



CEU
*Universidad
San Pablo*

BLOQUE 1: FARMACOLOGÍA GENERAL

TEMA 3. BASES FARMACOCINÉTICAS. PASO DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE MEMBRANAS. ABSORCIÓN. DISTRIBUCIÓN. ELIMINACIÓN. NORMAS GENERALES PARA LA ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS.

TEMA 3. BASES FARMACOCINÉTICAS.

1. Absorción
 - Paso de fármacos a través de membranas biológicas
2. Distribución
3. Metabolismo y Excreción (Eliminación)
4. Principios generales para establecer las pautas terapéuticas
 - Dosis e intervalo de administración

BIBLIOGRAFÍA:

- Farmacología en Enfermería. 2ª ed. Ed. Médica Panamericana. Madrid (2020)

PROCESOS FARMACOCINÉTICOS

¿Por qué la farmacocinética de un medicamento es importante?

- La acción de cualquier fármaco requiere que haya una concentración adecuada en el órgano diana. Para la mayoría de los fármacos el efecto se relaciona con el tiempo entre el aumento y la disminución de esa concentración.

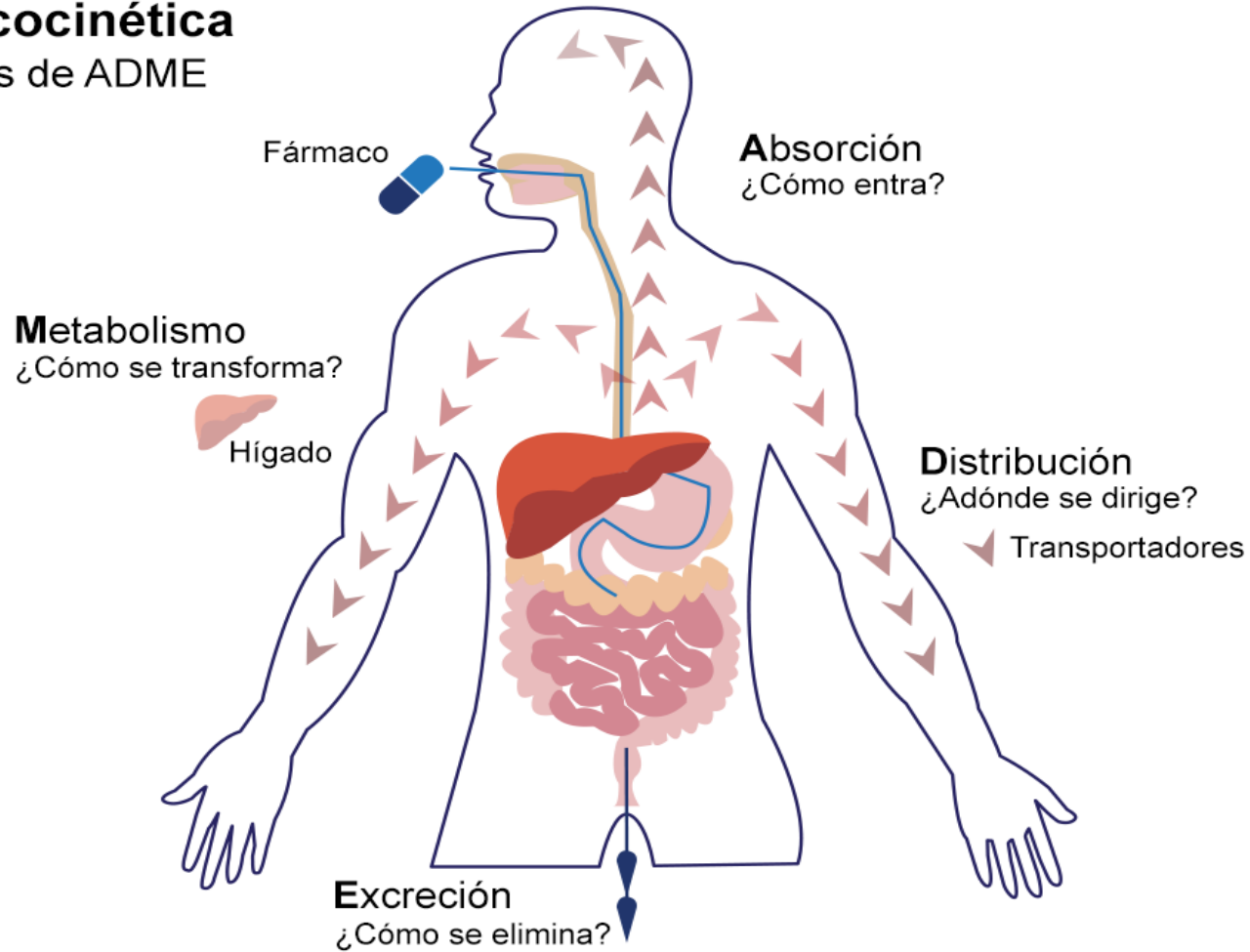
Definición: La farmacocinética es lo que “el organismo hace sobre el fármaco”

Dosis-Concentración

SIEMPRE EXISTE UNA RELACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA Y EL EFECTO TERAPÉUTICO

Farmacocinética

Principios de ADME



PROCESOS FARMACOCINÉTICOS

Procesos LADME: El conjunto de procesos que caracterizan la evolución temporal de un medicamento, tras ser administrado, en determinadas condiciones y bajo una vía de administración específica.

- L. **Liberación**: “salida” del fármaco de la forma farmacéutica que lo transporta
- A. **Absorción**: movimiento desde el sitio de administración hasta la circulación sanguínea
- D. **Distribución**: transporte desde el espacio intravascular hasta los tejidos y células corporales
- M. **Metabolismo**: transformación química en compuestos más fáciles de eliminar
- E. **Eliminación**: excreción de un compuesto, metabolito o fármaco no cambiado, por un proceso **renal**, biliar o pulmonar

CICLO INTRAORGÁNICO:

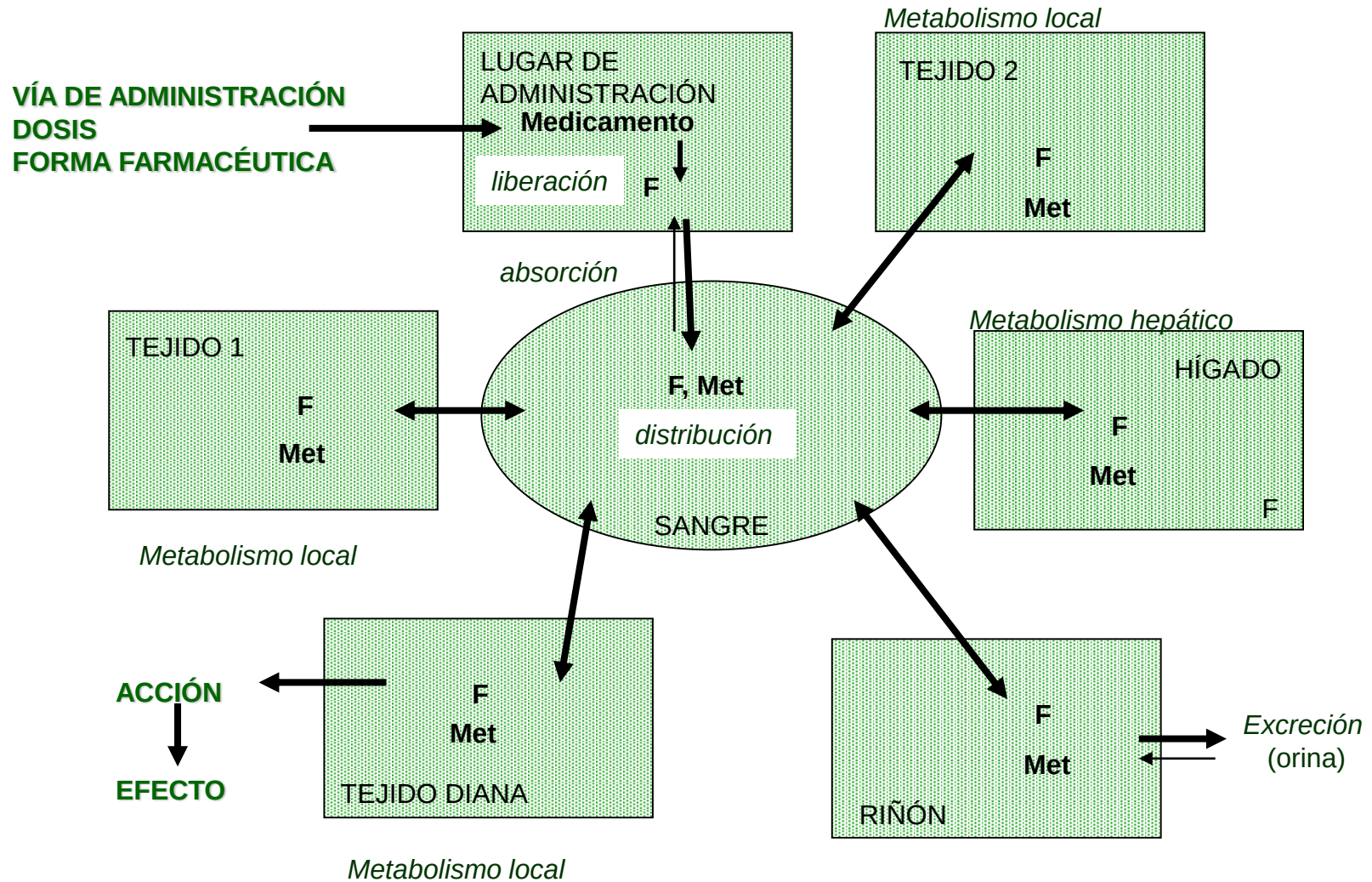


Figura tomada de: Fundamentos de Farmacología Básica y Clínica. 2ª ed. Ed. Médica Panamericana (2013)

ABSORCIÓN

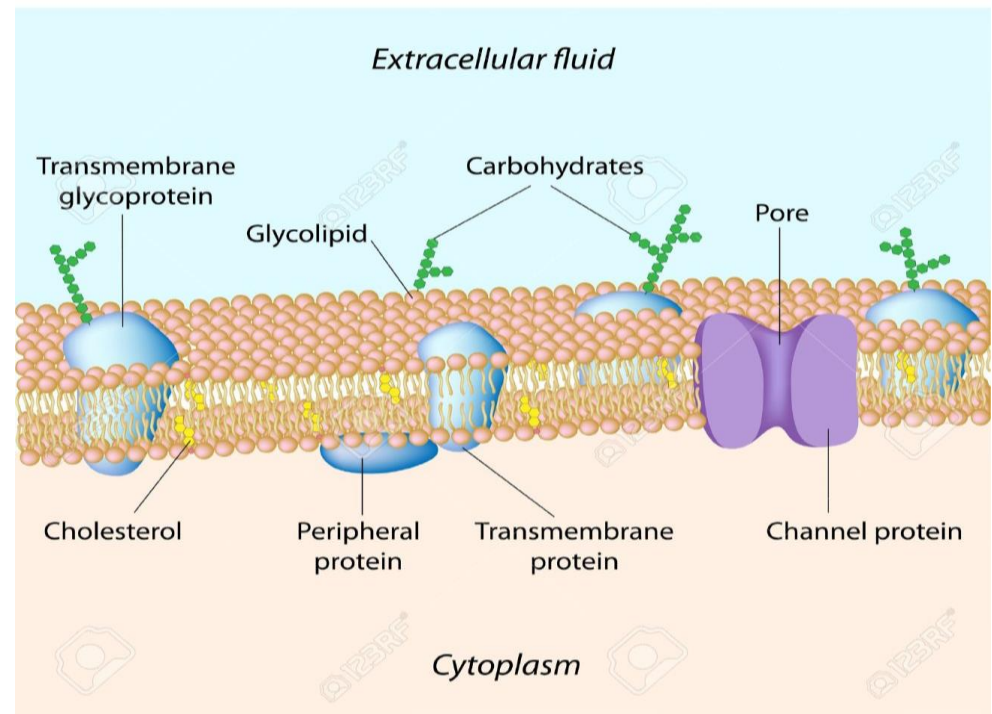
La **ABSORCIÓN** de un fármaco:

- **implica el paso de las moléculas del fármaco a través de una o más membranas biológicas**, antes de llegar a la circulación sanguínea.
- El tiempo que tarda en conseguirlo y la concentración que alcanza depende tanto de:
 - las características físico-químicas del fármaco,
 - la vía de administración utilizada.

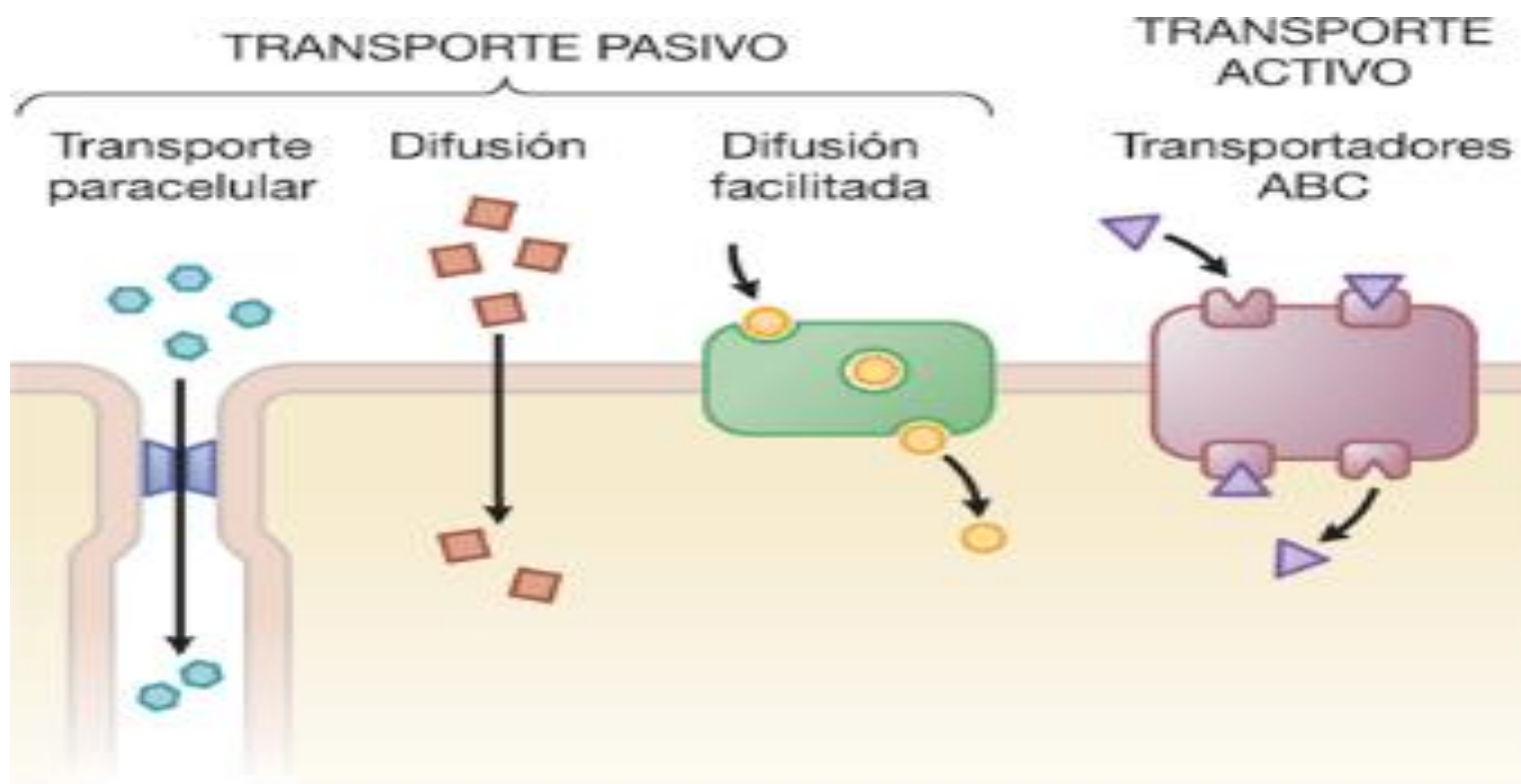
PASO DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE MEMBRANAS BIOLÓGICAS:

La absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de fármacos ocurre **siempre** **atravesando membranas celulares**

Los fármacos generalmente pasan a través de las células en lugar de entre las células, de tal manera que la **membrana celular es la barrera**



Puede ser por:



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e*: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

1. TRANSPORTE no mediado por proteínas

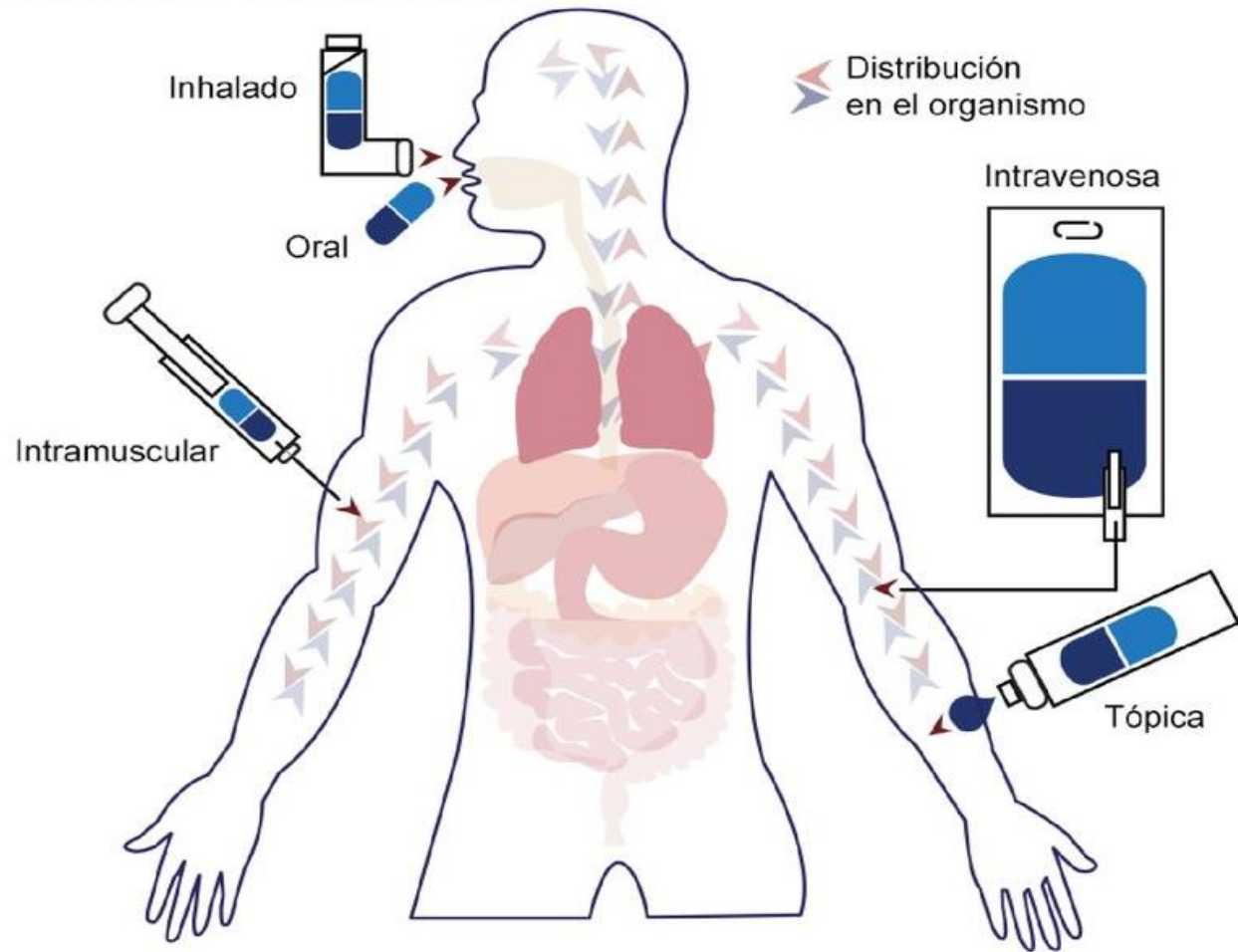
- Se realizan a favor de un gradiente de concentración
- Puede ser:
 - **Filtración a través de poros** (importante en la absorción de fármacos por v. intramuscular o subcutánea)
 - **Difusión pasiva o Difusión pasiva no iónica (Ley de Fick)**: la cantidad de fármaco que atraviesa la membrana será tanto mayor cuanto:
 1. Mayor sea el gradiente de concentración
 2. Menor sea el tamaño molecular
 3. Mayor sea la liposolubilidad de la molécula

DIFUSIÓN PASIVA NO-IÓNICA:

Factores determinantes:

1. Tamaño (peso molecular)
2. Características de la **forma farmacéutica**: condiciona la velocidad de liberación del fármaco
3. Características del **lugar de absorción** (superficie y espesor de la membrana, flujo sanguíneo). Dependen de la **vía de administración**

Administración de fármacos



Para más detalle ver Capítulo 3: “NORMAS GENERALES PARA LA ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS”



VÍA ENTERAL:

➤ **Vía Oral:** Es la vía más fisiológica, la más utilizada por su seguridad y bajo coste.

Factores que influyen:

- El pH del tubo digestivo.
- La velocidad de vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal,
- La presencia de alimentos
- **Metabolismo presistémico:** metabolismo intestinal (flora bacteriana) y el efecto de primer paso hepático
- Factores galénicos

➤ **A través de sondas nasogástricas**

➤ **Vía sublingual y bucal**

Factores que influyen: el pH de la saliva, la superficie de absorción y la solubilidad del fármaco. Se evita el efecto de primer paso hepático

➤ **Rectal**

Absorción irregular, incompleta y más lenta que por vía oral

VÍA PARENTERAL

- **intravenosa (i.v.)**
- **intramuscular (i.m.)**
- **subcutánea y otras vías**

Factores determinantes:

- Flujo regional
- Velocidad de administración (i.v.)
- La forma farmacéutica (i.m. y subcutánea)
- Factores individuales: estados patológicos, edad

DIFUSIÓN PASIVA NO-IÓNICA (sigue):

4. Factores fisiológicos y patológicos

5. **Ionización** (capacidad de atravesar membranas):

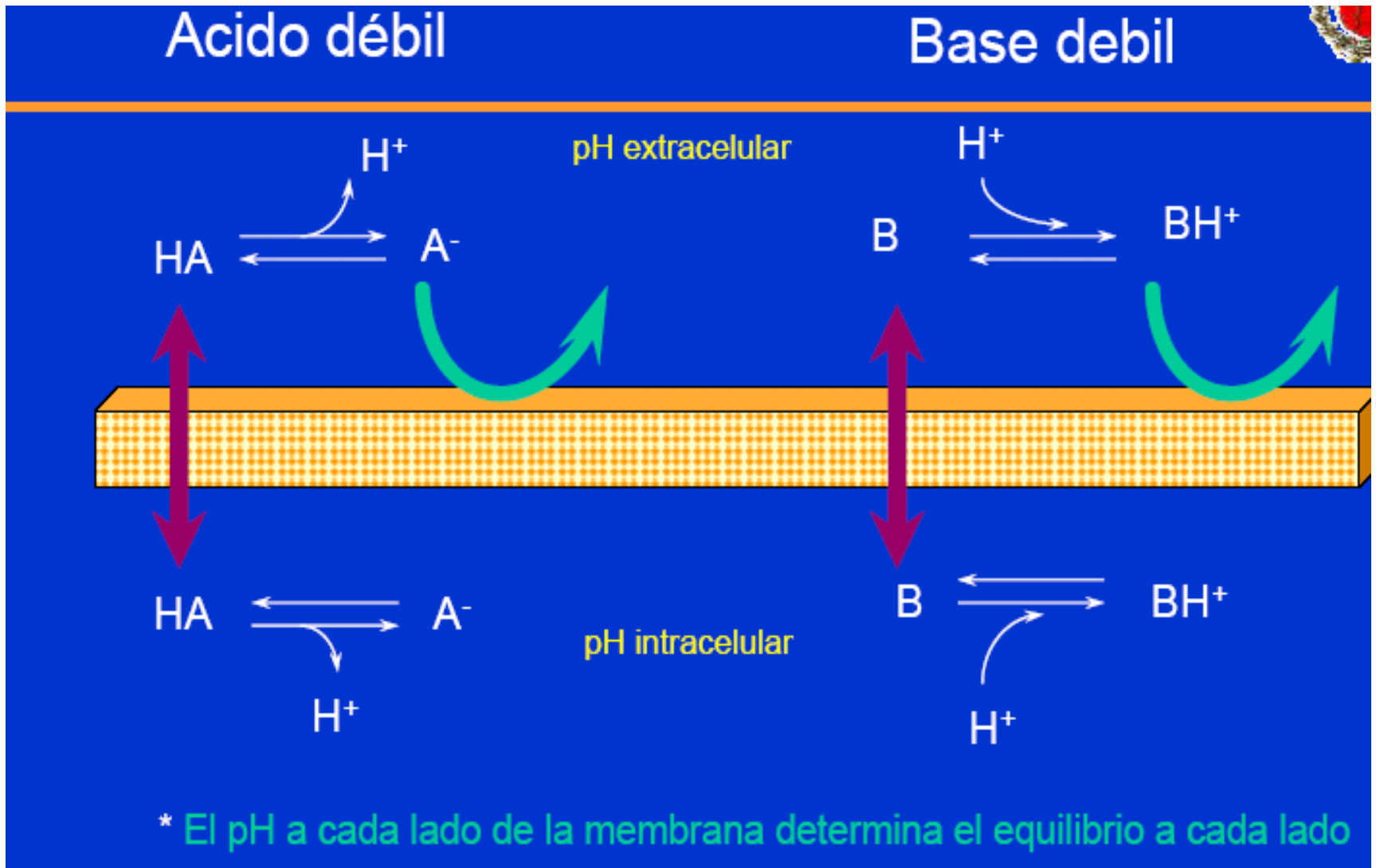


ecuación de Henderson-Hasselbalch

- ✓ concepto de pH y pKa
- ✓ concepto de atrapamiento iónico (acumulación del fármaco en aquellos lugares cuyo pH sea muy diferente a su Pka)

6. **Liposolubilidad**

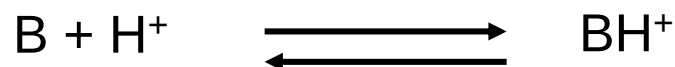
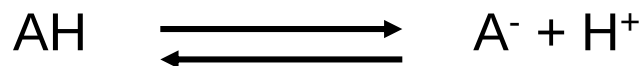
CONCEPTO DE IONIZACIÓN:





CONCEPTO DE IONIZACIÓN: ECUACIÓN DE HANDERSON-HASSELBALCH

$$\text{Log} = \frac{[\text{Forma protonada}]}{[\text{Forma no protonada}]} = \text{pK}_a - \text{pH}$$



*- Fármaco A $\text{pK}_a = 3$ (ácido débil, AAS) se encuentran en un medio con un $\text{pH} = 2$, y el fármaco B $\text{pK}_a = 10$ (base débil, anfetamina) se encuentran en un medio con un $\text{pH} = 8$, calcula la fracción ionizada de cada uno de ellos

$$\text{Log} = \frac{[\text{Forma protonada}]}{[\text{Forma no protonada}]} = 3 - 2 = 1; \text{ por tanto } \frac{[\text{AH}]}{[\text{A}^-]} = 10/1$$

$$\text{Log} = \frac{[\text{Forma protonada}]}{[\text{Forma no protonada}]} = 10 - 8 = 2; \text{ por tanto } \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]} = 100/1$$



IDEAS IMPORTANTES:

- La mayoría de los medicamentos son de peso molecular pequeño y de carácter ácido o base débil

- Los fármacos cuando se disuelven suelen estar en forma ionizada

***- Tanto más cuanto más se disuelven en pH “opuesto”**

- Las barreras celulares son permeables a las formas no ionizadas. Así:

ionizada = polar = soluble en agua

no ionizada = menos polar = soluble en grasa

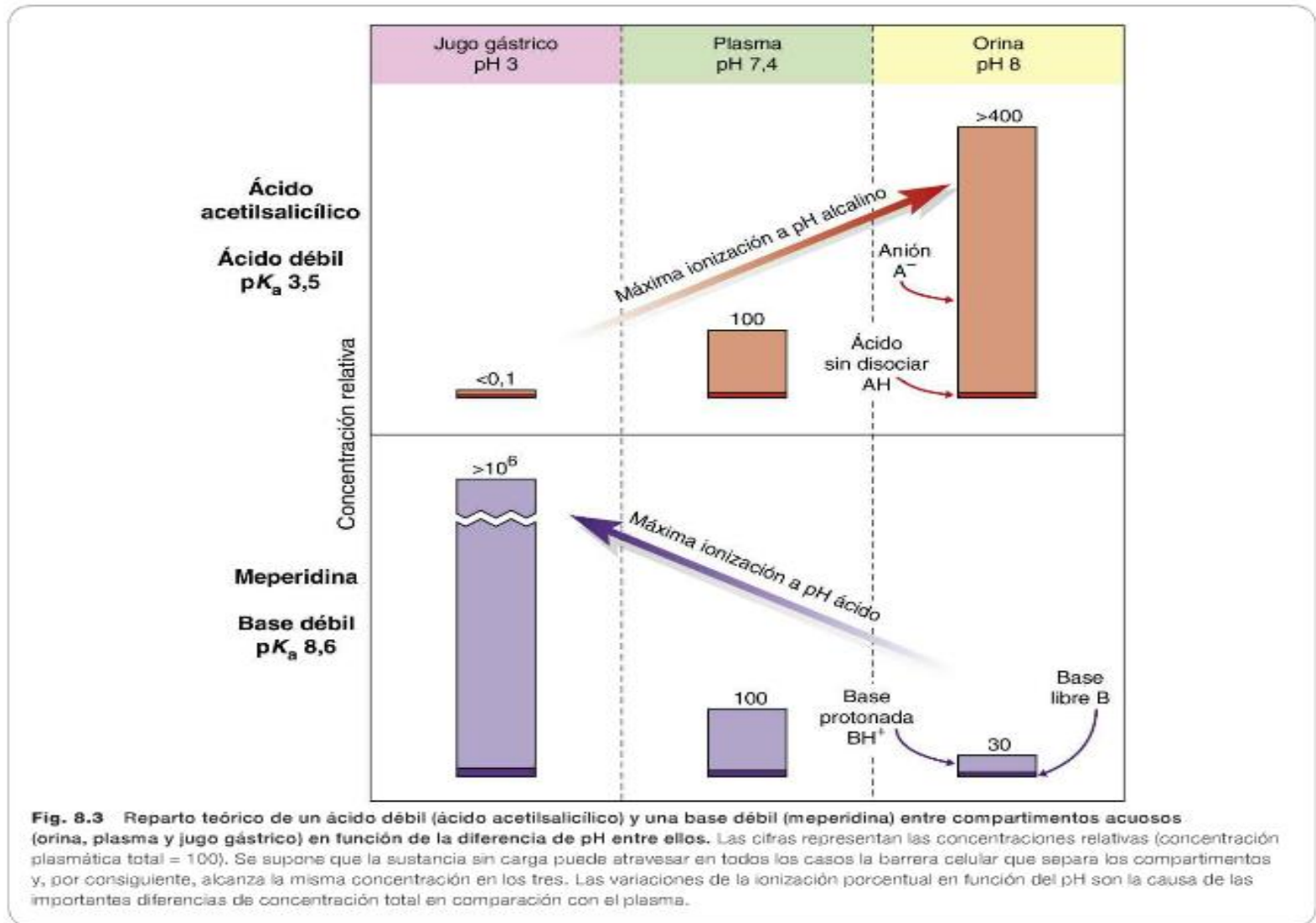
- La cantidad de **fracción no ionizada** depende del **pKa del fármaco** y del **pH del medio en el que se encuentre**

Modificaciones en el pH de la zona de absorción pueden alterar la [fracción no ionizada].

¿Qué sucedería con el grado de ionización de un F si se administra concomitantemente con alimentos, antiácidos o existen alteraciones en el pH de la zona donde se inyecta?

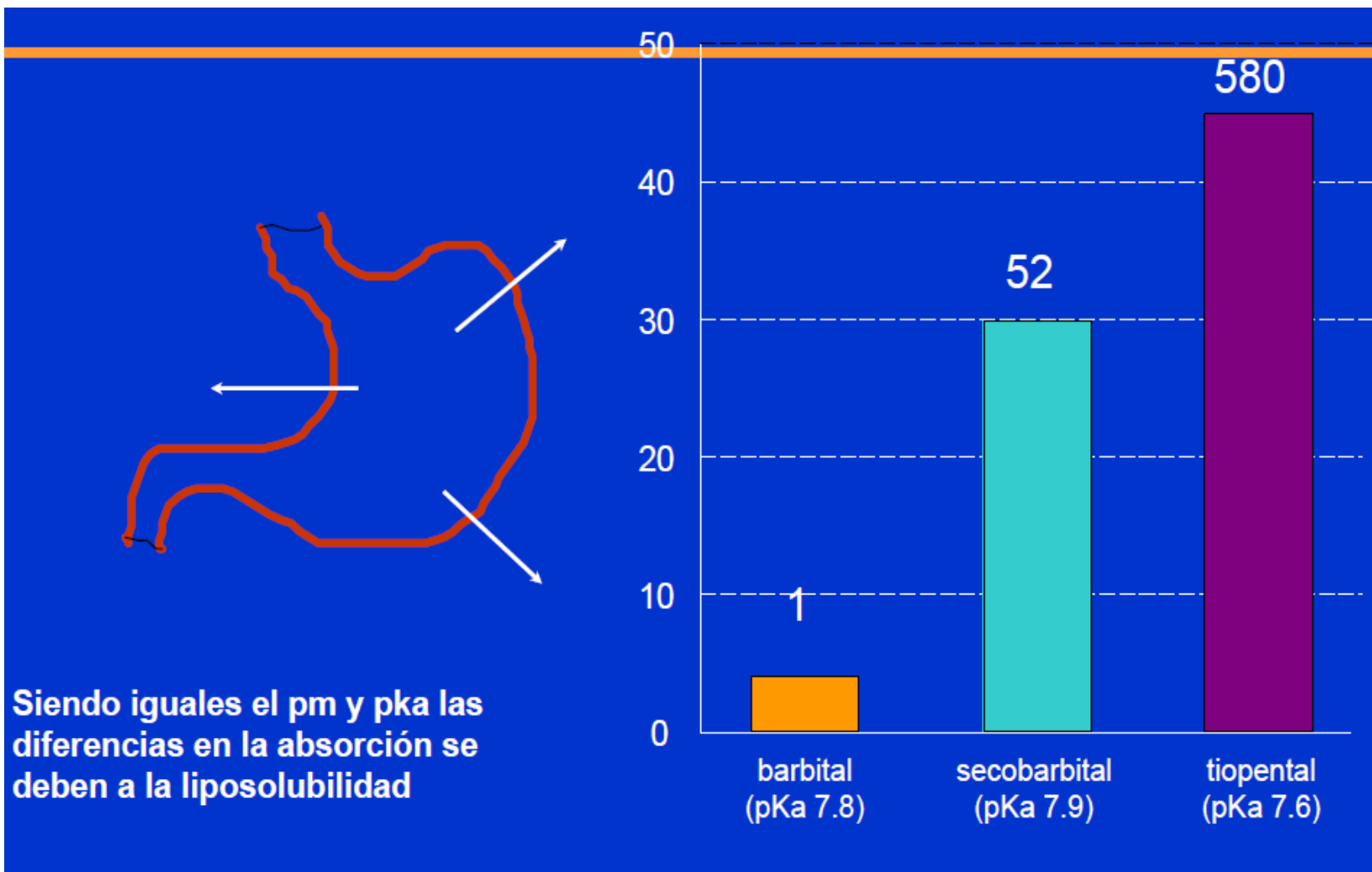
?

CONCEPTO DE ATRAPAMIENTO IÓNICO (sigue):



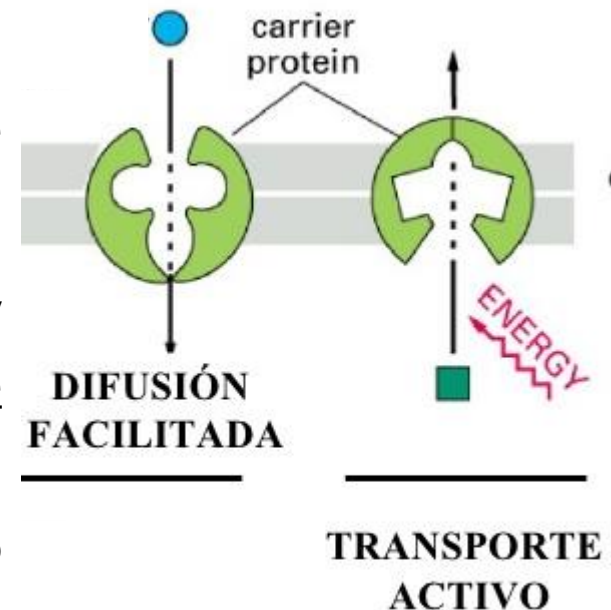
Tomado de Rang y Dale. (2016). Farmacología

CONCEPTO DE LIPOSOLUBILIDAD (sigue):



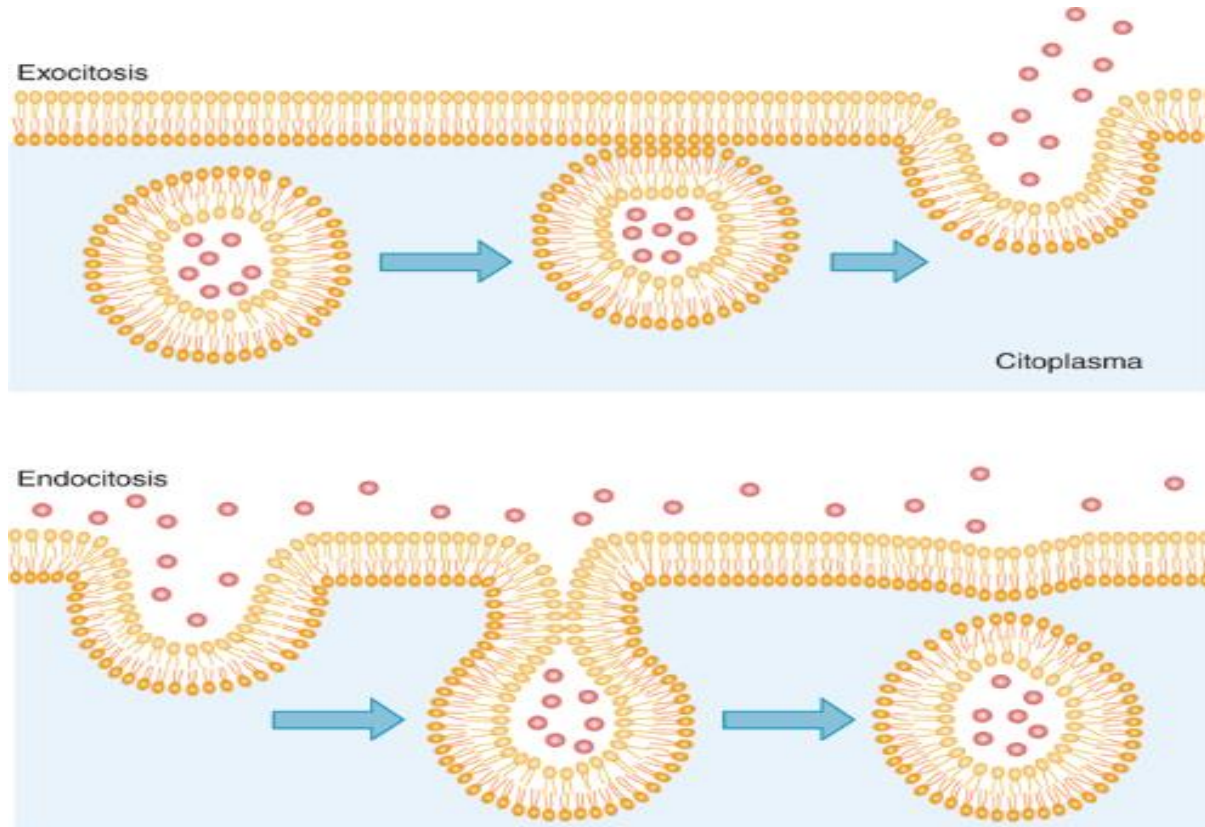
2. TRANSPORTE mediado por proteínas:

- Es saturable y selectivo
- Los transportadores (proteínas) que utilizan los fármacos son los mismos que los empleados por las moléculas endógenas
- Pueden ser de dos tipos:
 - **Difusión facilitada** a favor de un gradiente de concentración
 - **Transporte activo** (selectivo, competitivo y saturable), en contra de un gradiente de concentración
 - Requiere energía en forma de ATP procedente del metabolismo celular



OTROS PROCESOS:

1. Procesos de invaginación de la membrana (endocitosis y exocitosis): algunas moléculas se engloban en la membrana formando pequeñas vesículas

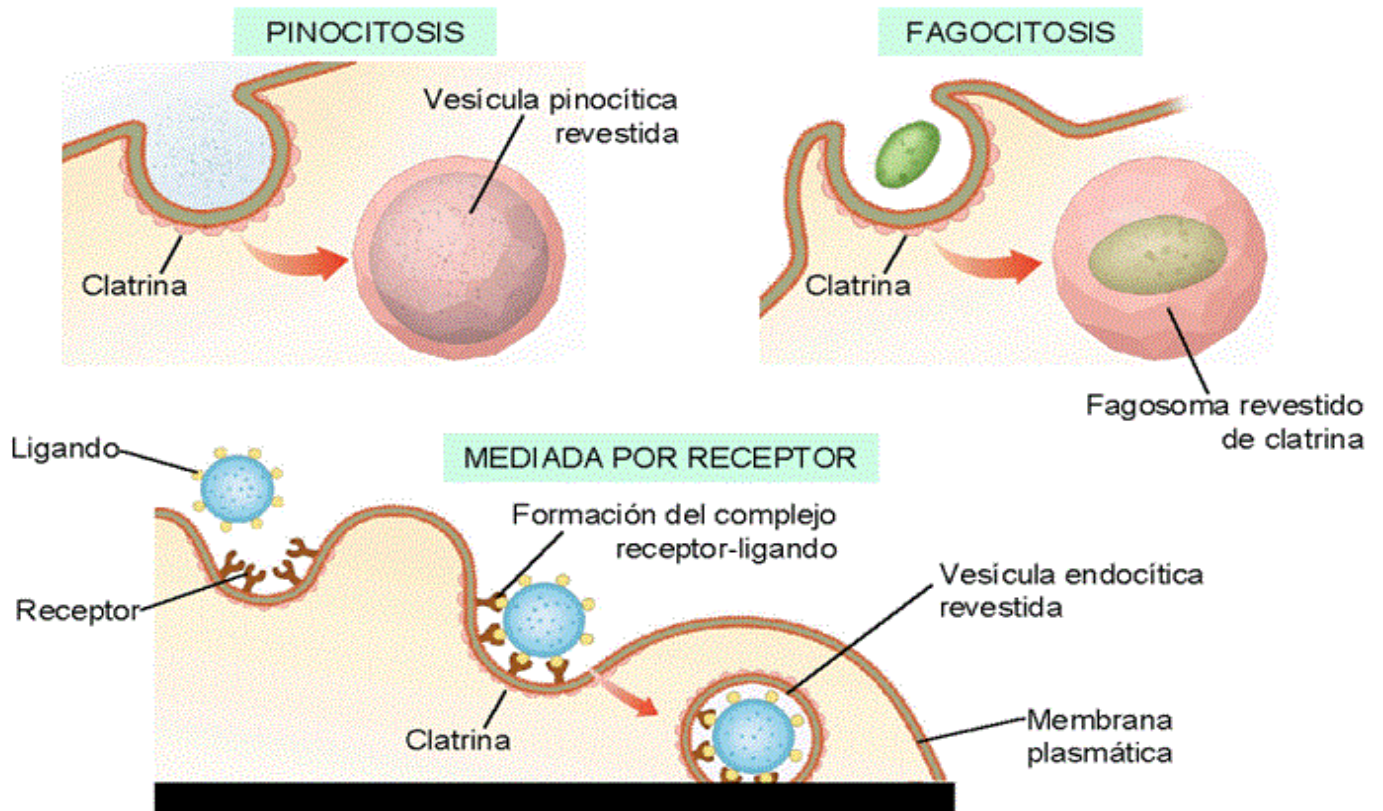


Fuente: Kim E. Barrett, Susan M. Bauman, Scott Boitano, Heddwen L. Brooks: *Ganong. Fisiología médica*, 24e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

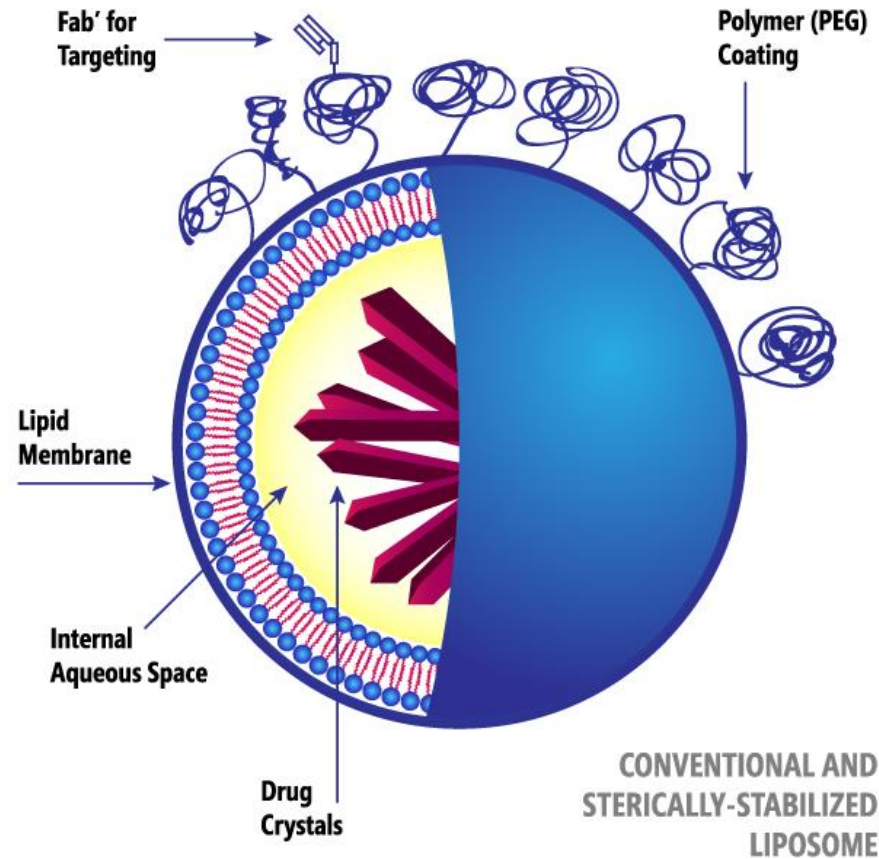
Procesos de endocitosis:

➤ Fagocitosis

➤ Pinocitosis



•**Utilización de liposomas:** vesículas sintéticas formadas por capas de fosfolípidos que en su interior llevan el fármaco, pueden concentrarse en determinadas células como tumores malignos



FARMACOCINÉTICA DEL PROCESO DE ABSORCIÓN:

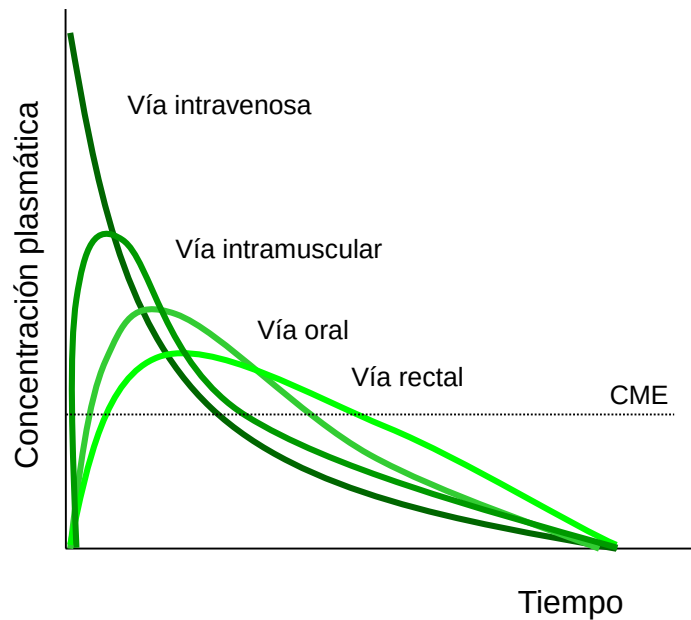
El tiempo que necesita un fármaco para llegar a la sangre viene determinado por dos parámetros farmacocinéticos:

- **Ka- Constante de absorción**
- **ta_{1/2}- Semivida de absorción**

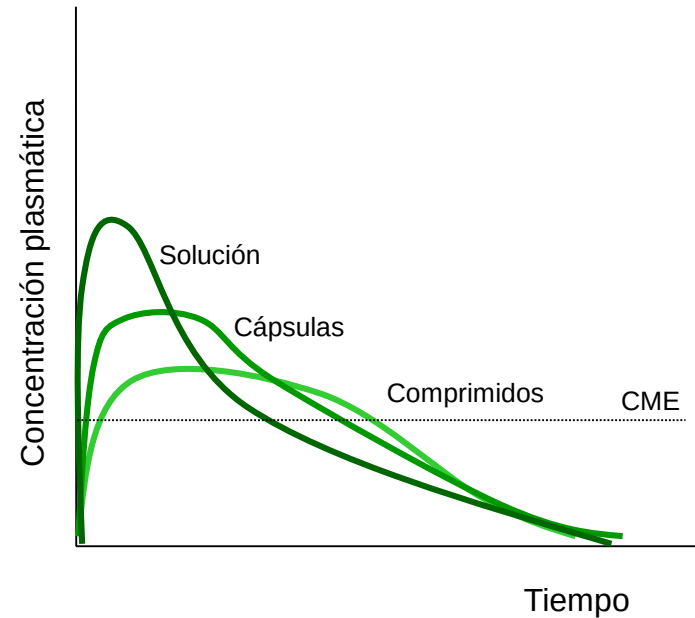
Biodisponibilidad:

Indica la velocidad y cantidad inalterada de fármaco que accede a la circulación sistémica

A) Influencia de la vía de administración



B) Influencia de la forma farmacéutica

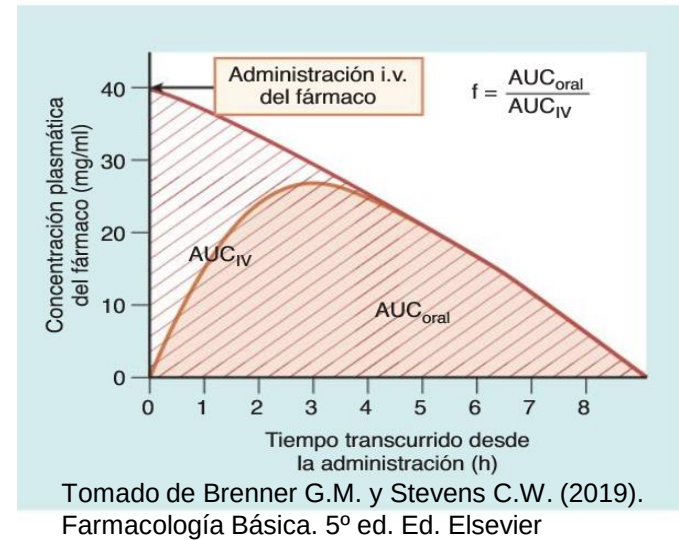


Tomado de Somoza, Farmacología para enfermería. Teoría y Casos Prácticos 2ª ed. Ed. Médica Panamericana (2020)

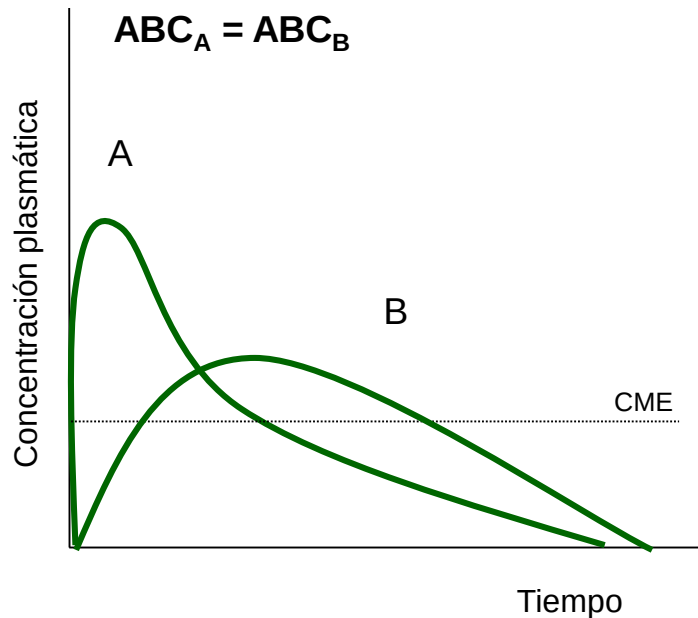
- La biodisponibilidad puede ser:

- absoluta

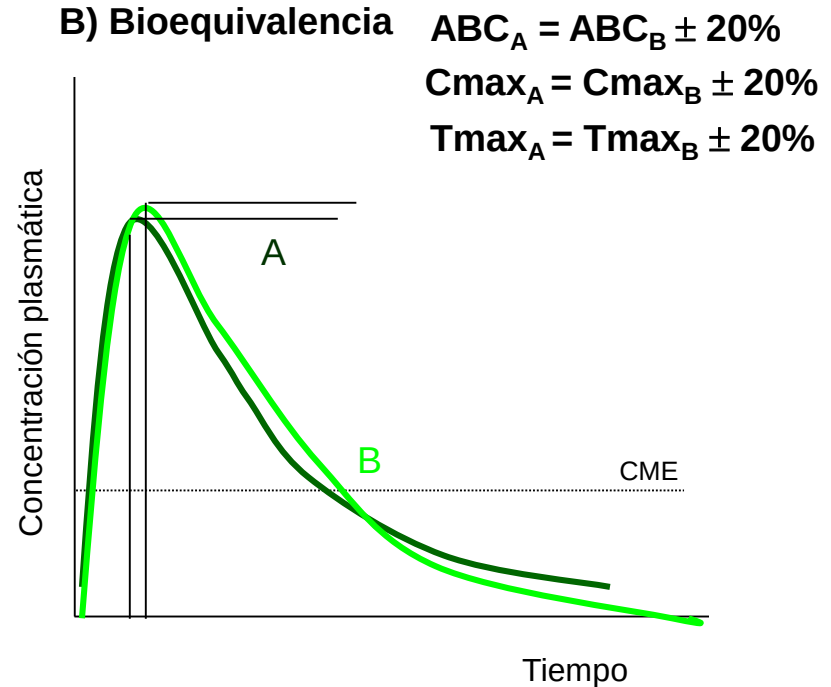
- relativa



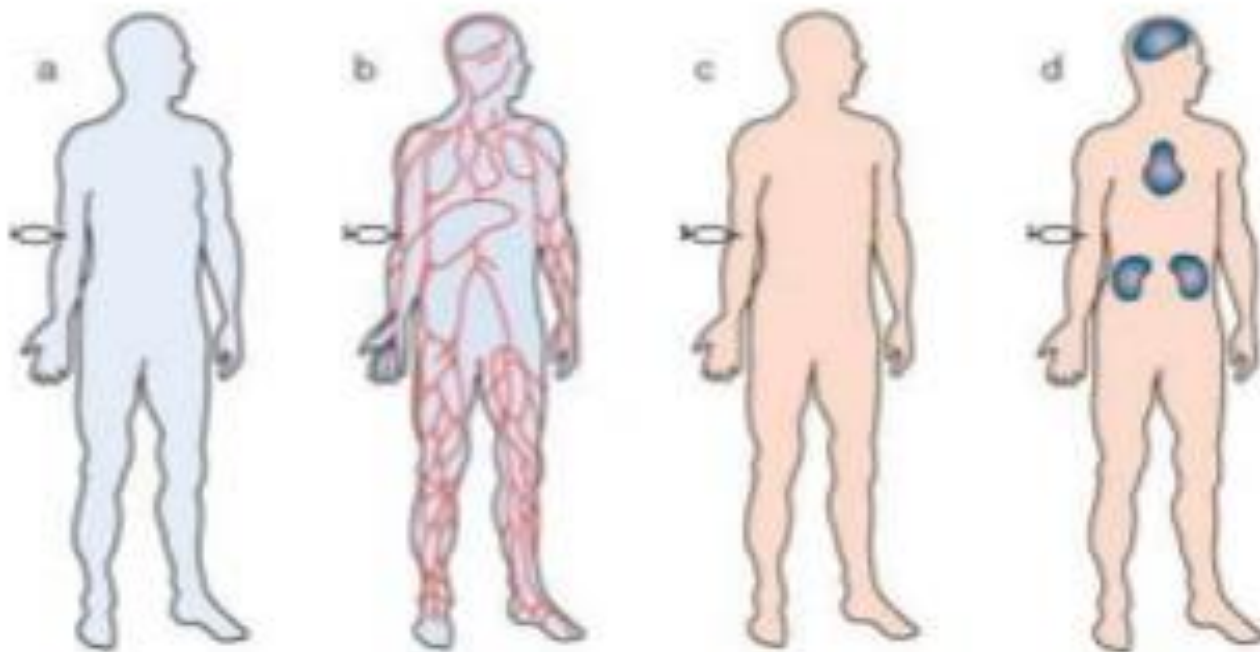
A) Biodisponibilidad



B) Bioequivalencia



DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS



La distribución de un fármaco está determinada por:

1. Las características fisicoquímicas del fármaco (liposolubilidad, PM)
2. El grado de fijación del fármaco a las proteínas plasmáticas
3. El flujo sanguíneo que llega a los tejidos
 - ✓ La superficie capilar en un tejido concreto y la distancia del capilar a las células
4. El pH de la zona
 - ✓ El tropismo del fármaco hacia tejidos concretos y su unión a las proteínas tisulares
5. La existencia de barreras especiales y órganos de acceso restringido
 - Barrera hematoencefálica (BHE)
 - Barrera placentaria
 - Barrera testicular

2. UNIÓN DEL FÁRMACO A LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Una vez en la sangre los fármacos se unen a proteínas plasmáticas (cada fármaco lo hace en un determinado porcentaje).



- I. **Albúmina** (se unen los fármacos ácidos, la mayoría)
- II. **Alfa₁-glicoproteína** (se unen los fármacos básicos y neutros) (1g/L, esta proteína puede aumentar hasta 100 veces durante las reacciones de fase aguda y en los procesos inflamatorios crónicos)
- III. **Lipoproteínas** (transporte de fármacos hidrófobos)
- IV. **Eritrocitos** (unidos a la hemoglobina)



IDEAS IMPORTANTES:

La fracción unida a proteínas es farmacológicamente inactiva

La Unión a proteínas plasmáticas de un fármaco determina:

1. El periodo de latencia
2. La intensidad del efecto farmacológico
3. La duración del efecto farmacológico
4. La capacidad para eliminarse:
 - Los complejos proteína-fármaco en el plasma pueden actuar como reservorio del fármaco ... condicionando la velocidad de eliminación



Con fármacos que se unan **más de un 99%** a proteínas plasmáticas debemos prestar especial precaución:

1. **Cuando se administren a la vez con fármacos con alta unión a proteínas plasmáticas (> 99%)**
 - ✓ **Desplazamientos e interacciones con fármacos**
 - ✓ **fármacos con estrecho margen terapéutico**
2. **Cuando se administren en situaciones patológicas que conllevan hipoproteinemia**

3. FLUJO SANGUÍNEO

El fármaco entra desde la sangre a los tejidos

- Flujo sanguíneo regional y gasto cardiaco.
- Estructura de los capilares (longitud, diámetro y número de vasos)

Tejidos menos irrigados (piel, hueso, músculo) $\Rightarrow$ menos **F**;

Tejidos más irrigados (corazón, hígado) $\Rightarrow$ más **F**

Alta densidad de capilares en tejidos muy irrigados:

- corazón
- riñón
- hígado
- glándulas

Densidad media de capilares en tejidos menos irrigados

- músculo esquelético

Baja densidad de capilares en tejidos poco irrigados

- hueso
- tejido adiposo

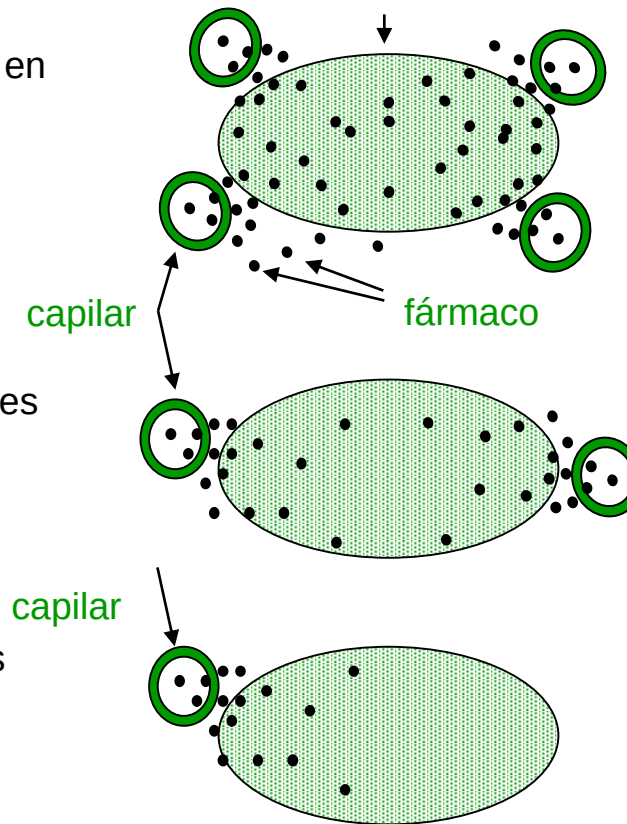


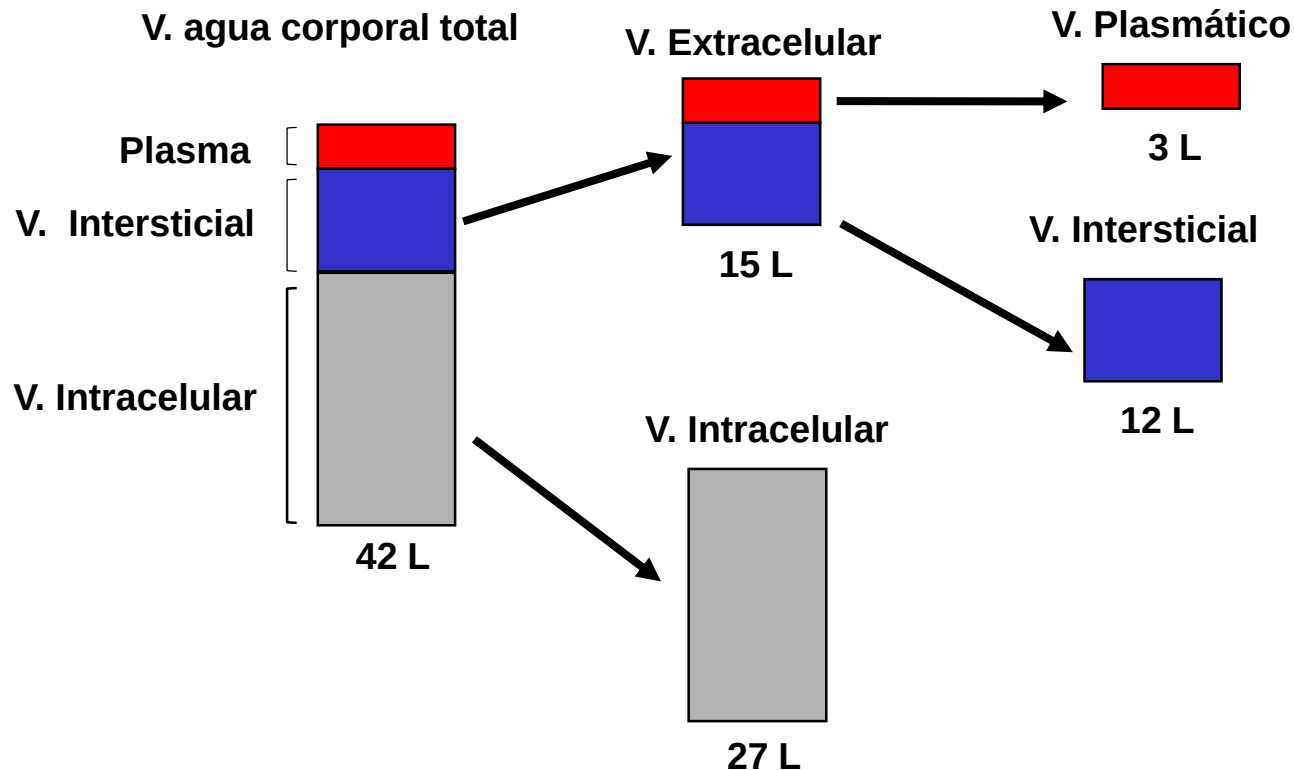
Figura tomada de: Fundamentos de Farmacología Básica y Clínica. Editorial Universitaria Ramón Areces (2005)

4. pH DE LA ZONA

El fármaco debe salir desde los tejidos hacia la sangre

- Atrapamiento iónico
- Acumulación en determinados tejidos o tropismo

¿HASTA DONDE SE DISTRIBUYEN LOS FÁRMACOS?



Tomado de Somoza, Farmacología para enfermería. Teoría y Casos Prácticos 2ª ed. Ed. Médica Panamericana (2020)

Vd (3-5 L) → Distribución de F en **plasma** (F con alto PM o alta unión a proteínas plasmáticas, muy pocos)

Vd (5-10 L) → Distribución de F en **plasma y líquido extracelular** (F muy hidrófilos)

Vd (12-40 L) → Distribución de F en **plasma, líquido extracelular e intracelular** (F lipófilos, mayoría)

Vd (>40 L) → F se **acumulan en tejidos** (F muy lipófilos)

El **volumen de distribución** (V_d) de un fármaco es el volumen de líquido en el que está disuelto cuando se ha alcanzado el equilibrio de distribución

El V_d permite calcular hasta dónde se distribuye y a qué tejidos llega

Su valor depende de:

- ✓ Hidrosolubilidad o liposolubilidad del fármaco
- ✓ Su afinidad por las proteínas plasmáticas o tisulares
- ✓ Perfusión tisular **MAYOR REDISTRIBUCIÓN**
- ✓ Existencia de barreras especiales

VOLUMEN APARENTE DE DISTRIBUCIÓN

$$V_d = \text{Dosis} / C_o$$

- Alta unión a proteínas plasmáticas y fármacos hidrosolubles **Bajo V_d**
- Baja unión a proteínas plasmáticas y fármacos muy liposolubles **Alto V_d**

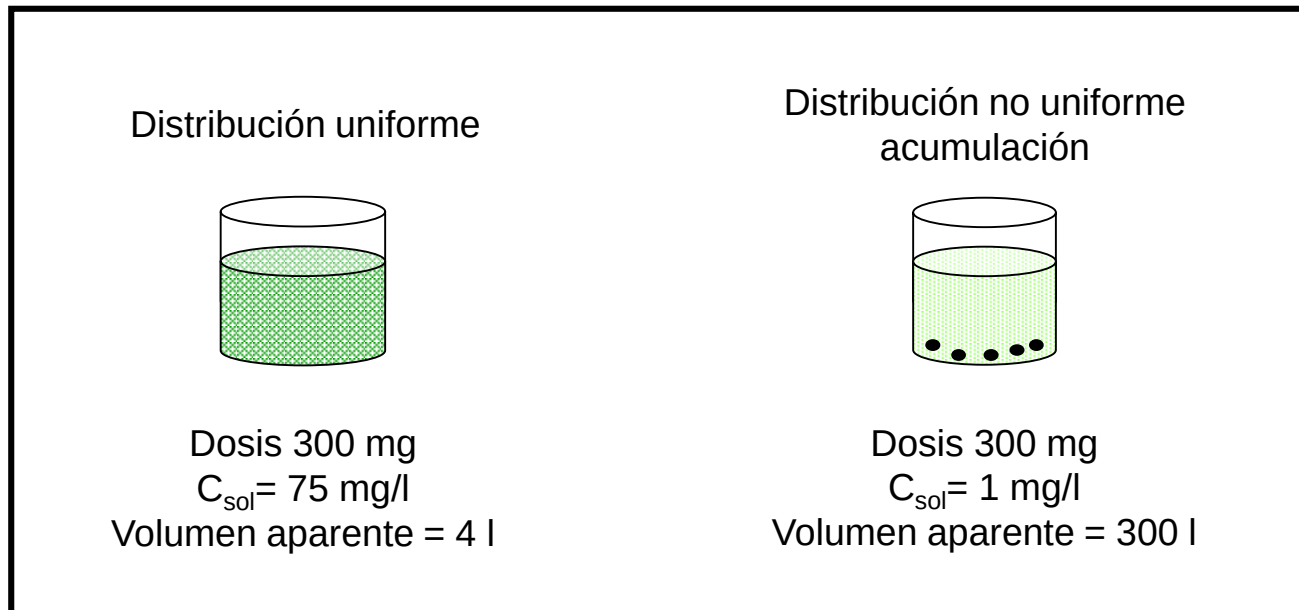


Figura tomada de: Fundamentos de Farmacología Básica y Clínica. 2ª ed. Ed. Médica Panamericana (2013)

Se administran por vía oral 300 mg de un fármaco A. La C_0 que se obtiene es de 1 mg/L. Calcule su volumen de distribución. Explique razonadamente el resultado.
¿Qué efecto tiene la ionización de un fármaco en su distribución en el organismo?

?