

# 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**

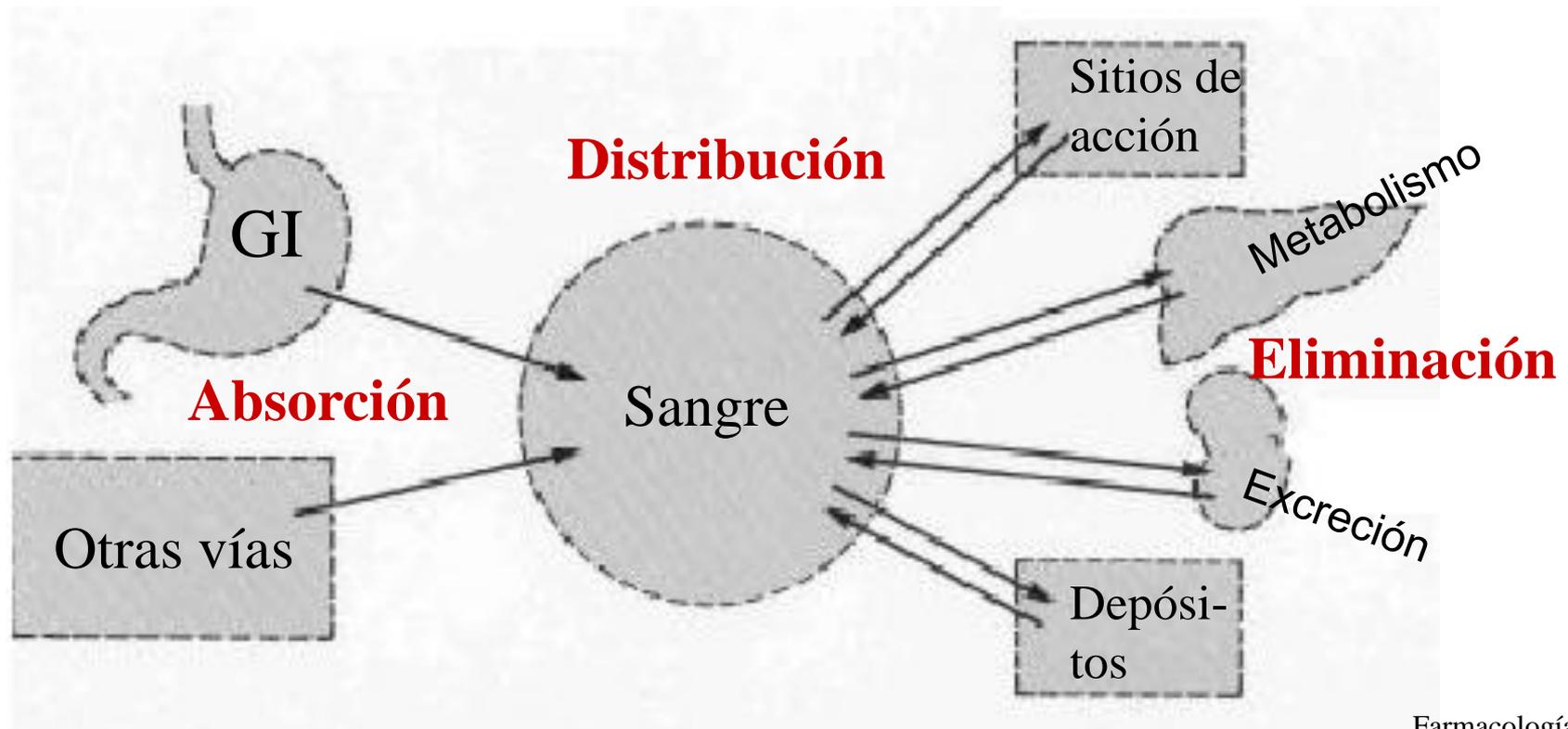
B. Administración por una vía general (*sistémica*)(p.ej., oral)

- ☑ **Ciclo farmacocinético**



# Ciclo farmacocinético (ADME)

→ Procesos que el organismo ejerce sobre el fármaco

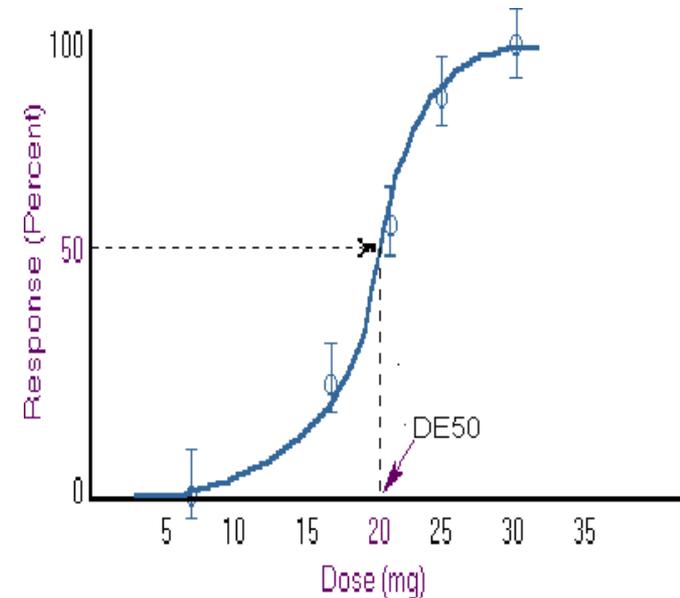
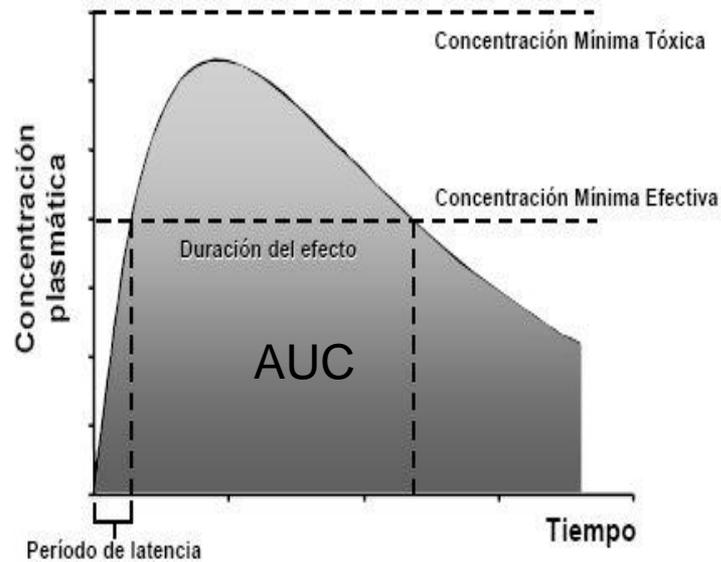


# Farmacocinética

- 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

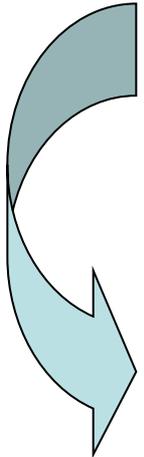


CONCENTRACIÓN  
SITIO DE ACCIÓN

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

# Objetivo fundamental

## Optimización PAUTA POSOLÓGICA

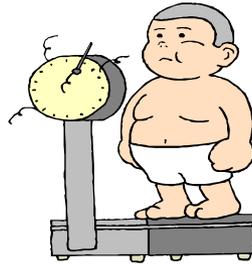
- 
- Vía de administración y forma farmacéutica
  - Dosis
  - Intervalo de dosificación
  - Duración



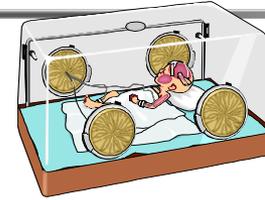
El fármaco alcanza y mantiene **concentraciones suficientes** en el **órgano diana** donde se ha instaurado el proceso patológico

**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**



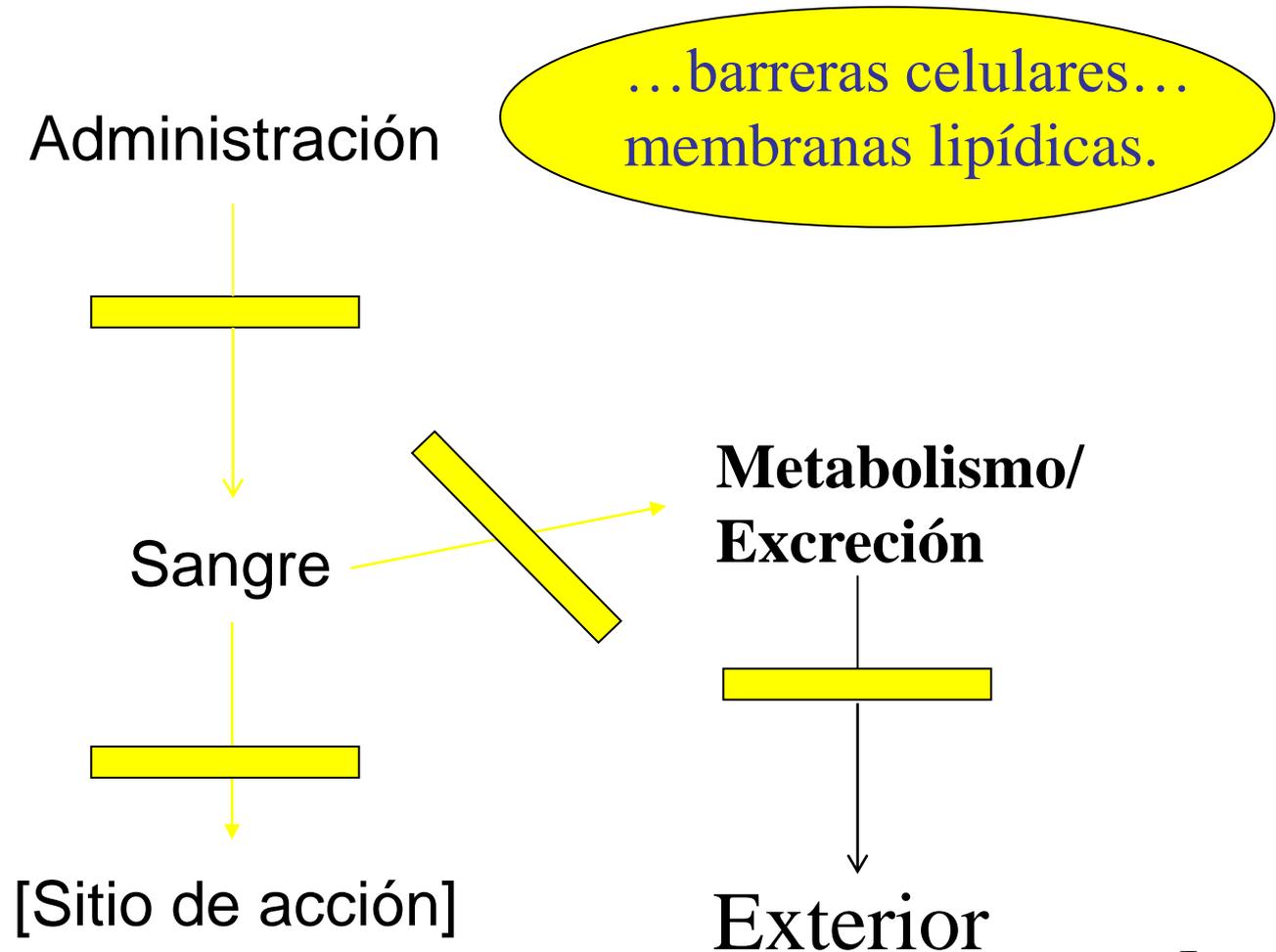
**Enfermedades**



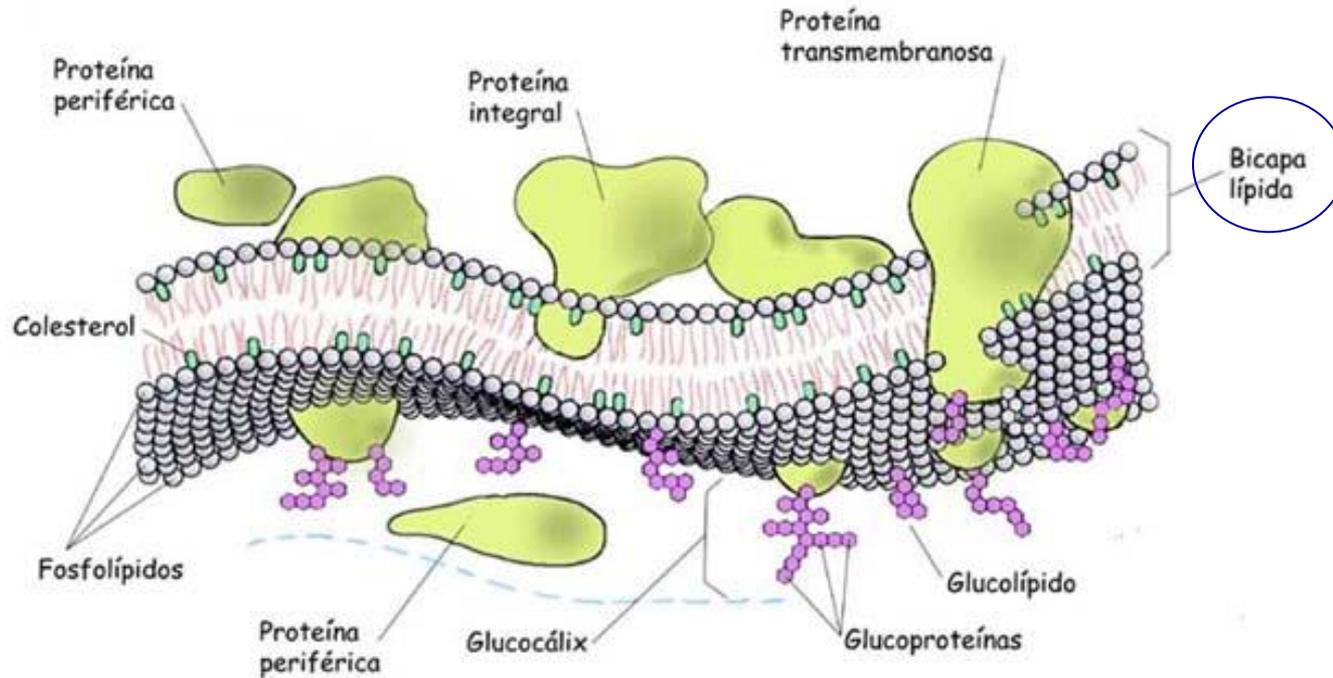
**Otros medicamentos**



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



# Membrana celular

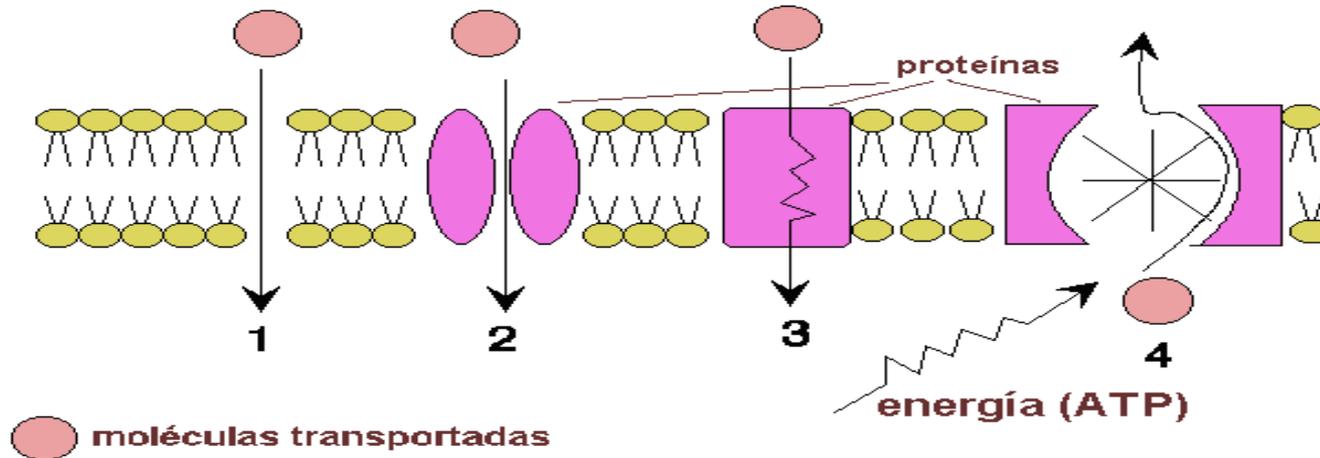


([http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/2bachillerato/La\\_celula/imagenes/membrana\\_letras.jpg](http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/2bachillerato/La_celula/imagenes/membrana_letras.jpg))

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

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

# Mecanismos de transporte

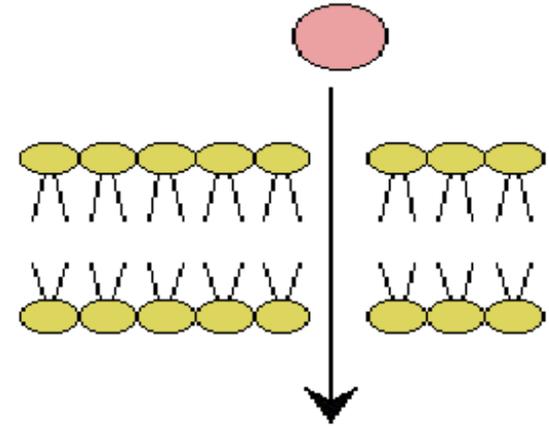


([http://edu.jccm.es/ies/alonsoquijano/PaginaVieja/websdelosdepartamentos/webdebiologiaygeologia/imagenes/imagenes\\_biologia/MEMBTRAN.GIF](http://edu.jccm.es/ies/alonsoquijano/PaginaVieja/websdelosdepartamentos/webdebiologiaygeologia/imagenes/imagenes_biologia/MEMBTRAN.GIF))

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

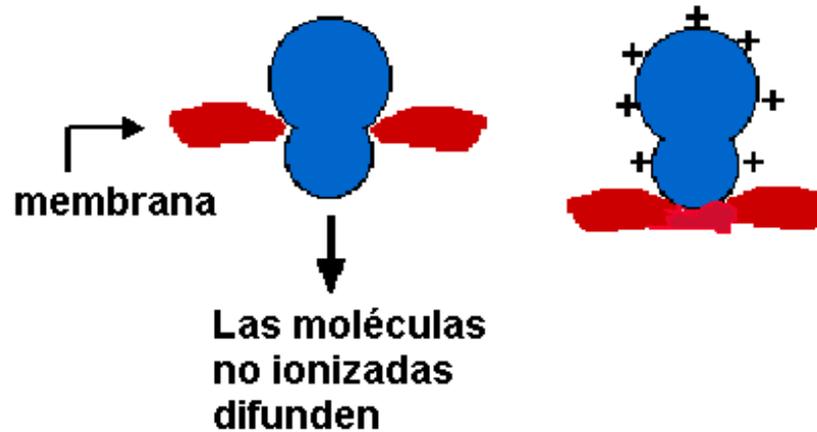
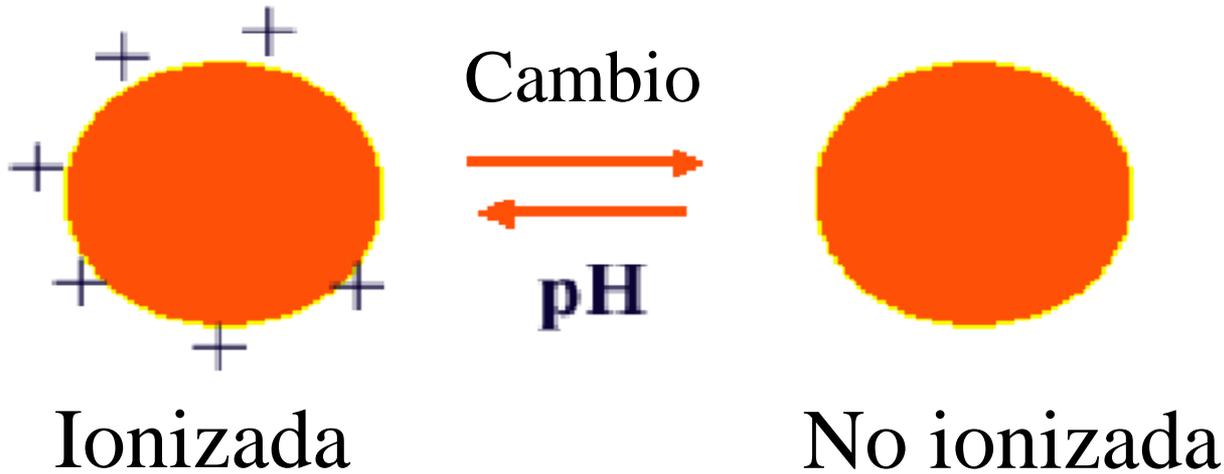
---

- 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

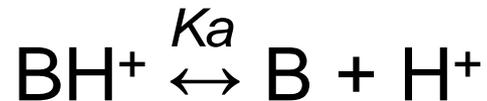
- **Los ácidos débiles se ionizan pH alcalino**
- **Las bases débiles se ionizan pH ácido**



(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:

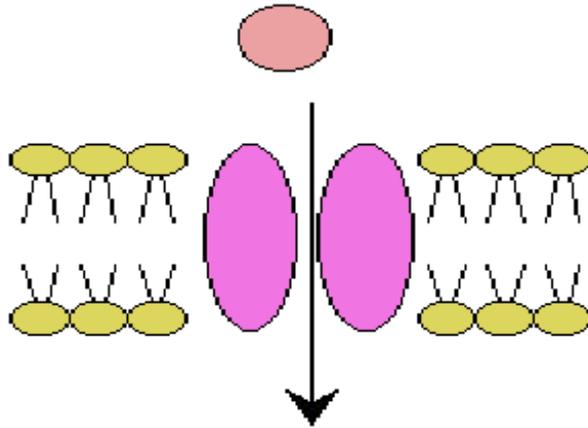
$$pK_a = \text{pH} + \log_{10} \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]}$$

➤ Para un ácido débil:



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

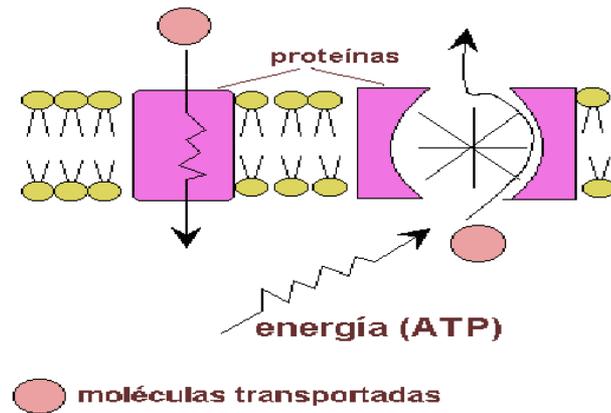
# Filtración



**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

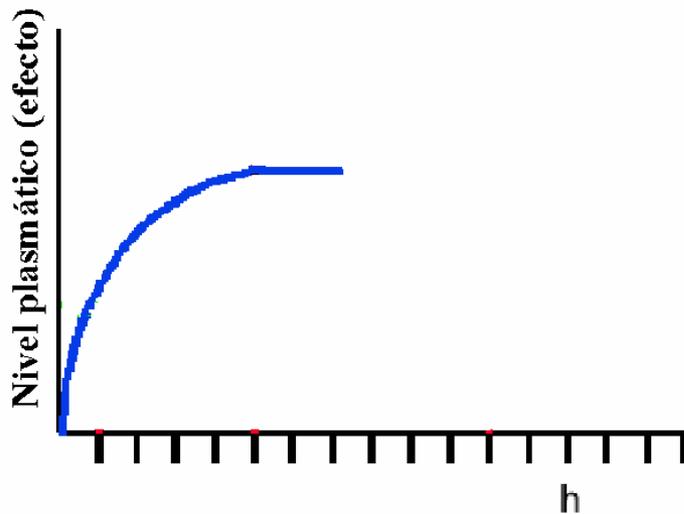
**Glicoproteína P**

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

# 3. ABSORCIÓN

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

## ✓ Difusión pasiva

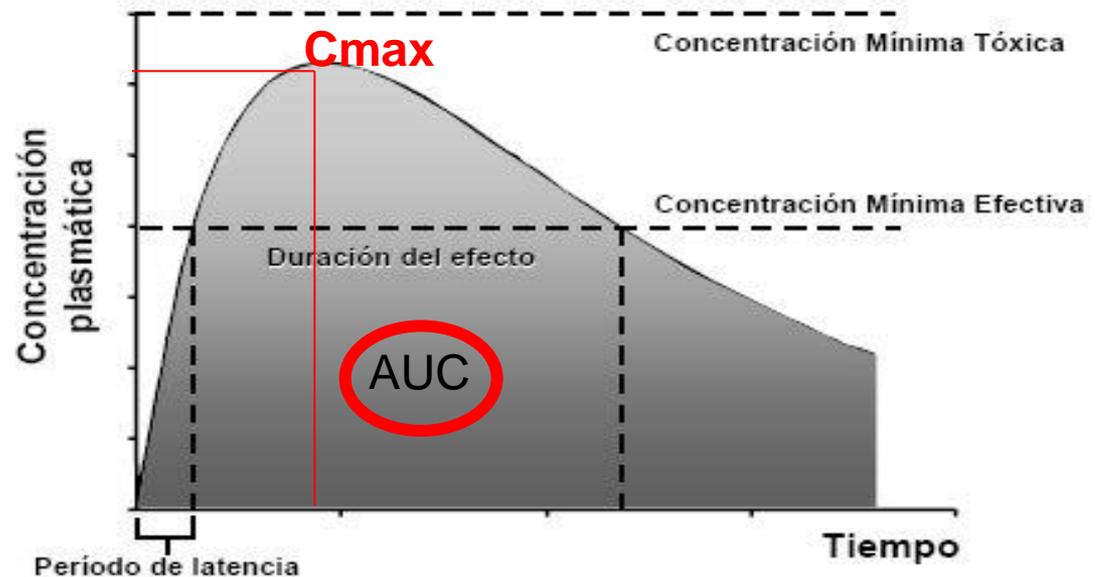


- ¿Velocidad? (Rápida/Lenta)
  - Comienzo del efecto
- ¿Cantidad absorbida? (+++/+ )
  - Intensidad del efecto

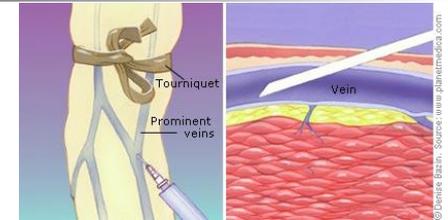
# Biodisponibilidad

- **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

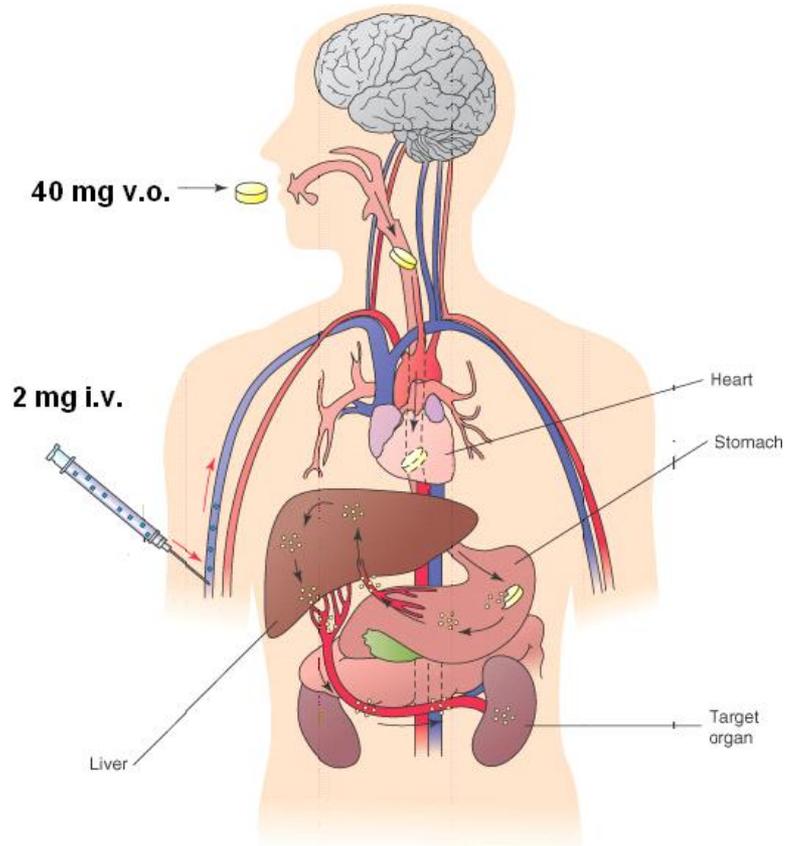
# Vía oral

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

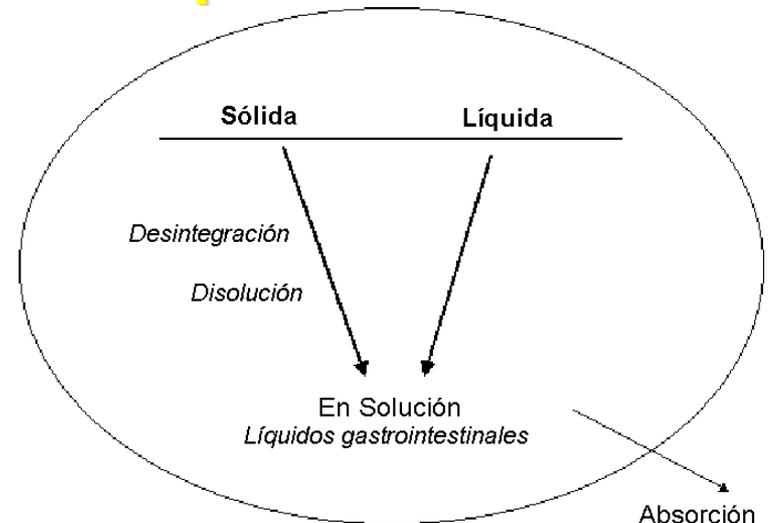
---

- **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).



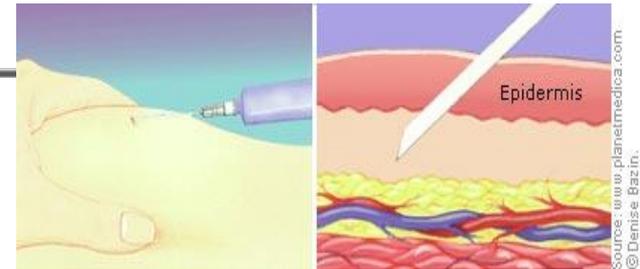
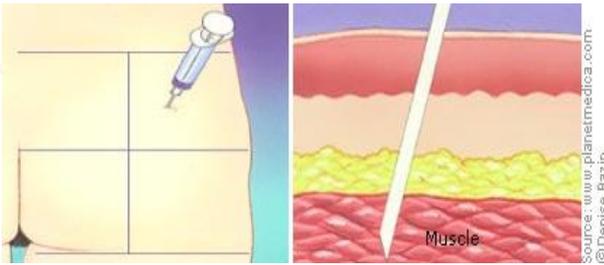
- Infusión.

- 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

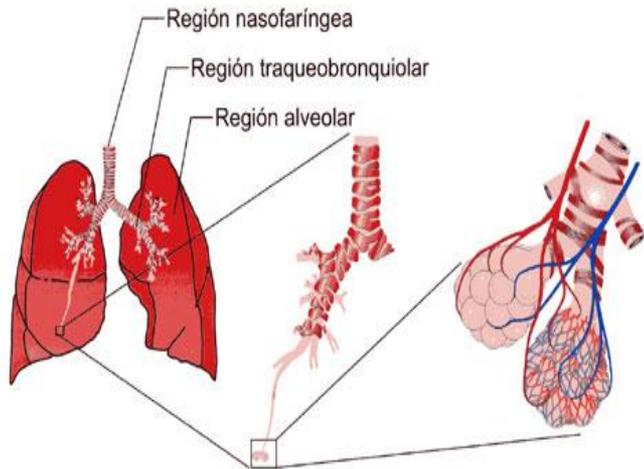
### subcutánea (sc)

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

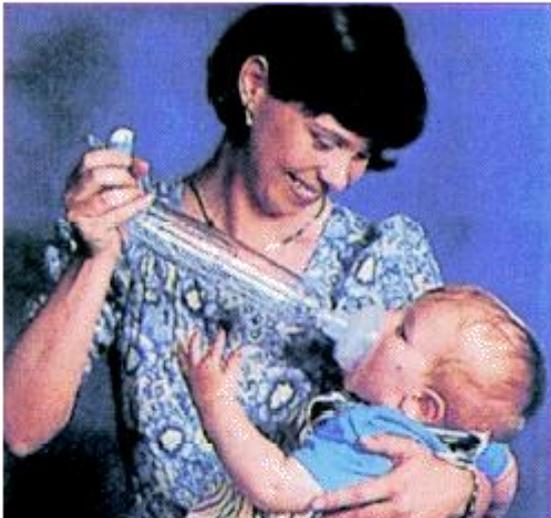
**DEPENDEN DEL  
FLUJO SANGUINEO**

**¿Qué ocurriría en presencia de shock?**

# Vía respiratoria

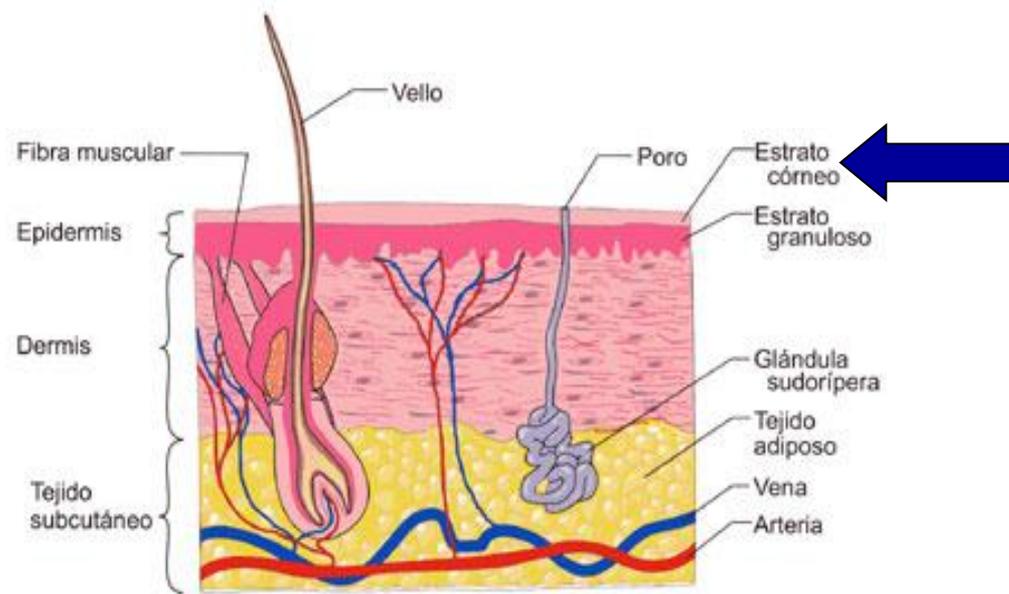


- Gases y anestésicos volátiles:
  - Absorción **rápida**
  
- Aerosoles (líquidos/Polvos):
  - Efectos **locales**
  - Técnica empleada
  - Tamaño de las partículas



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

# Absorción vía cutánea



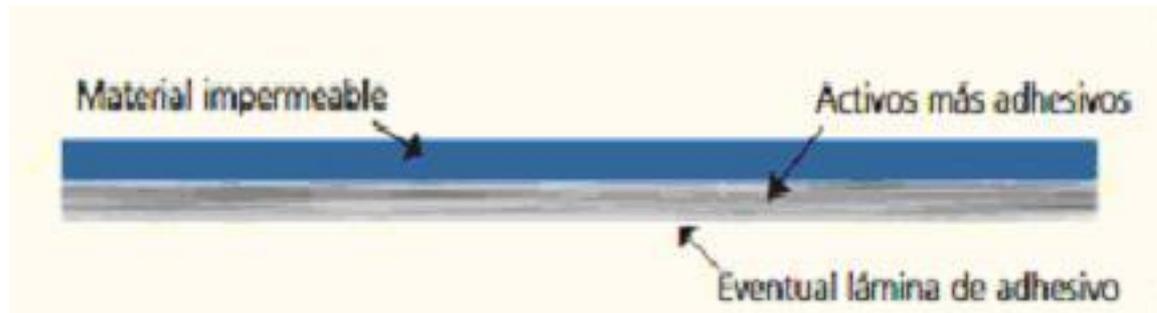
## 1. Acción local (*Tópica*)

- 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?

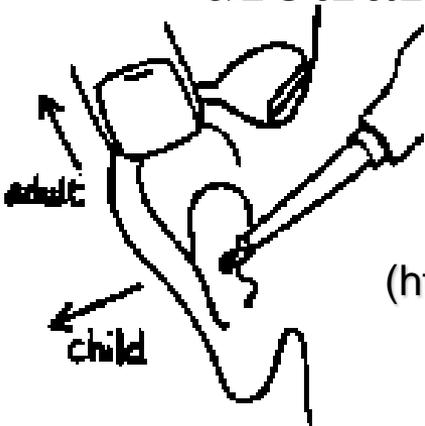
¿Ejemplos de medicamentos?

# Mucosas

## ¿Diferencias con la piel?



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



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

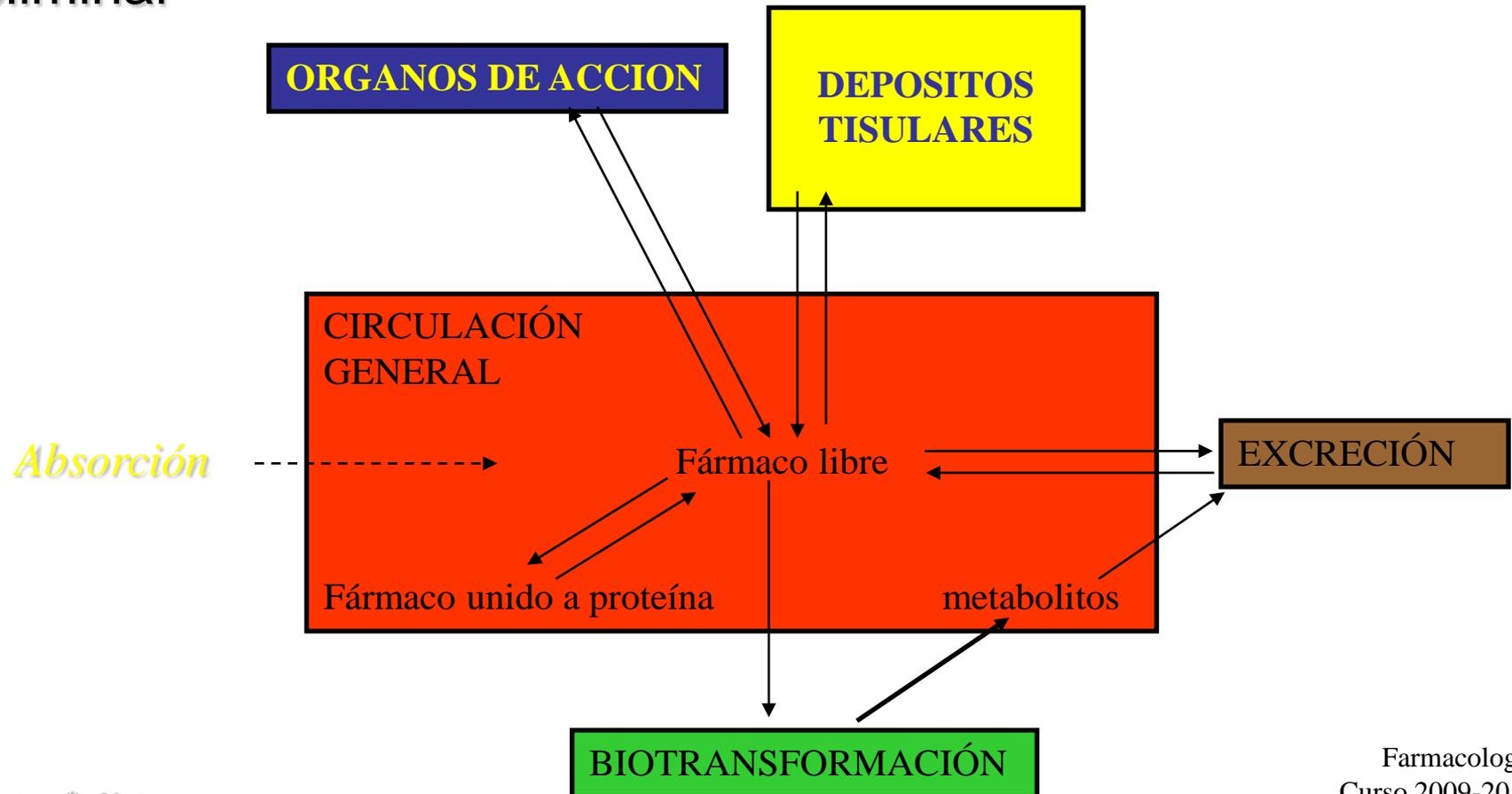


- Uso sistémico: nasal.

## ¿Ejemplos de medicamentos?

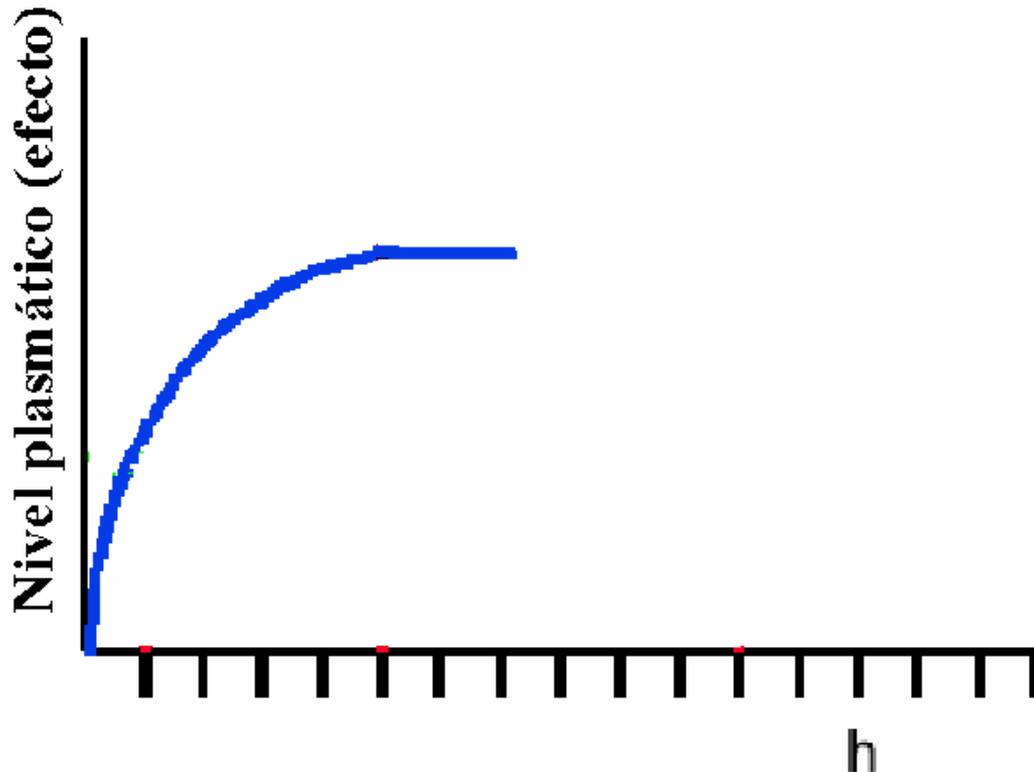
# 4. DISTRIBUCIÓN

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



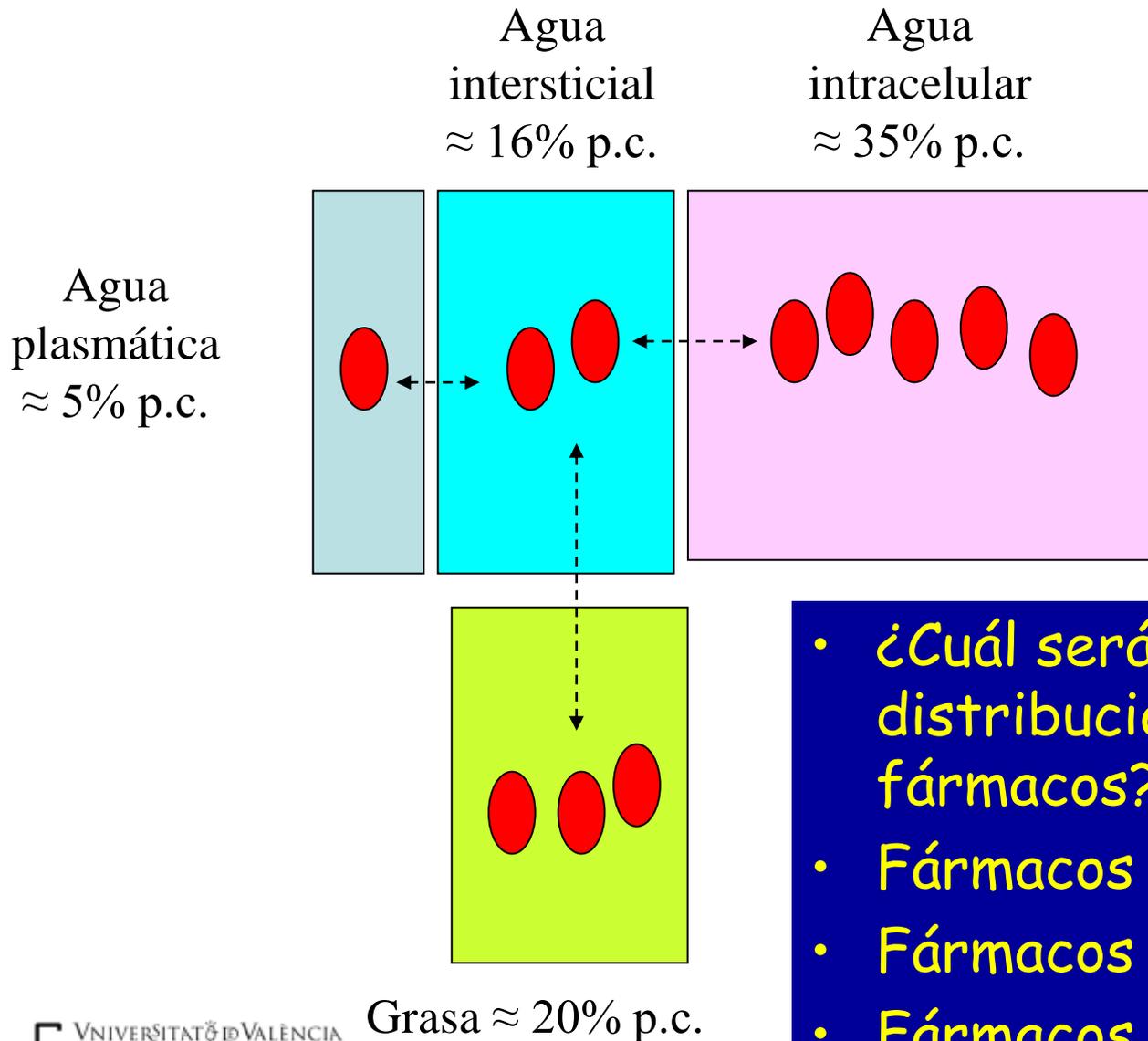
# Distribución

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



→ **Comienzo**  
→ **Intensidad**

# Principales compartimentos del organismo



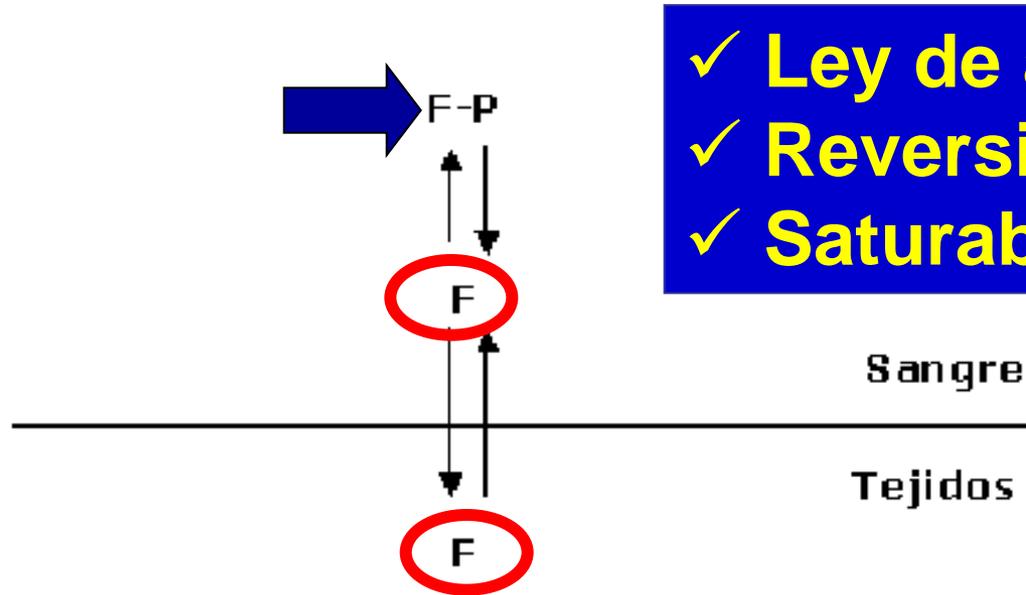
- ¿Cuál será el patrón de distribución de los siguientes fármacos?
- Fármacos de elevado PM
- Fármacos hidrosolubles
- Fármacos liposolubles

# 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  $\beta$ -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
<b>Desplazamiento de sólo 1 %</b>		
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)

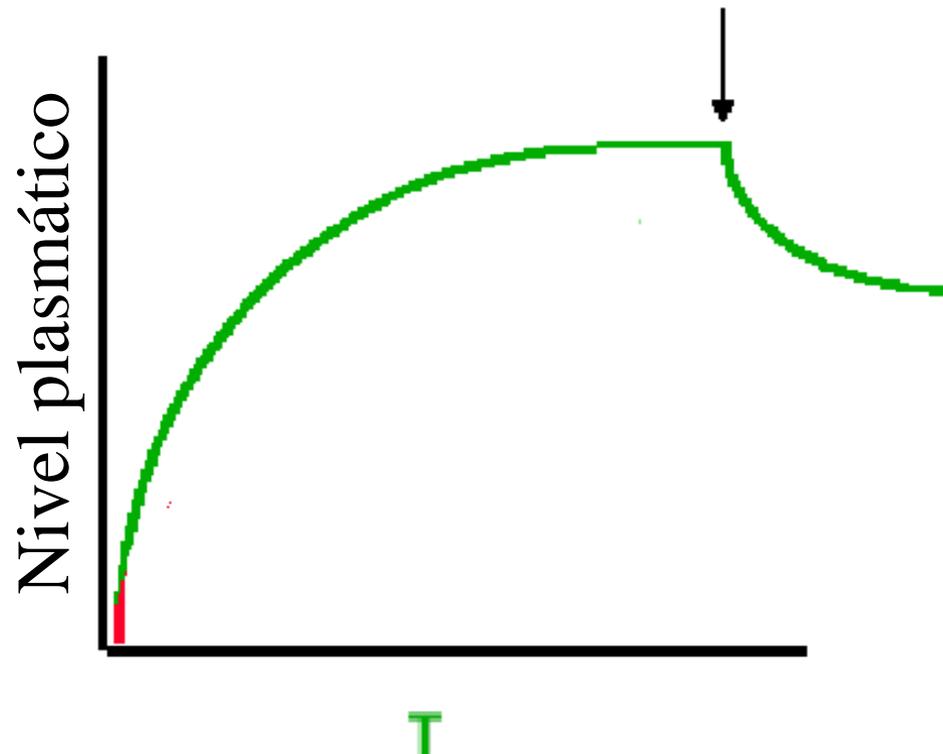
$$Vd \text{ (l/kg)} = \text{Dosis (mg/kg)} / \text{Concentración plasmática}$$

# Modificaciones en el Vd

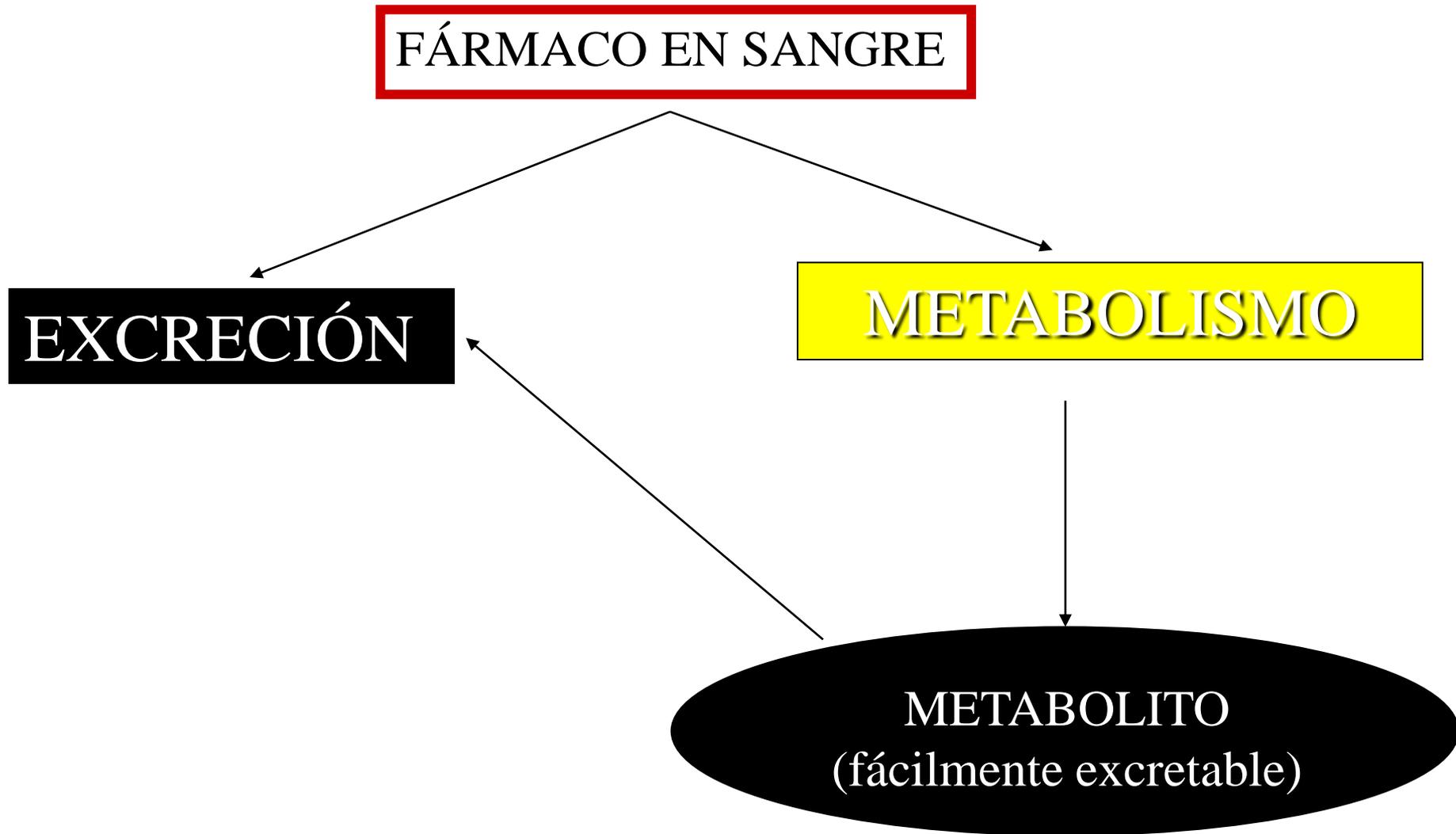
- Por cambios en la composición corporal:
  - Prematuro, recién nacido y lactante pequeño
  - Anciano
  - Obesidad
- Menor concentración de proteínas plasmáticas (enfermedades)

¿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

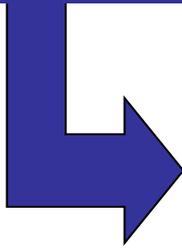
**Fracción libre**

**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?*

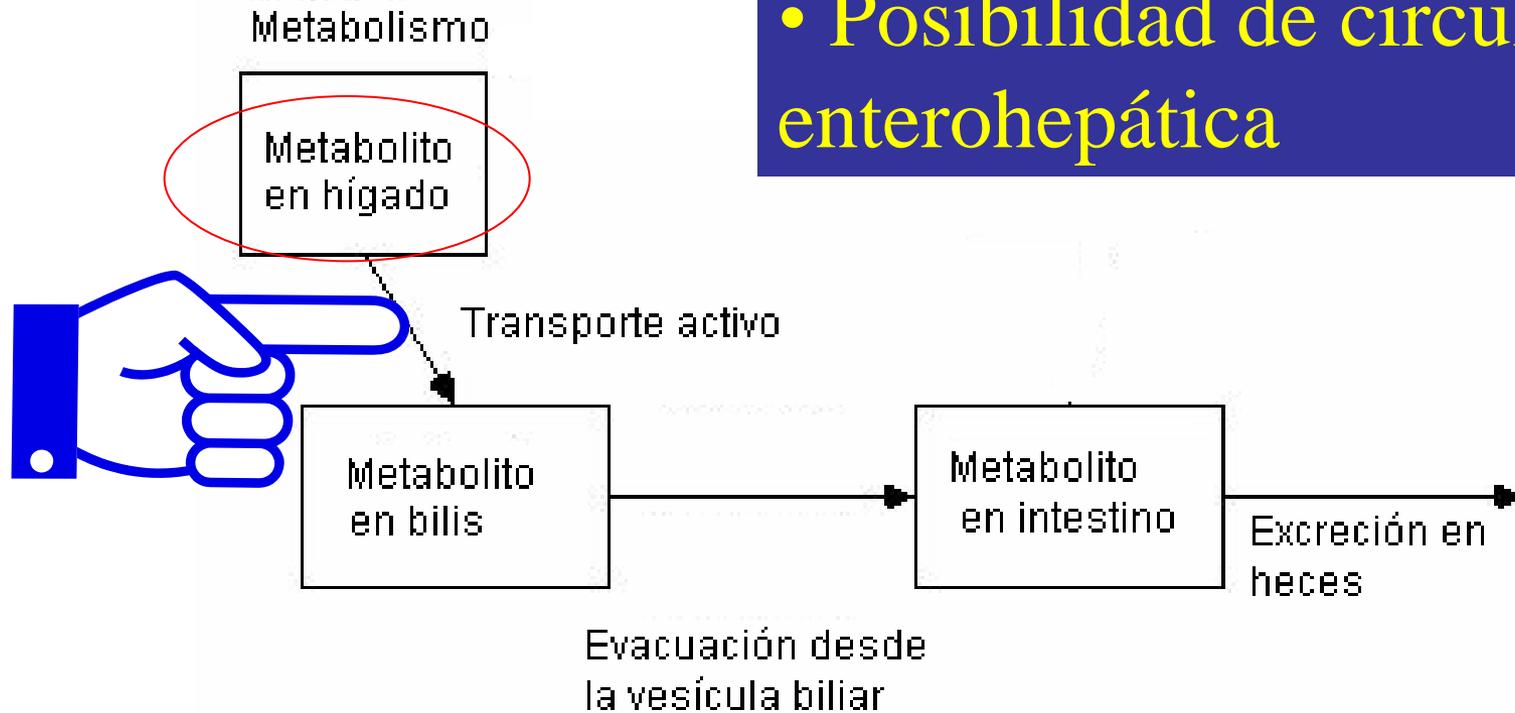
# Modificaciones en la eliminación renal

---

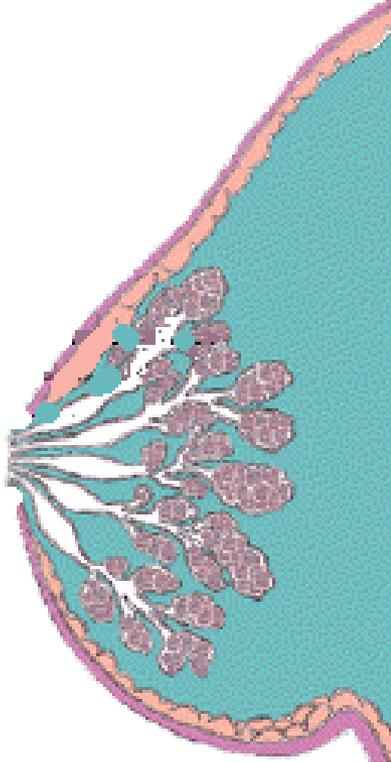
- **Insuficiencia renal**
- **Edad**
- **Disminución de la perfusión renal**
- **Competencias con el transportador**
- **Modificación del pH de la orina**

# Excreción biliar

- Posibilidad de circulación enterohepática



# Excreción por las glándulas mamarias



## ➤ Difusión pasiva.

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

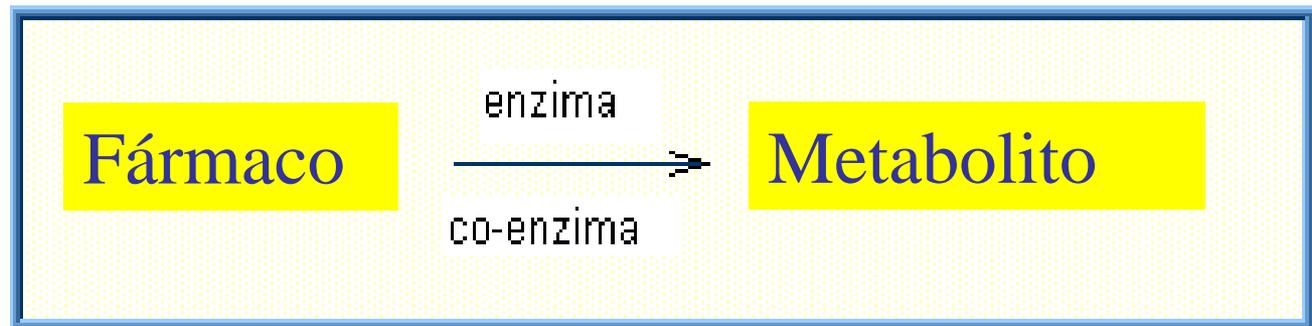
## Excepciones

- ✓ 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)

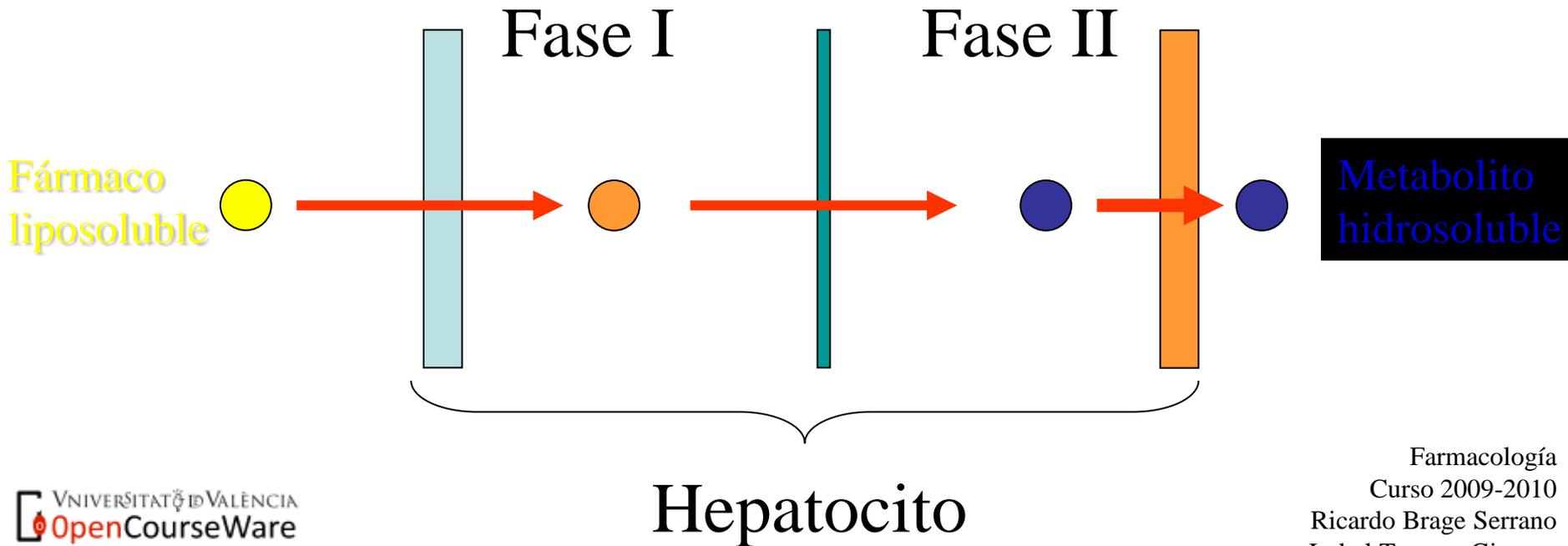
- Conjunto de reacciones bioquímicas que producen modificaciones sobre la estructura química del fármaco → **metabolito**.
  - **Metabolitos inactivos.**
  - Metabolitos activos.
  - Metabolitos con actividad farmacológica distinta a la del fármaco original.
- **Hígado**



# 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)

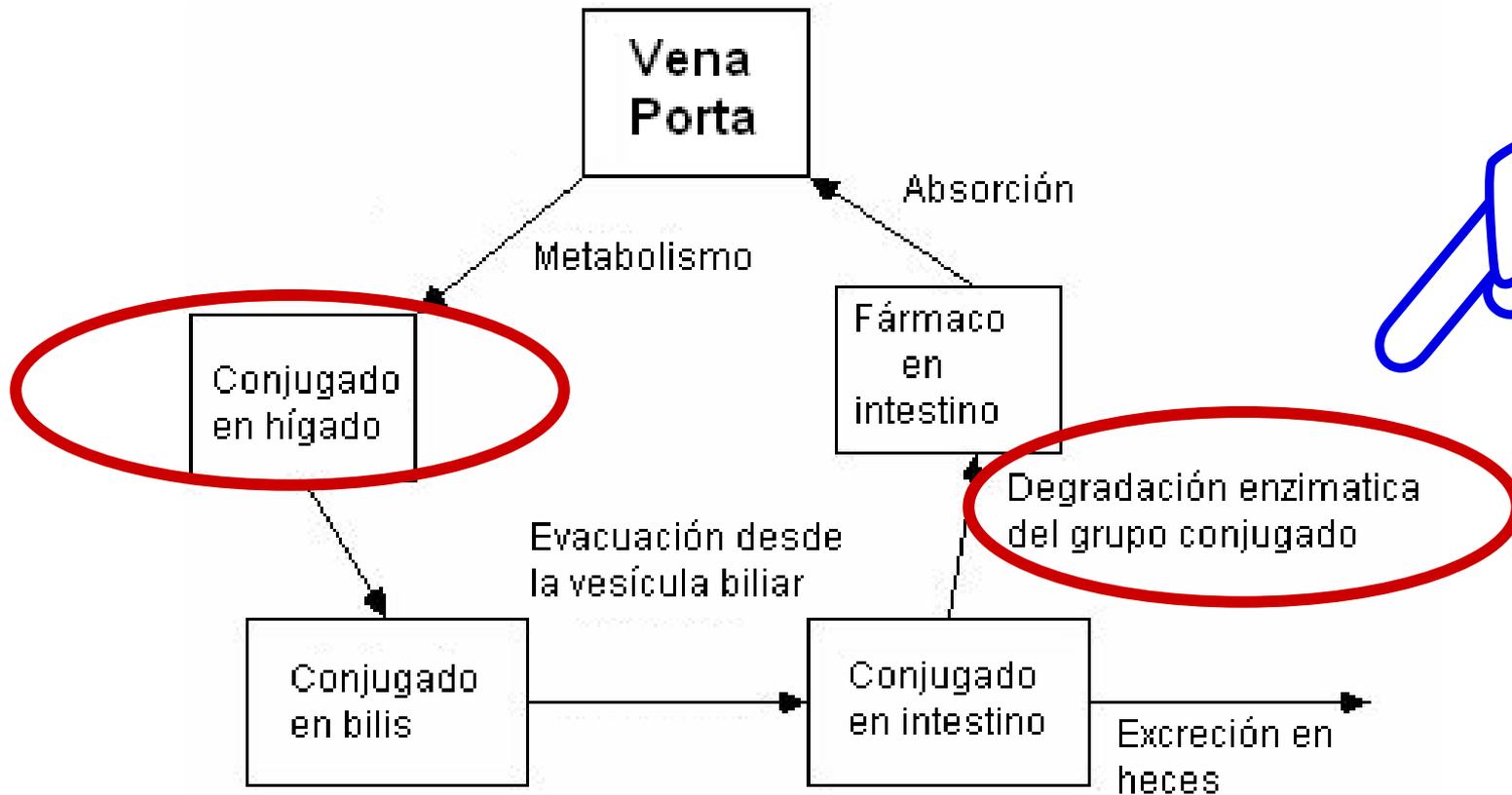
- Dan lugar a **metabolitos hidrosolubles** de fácil excreción.

**¡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 ⇒ 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**.

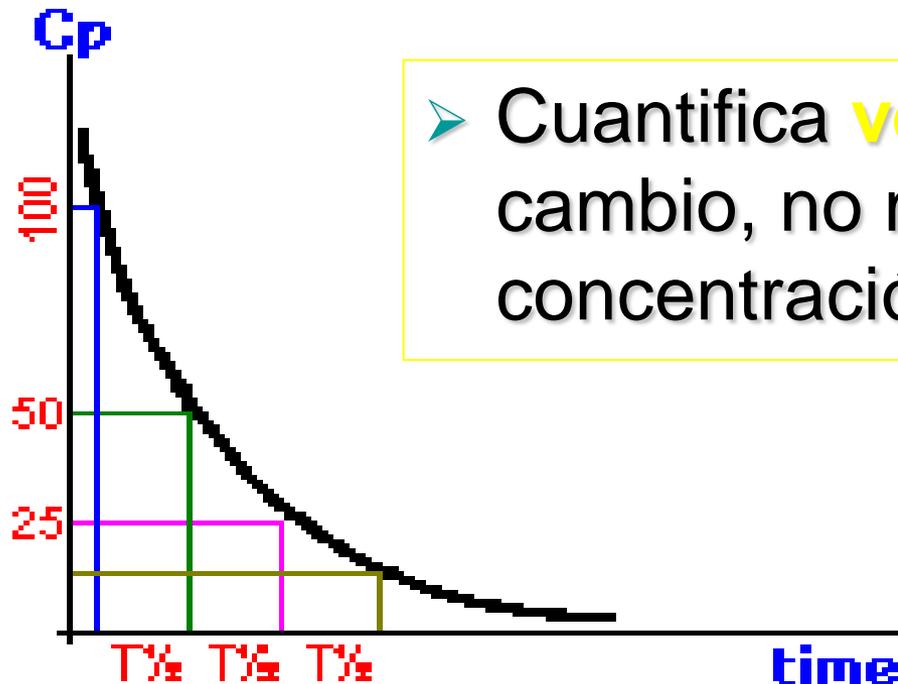
– CL renal + CL hepático

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

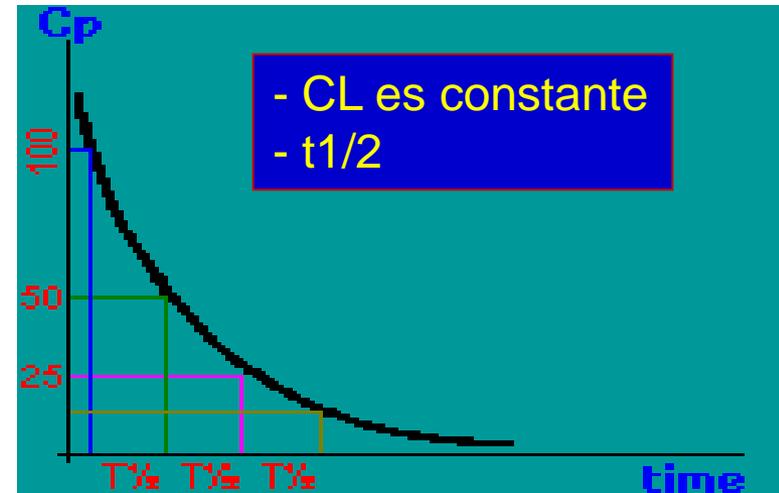
## Velocidad vs concentración

- ORDEN UNO
- ORDEN CERO
- ORDEN MIXTO

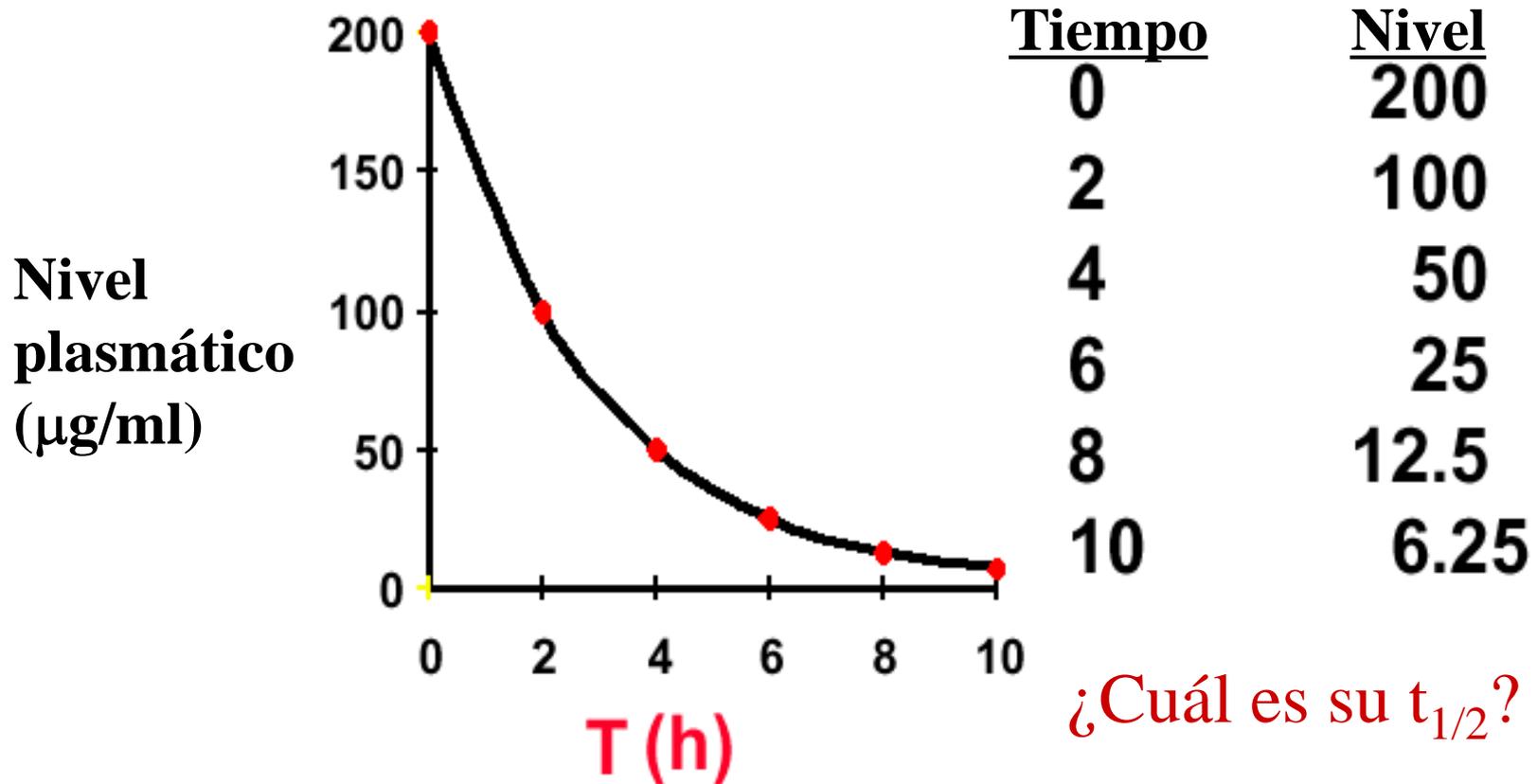
# Cinética de eliminación orden uno

→ 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]..



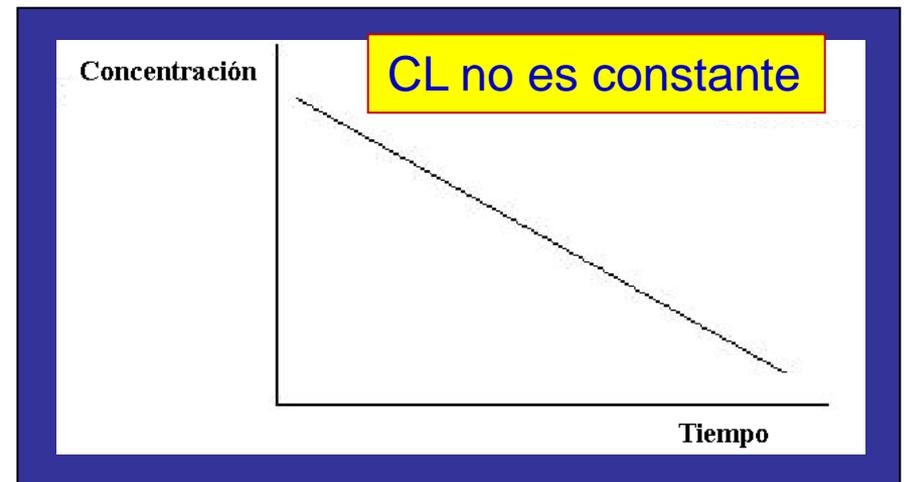
# Nivel plasmático vs tiempo ( $t_{1/2}$ )



# 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

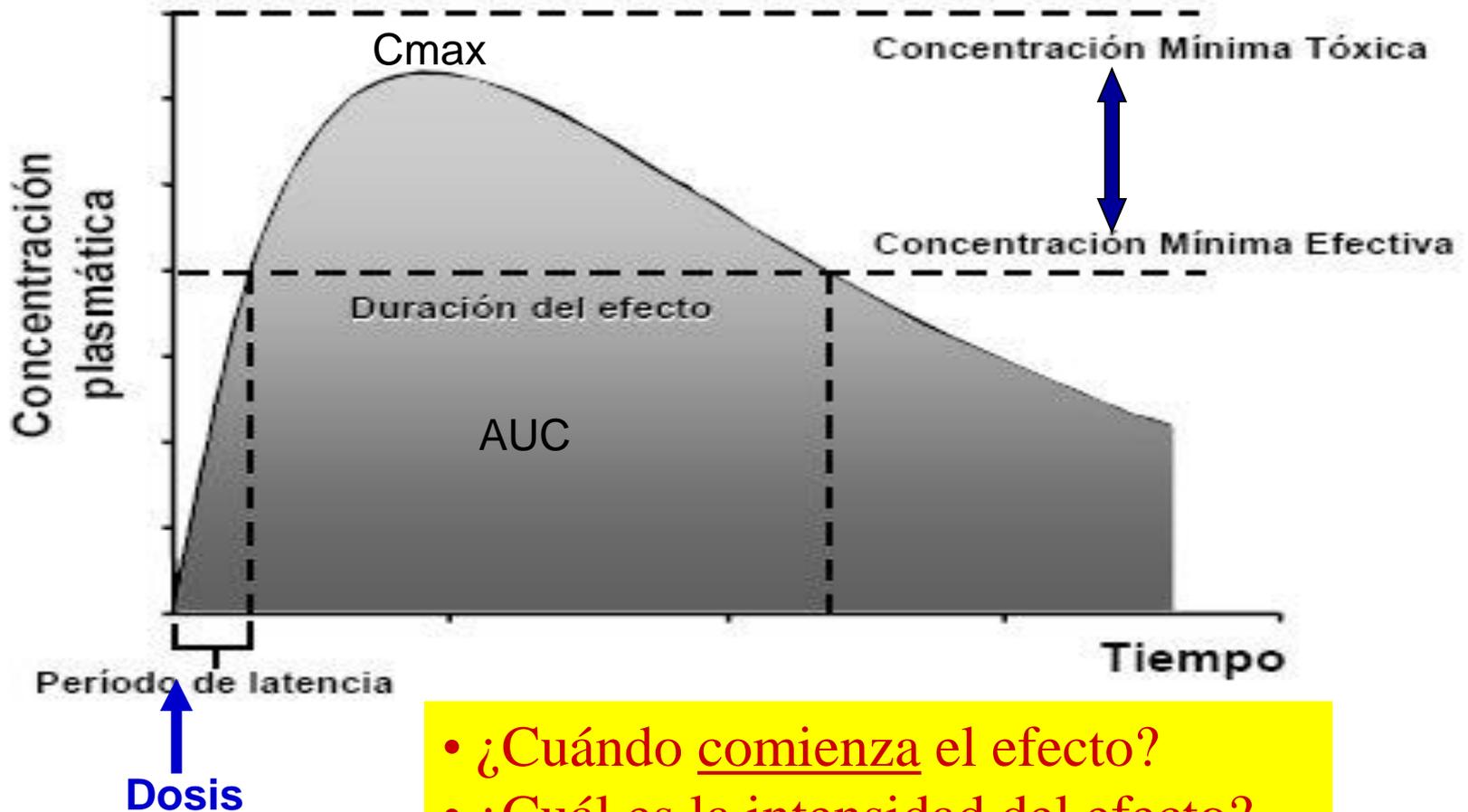
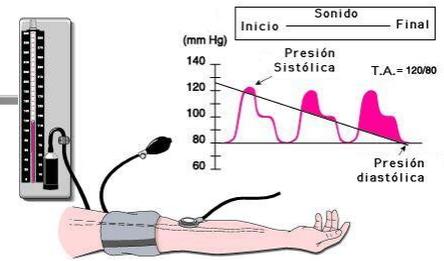
## Concepto

- 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**.

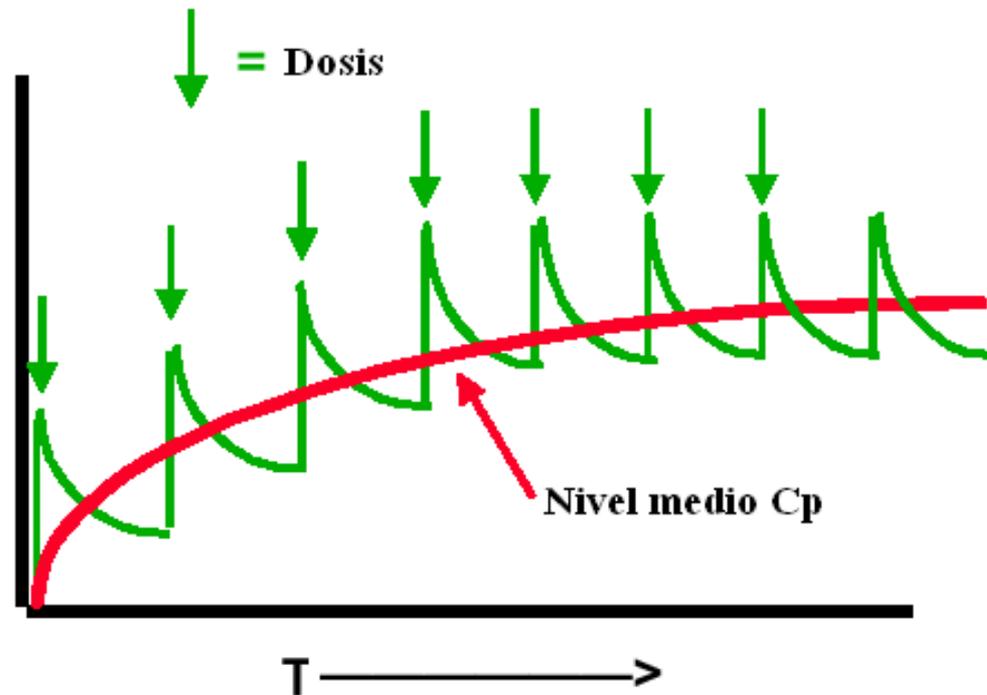
# Curso temporal de una dosis

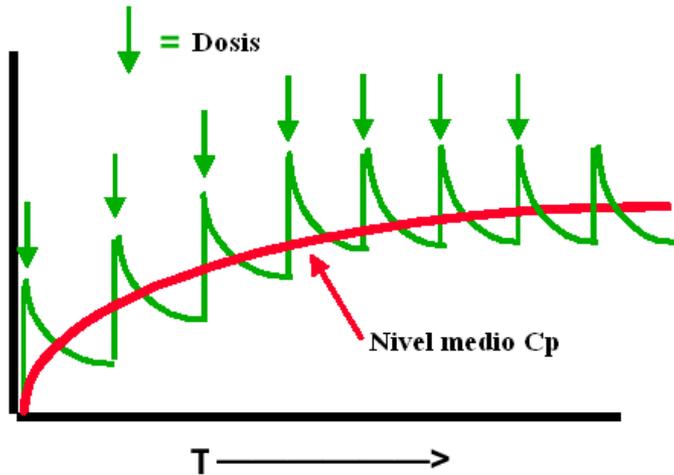


- ¿Cuándo comienza el efecto?
- ¿Cuál es la intensidad del efecto?
- ¿Cuánto dura el efecto?

# 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
$\infty$	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.

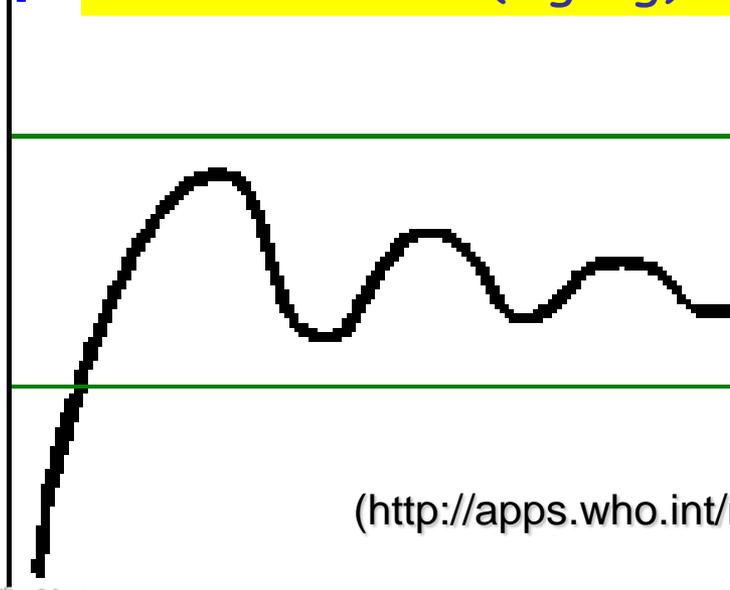
- **Para fármacos con cinética de eliminación orden cero**
  - **Administrar** exactamente la **misma cantidad** que el organismo **elimina**
    - ¡Monitorización de la dosis debido al riesgo de acumulación!

# 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>)