

Desarrollo de una base de datos para la evaluación de interacciones farmacológicas mediante análisis isoblográfico.

Dr. Juan Ramón Zapata Morales

Departamento de Farmacia

División de Ciencias Naturales y Exactas

Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México.

Mayo 2020

Desarrollo de una base de datos para la evaluación de interacciones farmacológicas mediante análisis isobolográfico.

Descripción General

Interacciones farmacológicas

En las terapias farmacológicas se llegan prescribir más medicamentos para obtener un mejor efecto terapéutico y reducir los posibles efectos tóxicos que estos puedan tener, pueden existir interacciones beneficiosas las cuales mejoran el efecto terapéutico riesgosas, éstas afectan de manera negativa la terapéutica.

Una interacción farmacológica (IF) se produce cuando el efecto de un fármaco se ve alterado por la presencia o por la acción de otro fármaco, fitoterapia, alimentos o enfermedad. La probabilidad de que se desencadene una IF dependerá de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los principios activos, es por ello que las IF pueden ser clasificadas en tres tipos de acuerdo a su mecanismo en:

- **Farmacotécnicas:** Son aquellas en las que ocurren fuera durante el proceso de preparación y administración del medicamento por incompatibilidades de tipo fisicoquímico que afectarán directamente en la liberación del principio activo.
- **Farmacocinéticas:** Se presentan cuando el fármaco sufre modificaciones en los procesos de absorción, distribución metabolismo y eliminación,
 - **Absorción:** Se puede ver retardada por la administración de fármacos que inhiben la motilidad gastrointestinal, debido fármacos que forman complejos insolubles con el otro fármaco o por acción vasoconstrictora de adrenalina, también puede ser acelerada al administrar aquellos que inciden en el vaciado rápido del contenido gástrico hacia el duodeno.
 - **Distribución:** Se presentan cuando ocurre una competición por la unión a proteínas plasmáticas.
 - **Metabolismo:** Ocurren fenómenos de inducción o inhibición enzimática, generalmente se presentan cuando los fármacos administrados son metabolizados por las mismas reacciones.

- **Eliminación:** Tienen lugar en el transporte por los túbulos renales o por modificaciones del pH
- **Farmacodinámicas:** Se producen a nivel del receptor afectando la respuesta, en este tipo de interacciones el segundo fármaco se modifica en presencia del primero sin alterar la concentración plasmática.
 - **Sinergismo:** Si dos fármacos ejercen la misma acción el efecto es mayor que al administrar únicamente un fármaco. Los efectos pueden ser de dos tipos:
 - **Aditivo o de suma:** El efecto producido es igual a la suma algebraica de los efectos producidos por cada uno.
 - **Potenciación:** El efecto que se presenta es mayor que la suma algebraica de los efectos individuales.
 - **Antagonismo:** Sucede como una acción opuesta entre dos fármacos que actúan sobre un mismo receptor. Pueden presentarse tres tipos:
 - **Irreversible:** El fármaco antagonista ocupa el sitio de unión al receptor presentando una mayor afinidad y actividad intrínseca.
 - **Reversible:** El fármaco antagonista presenta una mayor afinidad al sitio de unión, pero su actividad intrínseca es nula.
 - **Competitivo:** De los fármacos administrados aquel que presente mayor afinidad por el sitio de unión podrá comportarse como agonista o antagonista.

Combinación de analgésicos

En el tratamiento del dolor, las combinaciones de analgésicos ofrecen altos beneficios al ser comparados con la administración individual de éstos, cuando se realizan formulaciones farmacéuticas de combinaciones analgésicas se facilita la prescripción hacia los pacientes reduciendo la cantidad de medicamentos que llegan a consumir, además al emplear dosis más pequeñas de cada analgésico se disminuyen los efectos adversos individuales de los fármacos.

La combinación de dos fármacos analgésicos supera la tolerabilidad, eficacia, al combinar dos analgésicos con diferente mecanismo de acción, se genera una interacción

farmacodinamia tipo sinérgica que da como resultado una potenciación del efecto produciendo una mayor cobertura del dolor.

Desde hace un siglo se ha reconocido la eficiencia que tienen las combinaciones de analgésicos, sin embargo, la evidencia experimental, hasta hace poco, había sido prácticamente inadecuada debido a las limitaciones de los diseños de estudio y la dificultad para evaluar con precisión el dolor ya que la reducción del dolor no es fácilmente medible.

Con el diseño de métodos gráficos como el isoblograma, análisis estadístico y técnicas de modelización farmacológica se puede comparar la eficacia de una combinación analgésica con la de cada fármaco individual. Además de realizar estas pruebas, es importante conocer la disposición farmacocinética relativa de los fármacos constituyentes pues en administraciones repetidas o crónicas se podría generar una acumulación de un fármaco lo que alteraría la relación de dosis beneficio ocasionando rangos tóxicos.

La terapia de combinación es adecuada para el manejo del dolor, ésta ha sido aprobada y recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la American Pain Society (APS). La terapia multimodal ha sido de gran utilidad para pacientes geriátricos, pacientes con cuidados a largo plazo, con enfermedades como hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, VIH, asma, dislipidemia y enfermedades de arterias coronarias.

Análisis isoblográfico

La OMS ha recomendado ampliamente el uso de combinaciones de fármacos para diversos tratamientos, entre ellos para el dolor, sin embargo, existe escasa evidencia experimental y las limitaciones para encontrar un modelo adecuado para evaluar dichas combinaciones, entre ellas las utilizadas para el tratamiento del dolor.

El isoblograma tuvo su mayor auge en 1970 cuando se empleó una combinación de alcohol etílico e hidrato de cloral en el que se demostró que el análisis de varias combinaciones de estos agentes en distintos cocientes se observaban efectos aditivos, sinérgicos y antagónicos.

La presencia interacciones sinérgicas han quedado demostradas por la combinación de analgésicos diferentes, enantiómeros del mismo fármaco o empleando el mismo fármaco combinando diferentes vías de administración, es por ello que el isoblograma es un método valido para analizar interacciones entre diversos fármacos, aunque sean mecanismo de acción diferentes.

El isoblograma es un método gráfico que permite discernir el tipo de interacción en las combinaciones, mediante la evaluación de dosis equi-efectivas para obtener un nivel de efecto, ofreciendo una evaluación visual del comportamiento de la combinación al establecer una línea de aditividad que surge del nivel de efecto determinado para cada fármaco individual, es decir, dosis efectiva 50 (DE_{50}) o dosis efectiva 30 (DE_{30}), estos valores son utilizados como puntos axiales de un plano cartesiano.

La línea formada entre los puntos axiales corresponde a las posibles combinaciones teóricas entre los fármacos que presentarían un efecto aditivo, ésta línea permite comparar los datos obtenidos al evaluar esos pares de dosis de manera experimental, determinado el comportamiento de la combinación. La presencia de un sinergismo no depende solo de la actividad intrínseca sino también de la proporción de cada fármaco en la combinación.

Objetivos

- Desarrollar una base de datos en Excel para evaluar interacciones analgésicas con el uso del análisis isoblográfico.
- Validación de la base de datos con resultados obtenido previamente en modelos de dolor preclínicos.

Plan de trabajo

Plan de trabajo Calendarizado de acuerdo con las actividades del proyecto: “**Desarrollo de una base de datos para la evaluación de interacciones farmacológicas mediante análisis isobolográfico.**”

Semana	Actividad
1	Revisión bibliográfica e Inducción
2	Desarrollo y análisis de datos para la elaboración de cálculos de efecto farmacológico en Excel.
3	Desarrollo en una hoja en Excel la base de datos para la elaboración de curvas dosis-respuesta
4	Desarrollo en una de hoja en Excel para el análisis isobolográfico
5	Validación de la base de datos con resultados preclínicos para determinar tipo de interacción farmacológica con análisis isobolográfico
6	Análisis final de datos/Redacción de informe.

Resultados esperados

- Desarrollo de una base de datos en Excel validada para la evaluación de interacciones analgésicas con el uso del análisis isobolográfico.
- Reporte tipo a partir de los resultados del proyecto.

Firma del profesor

Juan Ramón Zapata M.

Dr. Juan Ramón Zapata Morales.

Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México.