estrategia que está cobrando relevancia es la terapia génica y el ARN de interferencia pequeña (siRNA), lo que representa un avance significativo para el tratamiento de las enfermedades, debido a la capacidad para dirigirse a genes causantes de enfermedades y regular su expresión. No obstante, este tipo de terapias no es para cualquier tipo de medicamento ni sustituiría las estrategias anteriormente descritas, incluso podría conjuntarse para mejorar su efectividad.

La terapia génica ha ganado importancia como alternativa de los medicamentos tradicionales, después de la aprobación de fármacos basados en genes como Gendicine y Neovasculgen (Kurakula et al., 2023). La tecnología de siRNA, basada en el mecanismo de interferencia de ARN descubierto por Fire y Mello, permite el silenciamiento específico de genes mediante la degradación de su ARN mensajero (ARNm) (Caillaud et al., 2020; Ranasinghe et al., 2023).

El siRNA es una estrategia prometedora en el tratamiento de enfermedades hereditarias y adquiridas. Por ejemplo, Onpattro (patisiran) fue el primer fármaco en forma de siRNA aprobado por la FDA para la amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina, seguido de otros como Givlaari (givosiran) para la porfiria hepática aguda. Estos tratamientos han establecido hitos importantes y aumentado la confianza en el desarrollo de terapias génicas para una variedad de enfermedades, como infecciones virales, cardiovasculares y cáncer (Smith et al., 2022).

Pero es cierto que las terapias de siRNA enfrentan desafíos significativos, como la inestabilidad química, distribución no dirigida, respuestas inmunitarias no deseadas y efectos fuera del objetivo (Kurakulaet et al., 2023; Ranasinghe et al., 2023). La investigación en nanotecnología y la modificación química de siRNA han sido cruciales para superar estas barreras, mejorando la biodisponibilidad y estabilidad de los siRNA.

En resumen, la terapia génica y el siRNA ofrecen un enfoque innovador y específico para el tratamiento de enfermedades, con el potencial de abordar condiciones que anteriormente eran intratables. A medida que se superan los desafíos técnicos, estas terapias podrían expandir su impacto terapéutico a un espectro más amplio de enfermedades, aquellas más comunes y crónicas (Jadhav et al., 2024; Ranasinghe et al., 2023). Aunque en este momento los siRNA se utilizan para silenciar receptores específicos a nivel cerebral con la finalidad de conocer mejor el papel que desempeñan en los trastornos como la depresión, ansiedad, deterioro cognitivo, etc.

Apenas nos encontramos en los inicios de la terapia génica combinada con los nanovehículos. Por ello, es indispensable continuar con la investigación preclínica, servirá de base para conducir los ensayos clínicos controlados.

Otras estrategias para el futuro representan la creación y desarrollo de nanorobots, capaces de quitar obstrucciones producidas por ateromas en las arterias coronarias o nanorobots moleculares con capacidad para reparar genes defectuosos, teniendo como efecto principal, restablecer la expresión y la funcionalidad de los receptores.

Deberíamos de iniciar con la exploración de estrategias innovadoras, considerando una realidad inminente que representan los sistemas biológicos y donde actúan los fármacos que en la mayoría de las veces tratan de favorecer la homeostasis. Sugiero tres vertientes que pueden complementarse, en primer lugar, explorar otros efectos potenciales de fármacos ya conocidos en conjunción con los nanotransportadores, en segundo lugar, profundizar en la investigación de la optimización estructural de los fármacos actualmente utilizados y desde luego continuar con la investigación de fármacos selectivos. La primera propuesta ahorra tiempo y recursos económicos en los estudios sobre las cinéticas farmacológicas y toxicológicos, indispensables para conocer el margen de seguridad y efectos indeseables de los fármacos nuevos.

También debemos continuar con el estudio del microbioma intestinal, sustancias con propiedades probióticas o prebióticas, péptidos (como la glicina), compuestos como el complejo B y la vitamina D y otras sustancias con propiedades antioxidantes para contrarrestar el estrés oxidativo que se genera con el envejecimiento y las enfermedades.

Una segunda estrategia, es la optimización estructural de los fármacos actuales que puede representar un enfoque estratégico fundamental para mejorar la eficacia terapéutica mediante estrategias que permiten modificar las principales características químicas estructurales de los fármacos, encaminadas a mejorar la farmacocinética y el mecanismo de acción de los fármacos, con la finalidad de impactar sobre el equilibrio entre dosis, eficacia y toxicidad. Dentro de estas estrategias se destacan incluyen la adaptación química del ligando, el análisis de relaciones estructura-actividad, el diseño basado en estructura y la modificación de grupos funcionales. Recientemente, se ha propuesto que es necesario estudiar la exposición/selectividad tisular en tejidos enfermos/normales mediante la relación estructura-tejido, esto se puede mejorar utilizando modelos computacionales asistidos por inteligencia artificial, cribado ***in vitro***, pruebas ***in vivo*** y tecnología de imagen no invasiva (Sun et al., 2022).

Otras áreas de oportunidad son los fármacos selectivos y eficaces, capaces de actuar diferenciadamente sobre el sistema serotoninérgico, localizado en SNC o en los tejidos periféricos. Es necesario continuar con la investigación de la dinámica que desarrollan las plaquetas para la secreción de la 5-HT hacia el plasma. Esto permitirá comprender mejor la cinética de la 5-HT en la fisiopatología, como el dengue grave, hipertensión arterial, preeclampsia, eventos vasculares, infarto agudo al miocardio, entre otras.

# Referencias


Abdelsalam, N. A., Ramadan, A. T., ElRakaiby, M. T., & Aziz, R. K. (2020). Toxicomicrobiomics: The Human Microbiome vs. Pharmaceutical, Dietary, and Environmental Xenobiotics. *Frontiers in Pharmacology*, *11*. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00390

Abuhelwa, A. Y., Williams, D. B., Upton, R. N., & Foster, D. J. R. (2017). Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *112*, 234–248. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.11.034

Agustí, A., Cereza, G., de Abajo, F. J., Maciá, M. A., & Sacristán, J. A. (2023). Clinical pharmacology facing the real-world setting: Pharmacovigilance, pharmacoepidemiology and the economic evaluation of drugs. *Pharmacological Research*, *197*, 106967. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106967

Ahwin, P., & Martinez, D. (2024). The relationship between SGLT2 and systemic blood pressure regulation. *Hypertension Research*, *47*(8), 2094–2103. https://doi.org/10.1038/s41440-024-01723-6

Allen, J. A., & Roth, B. L. (2011). Strategies to Discover Unexpected Targets for Drugs Active at G Protein–Coupled Receptors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *51*(1), 117–144. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010510-100553

Allen, J. P., Ludden, T. M., Burrow, S. R., Clementi, W. A., & Stavchansky, S. A. (1979). Phenytoin cumulation kinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *26*(4), 445–448. https://doi.org/10.1002/cpt1979264445

Allen, T. M., & Cullis, P. R. (2013). Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications. Advanced Drug Delivery Reviews, 65(1), 36–48. https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.037

Al-Majed, A. A., Bakheit, A. H. H., Abdel Aziz, H. A., Alajmi, F. M., & AlRabiah, H. (2017). Propranolol. Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology, 42, 287–338. https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2017.02.006

Antunes, A. M. de S., Guerrante, R. D. S., Ávila, J. de P. C., Lins Mendes, F. M., & Fierro, I. M. (2016). Case study of patents related to captopril, Squibb's first blockbuster. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 26(12), 1449–1457. https://doi.org/10.1080/13543776.2016.1227321

Ardila, R. (211 C.E.). Inteligencia. ¿Qué sabemos y qué nos falta por investigar? Revista de La Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, 35(134), 97–103.

Arillotta, D., Floresta, G., Guirguis, A., Corkery, J. M., Catalani, V., Martinotti, G., Sensi, S. L., & Schifano, F. (2023). GLP-1 Receptor Agonists and Related Mental Health Issues; Insights from a Range of Social Media Platforms Using a Mixed-Methods Approach. Brain Sciences, 13(11), 1503. https://doi.org/10.3390/brainsci13111503

Aronson, J. K., La Caze, A., Kelly, M. P., Parkkinen, V., & Williamson, J. (2018). The use of mechanistic evidence in drug approval. Journal of Evaluation in Clinical Practice, 24(5), 1166–1176. https://doi.org/10.1111/jep.12960

Attia, M. F., Anton, N., Wallyn, J., Omran, Z., & Vandamme, T. F. (2019). An overview of active and passive targeting strategies to improve the nanocarriers efficiency to tumour sites. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 71(8), 1185–1198. https://doi.org/10.1111/jphp.13098

Axler, E. N., Iorizzo, M., McLellan, B., & Lipner, S. R. (2025). Nail toxicity associated with anticancer agents. Journal of the American Academy of Dermatology. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2025.01.069

Ayala-Mar, S., Donoso-Quezada, J., Gallo-Villanueva, R. C., Perez-Gonzalez, V. H., & González-Valdez, J. (2019). Recent advances and challenges in the recovery and purification of cellular exosomes. ELECTROPHORESIS, 40(23–24), 3036–3049. https://doi.org/10.1002/elps.201800526

B. Shekhawat, P., & B. Pokharkar, V. (2017). Understanding peroral absorption: regulatory aspects and contemporary approaches to tackling

solubility and permeability hurdles. Acta Pharmaceutica Sinica B, 7(3), 260–280. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.09.005

Baladia, E., Moñino, M., Martínez-Rodríguez, R., Miserachs, M., Russolillo, G., Picazo, Ó., Fernández, T., & Morte, V. (2022). Uso de suplementos nutricionales y productos a base de extractos de plantas en población española: un estudio transversal. Revista Española de Nutrición Humana y Dietética, 26(3), 217–229. https://doi.org/10.14306/renhyd.26.3.1693

Banerjee, B. D., Kumar, R., Thamineni, K. L., Shah, H., Thakur, G. K., & Sharma, T. (2020). Effect of Environmental Exposure and Pharmacogenomics on Drug Metabolism. Current Drug Metabolism, 20(14), 1103–1113. https://doi.org/10.2174/1389200221666200110153304

Bansal, A. B., & Cassagnol, M. (2025). HMG-CoA Reductase Inhibitors.

Barker, S. A., Monti, J. A., & Christian, S. T. (1981). N,N-Dimethyltryptamine: An Endogenous Hallucinogen (pp. 83–110). https://doi.org/10.1016/S0074-7742(08)60291-3

Baur, C., Becker, A., Linder, R., & Schwan, T. (1981). [Neutralizing capacity, pepsin inactivation and binding to bile acids and lysolecithin of the antacid magaldrate (author's transl)]. Arzneimittel-Forschung, 31(3), 504–507.

Bays, H. E., Jones, P. H., Brown, W. V., & Jacobson, T. A. (2014). National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2015. Journal of Clinical Lipidology, 8(6), S1–S36. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.10.002

Baytan, S. H., Alkanat, M., Okuyan, M., Ekinci, M., Gedikli, E., Ozeren, M., & Akgun, A. (2008). Simvastatin Impairs Spatial Memory in Rats at a Specific Dose Level. The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 214(4), 341–349. https://doi.org/10.1620/tjem.214.341

Ben Ghezala, I., Luu, M., & Bardou, M. (2022). An update on drug–drug interactions associated with proton pump inhibitors. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 18(5), 337–346. https://doi.org/10.1080/17425255.2022.2098107

Beninger, P. (2018). Pharmacovigilance: An Overview. Clinical Therapeutics, 40(12), 1991–2004. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.07.012

Berecek, K. H., Reaves, P., & Raizada, M. (2005). Effects of early perturbation of the renin–angiotensin system on cardiovascular remodeling

in spontaneously hypertensive rats. Vascular Pharmacology, 42(3), 93–98. https://doi.org/10.1016/j.vph.2005.01.010

Bichsel, K. J., Gogia, N., Malouff, T., Pena, Z., Forney, E., Hammiller, B., Watson, P., & Hansen, L. A. (2013). Role for the Epidermal Growth Factor Receptor in Chemotherapy-Induced Alopecia. PLoS ONE, 8(7), e69368. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069368

Bismuth-Evenzal, Y., Gonopolsky, Y., Gurwitz, D., Iancu, I., Weizman, A., & Rehavi, M. (2012). Decreased serotonin content and reduced agonist-induced aggregation in platelets of patients chronically medicated with SSRI drugs. Journal of Affective Disorders, 136(1–2), 99–103. https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.013

Bjornsson, T. D. (1996). A classification of drug action based on therapeutic effects. Journal of Clinical Pharmacology, 36(8), 669–673. https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1996.tb04234.x

Borman, R. A., Tilford, N. S., Harmer, D. W., Day, N., Ellis, E. S., Sheldrick, R. L. G., Carey, J., Coleman, R. A., & Baxter, G. S. (2002). 5-HT(2B) receptors play a key role in mediating the excitatory effects of 5-HT in human colon in vitro. British Journal of Pharmacology, 135(5), 1144–1151. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704571

Borroto-Escuela, D. O., Tarakanov, A. O., Guidolin, D., Ciruela, F., Agnati, L. F., & Fuxe, K. (2011). Moonlighting characteristics of G protein-coupled receptors: Focus on receptor heteromers and relevance for neurodegeneration. IUBMB Life, 63(7), 463–472. https://doi.org/10.1002/iub.473

Brindley, R. L., Bauer, M. B., Blakely, R. D., & Currie, K. P. M. (2016). An interplay between the serotonin transporter (SERT) and 5-HT receptors controls stimulus-secretion coupling in sympathoadrenal chromaffin cells. Neuropharmacology, 110, 438–448. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.08.015

Briones, A., Wong, L. I., Flores, D. M., Guzmán, M., Castellanos, M., & Albavera, C. (2022). Falta de adherencia al tratamiento farmacológico y factores asociados en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2. Revista Médica de Chile, 150(8), 985–993. https://doi.org/10.4067/S0034-98872022000800985

Briones-Aranda, A., Flores-Durán, D., Romero-Nava, R., Corzo-Gómez, J. C., Cruz-Trujillo, R., Toalá-Sepúlveda, F., Del-Río-Navarro, B. E., & Huang, F. (2025). Role of 5-HT1A and 5-HT7 Receptors in Memory Regulation and the Importance of Their Coexpression: A Systematic Review. Biomolecules, 15(6), 762. https://doi.org/10.3390/biom15060762

Brito-da-Costa, A. M., Dias-da-Silva, D., Gomes, N. G. M., Dinis-Oliveira, R. J., & Madureira-Carvalho, Á. (2020). Toxicokinetics and Toxicodynamics of Ayahuasca Alkaloids N,N-Dimethyltryptamine (DMT), Harmine, Harmaline and Tetrahydroharmine: Clinical and Forensic Impact. Pharmaceuticals, 13(11), 334. https://doi.org/10.3390/ph13110334

Brodie, M. J., Mintzer, S., Pack, A. M., Gidal, B. E., Vecht, C. J., & Schmidt, D. (2013). Enzyme induction with antiepileptic drugs: Cause for concern? Epilepsia, 54(1), 11–27. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03671.x

Budha, N. R., Frymoyer, A., Smelick, G. S., Jin, J. Y., Yago, M. R., Dresser, M. J., Holden, S. N., Benet, L. Z., & Ware, J. A. (2012). Drug Absorption Interactions Between Oral Targeted Anticancer Agents and PPIs: Is pH-Dependent Solubility the Achilles Heel of Targeted Therapy? Clinical Pharmacology & Therapeutics, 92(2), 203–213. https://doi.org/10.1038/clpt.2012.73

Busse, R., & Fleming, I. (2003). Regulation of endothelium-derived vasoactive autacoid production by hemodynamic forces. Trends in Pharmacological Sciences, 24(1), 24–29. https://doi.org/10.1016/S0165-6147(02)00005-6

Caillaud, M., El Madani, M., & Massaad-Massade, L. (2020). Small interfering RNA from the lab discovery to patients' recovery. Journal of Controlled Release, 321, 616–628. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.02.032

Caparrós-Martín, J. A., Lareu, R. R., Ramsay, J. P., Peplies, J., Reen, F. J., Headlam, H. A., Ward, N. C., Croft, K. D., Newsholme, P., Hughes, J. D., & O'Gara, F. (2017). Statin therapy causes gut dysbiosis in mice through a PXR-dependent mechanism. Microbiome, 5(1), 95. https://doi.org/10.1186/s40168-017-0312-4

Carbone, F., & Djamshidian, A. (2024). Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease: An Overview of Risk Factors, Pathogenesis and Pharmacological Management. CNS Drugs, 38(6), 443–457. https://doi.org/10.1007/s40263-024-01087-y

Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. (2020). Diabetes Care, 43(Supplement_1), S111–S134. https://doi.org/10.2337/dc20-S010

Carriba, P., Navarro, G., Ciruela, F., Ferré, S., Casadó, V., Agnati, L., Cortés, A., Mallol, J., Fuxe, K., Canela, E. I., Lluís, C., & Franco, R. (2008). Detection of heteromerization of more than two proteins by sequential BRET-FRET. Nature Methods, 5(8), 727–733. https://doi.org/10.1038/nmeth.1229

Celebioglu, A., & Uyar, T. (2021). Electrohydrodynamic encapsulation of eugenol-cyclodextrin complexes in pullulan nanofibers. Food Hydrocolloids, 111, 106264. https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.106264

Chalumeau, S., Chaulier, K., Ber, C.-É., & Rimmelé, T. (2007). Déficit sévère en vitamine K lors d'une procédure de wash-out à la cholestyramine. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 31(6–7), 614–615. https://doi.org/10.1016/S0399-8320(07)89440-1

Chamundeeswari, M., Jeslin, J., & Verma, M. L. (2019). Nanocarriers for drug delivery applications. Environmental Chemistry Letters, 17(2), 849–865. https://doi.org/10.1007/s10311-018-00841-1

Chen, Y., Zelnick, L. R., Hoofnagle, A. N., Yeung, C. K., Shireman, L. M., Phillips, B., Brauchla, C. C., de Boer, I., Manahan, L., Heckbert, S. R., Himmelfarb, J., & Kestenbaum, B. R. (2021). Prediction of Kidney Drug Clearance: A Comparison of Tubular Secretory Clearance and Glomerular Filtration Rate. Journal of the American Society of Nephrology, 32(2), 459–468. https://doi.org/10.1681/ASN.2020060833

Clark, G. C., Casewell, N. R., Elliott, C. T., Harvey, A. L., Jamieson, A. G., Strong, P. N., & Turner, A. D. (2019). Friends or Foes? Emerging Impacts of Biological Toxins. Trends in Biochemical Sciences, 44(4), 365–379. https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.12.004

Colao, I. L., Corteling, R., Bracewell, D., & Wall, I. (2018). Manufacturing Exosomes: A Promising Therapeutic Platform. Trends in Molecular Medicine, 24(3), 242–256. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.01.006

Collins, S. L., & Patterson, A. D. (2020). The gut microbiome: an orchestrator of xenobiotic metabolism. Acta Pharmaceutica Sinica B, 10(1), 19–32. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.12.001

Croom, E. (2012). Metabolism of Xenobiotics of Human Environments (pp. 31–88). https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415813-9.00003-9

Cudaback, E., Jorstad, N. L., Yang, Y., Montine, T. J., & Keene, C. D. (2014). Therapeutic implications of the prostaglandin pathway in Alzheimer's disease. Biochemical Pharmacology, 88(4), 565–572. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.014

Cunningham, C., & Skelly, D. T. (2012). Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Cognitive Function: Are Prostaglandins at the Heart of Cognitive Impairment in Dementia and Delirium ? Journal of Neuroimmune Pharmacology, 7(1), 60–73. https://doi.org/10.1007/s11481-011-9312-5

Darapu, H., & McKnight, M. (2026). Capivasertib-Induced Refractory Hyperglycemia in a Nondiabetic Patient With Metastatic Breast Cancer. AACE Endocrinology and Diabetes, 13(2), 180–183. https://doi.org/10.1016/j.aed.2025.10.011

de Abajo, F. J., Montero, D., Garcia Rodriguez, L. A., & Madurga, M. (2006). Antidepressants and Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding. Basic Clin Pharmacol Toxicol., 98(3), 304–310. https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2006.pto_303.x

Deng, Y., Zhang, X., Shen, H., He, Q., Wu, Z., Liao, W., & Yuan, M. (2020). Application of the Nano-Drug Delivery System in Treatment of Cardiovascular Diseases. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 7. https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00489

Deodhar, M., Al Rihani, S. B., Arwood, M. J., Darakjian, L., Dow, P., Turgeon, J., & Michaud, V. (2020). Mechanisms of CYP450 Inhibition: Understanding Drug-Drug Interactions Due to Mechanism-Based Inhibition in Clinical Practice. Pharmaceutics, 12(9), 846. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090846

Dib, P. R. B., Quirino-Teixeira, A. C., Merij, L. B., Pinheiro, M. B. M., Rozini, S. V., Andrade, F. B., & Hottz, E. D. (2020). Innate immune receptors in platelets and platelet-leukocyte interactions. Journal of Leukocyte Biology, 108(4), 1157–1182. https://doi.org/10.1002/JLB.4MR0620-701R

Digenis, G. A., Sandefer, E. P., Page, R. C., Doll, W. J., Gold, T. B., & Darwazeh, N. B. (2000). Bioequivalence study of stressed and nonstressed

hard gelatin capsules using amoxicillin as a drug marker and gamma scintigraphy to confirm time and GI location of in vivo capsule rupture. Pharmaceutical Research, 17(5), 572–582. https://doi.org/10.1023/A:1007568900147

Dimov, N., Kastner, E., Hussain, M., Perrie, Y., & Szita, N. (2017). Formation and purification of tailored liposomes for drug delivery using a module-based micro continuous-flow system. Scientific Reports, 7(1), 12045. https://doi.org/10.1038/s41598-017-11533-1

Djezzar, S., & Arditti, J. (2004). La soumission chimique. Journal Européen Des Urgences, 17(4), 220–224. https://doi.org/10.1016/S0993-9857(04)96079-7

Dobkin, J. F., Saha, J. R., Butler, V. P., Neu, H. C., & Lindenbaum, J. (1983). Digoxin-Inactivating Bacteria: Identification in Human Gut Flora. Science, 220(4594), 325–327. https://doi.org/10.1126/science.6836275

Donneyong, M. M., Bykov, K., Bosco-Levy, P., Dong, Y.-H., Levin, R., & Gagne, J. J. (2016). Risk of mortality with concomitant use of tamoxifen and selective serotonin reuptake inhibitors: multi-database cohort study. BMJ, i5014. https://doi.org/10.1136/bmj.i5014

Dressman, J. B., Berardi, R. R., Dermentzoglou, L. C., Russell, T. L., Schmaltz, S. P., Barnett, J. L., & Jarvenpaa, K. M. (1990). Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy men and women. Pharmaceutical Research, 07(7), 756–761. https://doi.org/10.1023/A:1015827908309

Dundee, J. W., & Pandit, S. K. (1972). Anterograde amnesic effects of pethidine, hyoscine and diazepam in adults. British Journal of Pharmacology, 44(1), 140–144. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1972.tb07245.x

Dykewicz, M. S., Wallace, D. V., Amrol, D. J., Baroody, F. M., Bernstein, J. A., Craig, T. J., Dinakar, C., Ellis, A. K., Finegold, I., Golden, D. B. K., Greenhawt, M. J., Hagan, J. B., Horner, C. C., Khan, D. A., Lang, D. M., Larenas-Linnemann, D. E. S., Lieberman, J. A., Meltzer, E. O., Oppenheimer, J. J., … Steven, G. C. (2020). Rhinitis 2020: A practice parameter update. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 146(4), 721–767. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.007

Ehlert, F. J., Delen, F. M., Yun, S. H., & Liem, H. A. (1990). The interaction of amitriptyline, doxepin, imipramine and their N-methyl quaternary ammonium

derivatives with subtypes of muscarinic receptors in brain and heart. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 253(1), 13–19.

Ellis, E. S., Byrne, C., Murphy, O. E., Tilford, N. S., & Baxter, G. S. (1995). Mediation by 5-hydroxytryptamine2B receptors of endothelium-dependent relaxation in rat jugular vein. British Journal of Pharmacology, 114(2), 400–404. https://doi.org/10.1111/J.1476-5381.1995.TB13240.X

Emad, S., Qadeer, S., Sadaf, S., Batool, Z., Haider, S., & Perveen, T. (2017). Attenuation of stress induced memory deficits by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in rats: Role of antioxidant enzymes. Pharmacological Reports, 69(2), 300–305. https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.11.009

Erspamer, V., & Asero, B. (1952). Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. Nature, 169(4306), 800–801. https://doi.org/10.1038/169800b0

Evered, M. D., Robinson, M. M., & Richardson, M. A. (1980). Captopril given intracerebroventricularly, subcutaneously or by gavage inhibits angiotensin-converting enzyme activity in the rat brain. European Journal of Pharmacology, 68(4), 443–449. https://doi.org/10.1016/0014-2999(80)90419-7

Fan, J., & de Lannoy, I. A. M. (2014). Pharmacokinetics. Biochemical Pharmacology, 87(1), 93–120. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.09.007

Feng, B., LaPerle, J. L., Chang, G., & Varma, M. V. (2010). Renal clearance in drug discovery and development: molecular descriptors, drug transporters and disease state. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 6(8), 939–952. https://doi.org/10.1517/17425255.2010.482930

Fernández-Dueñas, V., Bonaventura, J., Aso, E., Luján, R., Ferré, S., & Ciruela, F. (2022). Overcoming the Challenges of Detecting GPCR Oligomerization in the Brain. Current Neuropharmacology, 20(6), 1035–1045. https://doi.org/10.2174/1570159X19666211104145727

Fernando Guzmán Aguilar, D. N. (2022). ¿Qué son los fármacos "inteligentes"?https://unamglobal.unam.mx/global_revista/que-son-los-farmacos-inteligentes/

Ferré, S., & Franco, R. (2010). Oligomerization of G-protein-coupled receptors: A reality. Current Opinion in Pharmacology, 10(1), 1–5. https://doi.org/10.1016/j.coph.2009.11.002

Feucht, C., & Patel, D. R. (2011). Principles of Pharmacology. Pediatric Clinics of North America, 58(1), 11–19. https://doi.org/10.1016/j.pcl.2010.10.005

Flores, D., Guzmán, M., Domínguez, J., & Briones, A. (2020). Importancia de la alfabetización en salud para contener la transmisión de la pandemia provocada por el virus SARS-COV-2. Revista Espacio I+D Innovación Más Desarrollo, 9(25), 145–157. https://doi.org/10.31644/IMASD.25.2020.a09

Fortin, S. M., Lipsky, R. K., Lhamo, R., Chen, J., Kim, E., Borner, T., Schmidt, H. D., & Hayes, M. R. (2020). GABA neurons in the nucleus tractus solitarius express GLP-1 receptors and mediate anorectic effects of liraglutide in rats. Science Translational Medicine, 12(533). https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay8071

Fosnes, G. S., Lydersen, S., & Farup, P. G. (2012). Drugs and Constipation in Elderly in Nursing Homes: What Is the Relation? Gastroenterology Research and Practice, 2012, 1–7. https://doi.org/10.1155/2012/290231

Freeman, F. M., & Young, I. G. (1999). Chloramphenicol-Induced Amnesia for Passive Avoidance Training in the Day-Old Chick. Neurobiology of Learning and Memory, 71(1), 80–93. https://doi.org/10.1006/nlme.1998.3867

Fuhr, U. (2000). Induction of Drug Metabolising Enzymes. Clinical Pharmacokinetics, 38(6), 493–504. https://doi.org/10.2165/00003088-200038060-00003

Gallo, A. T., & Hulse, G. (2021). Pharmacological uses of flumazenil in benzodiazepine use disorders: a systematic review of limited data. Journal of Psychopharmacology, 35(3), 211–220. https://doi.org/10.1177/0269881120981390

Gao, Q., Zhou, G., Lin, S., Paus, R., & Yue, Z. (2019). How chemotherapy and radiotherapy damage the tissue: Comparative biology lessons from feather and hair models. Experimental Dermatology, 28(4), 413–418. https://doi.org/10.1111/exd.13846

Gocht, A., Distler, J. H. W., Spriewald, B., Ramsperger-Gleixner, M., Weyand, M., Ensminger, S. M., & Heim, C. (2018). Effects of different serotonin

receptor subtype antagonists on the development of cardiac allograft vasculopathy in murine aortic allografts. Transplant Immunology, 49, 43–53. https://doi.org/10.1016/j.trim.2018.04.002

Gough, F., Budhrani, S., Cohn, E., Dappen, A., Leenknecht, C., Lewis, B., Mulligan, D. A., Randall, D., Rheuban, K., Roberts, L., Shanahan, T. J., Webster, K., Krupinski, E. A., Bashshur, R., & Bernard, J. (2015). ATA Practice Guidelines for Live, On-Demand Primary and Urgent Care. Telemedicine and E-Health, 21(3), 233–241. https://doi.org/10.1089/tmj.2015.0008

Grandjean P. (2016). Paracelsus Revisited: The Dose Concept in a Complex World. Basic & clinical pharmacology & toxicology, 119(2), 126–132. https://doi.org/10.1111/bcpt.12622

Guerrini, L. M., Oliveira, M. P., Stapait, C. C., Maric, M., Santos, A. M., & Demarquette, N. R. (2021). Evaluation of different solvents and solubility parameters on the morphology and diameter of electrospun pullulan nanofibers for curcumin entrapment. Carbohydrate Polymers, 251, 117127. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117127

Gumusoglu, S., Scroggins, S., Vignato, J., Santillan, D., & Santillan, M. (2021). The Serotonin-Immune Axis in Preeclampsia. Current Hypertension Reports, 23(7), 37. https://doi.org/10.1007/s11906-021-01155-4

Habets, K. L. L., Huizinga, T. W. J., & Toes, R. E. M. (2013). Platelets and autoimmunity. European Journal of Clinical Investigation, 43(7), 746–757. https://doi.org/10.1111/eci.12101

Haiser, H. J., Gootenberg, D. B., Chatman, K., Sirasani, G., Balskus, E. P., & Turnbaugh, P. J. (2013). Predicting and Manipulating Cardiac Drug Inactivation by the Human Gut Bacterium Eggerthella lenta. Science, 341(6143), 295–298. https://doi.org/10.1126/science.1235872

Hakkola, J., Hukkanen, J., Turpeinen, M., & Pelkonen, O. (2020). Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. Archives of Toxicology, 94(11), 3671–3722. https://doi.org/10.1007/s00204-020-02936-7

Halperin, D., & Reber, G. (2007). Influence of antidepressants on hemostasis. Dialogues in Clinical Neuroscience, 9(1), 47–59. https://doi.org/10.31887/DCNS.2007.9.1/dhalperin

Hamzeh-Cognasse, H., Berthelot, P., Tardy, B., Pozzetto, B., Bourlet, T., Laradi, S., Garraud, O., & Cognasse, F. (2018). Platelet toll-like receptors are crucial sensors of infectious danger moieties. Platelets, 29(6), 533–540. https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1445842

Harifi, G., & Sibilia, J. (2016). Pathogenic role of platelets in rheumatoid arthritis and systemic autoimmune diseases. Perspectives and therapeutic aspects. Saudi Medical Journal, 37(4), 354–360. https://doi.org/10.15537/smj.2016.4.14768

Hawkey, C. J. (2000). Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Gastroenterology, 119(2), 521–535. https://doi.org/10.1053/gast.2000.9561

Hayer, S. S., Hwang, S., & Clayton, J. B. (2023). Antibiotic-induced gut dysbiosis and cognitive, emotional, and behavioral changes in rodents: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Neuroscience, 17. https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1237177

Hernández-Reyes, A., Guzmán-Albores, J. M., De León-Rodríguez, A., Ruíz-Valdiviezo, V. M., Rodríguez-Ortiz, L. R., & Barba-de la Rosa, A. P. (2024). Toxicological and Sedative Effects of Chipilin (Crotalaria longirostrata) Leaf Extracts Obtained by Maceration and Supercritical Fluid Extraction. ACS Omega, 9(17), 18862–18871. https://doi.org/10.1021/acsomega.3c08290

Hohmann, N., Friedrichs, A. S., Burhenne, J., Blank, A., Mikus, G., & Haefeli, W. E. (2024). Dose-dependent induction of <scp>CYP3A</scp> activity by St. John's wort alone and in combination with rifampin. Clinical and Translational Science, 17(8). https://doi.org/10.1111/cts.70007

Holck, A., Wolkowitz, O. M., Mellon, S. H., Reus, V. I., Nelson, J. C., Westrin, Å., & Lindqvist, D. (2019). Plasma serotonin levels are associated with antidepressant response to SSRIs. Journal of Affective Disorders, 250, 65–70. https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.063

Holford, N., O'Hanlon, C. J., Allegaert, K., Anderson, B., Falcão, A., Simon, N., Lo, Y., Thomson, A. H., Sherwin, C. M., Jacqz-Aigrain, E., Llanos-Paez, C., Hennig, S., Mockus, L., & Kirkpatrick, C. (2024). A physiological approach to renal clearance: From premature neonates to adults. British Journal of Clinical Pharmacology, 90(4), 1066–1080. https://doi.org/10.1111/bcp.15978

Hood, J. L. (2016). Post Isolation Modification of Exosomes for Nanomedicine Applications. Nanomedicine, 11(13), 1745–1756. https://doi.org/10.2217/nnm-2016-0102

Hörter, D., & Dressman, J. B. (2001). Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract1PII of original article: S0169-409X(96)00487-5. The article was originally published in Advanced Drug Delivery Reviews 25 (1997) 3–14.1. Advanced Drug Delivery Reviews, 46(1–3), 75–87. https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00130-7

Hoyer, D., Hannon, J. P., & Martin, G. R. (2002). Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 71(4), 533–554. https://doi.org/10.1016/s0091-3057(01)00746-8

Imamura, Y., Harada, S., Okano, Y., Miyata, T., & Otagiri, M. (1988). The Effect of Metoclopramide on the Absorption and Pharmacology of Chlorpromazine in the Rat. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 40(2), 116–119. https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1988.tb05193.x

Isaza, C., Beltrán, L., Henao, J., Porras, G., Pinzón, A., Vallejos, A., & Machado, J. (2010). [Genetic and bioenvironmental factors associated with warfarin response in Colombian patients]. Biomedica : Revista Del Instituto Nacional de Salud, 30(3), 410–420.

Ishibashi, T., Horisawa, T., Tokuda, K., Ishiyama, T., Ogasa, M., Tagashira, R., Matsumoto, K., Nishikawa, H., Ueda, Y., Toma, S., Oki, H., Tanno, N., Saji, I., Ito, A., Ohno, Y., & Nakamura, M. (2010). Pharmacological Profile of Lurasidone, a Novel Antipsychotic Agent with Potent 5-Hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A Receptor Activity. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 334(1), 171–181. https://doi.org/10.1124/jpet.110.167346

Jadhav, V., Vaishnaw, A., Fitzgerald, K., & Maier, M. A. (2024). RNA interference in the era of nucleic acid therapeutics. Nature Biotechnology, 42(3), 394–405. https://doi.org/10.1038/s41587-023-02105-y

Janik, E., Ceremuga, M., Saluk-Bijak, J., & Bijak, M. (2019). Biological Toxins as the Potential Tools for Bioterrorism. International Journal of Molecular Sciences, 20(5), 1181. https://doi.org/10.3390/ijms20051181

Jasinska, A. J., Stein, E. A., Kaiser, J., Naumer, M. J., & Yalachkov, Y. (2014). Factors modulating neural reactivity to drug cues in addiction: A survey of human neuroimaging studies. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 38, 1–16. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.10.013

Jeyaram, A., & Jay, S. M. (2018). Preservation and Storage Stability of Extracellular Vesicles for Therapeutic Applications. The AAPS Journal, 20(1), 1. https://doi.org/10.1208/s12248-017-0160-y

Jia, W., Li, M., Liu, L., Zhou, H., Liu, X., Gu, G., Xiao, M., & Chen, Z. (2021). Fabrication and assessment of chondroitin sulfate-modified collagen nanofibers for small-diameter vascular tissue engineering applications. Carbohydrate Polymers, 257, 117573. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117573

Jiang, Y., Wang, L., Liu, J., Jiang, L., Li, K., Lv, Z., Zhou, S., & Shao, F. (2025). Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Evaluate Drug-Drug Interactions of Tacrolimus With Ritonavir, a CYP3A Irreversible Inhibitor: Applications for Dosing Optimization in Transplant Patients. Clinical Pharmacology in Drug Development, 14(10), 797–808. https://doi.org/10.1002/cpdd.1572

Johnson, C. H., Patterson, A. D., Idle, J. R., & Gonzalez, F. J. (2012). Xenobiotic Metabolomics: Major Impact on the Metabolome. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 52(1), 37–56. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010611-134748

Johnston, G. A. (2013). Advantages of an antagonist: bicuculline and other <scp>GABA</scp> antagonists. British Journal of Pharmacology, 169(2), 328–336. https://doi.org/10.1111/bph.12127

Johnston, J. P., & Nerenberg, S. F. (2020). Valproic Acid-Induced Thrombocytopenia-Related Spontaneous Systemic Bleeding. The American Journal of Case Reports, 21, e927830. https://doi.org/10.12659/AJCR.927830

Jones, L. A., Sun, E. W., Martin, A. M., & Keating, D. J. (2020). The ever-changing roles of serotonin. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 125, 105776. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105776

Juurlink, D. N., Gosselin, S., Kielstein, J. T., Ghannoum, M., Lavergne, V., Nolin, T. D., Hoffman, R. S., Anseeuw, K., Bhalla, A., Burdmann, E. A., Calello, D. P., Dargan, P. I., Decker, B. S., Goldfarb, D. S., Galvo, T., Hoegberg, L. C.,

Laliberté, M., Li, Y., Liu, K. D., … Yates, C. (2015). Extracorporeal Treatment for Salicylate Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the EXTRIP Workgroup. Annals of Emergency Medicine, 66(2), 165–181. https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2015.03.031

Kalantzi, L., Goumas, K., Kalioras, V., Abrahamsson, B., Dressman, J. B., & Reppas, C. (2006). Characterization of the Human Upper Gastrointestinal Contents Under Conditions Simulating Bioavailability/Bioequivalence Studies. Pharmaceutical Research, 23(1), 165–176. https://doi.org/10.1007/s11095-005-8476-1

Kalluri, R., & LeBleu, V. S. (2020). The biology , function , and biomedical applications of exosomes. Science, 367(6478). https://doi.org/10.1126/science.aau6977

Kamerkar, S., LeBleu, V. S., Sugimoto, H., Yang, S., Ruivo, C. F., Melo, S. A., Lee, J. J., & Kalluri, R. (2017). Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer. Nature, 546(7659), 498–503. https://doi.org/10.1038/nature22341

Kang, J.-I., Choi, Y. K., Han, S.-C., Hyun, J. W., Koh, Y.-S., Oh, J., Boo, H.-J., Yoo, E.-S., & Kang, H.-K. (2025). 5-Fluorouracil induces hair loss by inhibiting β-catenin signaling and angiogenesis. Chemico-Biological Interactions, 408, 111416. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2025.111416

Kaplan, K., & Hunsberger, H. C. (2023). Benzodiazepine-induced anterograde amnesia: detrimental side effect to novel study tool. Frontiers in Pharmacology, 14. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1257030

Kaplan, M., Ginex, P., Michaud, L., Fernández-Ortega, P., Grimmer, D., Leibelt, J., Mahon, S., Rapoport, B., Robinson, V., Maloney, C., Moriarty, K., Vrabel, M., & Morgan, R. (2020). ONS Guidelines™ for Cancer Treatment–Related Hot Flashes in Women With Breast Cancer and Men With Prostate Cancer. Oncology Nursing Forum, 47(4), 374–399. https://doi.org/10.1188/20.ONF.374-399

Kelly, K., O'Mahony, B., Lindsay, B., Jones, T., Grattan, T. J., Rostami-Hodjegan, A., Stevens, H. N. E., & Wilson, C. G. (2003). Comparison of the rates of disintegration, gastric emptying, and drug absorption following administration of a new and a conventional paracetamol formulation,

using gamma scintigraphy. Pharmaceutical Research, 20(10), 1668–1673. https://doi.org/10.1023/A:1026155822121

Kenry, & Lim, C. T. (2017). Nanofiber technology: current status and emerging developments. Progress in Polymer Science, 70, 1–17. https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2017.03.002

Kim, I. S., Yoo, D.-H., Jung, I.-H., Lim, S., Jeong, J.-J., Kim, K.-A., Bae, O.-N., Yoo, H. H., & Kim, D.-H. (2016). Reduced metabolic activity of gut microbiota by antibiotics can potentiate the antithrombotic effect of aspirin. Biochemical Pharmacology, 122, 72–79. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.09.023

Kim, J., Lee, H., An, J., Song, Y., Lee, C.-K., Kim, K., & Kong, H. (2019). Alterations in Gut Microbiota by Statin Therapy and Possible Intermediate Effects on Hyperglycemia and Hyperlipidemia. Frontiers in Microbiology, 10. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01947

Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. The Lancet Psychiatry, 3(8), 760–773. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8

Kopeikina, E., Dukhinova, M., Yung, A. W. Y., Veremeyko, T., Kuznetsova, I. S., Lau, T. Y. B., Levchuk, K., & Ponomarev, E. D. (2020). Platelets promote epileptic seizures by modulating brain serotonin level, enhancing neuronal electric activity, and contributing to neuroinflammation and oxidative stress. Progress in Neurobiology, 188, 101783. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101783

Koppel, N., Bisanz, J. E., Pandelia, M.-E., Turnbaugh, P. J., & Balskus, E. P. (2018). Discovery and characterization of a prevalent human gut bacterial enzyme sufficient for the inactivation of a family of plant toxins. ELife, 7. https://doi.org/10.7554/eLife.33953

Korol, S. V., Jin, Z., Babateen, O., & Birnir, B. (2015). GLP-1 and Exendin-4 Transiently Enhance GABAA Receptor–Mediated Synaptic and Tonic Currents in Rat Hippocampal CA3 Pyramidal Neurons. Diabetes, 64(1), 79–89. https://doi.org/10.2337/db14-0668

Kotilinek, L. A., Westerman, M. A., Wang, Q., Panizzon, K., Lim, G. P., Simonyi, A., Lesne, S., Falinska, A., Younkin, L. H., Younkin, S. G., Rowan, M., Cleary, J., Wallis, R. A., Sun, G. Y., Cole, G., Frautschy, S., Anwyl,

R., & Ashe, K. H. (2008). Cyclooxygenase-2 inhibition improves amyloid-β-mediated suppression of memory and synaptic plasticity. Brain, 131(3), 651–664. https://doi.org/10.1093/brain/awn008

Koziolek, M., Grimm, M., Garbacz, G., Kühn, J.-P., & Weitschies, W. (2014). Intragastric Volume Changes after Intake of a High-Caloric, High-Fat Standard Breakfast in Healthy Human Subjects Investigated by MRI. Molecular Pharmaceutics, 11(5), 1632–1639. https://doi.org/10.1021/mp500022u

Koziolek, M., Schneider, F., Grimm, M., Modeβ, C., Seekamp, A., Roustom, T., Siegmund, W., & Weitschies, W. (2015). Intragastric pH and pressure profiles after intake of the high-caloric, high-fat meal as used for food effect studies. Journal of Controlled Release, 220, 71–78. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.10.022

Kurakula, H., Vaishnavi, S., Sharif, M. Y., & Ellipilli, S. (2023). Emergence of Small Interfering RNA-Based Gene Drugs for Various Diseases. ACS Omega, 8(23), 20234–20250. https://doi.org/10.1021/acsomega.3c01703

LaForge, J. M., Urso, K., Day, J. M., Bourgeois, C. W., Ross, M. M., Ahmadzadeh, S., Shekoohi, S., Cornett, E. M., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2023). Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Clinical Implications, Renal Impairment Risks, and AKI. Advances in Therapy, 40(5), 2082–2096. https://doi.org/10.1007/s12325-023-02481-6

Lam, K. N., Alexander, M., & Turnbaugh, P. J. (2019). Precision Medicine Goes Microscopic: Engineering the Microbiome to Improve Drug Outcomes. Cell Host & Microbe, 26(1), 22–34. https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.06.011

Lam, Y. W. F., Banerji, S., Hatfield, C., & Talbert, R. L. (1997). Principles of Drug Administration in Renal Insufficiency. Clinical Pharmacokinetics, 32(1), 30–57. https://doi.org/10.2165/00003088-199732010-00002

Lavonas, E. J., Akpunonu, P. D., Arens, A. M., Babu, K. M., Cao, D., Hoffman, R. S., Hoyte, C. O., Mazer-Amirshahi, M. E., Stolbach, A., St-Onge, M., Thompson, T. M., Wang, G. S., Hoover, A. V., & Drennan, I. R. (2023). 2023 American Heart Association Focused Update on the Management of Patients With Cardiac Arrest or Life-Threatening Toxicity Due to Poisoning: An Update to the American Heart Association Guidelines for

Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation, 148(16). https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001161

Lee, K.-E., Kim, J.-K., & Kim, D.-H. (2020). Orally Administered Antibiotics Vancomycin and Ampicillin Cause Cognitive Impairment With Gut Dysbiosis in Mice With Transient Global Forebrain Ischemia. Frontiers in Microbiology, 11. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.564271

Lemmens, V., Thevelein, B., Vella, Y., Kankowski, S., Leonhard, J., Mizuno, H., Rocha, S., Brône, B., Meier, J. C., & Hendrix, J. (2022). Hetero-pentamerization determines mobility and conductance of Glycine receptor α3 splice variants. Cellular and Molecular Life Sciences, 79(11), 540. https://doi.org/10.1007/s00018-022-04506-9

Leyton, M., & Vezina, P. (2014). Dopamine ups and downs in vulnerability to addictions: a neurodevelopmental model. Trends in Pharmacological Sciences, 35(6), 268–276. https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.04.002

Li, J., Pu, F., Peng, C., Wang, Y., Zhang, Y., Wu, S., Wang, S., Shen, X., Li, Y., Cheng, R., & He, F. (2022). Antibiotic cocktail-induced gut microbiota depletion in different stages could cause host cognitive impairment and emotional disorders in adulthood in different manners. Neurobiology of Disease, 170, 105757. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105757

Li, X., Zhou, M., Huang, W., & Yang, H. (2017). N-glycosylation of the $\beta_2$ adrenergic receptor regulates receptor function by modulating dimerization. The FEBS Journal, 284(13), 2004–2018. https://doi.org/10.1111/febs.14098

Lin, Y. S., Thummel, K. E., Thompson, B. D., Totah, R. A., & Cho, C. W. (2021). Sources of Interindividual Variability (pp. 481–550). https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1554-6_17

Linder, A. E., Ni, W., Szasz, T., Burnett, R., Diaz, J., Geddes, T. J., Kuhn, D. M., & Watts, S. W. (2008). A Serotonergic System in Veins: Serotonin Transporter-Independent Uptake. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 325(3), 714–722. https://doi.org/10.1124/jpet.107.135699

Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings 1PII of original article: S0169-409X(96)00423-1. The article was originally published in Advanced Drug

Delivery Reviews 23 (1997) 3–25. 1. Advanced Drug Delivery Reviews, 46(1–3), 3–26. https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0

Liu, Y.-S., & Yang, M. (2006). The effect of 5-hydroxtryptamine on the regulation of megakaryocytopoiesis. Hematology (Amsterdam, Netherlands), 11(1), 53–56. https://doi.org/10.1080/10245330500322370

Loos, N. H. C., Beijnen, J. H., & Schinkel, A. H. (2022). The Mechanism-Based Inactivation of CYP3A4 by Ritonavir: What Mechanism? International Journal of Molecular Sciences, 23(17), 9866. https://doi.org/10.3390/ijms23179866

Lynch, C. M. K., Cowan, C. S. M., Bastiaanssen, T. F. S., Moloney, G. M., Theune, N., van de Wouw, M., Florensa Zanuy, E., Ventura-Silva, A. P., Codagnone, M. G., Villalobos-Manríquez, F., Segalla, M., Koc, F., Stanton, C., Ross, P., Dinan, T. G., Clarke, G., & Cryan, J. F. (2023). Critical windows of early-life microbiota disruption on behaviour, neuroimmune function, and neurodevelopment. Brain, Behavior, and Immunity, 108, 309–327. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.12.008

Machida, T., Iizuka, K., & Hirafuji, M. (2013). 5-Hydroxytryptamine and Its Receptors in Systemic Vascular Walls. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 36(9), 1416–1419. https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00344

Maggo, S., & Ashton, J. C. (2014). Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on learning and memory in the guinea pig. European Journal of Pharmacology, 723, 294–304. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.11.018

Mammadova-Bach, E., Mauler, M., Braun, A., & Duerschmied, D. (2018). Autocrine and paracrine regulatory functions of platelet serotonin. Platelets, 29(6), 541–548. https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1478072

Markiewicz, M., & Pasenkiewicz-Gierula, M. (2011). Comparative Model Studies of Gastric Toxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Langmuir, 27(11), 6950–6961. https://doi.org/10.1021/la200499p

Marsili, L., Bologna, M., Chen, L. Y., & Espay, A. J. (2025). Treatment of Motor Symptoms of Parkinson's Disease. Neurologic Clinics, 43(2), 341–363. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2024.12.010

Maseda, D., & Ricciotti, E. (2020). NSAID–Gut Microbiota Interactions. Frontiers in Pharmacology, 11. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01153

Masubuchi, Y., & Miyauchi, K. (2024). Metabolism-dependent inhibition of CYP2E1 by isoniazid, a mediator of idiosyncratic liver injury. Chemico-Biological Interactions, 400, 111160. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2024.111160

McCutcheon, R. A., Harrison, P. J., Howes, O. D., McGuire, P. K., Taylor, D. M., & Pillinger, T. (2023). Data-Driven Taxonomy for Antipsychotic Medication: A New Classification System. Biological Psychiatry, 94(7), 561–568. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.04.004

McGraw, D. W. (2006). Airway smooth muscle prostaglandin-EP1 receptors directly modulate  2-adrenergic receptors within a unique heterodimeric complex. Journal of Clinical Investigation, 116(5), 1400–1409. https://doi.org/10.1172/JCI25840

McKenna, D. J., Towers, G. H. N., & Abbott, F. (1984). Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: Tryptamine and β-carboline constituents of Ayahuasca. Journal of Ethnopharmacology, 10(2), 195–223. https://doi.org/10.1016/0378-8741(84)90003-5

Meghdadi, M., Pezeshki-Modaress, M., Irani, S., Atyabi, S. M., & Zandi, M. (2019). Chondroitin sulfate immobilized PCL nanofibers enhance chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells. International Journal of Biological Macromolecules, 136, 616–624. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.06.061

Mehryab, F., Rabbani, S., Shahhosseini, S., Shekari, F., Fatahi, Y., Baharvand, H., & Haeri, A. (2020). Exosomes as a next-generation drug delivery system: An update on drug loading approaches, characterization, and clinical application challenges. Acta Biomaterialia, 113, 42–62. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.06.036

Mencher, S. K., & Wang, L. G. (2005). Promiscuous drugs compared to selective drugs (promiscuity can be a virtue). BMC Clinical Pharmacology, 5(1), 3. https://doi.org/10.1186/1472-6904-5-3

Mercado, C. P., & Kilic, F. (2010). Molecular Mechanisms of SERT in Platelets: Regulation of Plasma Serotonin Levels. Molecular Interventions, 10(4), 231–241. https://doi.org/10.1124/mi.10.4.6

Miners, J., Yang, X., Knights, K., & Zhang, L. (2017). The Role of the Kidney in Drug Elimination: Transport, Metabolism, and the Impact of Kidney

Disease on Drug Clearance. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 102(3), 436–449. https://doi.org/10.1002/cpt.757

Monleón Verdú, S., Arenas Fenollar, M. C., Vinader Caerols, C., Ferrer Añó, A., & Parra Guerrero, A. (2008). Effects of anisomycin on inhibitory avoidance in male and female CD1 mice. Psicothema, 20(3), 456–459.

Moore, N., Blin, P., & Droz, C. (2019). Pharmacoepidemiology (pp. 433–451). https://doi.org/10.1007/164_2019_318

Moore, T. J., Glenmullen, J., & Mattison, D. R. (2014). Reports of Pathological Gambling, Hypersexuality, and Compulsive Shopping Associated With Dopamine Receptor Agonist Drugs. JAMA Internal Medicine, 174(12), 1930. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.5262

Moreno, J. L., Holloway, T., Albizu, L., Sealfon, S. C., & González-Maeso, J. (2011). Metabotropic glutamate mGlu2 receptor is necessary for the pharmacological and behavioral effects induced by hallucinogenic 5-HT2A receptor agonists. Neuroscience Letters, 493(3), 76–79. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.01.046

Morita, I. (2002). Distinct functions of COX-1 and COX-2. Prostaglandins & Other Lipid Mediators, 68–69, 165–175. https://doi.org/10.1016/S0090-6980(02)00029-1

Moydeen, A. M., Ali Padusha, M. S., Aboelfetoh, E. F., Al-Deyab, S. S., & El-Newehy, M. H. (2018). Fabrication of electrospun poly(vinyl alcohol)/dextran nanofibers via emulsion process as drug delivery system: Kinetics and in vitro release study. International Journal of Biological Macromolecules, 116, 1250–1259. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.130

Mukherjee, D. (2001). Risk of Cardiovascular Events Associated With Selective COX-2 Inhibitors. JAMA, 286(8), 954. https://doi.org/10.1001/jama.286.8.954

Mysliwiec, V., Martin, J. L., Ulmer, C. S., Chowdhuri, S., Brock, M. S., Spevak, C., & Sall, J. (2020). The Management of Chronic Insomnia Disorder and Obstructive Sleep Apnea: Synopsis of the 2019 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guidelines. Annals of Internal Medicine, 172(5), 325–336. https://doi.org/10.7326/M19-3575

Nakamura, Y., Mithöfer, A., Kombrink, E., Boland, W., Hamamoto, S., Uozumi, N., Tohma, K., & Ueda, M. (2011). 12-Hydroxyjasmonic Acid Glucoside Is a COI1-JAZ-Independent Activator of Leaf-Closing Movement in Samanea saman . Plant Physiology, 155(3), 1226–1236. https://doi.org/10.1104/pp.110.168617

Natarajan, J. V., Nugraha, C., Ng, X. W., & Venkatraman, S. (2014). Sustained-release from nanocarriers: a review. Journal of Controlled Release, 193, 122–138. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.05.029

Naz, F., & Siddique, Y. H. (2021). Nanotechnology: Its Application in Treating Neurodegenerative Diseases. CNS & Neurological Disorders - Drug Targets, 20(1), 34–53. https://doi.org/10.2174/1871527319666200916121515

Ni, W., & Watts, S. W. (2006). 5-hydroxytryptamine in the cardiovascular system: focus on the serotonin transporter (SERT). Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 33(7), 575–583. https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2006.04410.x

Nuutinen, S., & Panula, P. (2010). Histamine in Neurotransmission and Brain Diseases (pp. 95–107). https://doi.org/10.1007/978-1-4419-8056-4_10

Ochoa-de la Paz, L. D., Gulias-Cañizo, R., D´Abril Ruíz-Leyja, E., Sánchez-Castillo, H., & Parodí, J. (2021). The role of GABA neurotransmitter in the human central nervous system, physiology, and pathophysiology. Revista Mexicana de Neurociencia, 22(2). https://doi.org/10.24875/RMN.20000050

Olsen, R. W. (2006). Picrotoxin-like channel blockers of GABAA receptors. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 103(16), 6081–6082. https://doi.org/10.1073/pnas.0601121103

Orlando, R., De Martin, S., Pegoraro, P., Quintieri, L., & Palatini, P. (2009). Irreversible CYP3A Inhibition Accompanied by Plasma Protein–Binding Displacement: A Comparative Analysis in Subjects With Normal and Impaired Liver Function. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 85(3), 319–326. https://doi.org/10.1038/clpt.2008.216

Pagès-Puigdemont, N., & Valverde-Merino, M. I. (2018). Adherencia terapéutica: factores modificadores y estrategias de mejora. Ars Pharmaceutica (Internet), 59(4). https://doi.org/10.30827/ars.v59i4.7357

Pant, A., Maiti, T. K., Mahajan, D., & Das, B. (2023). Human Gut Microbiota and Drug Metabolism. Microbial Ecology, 86(1), 97–111. https://doi.org/10.1007/s00248-022-02081-x

Panula, P., Chazot, P. L., Cowart, M., Gutzmer, R., Leurs, R., Liu, W. L. S., Stark, H., Thurmond, R. L., & Haas, H. L. (2015). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVIII. Histamine Receptors. Pharmacological Reviews, 67(3), 601–655. https://doi.org/10.1124/pr.114.010249

Parsons, M. E., & Ganellin, C. R. (2006). Histamine and its receptors. British Journal of Pharmacology, 147(S1). https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706440

Parsons, R. L. (1977). Drug Absorption in Gastrointestinal Disease With Particular Reference to Malabsorption Syndromes. Clinical Pharmacokinetics, 2(1), 45–60. https://doi.org/10.2165/00003088-197702010-00004

Passani, M. B., & Blandina, P. (2011). Histamine receptors in the CNS as targets for therapeutic intervention. Trends in Pharmacological Sciences, 32(4), 242–249. https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.01.003

Patel, D. V., Acharya, U. K., Shinde, M. K., & Nimbalkar, S. M. (2022). Compliance to antibiotic therapy at paediatric out-patient clinic. Journal of Family Medicine and Primary Care, 11(3), 1012–1018. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1234_21

Patil, S. M., Sawant, S. S., & Kunda, N. K. (2020). Exosomes as drug delivery systems: A brief overview and progress update. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 154, 259–269. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.07.026

Pegtel, D. M., & Gould, S. J. (2019). Exosomes. Annual Review of Biochemistry, 88(1), 487–514. https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-013118-111902

Perveen, T., Emad, S., Haider, S., Sadaf, S., Qadeer, S., Batool, Z., Sarfaraz, Y., & Sheikh, S. (2018). Role of Cyclooxygenase Inhibitors in Diminution of Dissimilar Stress-induced Depressive Behavior and Memory Impairment in Rats. Neuroscience, 370, 121–129. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.11.014

Peters, J., Schnider, P., Mattei, P., & Kansy, M. (2009). Pharmacological Promiscuity: Dependence on Compound Properties and Target Specificity in

a Set of Recent Roche Compounds. ChemMedChem, 4(4), 680–686. https://doi.org/10.1002/cmdc.200800411

Petersen, B. D., Pereira, T. C. B., Altenhofen, S., Nabinger, D. D., Ferreira, P. M. de A., Bogo, M. R., & Bonan, C. D. (2021). Antibiotic drugs alter zebrafish behavior. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology, 242, 108936. https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2020.108936

Petrakis, O., Vertzoni, M., Angelou, A., Kesisoglou, F., Bentz, K., Goumas, K., & Reppas, C. (2015). Identification of key factors affecting the oral absorption of salts of lipophilic weak acids: a case example. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 67(1), 56–67. https://doi.org/10.1111/jphp.12320

Pettorruso, M., Zoratto, F., Miuli, A., De Risio, L., Santorelli, M., Pierotti, A., Martinotti, G., Adriani, W., & di Giannantonio, M. (2020). Exploring dopaminergic transmission in gambling addiction: A systematic translational review. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 119, 481–511. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.09.034

Pierre, K., & Pellerin, L. (2005). Monocarboxylate transporters in the central nervous system: distribution, regulation and function. Journal of Neurochemistry, 94(1), 1–14. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03168.x

Pinargote-Chancay, R.-R. (2023). Factores que influyen en la adherencia al tratamiento de pacientes con tuberculosis: Revisión integrativa. Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de La Salud. Salud y Vida, 7(14), 80–102. https://doi.org/10.35381/s.v.v7i14.2567

Pompeiano, M., Palacios, J. M., & Mengod, G. (1994). Distribution of the serotonin 5-HT2 receptor family mRNAs: comparison between 5-HT2A and 5-HT2C receptors. Molecular Brain Research, 23(1–2), 163–178. https://doi.org/10.1016/0169-328X(94)90223-2

Popoff, M. R. (2024). Overview of Bacterial Protein Toxins from Pathogenic Bacteria: Mode of Action and Insights into Evolution. Toxins, 16(4), 182. https://doi.org/10.3390/toxins16040182

Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D. R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., … Wang, J. (2010). A human

gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature, 464(7285), 59–65. https://doi.org/10.1038/nature08821

Quodbach, J., & Kleinebudde, P. (2015). A critical review on tablet disintegration. Pharmaceutical Development and Technology, 1–12. https://doi.org/10.3109/10837450.2015.1045618

Radaelli, F., Paggi, S., Terruzzi, V., Meucci, G., Manes, G., Saibeni, S., Soncini, M., Masci, E., & Conte, D. (2011). Management of warfarin-associated coagulopathy in patients with acute gastrointestinal bleeding: A cross-sectional physician survey of current practice. Digestive and Liver Disease, 43(6), 444–447. https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.11.004

Radi, Z. A. (2009). Pathophysiology of Cyclooxygenase Inhibition in Animal Models. Toxicologic Pathology, 37(1), 34–46. https://doi.org/10.1177/0192623308329474

Ramage, A. G. (2001). Central cardiovascular regulation and 5-hydroxytryptamine receptors. Brain Research Bulletin, 56(5), 425–439. https://doi.org/10.1016/S0361-9230(01)00612-8

Ramage, A., & Villalon, C. (2008). 5-Hydroxytryptamine and cardiovascular regulation. Trends in Pharmacological Sciences, 29(9), 472–481. https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.06.009

Ranasinghe, P., Addison, M. L., Dear, J. W., & Webb, D. J. (2023). Small interfering RNA: Discovery, pharmacology and clinical development—An introductory review. British Journal of Pharmacology, 180(21), 2697–2720. https://doi.org/10.1111/bph.15972

Rankin-Turner, S., Vader, P., O'Driscoll, L., Giebel, B., Heaney, L. M., & Davies, O. G. (2021). A call for the standardised reporting of factors affecting the exogenous loading of extracellular vesicles with therapeutic cargos. Advanced Drug Delivery Reviews, 173, 479–491. https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.04.012

Ray, K. K., Cannon, C. P., McCabe, C. H., Cairns, R., Tonkin, A. M., Sacks, F. M., Jackson, G., & Braunwald, E. (2005). Early and Late Benefits of High-Dose Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndromes. Journal of the American College of Cardiology, 46(8), 1405–1410. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.077

Rekka, E. A., Kourounakis, P. N., & Pantelidou, M. (2019). Xenobiotic Metabolising Enzymes: Impact on Pathologic Conditions, Drug Interactions and Drug Design. Current Topics in Medicinal Chemistry, 19(4), 276–291. https://doi.org/10.2174/1568026619666190129122727

Ren, D.-W., & Liu, W.-J. (2018). [Regulation of the Megakaryocyte Development and the Platelet Production--Review]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 26(6), 1876–1880. https://doi.org/10.7534/j.issn.1009-2137.2018.06.051

Rendu, F., & Brohard-Bohn, B. (2001). The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. Platelets, 12(5), 261–273. https://doi.org/10.1080/09537100120068170

Renner, U., Zeug, A., Woehler, A., Niebert, M., Dityatev, A., Dityateva, G., Gorinski, N., Guseva, D., Abdel-Galil, D., Fröhlich, M., Döring, F., Wischmeyer, E., Richter, D. W., Neher, E., & Ponimaskin, E. G. (2012). Heterodimerization of serotonin receptors 5-HT1A and 5-HT7 differentially regulates receptor signalling and trafficking. Journal of Cell Science. https://doi.org/10.1242/jcs.101337

Riba, J., McIlhenny, E. H., Bouso, J. C., & Barker, S. A. (2015). Metabolism and urinary disposition of N , N -dimethyltryptamine after oral and smoked administration: a comparative study. Drug Testing and Analysis, 7(5), 401–406. https://doi.org/10.1002/dta.1685

Ring, B., Wrighton, S. A., & Mohutsky, M. (2021). Reversible Mechanisms of Enzyme Inhibition and Resulting Clinical Significance (pp. 29–50). https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1554-6_2

Ríos Castillo, T. Q. L. & R. C. Ricardo. (2012). Algunas reflexiones actuales sobre la herbolaria prehispánica desde el punto de vista químico. Revista Latinoamericana de Química, 40(2), 41–64.

Risser, A., Donovan, D., Heintzman, J., & Page, T. (2009). NSAID prescribing precautions. American Family Physician, 80(12), 1371–1378.

Rogers, M. A. M., & Aronoff, D. M. (2016). The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. Clinical Microbiology and Infection, 22(2), 178.e1-178.e9. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.10.003

Roy, M. S., Sarkar, B. K., & Kundu, S. K. (2024). Site specific binding pattern of benzodiazepines with GABAA receptor and related impact on their

activities in the human body: An in silico method based study. Heliyon, 10(13), e33929. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e33929

Rozenfeld, R., & Devi, L. A. (2007). Receptor heterodimerization leads to a switch in signaling: β-arrestin2-mediated ERK activation by μ-δ opioid receptor heterodimers. The FASEB Journal, 21(10), 2455–2465. https://doi.org/10.1096/fj.06-7793com

Rudmann, D. G. (2013). On-target and Off-target-based Toxicologic Effects. Toxicologic Pathology, 41(2), 310–314. https://doi.org/10.1177/0192623312464311

Sabaté, M., & Montané, E. (2023). Pharmacoepidemiology: An Overview. Journal of Clinical Medicine, 12(22), 7033. https://doi.org/10.3390/jcm12227033

Sack, J. T. (2017). The envenomation of general physiology throughout the last century. Journal of General Physiology, 149(11), 975–983. https://doi.org/10.1085/jgp.201711856

Sadeghi, A., Zandi, M., Pezeshki-Modaress, M., & Rajabi, S. (2019). Tough, hybrid chondroitin sulfate nanofibers as a promising scaffold for skin tissue engineering. International Journal of Biological Macromolecules, 132, 63–75. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.03.208

Saint-Martin, P., Bouyssy, M., & O'Byrne, P. (2007). Analysis of 756 cases of sexual assault in Tours (France): medico-legal findings and judicial outcomes. Medicine, Science and the Law, 47(4), 315–324. https://doi.org/10.1258/rsmmsl.47.4.315

Salahpour, A. (2012). BRET biosensors to study GPCR biology, pharmacology, and signal transduction. Frontiers in Endocrinology, 3. https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00105

Santos, R. G. dos, Bouso, J. C., & Hallak, J. E. C. (2017). Ayahuasca: what mental health professionals need to know. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo), 44(4), 103–109. https://doi.org/10.1590/0101-60830000000130

Santos, T. G. dos, Amaral, R. R. do, Vieitas, D. R. I., & Monteiro Neto, M. de A. B. (2023). Análisis etnofarmacológico de las plantas medicinales en una comunidad quilombola: énfasis en las enfermedades crónicas. Cogitare Enfermagem, 28. https://doi.org/10.1590/ce.v28i0.93159

Satake, H., Matsubara, S., Aoyama, M., Kawada, T., & Sakai, T. (2013). GPCR Heterodimerization in the Reproductive System: Functional Regulation and Implication for Biodiversity. Frontiers in Endocrinology, 4. https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00100

Schachter, M. (2005). Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. Fundamental & Clinical Pharmacology, 19(1), 117–125. https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2004.00299.x

Segura, I. A., McGhee, J., Della Sala, S., Cowan, N., & Pompéia, S. (2021). A reappraisal of acute doses of benzodiazepines as a model of anterograde amnesia. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 36(3). https://doi.org/10.1002/hup.2774

Sercombe, L., Veerati, T., Moheimani, F., Wu, S. Y., Sood, A. K., & Hua, S. (2015). Advances and Challenges of Liposome Assisted Drug Delivery. Frontiers in Pharmacology, 6. https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00286

Serebruany, V. L., El Mouelhi, M., Pfannkuche, H.-J., Rose, K., Marro, M., & Angiolillo, D. J. (2010). Investigations on 5-$HT_4$ receptor expression and effects of tegaserod on human platelet aggregation in vitro. American Journal of Therapeutics, 17(6), 543–552. https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181b63f21

Shah, A., Aftab, S., Nisar, J., Ashiq, M. N., & Iftikhar, F. J. (2021). Nanocarriers for targeted drug delivery. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 62, 102426. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102426

Sharma, A., Gupta, S., & Paul, K. (2023). Evolution of codon and amino acid usage in bacterial protein toxins. Biochemical and Biophysical Research Communications, 651, 47–55. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.02.001

Sharova, T. Y., Poterlowicz, K., Botchkareva, N. V., Kondratiev, N. A., Aziz, A., Spiegel, J. H., Botchkarev, V. A., & Sharov, A. A. (2014). Complex Changes in the Apoptotic and Cell Differentiation Programs during Initiation of the Hair Follicle Response to Chemotherapy. Journal of Investigative Dermatology, 134(12), 2873–2882. https://doi.org/10.1038/jid.2014.267

Silva Fhon, J. R., Gómez-Luján, M. del P., Maiara Caetano, G., Cáceda-Ñazco, G. S., dos Santos-Neto, A. P., & Leitón-Espinoza, Z. E. (2024). Factors

associated with adherence to antihypertensive agents in the older adult. Revista Cuidarte, 15(2). https://doi.org/10.15649/cuidarte.3474

Sirtori, C. R. (2014). The pharmacology of statins. Pharmacological Research, 88, 3–11. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.03.002

Smith, E. S., Whitty, E., Yoo, B., Moore, A., Sempere, L. F., & Medarova, Z. (2022). Clinical Applications of Short Non-Coding RNA-Based Therapies in the Era of Precision Medicine. Cancers, 14(6), 1588. https://doi.org/10.3390/cancers14061588

Sommer, F., & Bäckhed, F. (2013). The gut microbiota — masters of host development and physiology. Nature Reviews Microbiology, 11(4), 227–238. https://doi.org/10.1038/nrmicro2974

Song, Y., Li, C., Liu, G., Liu, R., Chen, Y., Li, W., Cao, Z., Zhao, B., Lu, C., & Liu, Y. (2021). Drug-Metabolizing Cytochrome P450 Enzymes Have Multifarious Influences on Treatment Outcomes. Clinical Pharmacokinetics, 60(5), 585–601. https://doi.org/10.1007/s40262-021-01001-5

Sousa, T., Paterson, R., Moore, V., Carlsson, A., Abrahamsson, B., & Basit, A. W. (2008). The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs. International Journal of Pharmaceutics, 363(1–2), 1–25. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.07.009

Spanogiannopoulos, P., Bess, E. N., Carmody, R. N., & Turnbaugh, P. J. (2016). The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. Nature Reviews Microbiology, 14(5), 273–287. https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.17

Stasi, R., Willis, F., Shannon, M. S., & Gordon-Smith, E. C. (2009). Infectious causes of chronic immune thrombocytopenia. Hematology/Oncology Clinics of North America, 23(6), 1275–1297. https://doi.org/10.1016/j.hoc.2009.08.009

Stone, N. J., Robinson, J. G., Lichtenstein, A. H., Bairey Merz, C. N., Blum, C. B., Eckel, R. H., Goldberg, A. C., Gordon, D., Levy, D., Lloyd-Jones, D. M., McBride, P., Schwartz, J. S., Shero, S. T., Smith, S. C., Watson, K., & Wilson, P. W. F. (2014). 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. Circulation, 129(25_suppl_2). https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a

Stott, D. J., Saniabadi, A. R., Hosie, J., Lowe, G. D., & Ball, S. G. (1988). The effects of the 5 HT2 antagonist ritanserin on blood pressure and serotonin-induced platelet aggregation in patients with untreated essential hypertension. European Journal of Clinical Pharmacology, 35(2), 123–129. https://doi.org/10.1007/BF00609240

Stratz, C., Trenk, D., Bhatia, H. S., Valina, C., Neumann, F.-J., & Fiebich, B. L. (2008). Identification of 5-HT3 receptors on human platelets: increased surface immunoreactivity after activation with adenosine diphosphate (ADP) and thrombin receptor-activating peptide (TRAP). Thrombosis and Haemostasis, 99(4), 784–786. https://doi.org/10.1160/TH07-10-0630

Strzelczyk, A. A., Jarończyk, M., Chilmonczyk, Z., Paweł Mazurek, A., Chojnacka-Wójcik, E., & Sylte, I. (2004). Intrinsic activity and comparative molecular dynamics of buspirone analogues at the 5-HT1A receptors. Biochemical Pharmacology, 67(12), 2219–2230. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.02.026

Stuart, S. A., Robertson, J. D., Marrion, N. V., & Robinson, E. S. J. (2013). Chronic Pravastatin but Not Atorvastatin Treatment Impairs Cognitive Function in Two Rodent Models of Learning and Memory. PLoS ONE, 8(9), e75467. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075467

Sul, J. H., Shin, S., Kim, H. K., Han, J., Kim, J., Son, S., Lee, J., Baek, S. H., Cho, Y., Lee, J., Park, J., Ahn, D., Park, S., Palomera, L. F., Lim, J., Kim, J., Kim, C., Han, S., Chung, K. Y., … Jo, D. (2024). Dopamine-conjugated extracellular vesicles induce autophagy in Parkinson's disease. Journal of Extracellular Vesicles, 13(12). https://doi.org/10.1002/jev2.70018

Sun, D., Gao, W., Hu, H., & Zhou, S. (2022). Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? Acta Pharmaceutica Sinica B, 12(7), 3049–3062. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.02.002

Tang, L. W. T., Verma, R. K., Fan, H., & Chan, E. C. Y. (2021). Mechanism-Based Inactivation of Cytochrome P450 3A4 by Benzbromarone. Molecular Pharmacology, 99(4), 266–276. https://doi.org/10.1124/molpharm.120.000086

Teitler, M., Toohey, N., Knight, J. A., Klein, M. T., & Smith, C. (2010). Clozapine and other competitive antagonists reactivate risperidone-inactivated h5-HT7 receptors: radioligand binding and functional evidence

for GPCR homodimer protomer interactions. Psychopharmacology, 212(4), 687–697. https://doi.org/10.1007/s00213-010-2001-x

Thabet, E., Dief, A. E., Arafa, S. A.-F., Yakout, D., & Ali, M. A. (2024). Antibiotic-induced gut microbe dysbiosis alters neurobehavior in mice through modulation of BDNF and gut integrity. Physiology & Behavior, 283, 114621. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2024.114621

Thangam, E. B., Jemima, E. A., Singh, H., Baig, M. S., Khan, M., Mathias, C. B., Church, M. K., & Saluja, R. (2018). The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets. Frontiers in Immunology, 9. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01873

Thomas, S., Izard, J., Walsh, E., Batich, K., Chongsathidkiet, P., Clarke, G., Sela, D. A., Muller, A. J., Mullin, J. M., Albert, K., Gilligan, J. P., DiGuilio, K., Dilbarova, R., Alexander, W., & Prendergast, G. C. (2017). The Host Microbiome Regulates and Maintains Human Health: A Primer and Perspective for Non-Microbiologists. Cancer Research, 77(8), 1783–1812. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2929

Thon, J. N., & Italiano, J. E. (2012). Platelets: production, morphology and ultrastructure. Handbook of Experimental Pharmacology, (210), 3–22. https://doi.org/10.1007/978-3-642-29423-5_1

Ticinesi, A., Milani, C., Lauretani, F., Nouvenne, A., Mancabelli, L., Lugli, G. A., Turroni, F., Duranti, S., Mangifesta, M., Viappiani, A., Ferrario, C., Maggio, M., Ventura, M., & Meschi, T. (2017). Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients. Scientific Reports, 7(1), 11102. https://doi.org/10.1038/s41598-017-10734-y

Tigka, E., Daskala, I., Rallis, G., Anagnostopoulou, S., & Tesseromatis, C. (2005). Adjuvant arthritis-induced changes on ampicillin binding in serum and tissues under the influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rats. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 30(4), 235–241. https://doi.org/10.1007/BF03190626

Tiligada, E., Stefanaki, C., Ennis, M., & Neumann, D. (2024). Opportunities and challenges in the therapeutic exploitation of histamine and histamine receptor pharmacology in inflammation-driven disorders.

Pharmacology & Therapeutics, 263, 108722. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108722

Tonstad, S., Knudtzon, J., Sivertsen, M., Refsum, H., & Ose, L. (1996). Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. The Journal of Pediatrics, 129(1), 42–49. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(96)70188-9

Tsuji, A., Saheki, A., Tamai, I., & Terasaki, T. (1993). Transport mechanism of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors at the blood-brain barrier. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 267(3), 1085–1090.

Tuteja, S., & Ferguson, J. F. (2019). Gut Microbiome and Response to Cardiovascular Drugs. Circulation: Genomic and Precision Medicine, 12(9). https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002314

Uchida, D., Takaki, A., Adachi, T., & Okada, H. (2018). Beneficial and Paradoxical Roles of Anti-Oxidative Nutritional Support for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Nutrients, 10(8), 977. https://doi.org/10.3390/nu10080977

Ueda, M., & Muraoka, Y. (2026). Bioorganic studies on the nyctinastic leaf-movement of plants. Proceedings of the Japan Academy, Series B, 102(1), pjab.102.002. https://doi.org/10.2183/pjab.102.002

van Kessel, S. P., Frye, A. K., El-Gendy, A. O., Castejon, M., Keshavarzian, A., van Dijk, G., & El Aidy, S. (2019). Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. Nature Communications, 10(1), 310. https://doi.org/10.1038/s41467-019-08294-y

Villavicencio-Nieto, M. Á, Pérez, B. E. & Gordillo, A. (2010). Plantas tradicionalmente usadas como plaguicidas en el estado de Hidalgo, México. Polibotánica, (30), 193–238.

Vinarov, Z., Abdallah, M., Agundez, J. A. G., Allegaert, K., Basit, A. W., Braeckmans, M., Ceulemans, J., Corsetti, M., Griffin, B. T., Grimm, M., Keszthelyi, D., Koziolek, M., Madla, C. M., Matthys, C., McCoubrey, L. E., Mitra, A., Reppas, C., Stappaerts, J., Steenackers, N., … Augustijns, P. (2021). Impact of gastrointestinal tract variability on oral drug absorption and pharmacokinetics: An UNGAP review. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 162, 105812. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105812

Volkow, N. D., & Morales, M. (2015). The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. Cell, 162(4), 712–725. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.046

Wang, L., Liu, L., Liu, X., Xiang, M., Zhou, L., Huang, C., Shen, Z., & Miao, L. (2020). The gut microbes, Enterococcus and Escherichia-Shigella, affect the responses of heart valve replacement patients to the anticoagulant warfarin. Pharmacological Research, 159, 104979. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104979

Weitschies, W., Friedrich, C., Wedemeyer, R. S., Schmidtmann, M., Kosch, O., Kinzig, M., Trahms, L., Sörgel, F., Siegmund, W., Horkovics-Kovats, S., Schwarz, F., Raneburger, J., & Mönnikes, H. (2008). Bioavailability of amoxicillin and clavulanic acid from extended release tablets depends on intragastric tablet deposition and gastric emptying. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 70(2), 641–648. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.05.011

Wiggins, B. S., Saseen, J. J., Page, R. L., Reed, B. N., Sneed, K., Kostis, J. B., Lanfear, D., Virani, S., & Morris, P. B. (2016). Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation, 134(21). https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000456

Wilkinson, E. M., Ilhan, Z. E., & Herbst-Kralovetz, M. M. (2018). Microbiota–drug interactions: Impact on metabolism and efficacy of therapeutics. Maturitas, 112, 53–63. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.03.012

Wilson, I. D., & Nicholson, J. K. (2017). Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. Translational Research, 179, 204–222. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.08.002

Wise, R. A. (2008). Dopamine and reward: The anhedonia hypothesis 30 years on. Neurotoxicity Research, 14(2–3), 169–183. https://doi.org/10.1007/BF03033808

Wolfschlag, M., & Håkansson, A. (2021). Increased risk for developing gambling disorder under the treatment with pramipexole, ropinirole, and aripiprazole: A nationwide register study in Sweden. PLOS ONE, 16(6), e0252516. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252516

Wu, H., Lam, T. Y. C., Shum, T.-F., Tsai, T.-Y., & Chiou, J. (2022). Hypotensive effect of captopril on deoxycorticosterone acetate-salt-induced hypertensive rat is associated with gut microbiota alteration. Hypertension Research, 45(2), 270–282. https://doi.org/10.1038/s41440-021-00796-x

Yadav, D., Sandeep, K., Pandey, D., & Dutta, R. K. (2017). Liposomes for Drug Delivery. Journal of Biotechnology & Biomaterials, 07(04). https://doi.org/10.4172/2155-952X.1000276

Yamamoto, M., Jin, J. J., Wu, Z., Abe, M., Tabara, Y., Nagai, T., Yamasaki, E., Igase, M., Kohara, K., Miki, T., & Nakura, J. (2006). Interaction between serotonin 2A receptor and endothelin-1 variants in association with hypertension in Japanese. Hypertension Research : Official Journal of the Japanese Society of Hypertension, 29(4), 227–232. https://doi.org/10.1291/hypres.29.227

Yang, T., Aquino, V., Lobaton, G. O., Li, H., Colon-Perez, L., Goel, R., Qi, Y., Zubcevic, J., Febo, M., Richards, E. M., Pepine, C. J., & Raizada, M. K. (2019). Sustained Captopril-Induced Reduction in Blood Pressure Is Associated With Alterations in Gut-Brain Axis in the Spontaneously Hypertensive Rat. Journal of the American Heart Association, 8(4). https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010721

Zárate, M. (2025). ¡Mucho cuidado! Experto explica que sustancias podrían contener los 'pinchazos' en el Metro de CdMx. https://www.milenio.com/politica/comunidad/cuales-sustancias-podrian-contener-los-pinchazos-en-metro-de-cdmx

Zhang, J., Sun, Y., Wang, R., & Zhang, J. (2019). Gut Microbiota-Mediated Drug-Drug Interaction between Amoxicillin and Aspirin. Scientific Reports, 9(1), 16194. https://doi.org/10.1038/s41598-019-52632-5

Zhang, J., Zhan, P., & Tian, H. (2021). Recent updates in the polysaccharides-based Nano-biocarriers for drugs delivery and its application in diseases treatment: A review. International Journal of Biological Macromolecules, 182, 115–128. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.04.009

Zhang, L., & Barrett, J. E. (1991). Imipramine as a discriminative stimulus. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 259(3), 1088–1093.

Zhao, M., Ma, J., Li, M., Zhang, Y., Jiang, B., Zhao, X., Huai, C., Shen, L., Zhang, N., He, L., & Qin, S. (2021). Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. International Journal of Molecular Sciences, 22(23), 12808. https://doi.org/10.3390/ijms222312808

Zhao, Q., Chen, Y., Huang, W., Zhou, H., & Zhang, W. (2023). Drug-microbiota interactions: an emerging priority for precision medicine. Signal Transduction and Targeted Therapy, 8(1), 386. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01619-w

Zheng, Y., Xie, Q., Wang, H., Hu, Y., Ren, B., & Li, X. (2020). Recent advances in plant polysaccharide-mediated nano drug delivery systems. International Journal of Biological Macromolecules, 165, 2668–2683. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.173

Zhou, S., Yung Chan, S., Cher Goh, B., Chan, E., Duan, W., Huang, M., & McLeod, H. L. (2005). Mechanism-Based Inhibition of Cytochrome P450 3A4 by Therapeutic Drugs. *Clinical Pharmacokinetics*, *44*(3), 279–304. https://doi.org/10.2165/00003088-200544030-00005

Zhu, H., Xu, G., Zhang, K., Kong, X., Han, R., Zhou, J., & Ni, Y. (2016). Crystal structure of tyrosine decarboxylase and identification of key residues involved in conformational swing and substrate binding. *Scientific Reports*, *6*(1), 27779. https://doi.org/10.1038/srep27779

Zhu, M.-M., Li, H.-L., Shi, L.-H., Chen, X.-P., Luo, J., & Zhang, Z.-L. (2017). The pharmacogenomics of valproic acid. *Journal of Human Genetics*, *62*(12), 1009–1014. https://doi.org/10.1038/jhg.2017.91

