



T3.-

DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS

OBJETIVOS DOCENTES

- Conocer los distintos mecanismos involucrados en el transporte de fármacos.
- Conocer las características esenciales de la unión de fármacos a proteínas circulantes.
- Factores de los que depende el paso de fármacos desde plasma a tejidos. Concepto de flujo regional y barreras tisulares.
- Definir, calcular e interpretar desde una perspectiva cinética y clínica el concepto del Volumen de Distribución.

1.- DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS

La distribución es un proceso farmacocinético en el que tiene lugar el transporte del fármaco desde su lugar de absorción hasta el órgano diana. No obstante, es importante reseñar que una vez absorbido el fármaco es distribuido no sólo hasta el órgano sobre el que va a actuar, sino que al mismo tiempo llega a otros órganos en donde va a ser eliminado, metabolizado, acumulado.

2.- FIJACIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

La mayoría de los fármacos se unen a proteínas plasmáticas para circular en el organismo. La albúmina es la principal de estas proteínas vehiculizadoras (la albúmina tiene dos sitios de unión para fármacos, uno para fármacos de carácter ácido, y otro para fármacos de carácter básico). Los esteroides corticales y algunos otros fármacos de carácter básico se unen también a las alfa1 globulinas.

La unión de los fármacos a proteínas depende esencialmente de la afinidad que tengan los fármacos, y constituye una cifra estable para cada fármaco. Esta unión es reversible, encontrándose siempre un determinado porcentaje libre y cuando éste se elimina del plasma una nueva cantidad de fármaco se desprende de su unión a proteínas y toma su lugar, de tal modo que las fracciones libre y unida a proteínas permanecen constantes. Ocasionalmente, cuando se sobrepase la capacidad de fijación de la albúmina, aumenta la fracción libre.

Solamente el fármaco libre es activo, puesto que es el único capaz de atravesar barreras y difundir a los tejidos.

En determinadas enfermedades existe un déficit de albúmina circulante, o una menor capacidad de reserva de ésta, por lo que dosis "normales" pueden saturar la capacidad de fijación de las proteínas y elevar la cantidad de fármaco libre. Lo mismo puede ocurrir si se administran fármacos distintos en dosis saturantes con afinidad por el mismo lugar de fijación de la albúmina.

3.- FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS A LOS TEJIDOS:

Una vez que el fármaco se encuentra en plasma, la concentración que alcanza en los diferentes tejidos dependen esencialmente de dos factores: el flujo sanguíneo regional, y la salida del fármaco al interior vascular.

3.1.- FLUJO SANGUÍNEO REGIONAL: los órganos menos irrigados como pueden ser la piel, el hueso, el tejido graso o el músculo en reposo, reciben menos sangre que otros órganos como el cerebro, el hígado o el riñón. Por ello, el tiempo necesario para alcanzar el equilibrio con el compartimento central es mayor y alternativamente la cantidad de fármaco presente en estos tejidos puede ser inferior. Se exceptúan aquellos casos en los que el fármaco tenga una afinidad especial por un determinado tejido como pueden ser las tetraciclinas (hueso), griseofulvina (piel), o barbitúricos (tejidos ricos en grasa).

3.2.- SALIDA DEL FÁRMACO DEL INTERIOR VASCULAR: el fármaco disuelto en sangre se distribuye por todo el organismo, saliendo del compartimento vascular a favor de un gradiente, mediante diferentes mecanismos: a través de los poros, por pinocitosis, o más frecuentemente por difusión pasiva a través de la propia célula endotelial. La velocidad de salida del fármaco al territorio extravascular y de éste al interior celular depende esencialmente de la liposolubilidad del fármaco, si bien en los tejidos inflamados puede estar aumentada.

3.3.- LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA: Anatómicamente, los capilares que irrigan el cerebro son distintos de los del resto del organismo. En el endotelio apenas hay espacios intercelulares libres, estando todas las células pegadas unas a otras, impidiendo de esta manera la salida a través de poros. Pero, además el 85% de la pared vascular externa está recubierto por terminaciones astrocíticas, que dificultan el paso de fármacos por difusión pasiva. Las condiciones de paso de la BHE pueden alterarse en situaciones tales como una inflamación meníngea, favoreciendo el paso de fármacos al interior cerebral.

No obstante, existen áreas cerebrales libres de tales dificultades, como puede ser por ejemplo el área postrema. En los plexos coroideos, en el interior de los ventrículos, se forma el líquido cefaloraquídeo (LCR) donde se considera que la concentración de fármacos es muy semejante a la existente en el espacio extracelular cerebral.

3.4.- LA BARRERA PLACENTARIA: al contrario que a nivel del SNC en la placenta no existen alteraciones morfológicas que dificulten el paso de fármacos al interior del embrión o feto. De hecho, el paso de fármacos al feto depende esencialmente de la liposolubilidad del fármaco y del flujo sanguíneo placentario. Es por ello que casi cualquier fármaco que tome la madre se puede encontrar en tejidos fetales.

4.- VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN:

La unión del fármaco a proteínas y la salida del fármaco del interior vascular condicionan un parámetro que conocemos con el nombre de volumen de distribución (Vd).

Se define como Vd el volumen de agua corporal en el que el fármaco se encuentra realmente disuelto. Pero este parámetro de "Vd real" no es fácilmente medible por lo que recurrimos al "Vd aparente" que corresponde a:

$$Vd = \frac{\text{DOSIS}}{C_p}$$

Decimos que este volumen de distribución es aparente porque no refleja con exactitud dónde se encuentra el fármaco. Por ejemplo, si la C_p es muy baja el Vd será muy alto, indicándonos que está acumulado en algún tejido; por el contrario, si el fármaco está muy unido a proteínas la C_p será alta y el Vd será bajo.

A pesar de ello nos sirve para conocer la distribución corporal de un fármaco:

Vd	3 litros	-----	fármaco en plasma
Vd	12 litros	-----	fármaco en plasma + intersticio
Vd	40 litros	-----	fármaco en plasma + intersticio + células

El valor clínico que representa conocer el volumen de distribución es limitado.