

UNIDAD I: BASES DE LA FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Lección 3

Farmacocinética

Guión

1. PRINCIPIOS GENERALES.
2. FACTORES FISICOQUÍMICOS EN EL TRANSPORTE DE FÁRMACOS POR LAS MEMBRANAS CELULARES.
3. ABSORCIÓN.
4. DISTRIBUCIÓN.
5. ELIMINACIÓN
6. PAUTAS POSOLÓGICAS (REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN)

1. PRINCIPIOS GENERALES

- A partir de la farmacodinamia sabemos que
 - Los fármacos, para poder actuar, deben alcanzar una **concentración adecuada** en sus tejidos dianas.

¿Cómo hacemos llegar el fármaco?

A. Administración local (*tópica*)

- La acción del fármaco se limita al **lugar donde es administrado**

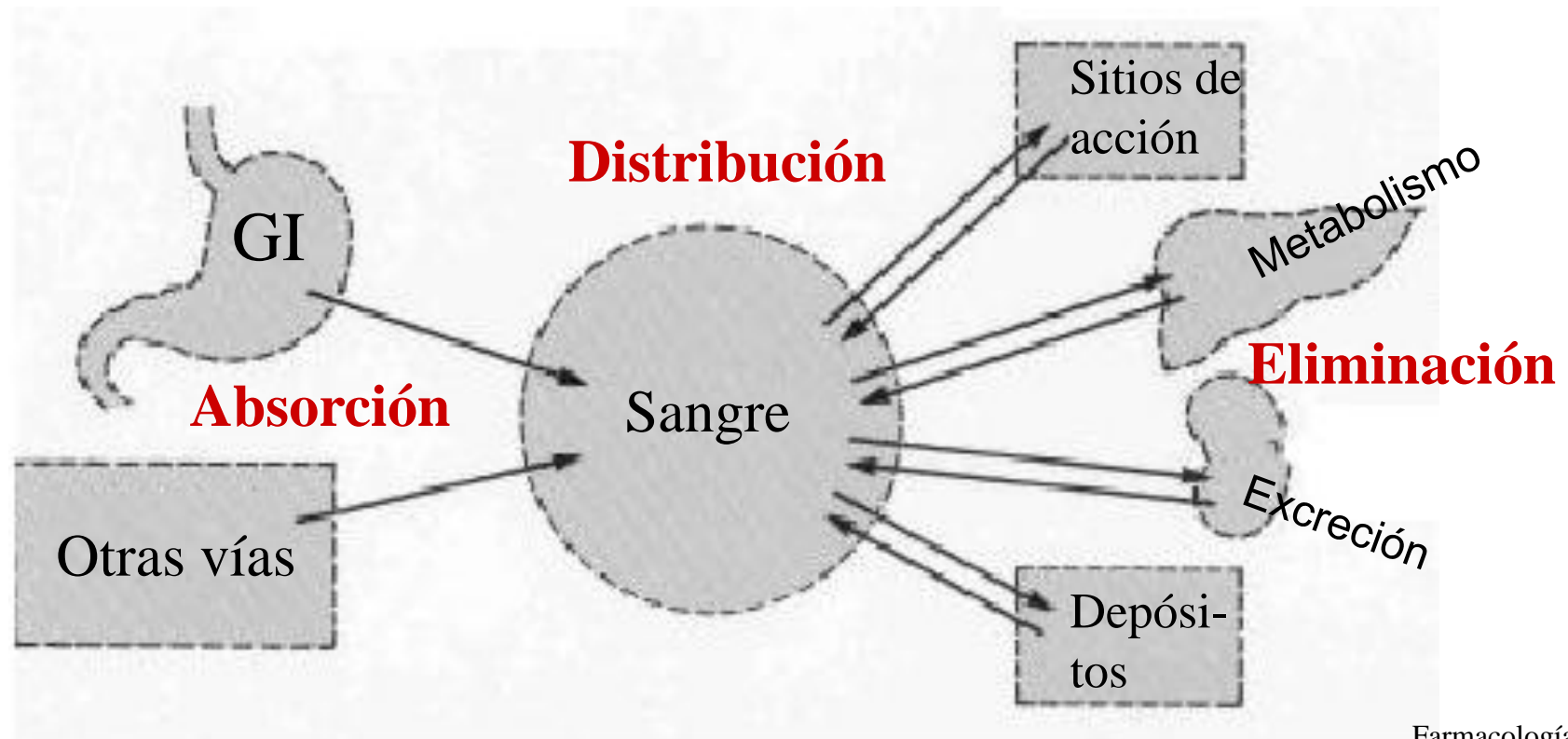
B. Administración por una vía general (*sistémica*)(p.ej., oral)

- ☑ **Ciclo farmacocinético**



Ciclo farmacocinético (ADME)

→ Procesos que el organismo ejerce sobre el fármaco

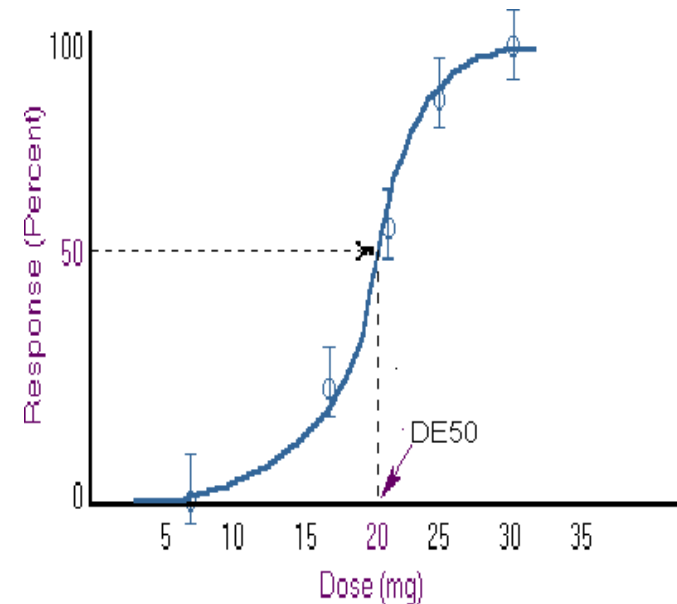
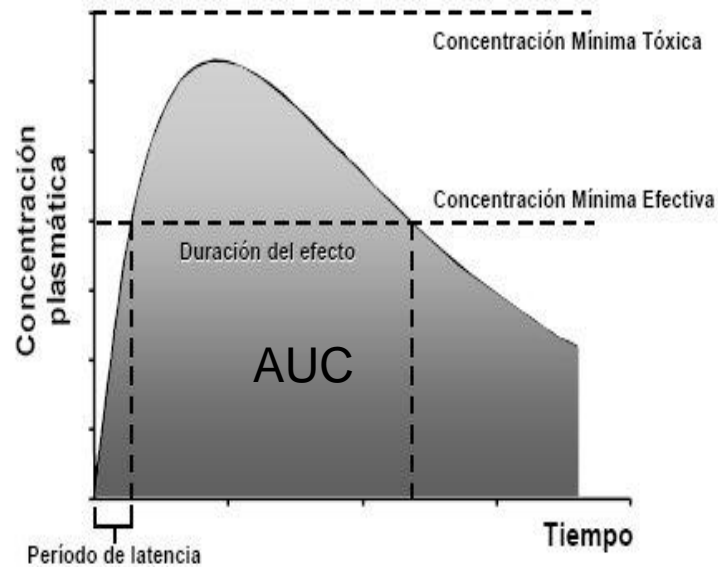


Farmacocinética

- Interpreta la **evolución temporal** de las **concentraciones** del fármaco y sus metabolitos en el organismo, así como la evolución de la **respuesta farmacológica**

Dosis - Concentración - Efecto

Farmacocinética



CONCENTRACIÓN
PLASMÁTICA

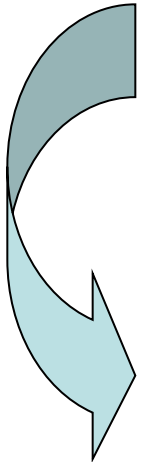


CONCENTRACIÓN
SITIO DE ACCIÓN

- ¿Comienzo?
- ¿Intensidad?
- ¿Duración?

Objetivo fundamental

Optimización PAUTA POSOLÓGICA

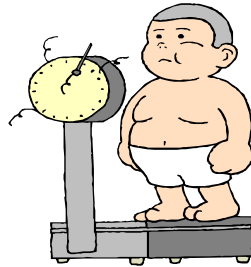
- 
- Vía de administración y forma farmacéutica
 - Dosis
 - Intervalo de dosificación
 - Duración



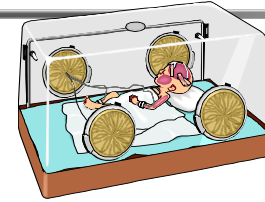
El fármaco alcanza y mantiene **concentraciones suficientes** en el **órgano diana** donde se ha instaurado el proceso patológico

Se ajustan en función del paciente

Obesos



Embarazo



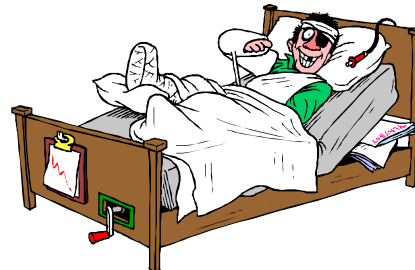
**Neonatos
Prematuros
Lactantes pequeños**

- ¡La mayor parte de los estudios FC se realizan en adultos sanos!

Ancianos



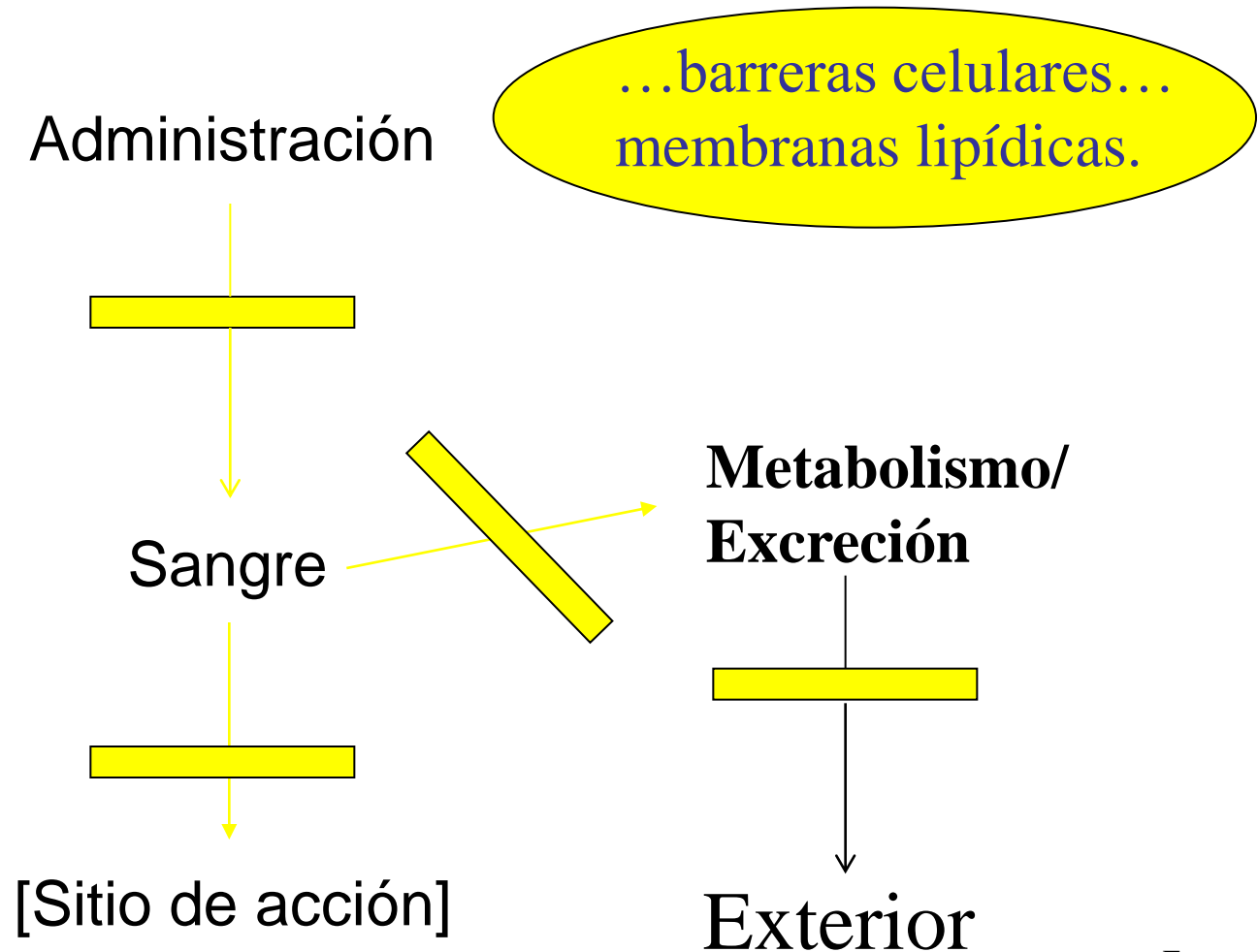
Enfermedades



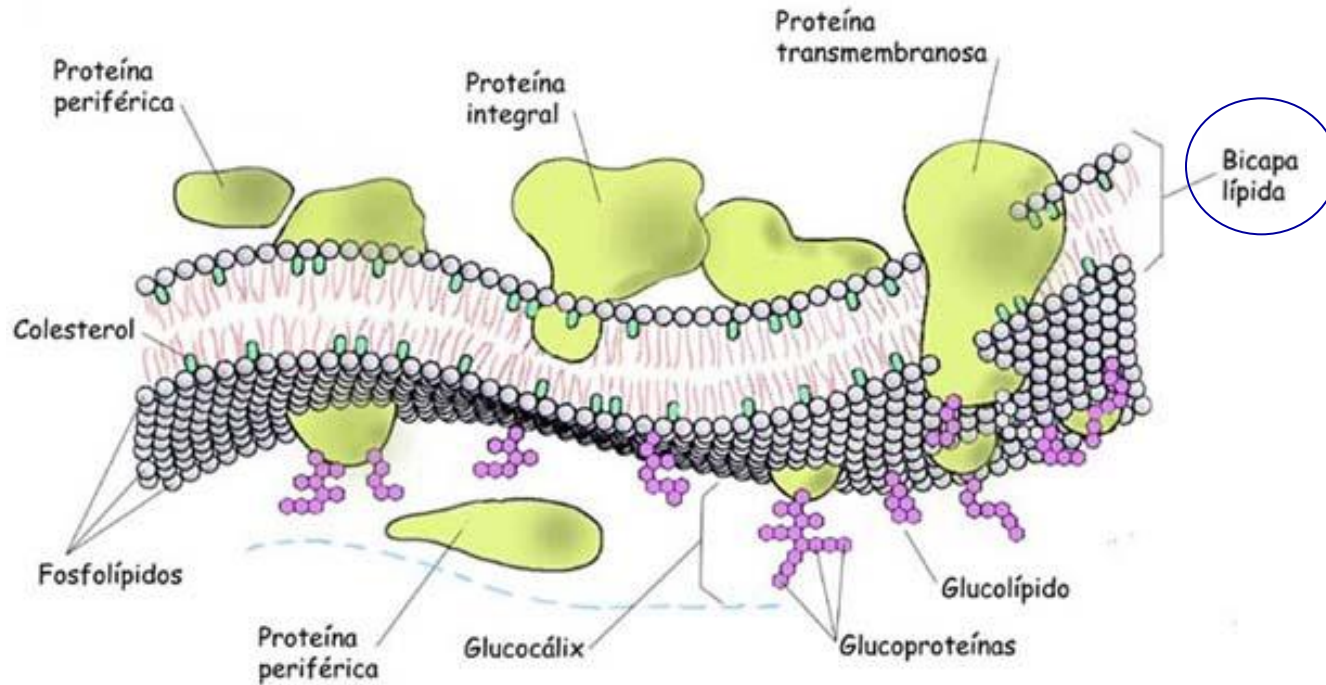
Otros medicamentos



2. FACTORES FISICOQUIMICOS EN EL TRANSPORTE DE FÁRMACOS POR LAS MEMBRANAS CELULARES.



Membrana celular

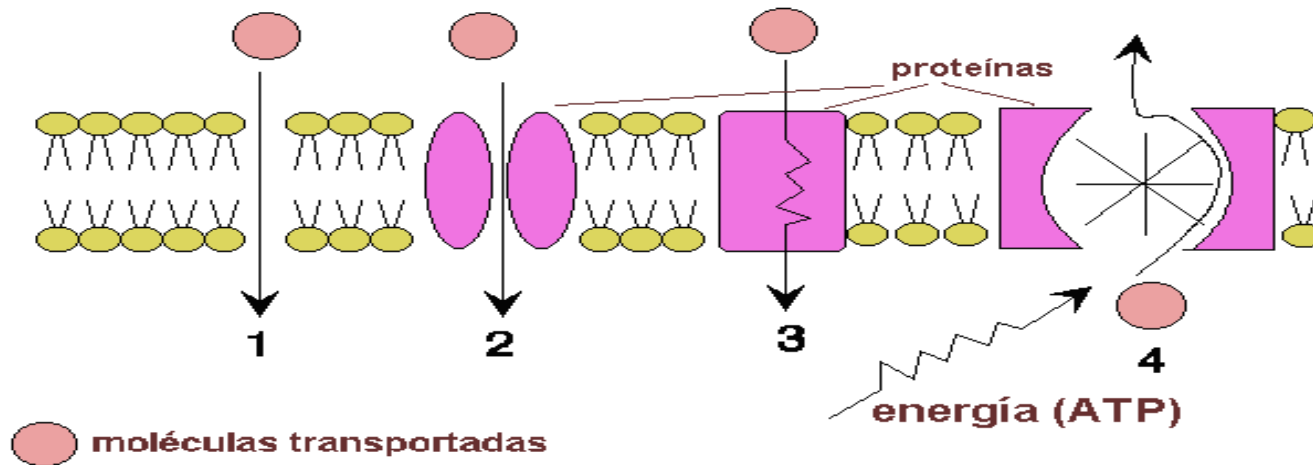


(http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/2bachillerato/La_celula/imagenes/membrana_letras.jpg)

- **Doble capa de lípidos** en la que se intercalan **proteínas**.

➤ Los **lípidos** condicionan el paso de los fármacos

Mecanismos de transporte

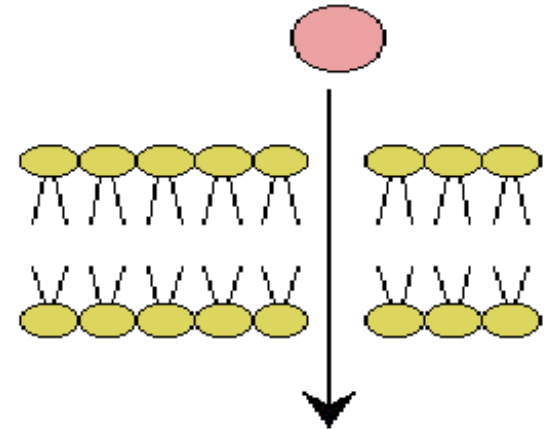


(http://edu.jccm.es/ies/alonsoquijano/PaginaVieja/websdelosdepartamentos/webdebiologiaygeologia/imagenes/imagenes_biologia/MEMBTRAN.GIF)

1 DIFUSIÓN PASIVA (a través de los lípidos)
 2 FILTRACIÓN (poros acuosos)
 3 y 4 TRANSPORTADORES

Difusión pasiva (a través de los lípidos)

- **A favor de gradiente de concentración**, hasta alcanzar un estado de equilibrio en ambos lados de la membrana
 - **NO REQUIERE ENERGÍA**



- ☑ **Liposolubilidad**
- ☑ **pH e ionización**

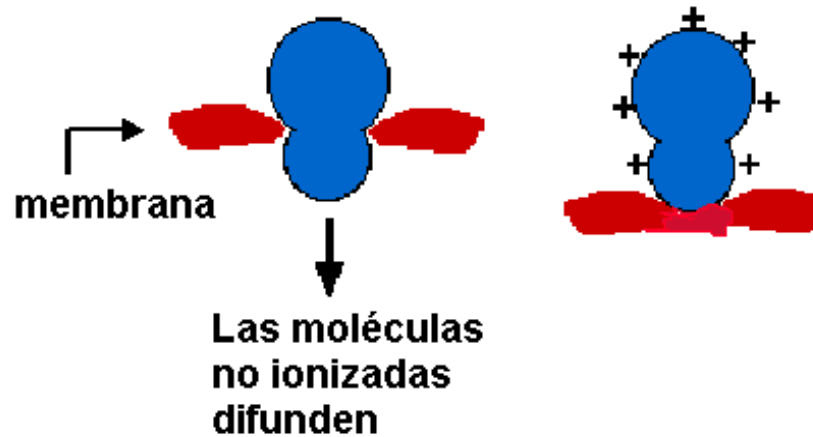
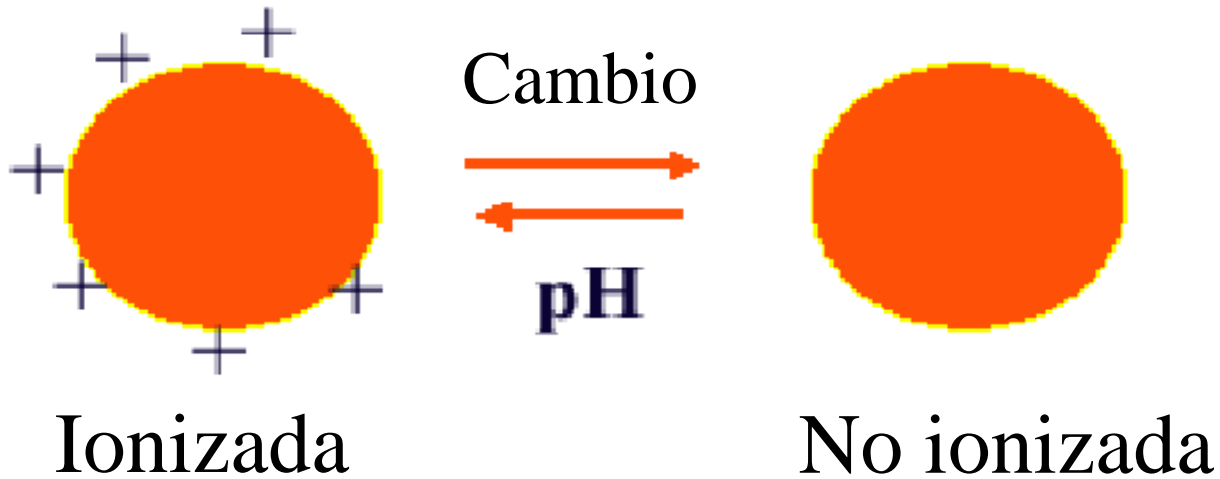
Liposolubilidad

- El **factor principal** del que depende la difusión pasiva:
 - Los lípidos son el componente fundamental de la membrana
 - A mayor liposolubilidad = mejor difusión a través de las membranas y lo contrario.

pH e Ionización

- Muchos fármacos son **ácidos o bases débiles**; **pueden ionizarse** en función del **pH** del medio, de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbach.
- La **forma ionizada** (con carga eléctrica) es poco liposoluble **atraviesa con dificultad** las membranas por difusión pasiva

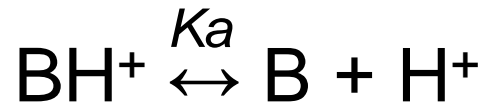
- **Los ácidos débiles se ionizan pH alcalino**
- **Las bases débiles se ionizan pH ácido**



(Modificado de <http://www-personal.umich.edu/~mshlafer/nupharm.html>)

Ecuación Henderson-Hasselbalch

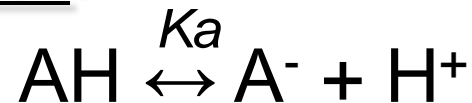
- Nos permite realizar los cálculos oportunos.
- Para una base débil, la reacción de ionización es:



... y su constante de ionización pK_a según la ecuación de Henderson-Hasselbach será:

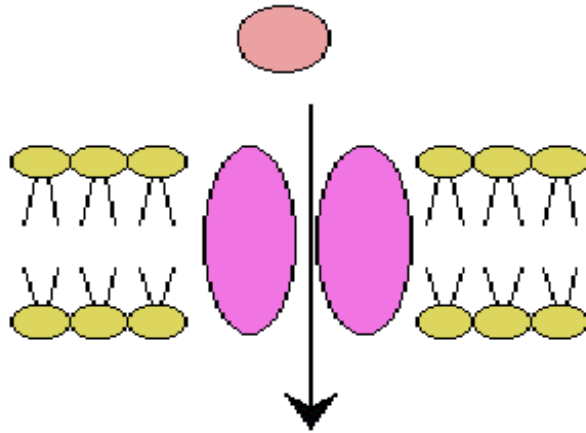
$$pK_a = \text{pH} + \log_{10} \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]}$$

➤ Para un ácido débil:



$$pK_a = \text{pH} + \log_{10} \frac{[\text{AH}]}{[\text{A}^-]}$$

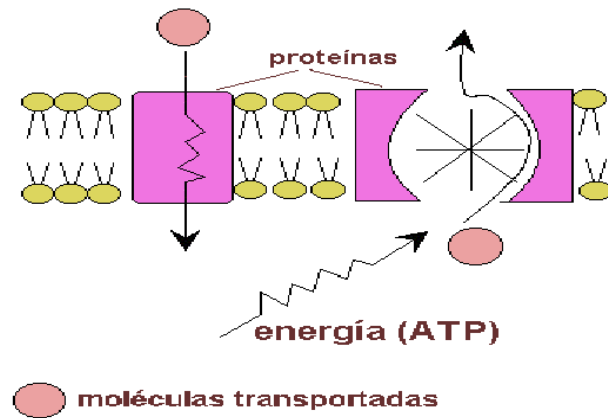
Filtración



**Membrana capilar
Glomérulo renal**

- A favor gradiente concentración
- Peso molecular

Transporte mediado por transportadores



Difusión facilitada

- A favor gradiente concentración

Transporte activo

- Contra gradiente concentración

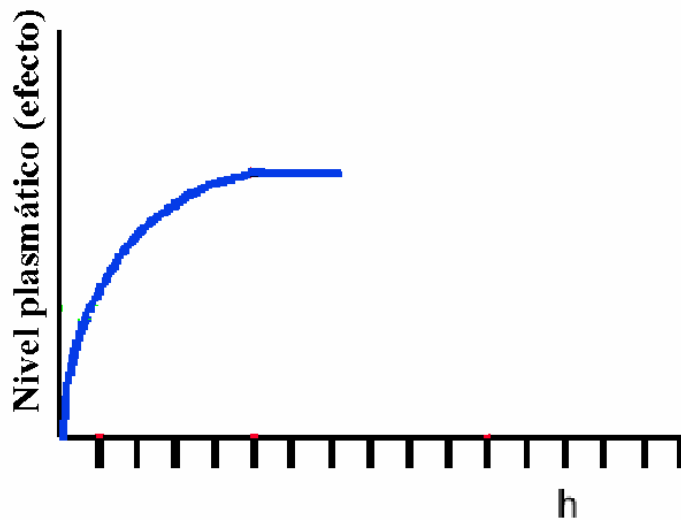
Glicoproteína P

- **SATURABLE**
- **Inhibic. COMPETITIVA**

3. ABSORCIÓN

- Movimiento del fármaco desde el lugar de administración hasta la circulación sanguínea.

✓ Difusión pasiva

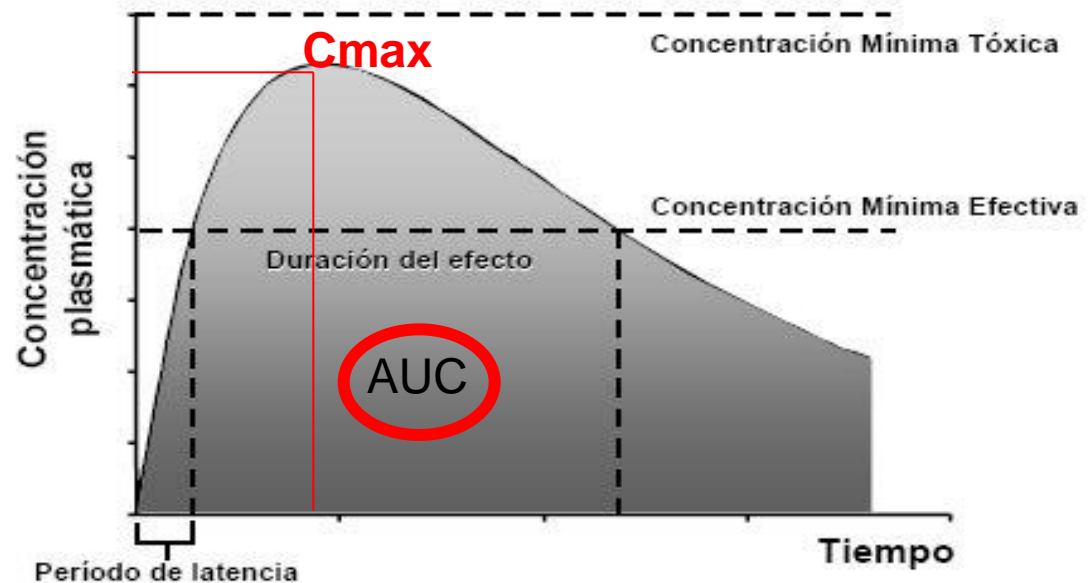


- ➔ ¿Velocidad? (Rápida/Lenta)
 - Comienzo del efecto
- ➔ ¿Cantidad absorbida? (+++/+)
 - Intensidad del efecto

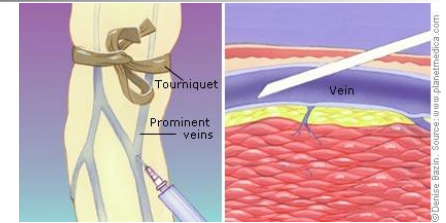
Biodisponibilidad

- **Porcentaje del fármaco** administrado que llega a la **circulación sistémica** y, por tanto, tiene acceso a los tejidos y puede producir efecto.
 - Administración i.v.: 100 % ($F=1$).
 - Vías distintas a la i.v.: 0 – 100 %

Comparación



Vías de administración



- Digestiva (enteral)

- Oral
- Sublingual
- Rectal

- Parenteral

- Intramuscular
- Subcutánea
- Intravenosa
- Epidural
- Dérmica
- Mucosas
- Pulmonar

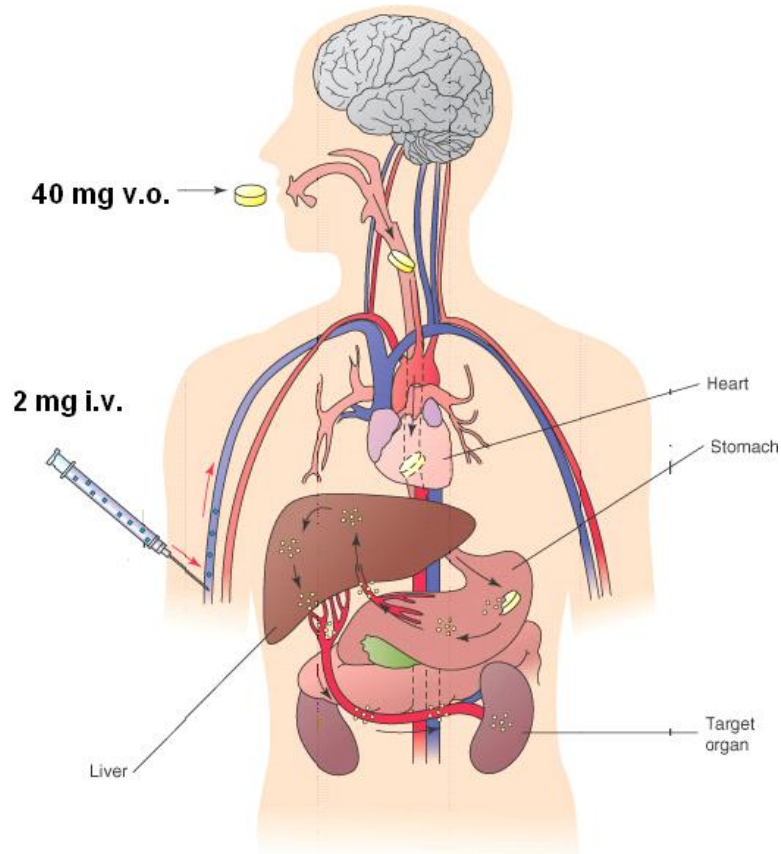
Vía oral

75% en 1-3 h

- Gran superficie de absorción
 - **Difusión pasiva**
 - **Velocidad: Liposolubilidad e ionización del fármaco.**
- **Efecto de “primer paso”**
- **Depende de un gran número de factores**

Efecto de primer paso

- Intestinal y **hepático** (*¿concepto de biodisponibilidad?*).



➤ **Reduce significativamente la biodisponibilidad** oral de los medicamentos afectados.

Otros factores determinantes

- Motilidad GI (*cambios en el vaciado gástrico*)
- pH GI (*grado de ionización*)
- Flujo sanguíneo (*hipovolemia o hipotensión*)
- Presencia de alimentos (*según fármaco*)
- Forma farmacéutica empleada

Influencia de la forma farmacéutica (FF) empleada

- La **liberación** del principio activo desde su forma farmacéutica es obligatorio para que se pueda absorber.
 - Determina el **lugar** y la **velocidad** donde el principio activo se libera → **absorción**.

Importancia en la elección de la FF

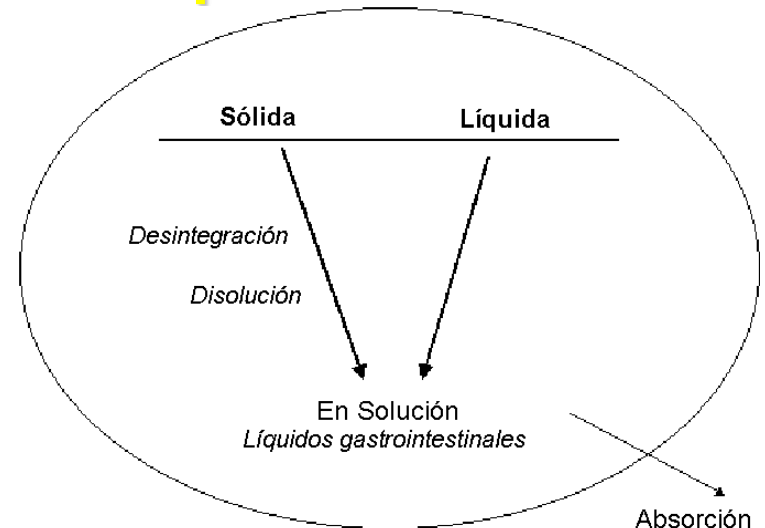
Tipos FF en función del tipo de liberación

- **Liberación convencional o inmediata**
 - La liberación del principio activo se produce generalmente de una manera brusca y rápida...
- **Liberación controlada (o de cesión modificada)**
 - **Temporal:** se pretende liberar el fármaco de una forma continua y preestablecida, durante un período prefijado de tiempo...
 - **Espacial:** controlando el lugar de liberación

Liberación convencional o inmediata

Diferencias entre formas líquidas y sólidas.

- Etapas que limitan la biodisponibilidad: **desintegración (disgregación), disolución y absorción propiamente dicha**
 - **Mayor velocidad** de absorción y menor riesgo de interacciones con las **formas líquidas**.



Liberación controlada temporal (sostenida)

Retard o Depot

El PA se libera de una forma continua y preestablecida, durante un período prefijado de tiempo



¿Ventajas /inconvenientes?

- **Menor velocidad** de absorción
- **Mayor duración** niveles plasmáticos
- **Menores oscilaciones** de niveles plasmáticos
- **Mayor cumplimiento**

Liberación controlada espacial: Comprimidos con cubierta entérica (gastroresistentes)

El PA se libera en un lugar determinado

- **Resisten las secreciones ácidas** del estómago, disgregándose finalmente en el intestino delgado...
 - a) **proteger fármacos** que se alteran por los jugos gástricos o
 - b) **proteger a la mucosa gástrica** de fármacos irritantes.



Bioequivalencia

¿Por qué son equivalentes los genéricos a los medicamentos originales o de referencia?

- Se **compara la biodisponibilidad** de cada uno de ellos.
 - Serán bioequivalentes, si tanto la **concentración de fármaco activo** como la **velocidad** a la que éste accede a la circulación sistémica difieren dentro de unos **límites específicos** (generalmente **no superior al 20%**) cuando se administran a las mismas dosis y bajo idénticas condiciones experimentales.
 - En consecuencia: sus **perfiles** de eficacia y seguridad serán **similares**.

Absorción por otras vías

Vía sublingual **enterales** Vía rectal

- Efecto **rápido e intenso**
- Se evita la destrucción en el tracto GI y en el hígado (**efecto de primer paso**)
- Absorción **errática** de formas sólidas.
- Mejor absorción de formas líquidas.
- Efecto de primer paso variable.

Administración intravenosa (iv):

- **100% de biodisponibilidad** y mínima variabilidad interindividual.
- Útil para **productos irritantes** o de rápida degradación.

Administración intravenosa (iv):

- Distintos métodos de administración (¿Diferencias farmacocinéticas?):

– Directa (sin diluir)

- En bolo ($< 1\text{ml/ min}$) o lenta (2-5 min).



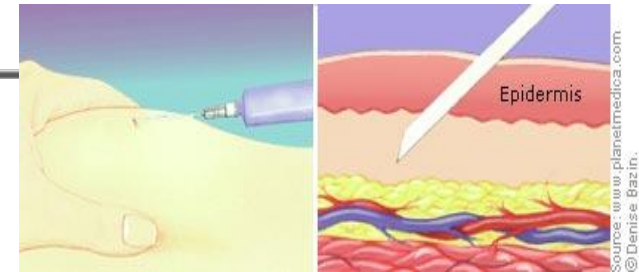
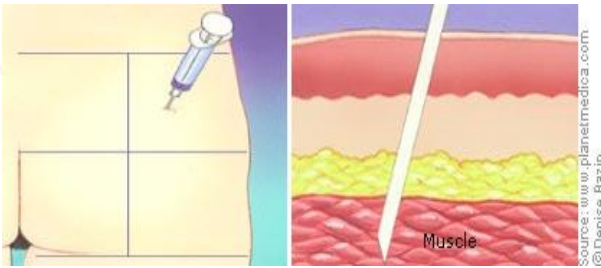
– Infusión.

- Intermitente o corta (30 a 60 min)
- Continua (24 horas)



¿Cuál consigue una mayor concentración plasmática?

¿Cuál consigue un nivel plasmático más duradero/estable?



Administración

intramuscular (im)

- **Absorción rápida** con soluciones acuosas.
- Preparados “depot” o de liberación sostenida

Administración

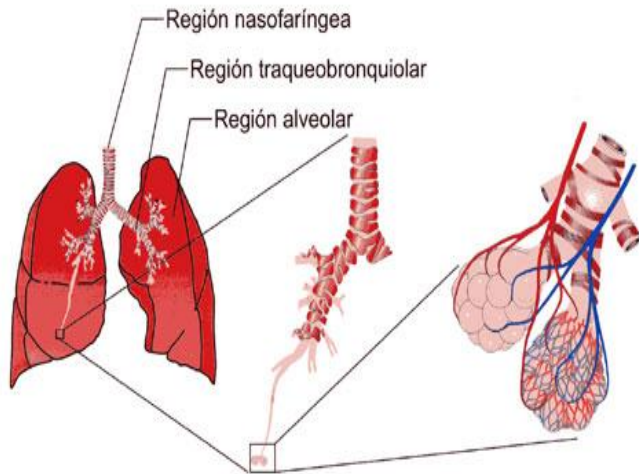
subcutánea (sc)

- Similar a la im, pero **absorción más lenta** y **menor volumen** de inyectable.

**DEPENDEN DEL
FLUJO SANGUINEO**

¿Qué ocurriría en presencia de shock?

Vía respiratoria



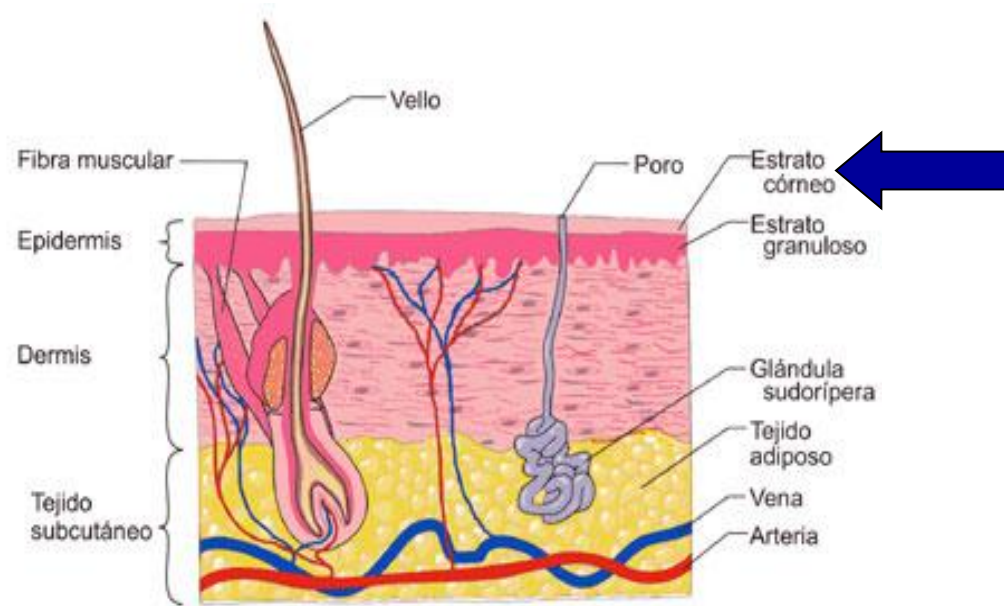
- Gases y anestésicos volátiles:
 - Absorción **rápida**

- Aerosoles (líquidos/Polvos):
 - Efectos **locales**
 - Técnica empleada
 - Tamaño de las partículas



(<http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/imag2/wpe32.gif>)

Absorción vía cutánea



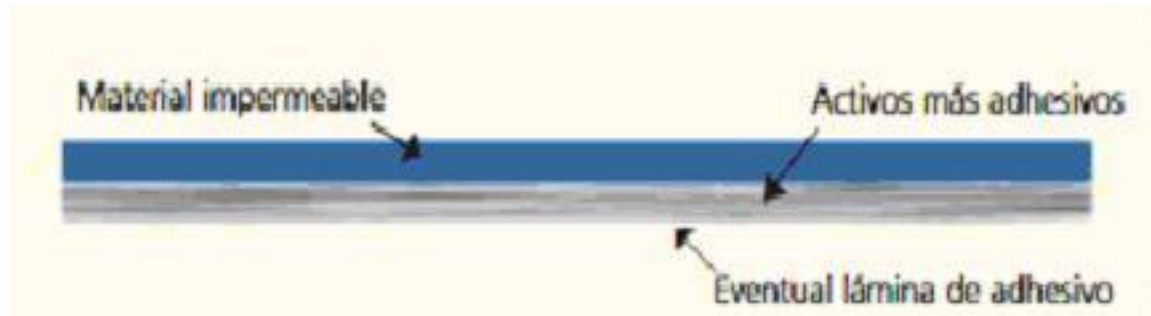
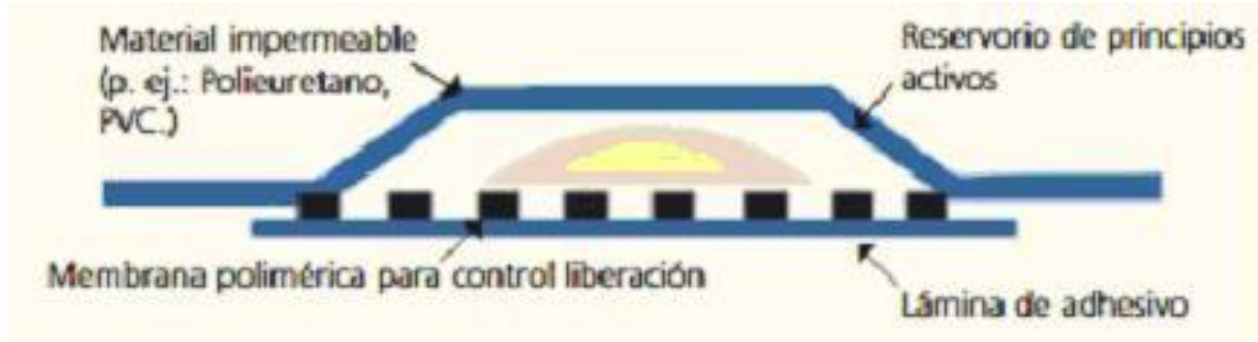
1. Acción local (*Tópica*)

- Tratamiento enfermedades cutáneas

2. Absorción sistémica

- ☞ **Formas de liberación controlada (*parches transdérmicos*)**
- **Fármacos liposolubles**

Parche transdérmico



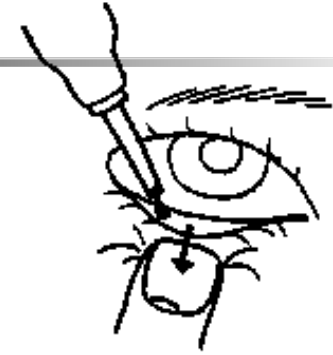
(<http://www.cedimcat.info/html/es/dir2475/doc26706.html>)

¿Ventajas /inconvenientes?

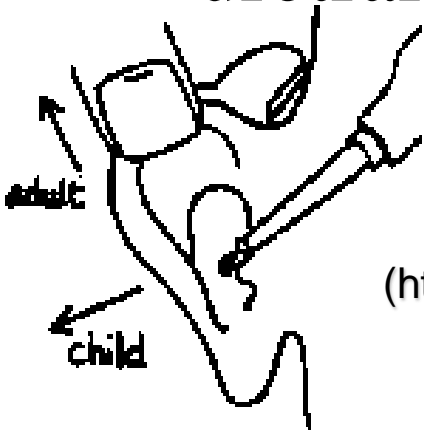
¿Ejemplos de medicamentos?

Mucosas

¿Diferencias con la piel?



- Uso local: nasal, faríngea, conjuntiva, oído uretral, vaginal



(<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2991s/h2991s.pdf>)

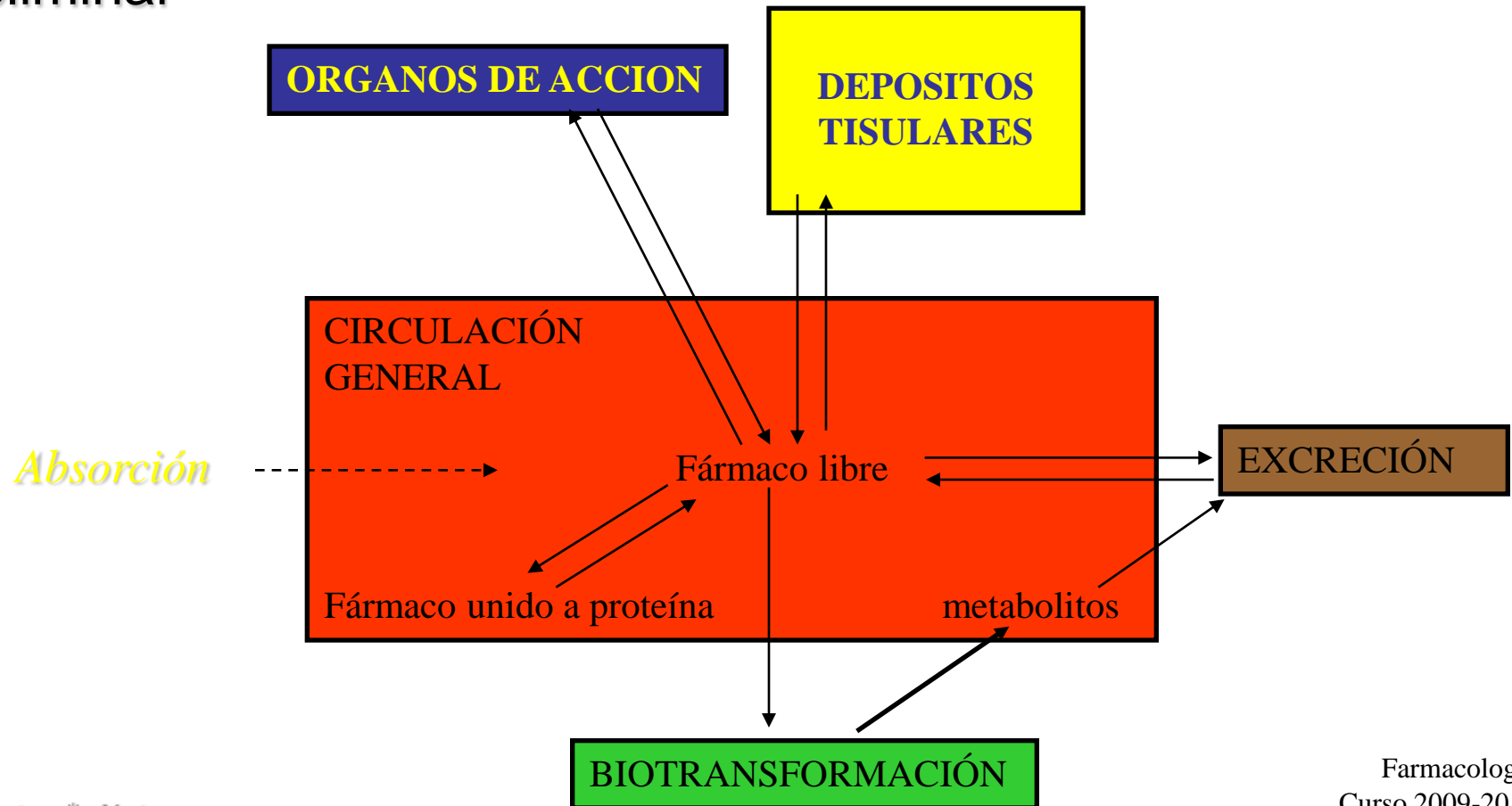


- Uso sistémico: nasal.

¿Ejemplos de medicamentos?

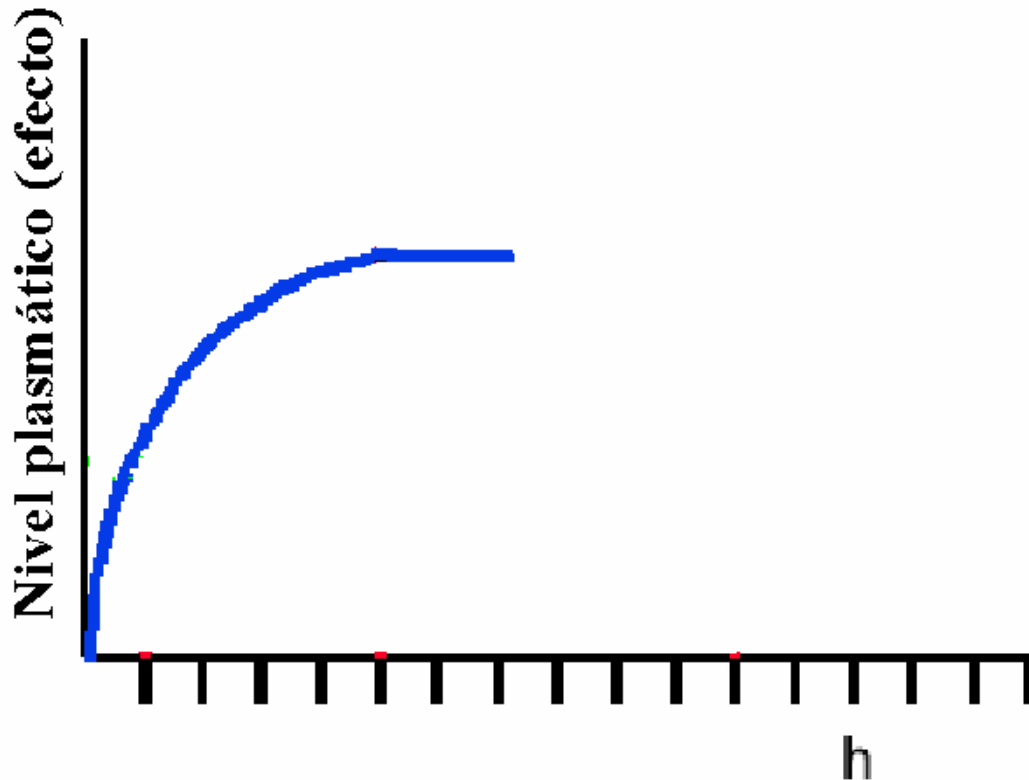
4. DISTRIBUCIÓN

- El movimiento del medicamento desde la sangre hacia los órganos en los que debe actuar y a los órganos que lo van a eliminar



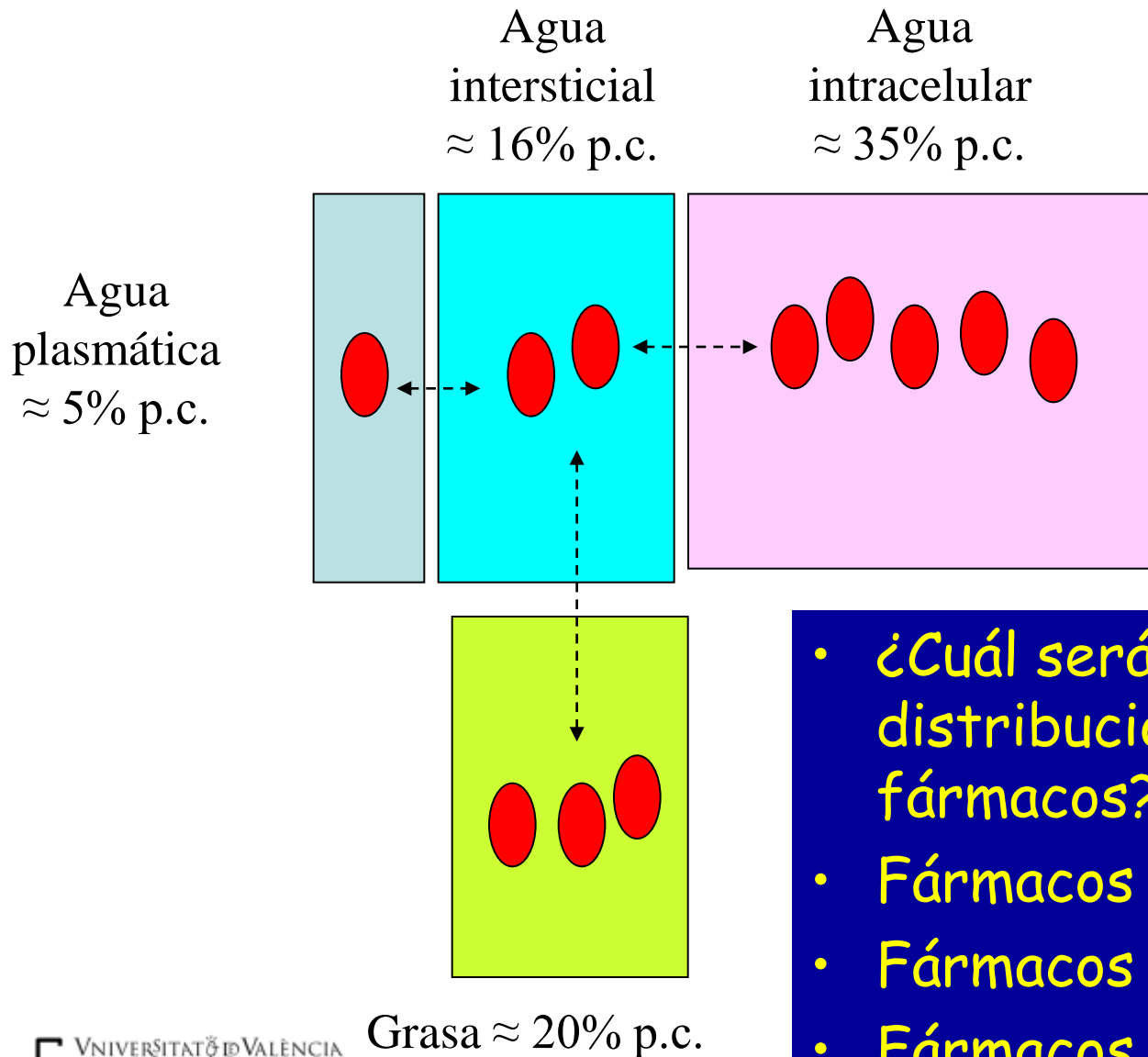
Distribución

- ¿A qué tejidos accede?
- ¿A qué velocidad y en qué concentración?



→ **Comienzo**
→ **Intensidad**

Principales compartimentos del organismo



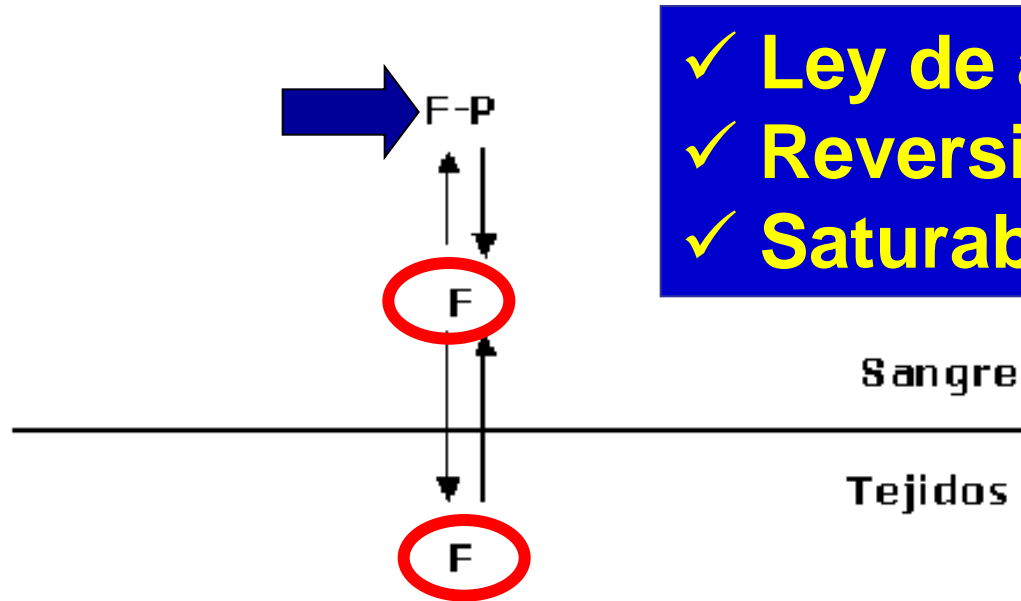
- ¿Cuál será el patrón de distribución de los siguientes fármacos?
- Fármacos de elevado PM
- Fármacos hidrosolubles
- Fármacos liposolubles

Transporte del fármaco en sangre

- 1) Disuelto en el plasma (**fármaco libre**)

- 2) **Unido** a las proteínas o a elementos formes
 - La **albúmina plasmática** es la más importante y se une sobre todo a fármacos ácidos.
 - Las sustancias básicas pueden unirse a la β -globulina y la glucoproteína ácida

Propiedades de la unión



- ✓ Ley de acción de masas
- ✓ Reversible
- ✓ Saturable

- Las moléculas unidas:
 - ... No pueden ser eliminadas
 - ... No causan efectos

- Sólo la fracción libre puede acceder a los sitios de acción y eliminación

Unión a proteínas plasmáticas

Posibles consecuencias

- **Menor acceso, o acceso más lento,** al receptor.
- Eliminación farmacológica **más lenta.**
- **Interacciones: competencias** entre fármacos por los mismos puntos de fijación...
 - **Cambios en la respuesta** del fármaco desplazado

Significado de las interacciones...

	% Unido	% Libre
Fármaco A	99	1
Fármaco B	80	20
Desplazamiento de sólo 1 %		
Fármaco A	98	2
Fármaco B	79	21

¿La interacción será significativa?
 ¿Con cuál?

Otros factores

- **Influencia flujo sanguíneo regional**
 - Órganos muy bien irrigados: riñón, hígado, pulmones, corazón y cerebro.
 - Órganos menos irrigados: músculo, tejido adiposo, hueso
- **Depósito (acumulación)**
 - Huesos, dientes, proteínas tisulares o grasa
 - Reversible o bien irreversible
 - Fenómeno de redistribución asociado al depósito reversible.
- **Barrera especiales**
 - Barrera hematoencefálica (BHE)
 - Fármacos liposolubles
 - Barrera placentaria
 - No hay limitaciones
 - Algunos fármacos se acumulan en el feto

Volumen (aparente) de distribución

- Definición: Volumen teórico de agua corporal en el que se disuelve el fármaco.
 - Unidades: l/kg de peso corporal
- Expresa las características de distribución de un fármaco.
 - Constante para cada fármaco.

Volumen (aparente) de distribución

- Relaciona **cantidad total** de fármaco en el organismo en un momento dado (excluyendo tracto GI y vejiga) con la **concentración plasmática**.
- Permite, además, calcular la dosis inicial para conseguir con rapidez efectos terapéuticos (en urgencias)

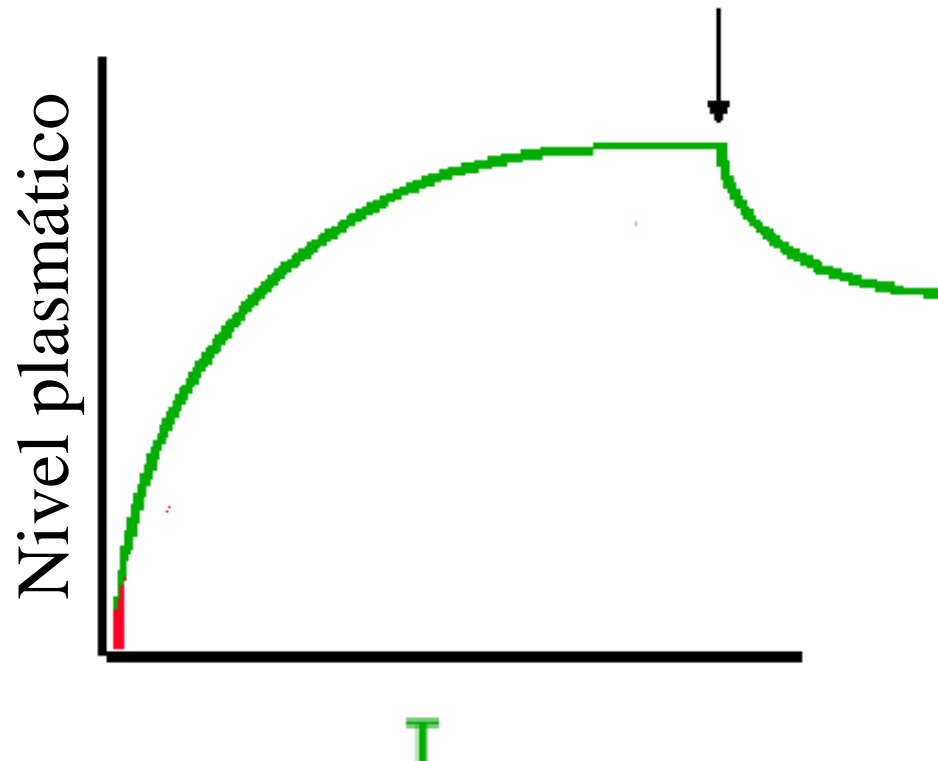
$$Vd \text{ (l/kg)} = \text{Dosis (mg/kg)} / \text{Concentración plasmática}$$

Modificaciones en el Vd

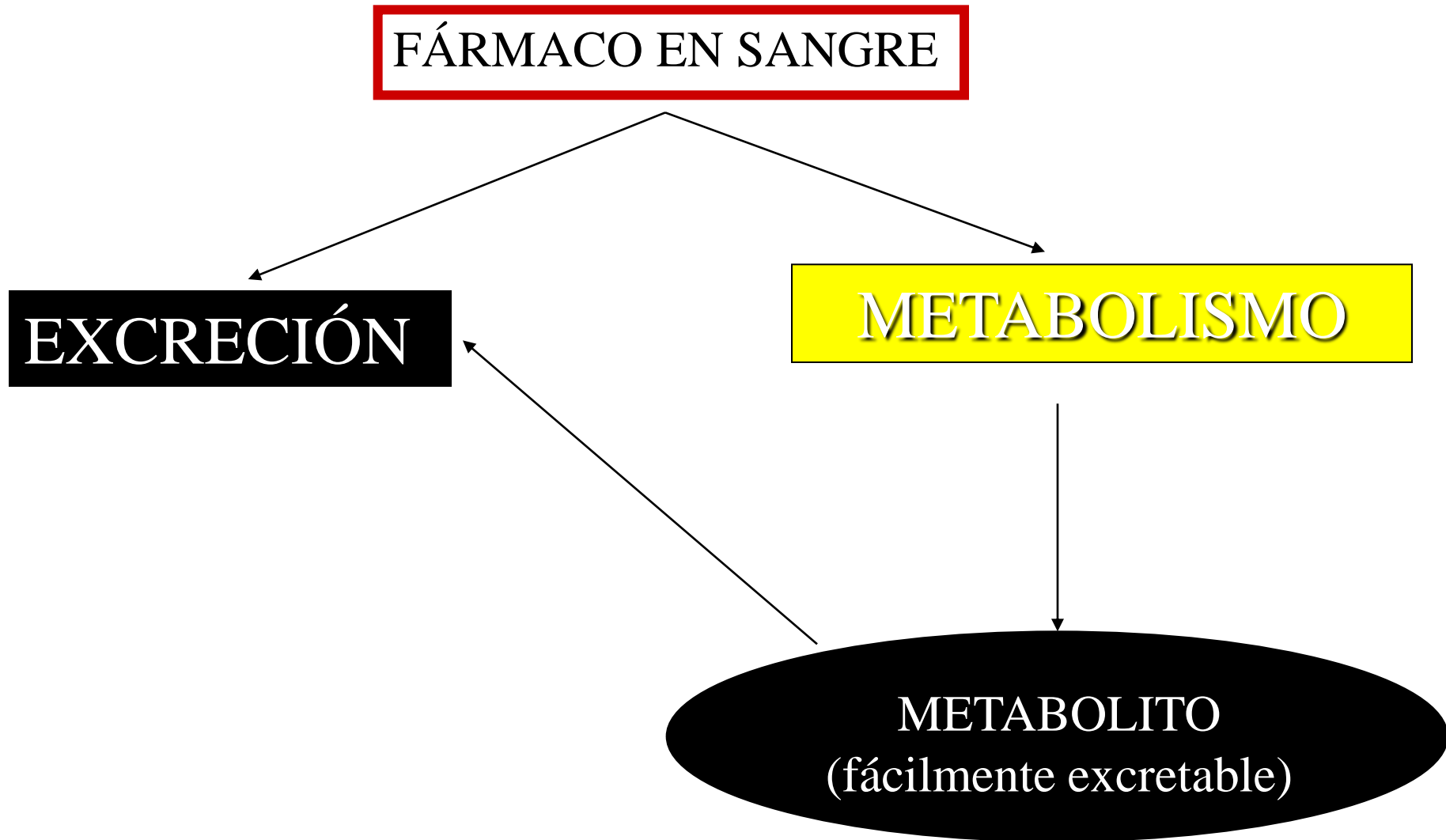
- Por cambios en la composición corporal:
 - Prematuro, recién nacido y lactante pequeño
 - Anciano
 - Obesidad
- Menor concentración de proteínas plasmáticas (enfermedades)

¿Qué cambios?

→ Duración del efecto



Procesos de eliminación



Vías de excreción

1. Vía renal (la más importante)
2. Vía biliar (con posibilidad de circulación enterohepática)
3. Leche (de importancia toxicológica para el recién nacido)
4. Saliva, sudor, piel, pulmones

Excreción renal

- Especialmente **importante** para fármacos que **no se metabolizan**
- Mecanismos implicados
 - Filtración glomerular
 - Secreción tubular
 - Reabsorción tubular

Filtración glomerular

- Flujo sanguíneo
- PM del fármaco

Secreción tubular

- Mecanismo de transporte activo

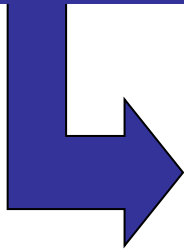
Fracción libre

Inhibic. competitiva

Reabsorción tubular

- El fármaco que se encuentra en la luz tubular **vuelve a la sangre** por difusión pasiva
 - **Fármacos liposolubles** y que **no están ionizados** al pH de la orina.

ORINA



- Hidrosolubles
- Ionizados por el pH de la orina

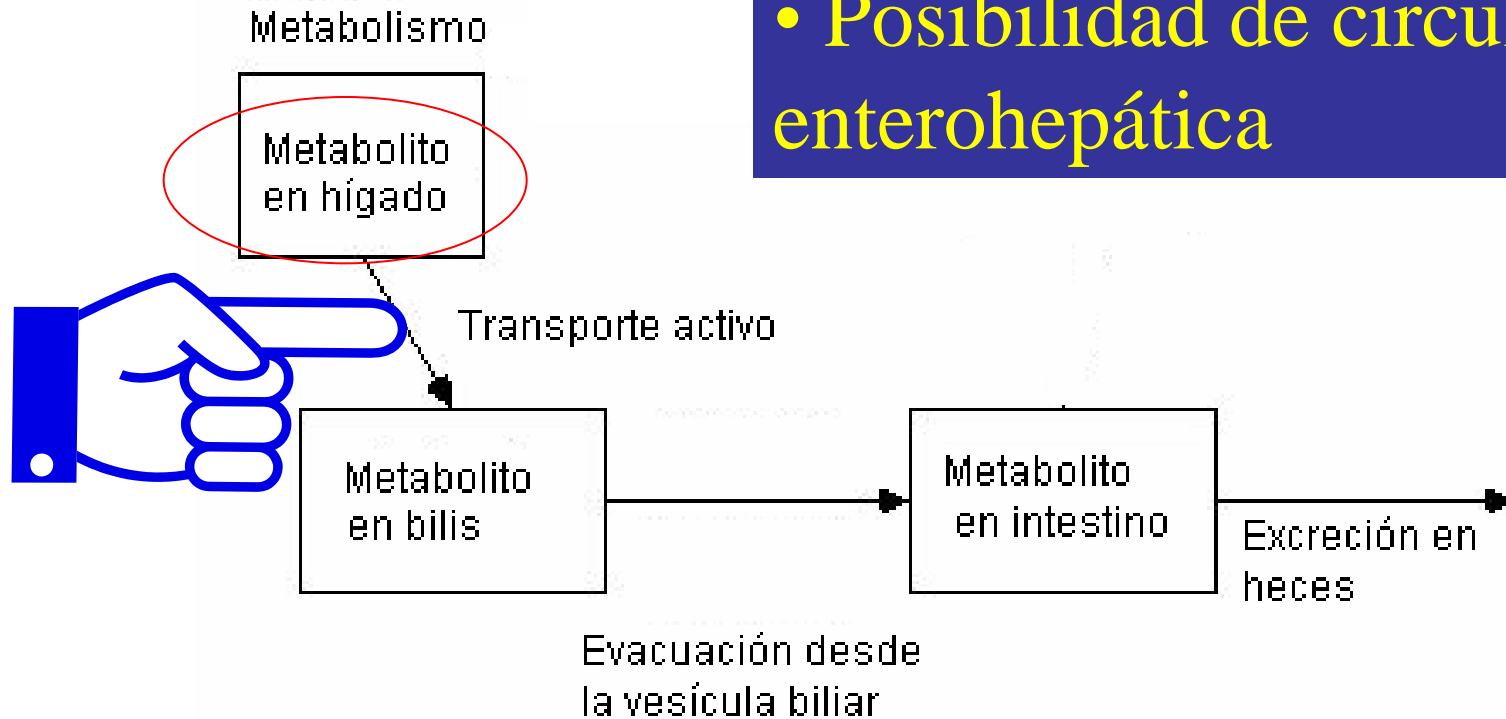
¿Qué pasa con los liposolubles?

Modificaciones en la eliminación renal

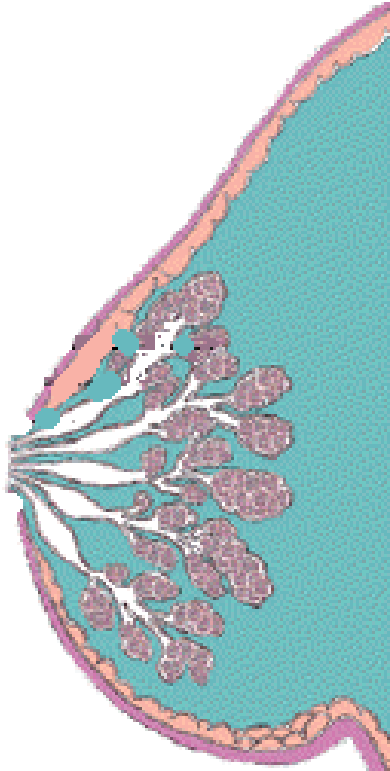
- **Insuficiencia renal**
- **Edad**
- **Disminución de la perfusión renal**
- **Competencias con el transportador**
- **Modificación del pH de la orina**

Excreción biliar

- Posibilidad de circulación enterohepática



Excreción por las glándulas mamarias



➤ Difusión pasiva.

- La [F] en la leche suele ser **pequeña**.

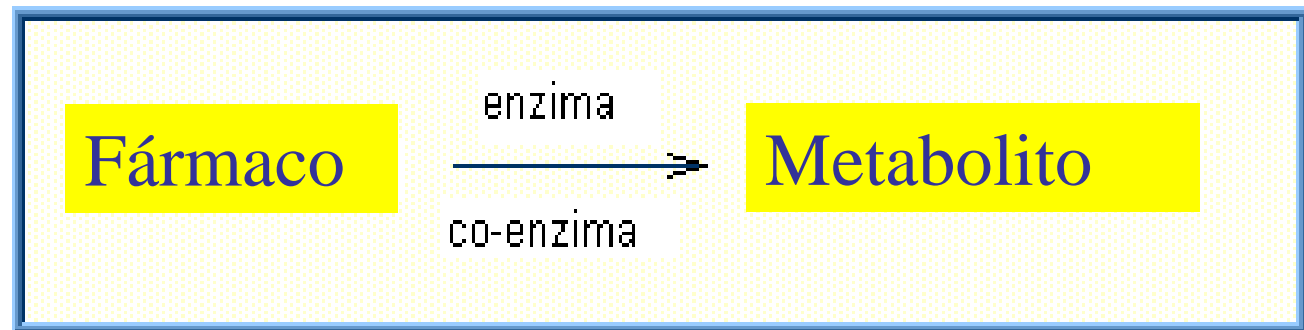
Excepciones

- ✓ pH leche ligeramente más ácido que el del plasma:
 - Posibilidad de que los **fármacos básicos** queden secuestrados.
- ✓ Fármacos con **elevada unión** a algunos componentes de la leche

Metabolismo

(Biotransformación enzimática)

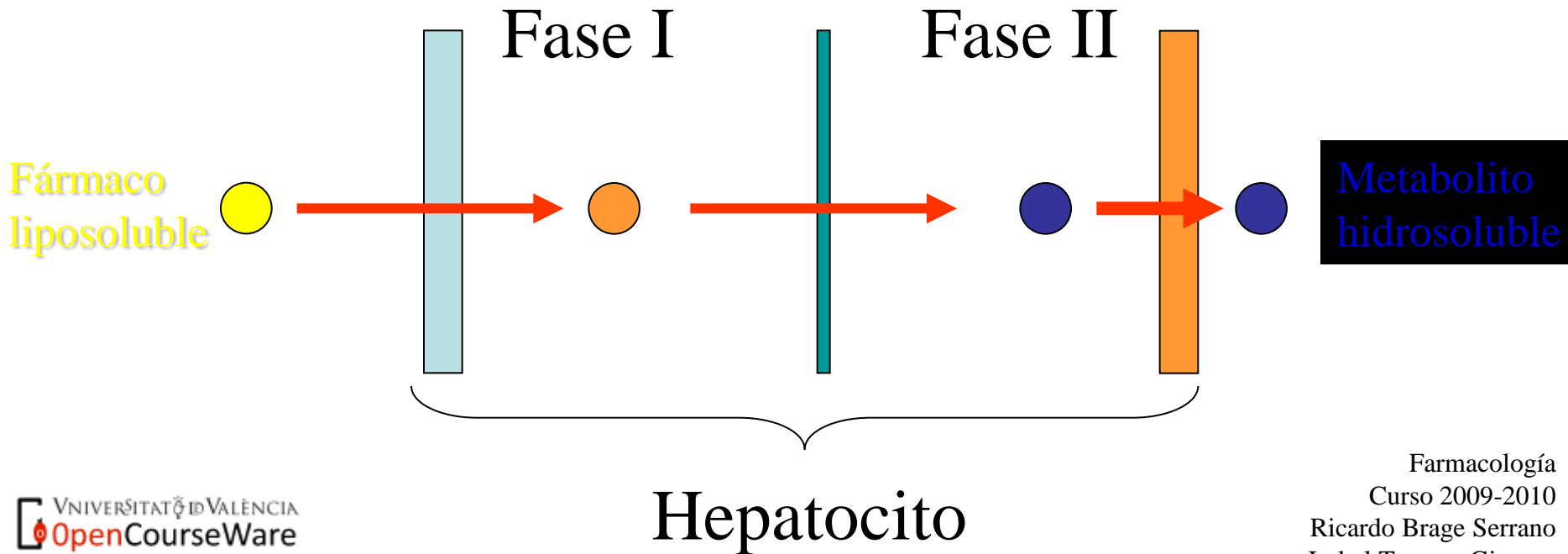
- Conjunto de reacciones bioquímicas que producen modificaciones sobre la estructura química del fármaco → **metabolito**.
 - **Metabolitos inactivos.**
 - Metabolitos activos.
 - Metabolitos con actividad farmacológica distinta a la del fármaco original.
- **Hígado**



Tipos de reacciones

- Reacciones de Fase I

➤ Reacciones de Fase II



Reacciones de Fase I

- Cambios en la actividad del fármaco → **metabolitos inactivos** (¡con excepciones!)
 - **Reacciones de OXIDACIÓN: sistema del citocromo P-450 (CYP-450)**
 - Reacciones de hidrólisis
 - Reacciones de reducción

Sistema del citocromo P450

“Superfamilia”

- Grupo de 13 familias (1-13) y 22 subfamilias (A, B, C...):
 - CYP1, CYP2 y CYP3: metabolismo farmacológico en el hígado humano
 - CYP1A2
 - CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1
 - ➔ CYP3A4

Efectivas, pero son origen de diversos problemas.

Reacciones de Fase II (conjugación)

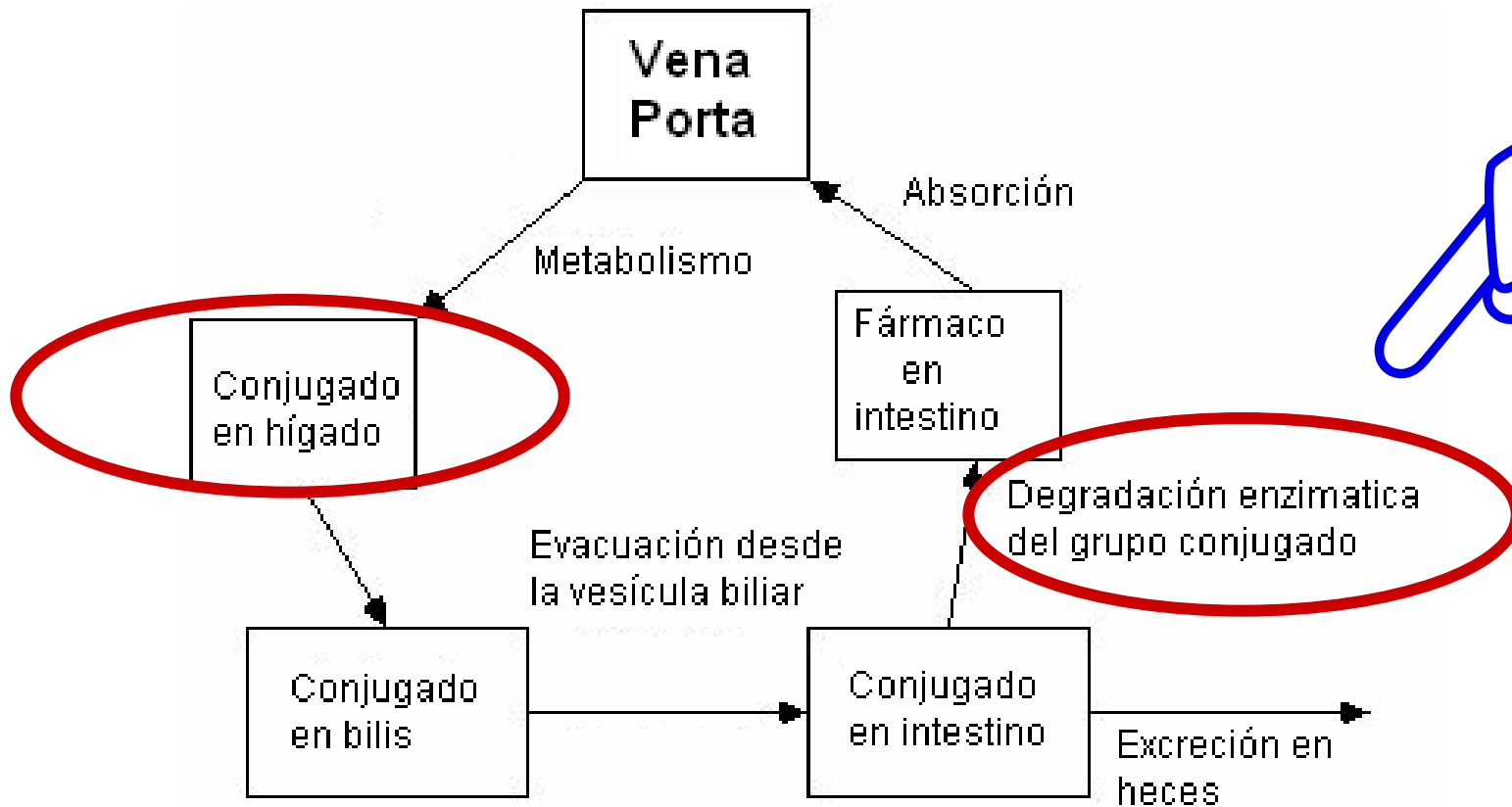
- Dan lugar a **metabolitos hidrosolubles** de fácil excreción.

¡Metabolitos casi siempre inactivos!

- **Reacciones de glucouronoconjugación.**
 - Fármaco—Glucurónido
- Reacciones de conjugación con sulfatos.
- Reacciones de acetilación.

Circulación enterohepática

¿Cuál es su interés?



Consecuencias de la biotransformación enzimática de los fármacos

- **Facilita la excreción renal** del fármaco
- **Inactivación** del fármaco



Excepciones:

- **Metabolitos activos (Diacepam)**
- **Profármaco \Rightarrow Fármaco**
- **Metabolitos tóxicos (Paracetamol)**

Modificaciones biotransformación

- Enfermedad hepática
- Edad
- Influencia genética
- Interacciones con fármacos
 - *Inducción enzimática*
 - *Inhibición enzimática*



CYP- 450

Aclaramiento (CL) de un fármaco

- Es el **volumen del plasma** que, a su paso por el conjunto de los órganos eliminadores, es **depurado de fármaco por unidad de tiempo**.

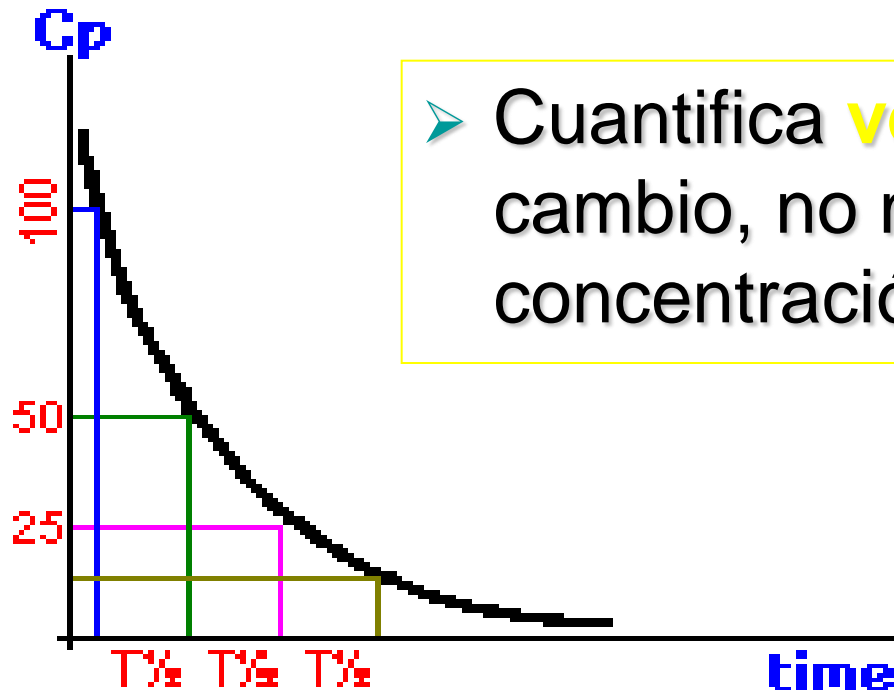
– CL renal + CL hepático

ml/min

- Mide la **cantidad** de fármaco eliminada

Tiempo de vida media de un fármaco ($t_{1/2}$)

- Es el **tiempo** necesario para que la **concentración plasmática** se reduzca a la **mitad**.



- Cuantifica **velocidad** de cambio, no magnitud, de la concentración plasmática

Cinéticas de eliminación

Velocidad con la que el fármaco es eliminado

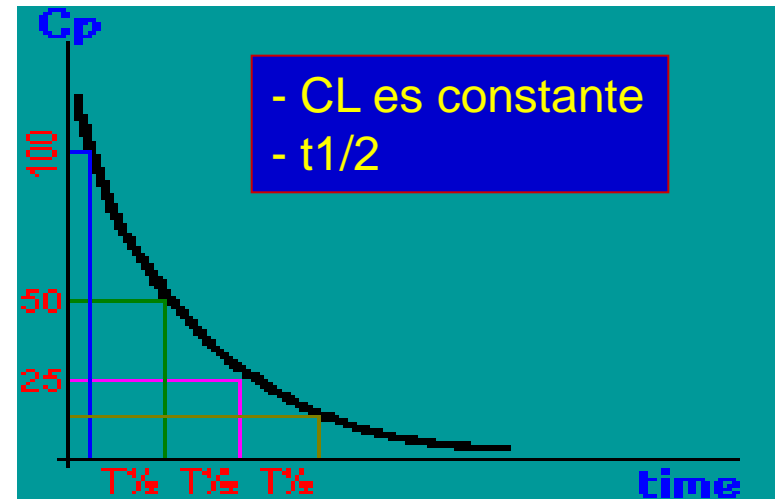
Velocidad vs concentración

- ORDEN UNO
- ORDEN CERO
- ORDEN MIXTO

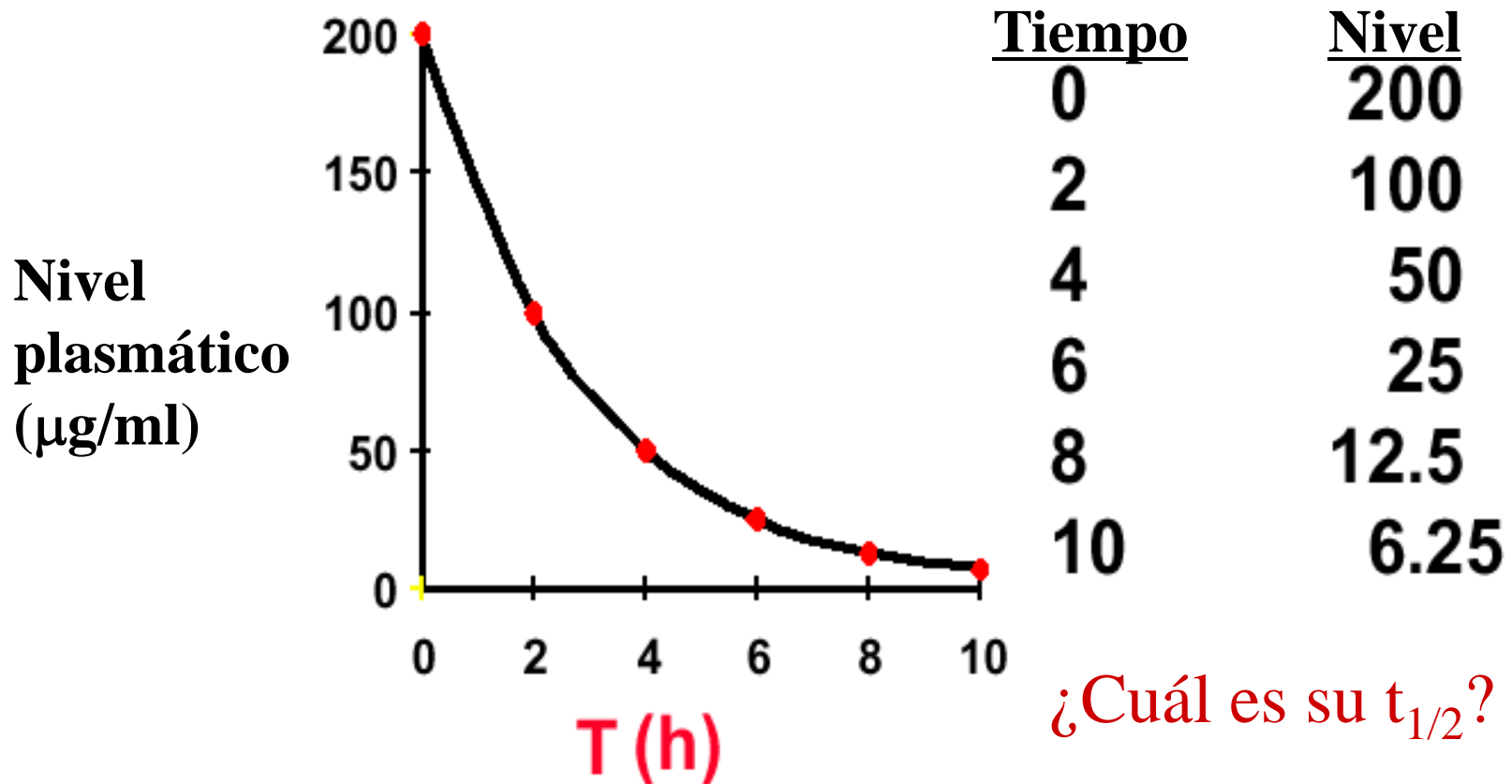
Cinética de eliminación orden uno

→ La mayoría de los fármacos utilizados en clínica...

- Se elimina un **porcentaje fijo** de fármaco por unidad de tiempo
 - La **velocidad** del proceso es directamente **proporcional** a la **concentración del fármaco**
 - La velocidad \uparrow/\downarrow según haya \uparrow/\downarrow [fármaco]..



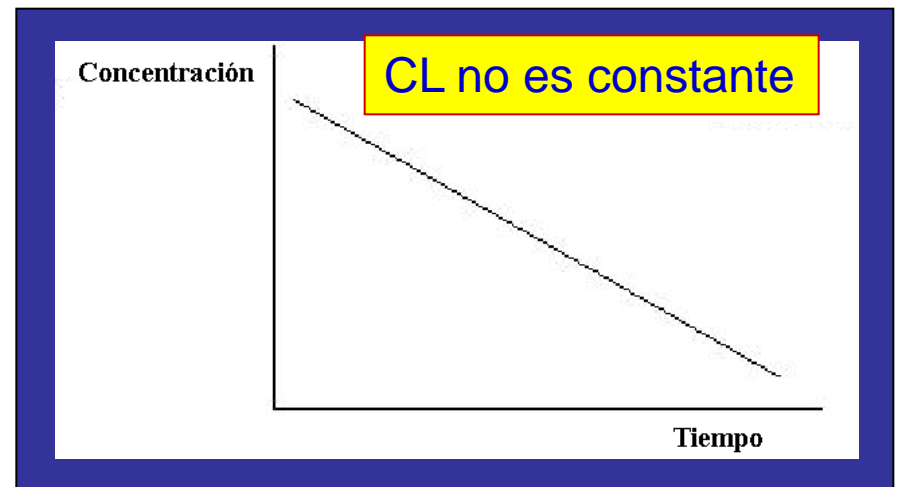
Nivel plasmático vs tiempo ($t_{1/2}$)



Cinética eliminación orden cero

(Cinética de saturación)

- Se elimina una **cantidad fija** (*no porcentaje*) de fármaco por unidad de tiempo
- ✓ Implica que la **velocidad** de eliminación es **constante** a pesar de la concentración.



Cinética eliminación orden cero

(Cinética de saturación)

¿Ventaja o inconveniente?

→ **Pocos fármacos: etanol, fenitoína y aspirina a concentraciones altas o tóxicas.**

6. PAUTA POSOLÓGICA

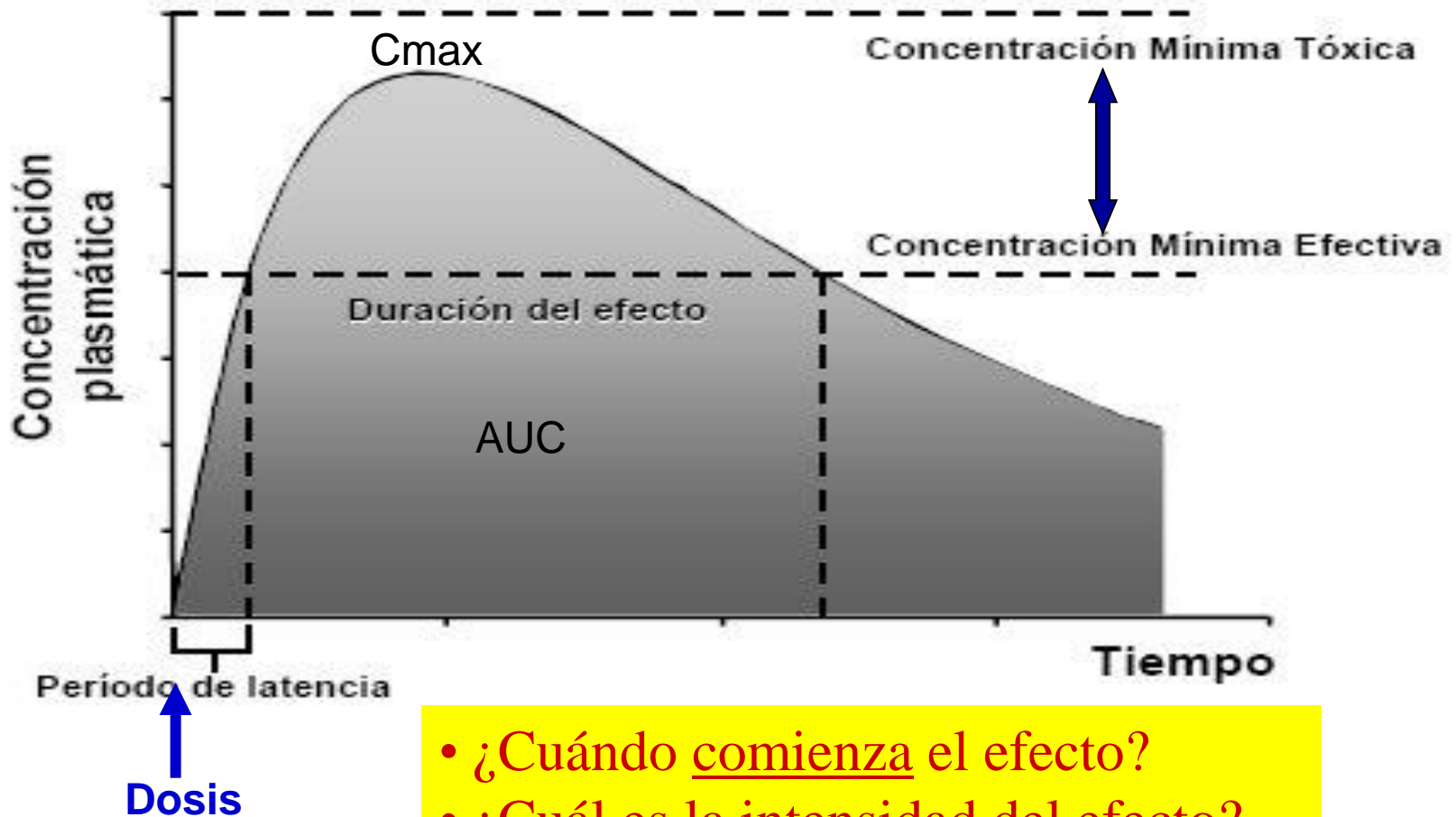
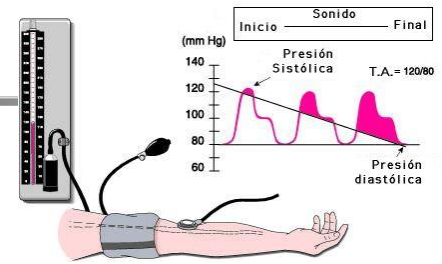
Concepto

- A partir de los parámetros farmacocinéticos: volumen de distribución y vida media...
 - **Dosis inicial:** depende del volumen de distribución.
 - **Dosis de mantenimiento e intervalo de administración:** dependen del aclaramiento.

Concepto

- Objetivo: alcanzar una concentración plasmática en **estado de equilibrio** dentro de un **rango terapéutico** adecuado.
 - Intervalo de concentraciones plasmáticas comprendido entre la **concentración mínima eficaz** y la **concentración mínima tóxica**.

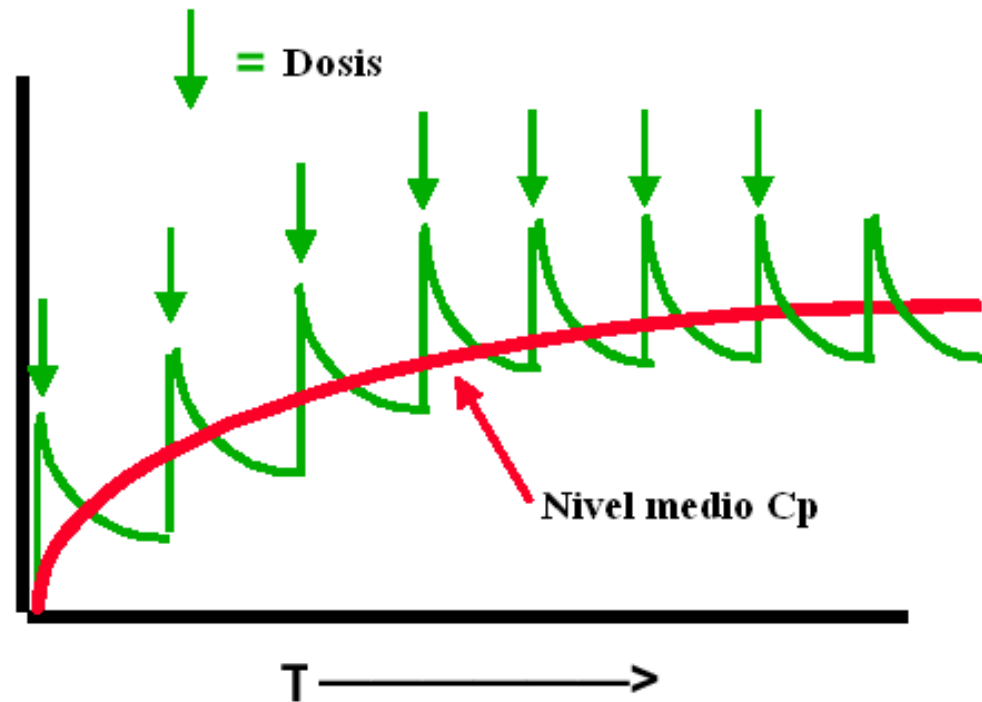
Curso temporal de una dosis

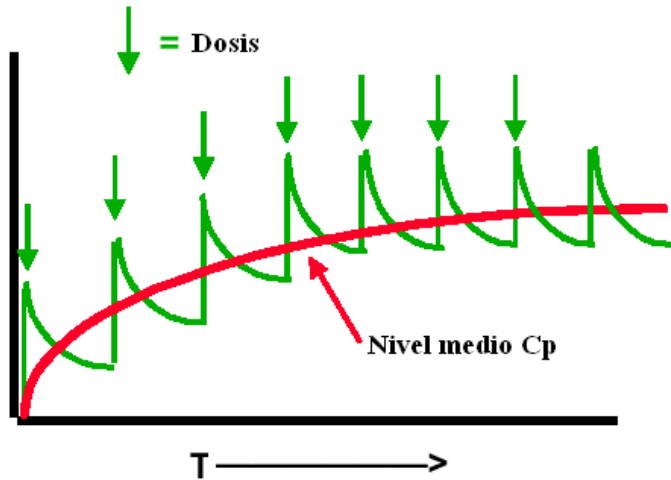


- ¿Cuándo comienza el efecto?
- ¿Cuál es la intensidad del efecto?
- ¿Cuánto dura el efecto?

Concentración plasmática en estado de equilibrio

- Con fármacos de cinética de eliminación orden uno
 - Pauta posológica: misma dosis (dosis de mantenimiento) repetida a intervalos fijos o constantes consigue que el estado de equilibrio se alcance tras unas **4-5 veces el tiempo de vida media** del fármaco.





- Estado de equilibrio = dosis administrada reemplaza exactamente la cantidad eliminada de la dosis anterior.

$$C_p \text{ en equilibrio} = \text{Dosis} / CL$$

Ejemplo... 1 dosis da lugar a una Cp de 100 ng/L

Tiempo en t1/2	Cp tras la dosis	Cp transcurrida t1/2
0	100	50
1	150	75
2	175	87,5
3	187,5	93,75
4	193,75	96,875
5	196,875	98,4375
∞	200	100

¿Cuándo establecer el intervalo?

- **Fármacos de cinética orden uno**
 - **Fármacos con $t_{1/2}$ entre 4-24 h**
 - El intervalo se hace coincidir con la vida media
 - **Fármacos con $t_{1/2} < 4$ h**
 - Lo anterior es imposible en la práctica clínica
 - Varias opciones:
 - Formas farmacéuticas liberación controlada
 - Infusión intravenosa
 - Aumentar la dosis y alargar el intervalo.
 - **Fármacos con $t_{1/2} > 24$ h**
 - 1 dosis diaria para evitar fallos en el cumplimiento
 - Puede ser necesario dar una dosis inicial (de carga o ataque)

¿Riesgos?

- **Para fármacos con cinética de eliminación orden cero**

- La curva de concentraciones plasmáticas **nunca se estabiliza** en un determinado nivel máximo...

...la **concentración plasmática puede seguir aumentando** de manera indefinida si se administra más fármaco del que el organismo puede eliminar.

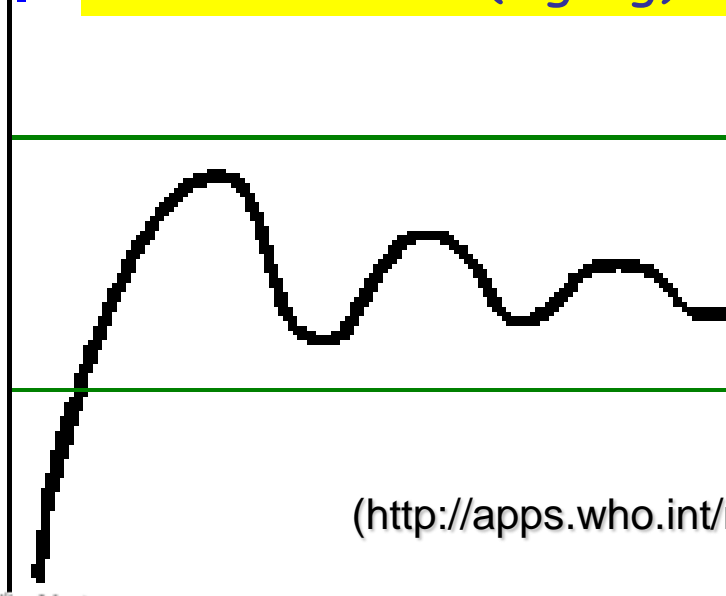
- Para fármacos con cinética de eliminación orden cero
 - **Administrar** exactamente la **misma cantidad** que el organismo **elimina**
 - ¡Monitorización de la dosis debido al riesgo de acumulación!

Dosis inicial

- Dosis superior a la de mantenimiento y que conlleva un **aumento de la biodisponibilidad** en magnitud y velocidad

C_p

$$\text{Dosis de inicial (mg/kg)} = V_d \text{ (l/Kg)} \times C_p \text{ en equilibrio (mg/l)}$$



Si se desea alcanzar más rápidamente el estado de equilibrio

(<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2991s/h2991s.pdf>)