



Biofarmacia y Farmacocinética Básica

Antonio M^a Rabasco Álvarez

Biofarmacia y Farmacocinética Básica

La Biofarmacia estudia la influencia de la formulación y la técnica de elaboración de un medicamento sobre su actividad terapéutica. En ella se consideran los efectos de la forma de dosificación sobre la respuesta biológica y los factores que pueden afectar al principio activo y a la forma farmacéutica que lo incluye.

La Farmacocinética explica la permanencia del fármaco en el organismo, cuantificando todos los procesos que se producen.

El interés básico del estudio de estas materias se basa en determinar las dosis más adecuadas y el intervalo de administración en formas farmacéuticas de biodisponibilidad óptima. Por otra parte, permite predecir y calcular la concentración de los fármacos en diferentes órganos, con el fin de instaurar un régimen terapéutico óptimo.

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

El acrónimo LADME está formado por las iniciales de las cinco etapas que pueden llegar a producirse durante el tránsito del medicamento por el organismo: liberación, absorción, distribución, metabolización y excreción. Globalmente, la metabolización y excreción pueden agruparse bajo el término eliminación y, junto con la distribución, reciben la denominación de disposición (**Figura 1**).

LIBERACIÓN

Constituye la “salida” del fármaco de la forma farmacéutica que lo transporta. Por lo general, implica la disolución del fármaco en algún medio corporal. Mediante la aplicación de procesos farmacotécnicos adecuados se puede conseguir modular la velocidad de liberación, pudiéndose liberar rápidamente o, de forma alternativa, efectuarse de un modo mucho más lento.

Entre los factores que influyen en la velocidad de liberación pueden citarse (**Tabla I**):

Tamaño de partícula del fármaco. Para una misma cantidad, un menor tamaño de partícula dará lugar a un aumento de la superficie de contacto entre el fármaco no disuelto y el medio de disolución y,

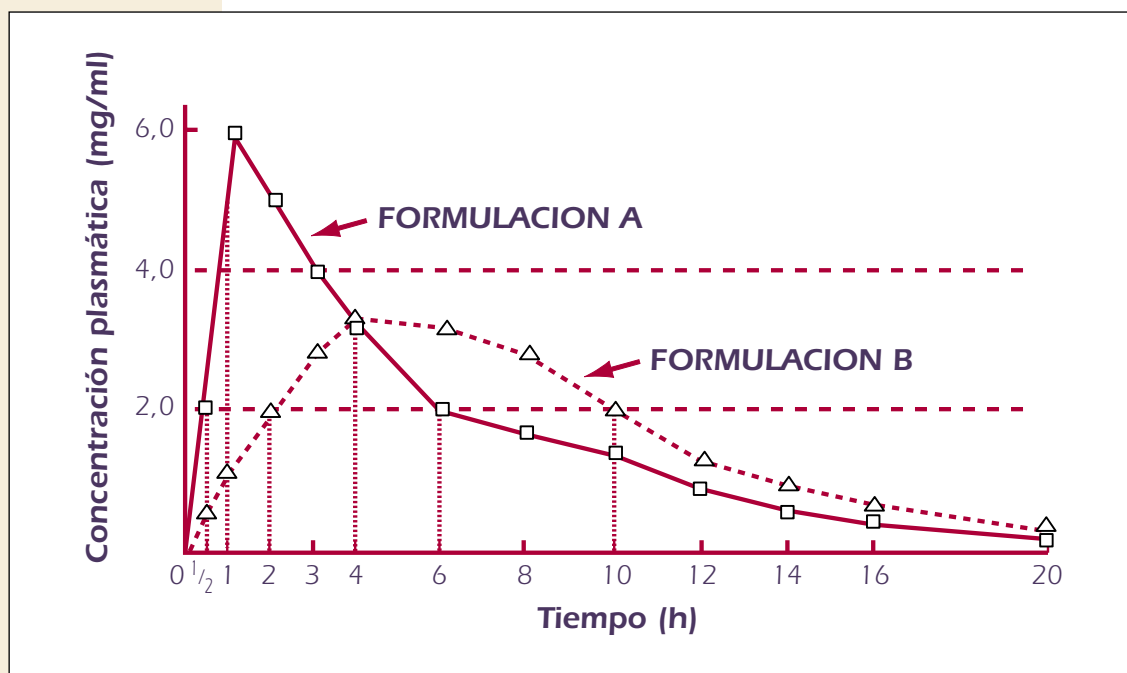


Figura 1. Curvas de concentración-tiempo para cantidades iguales de fármaco y formulaciones diferentes en administración oral. (Cortesía de D.I. Chodos and A.R. Di Santo, Fuente interna).

por tanto, a una mayor velocidad de disolución. Por ello, en el caso de los fármacos muy poco solubles en agua, como por ejemplo griseofulvina, es habitual utilizar polvo micronizado con el fin de conseguir incrementar su velocidad de disolución.

Pero no todo son ventajas: al disminuir el tamaño de partícula, aumentará su reactividad y, por tanto, la posibilidad de degradación si el fármaco es inestable en el medio gástrico o provocar efectos indeseables locales, si se trata de productos irritantes (**Figura 2**).

Solubilidad del fármaco: por regla general, los fármacos suelen ser ácidos o bases débiles. Por ello, su solubilidad varía enormemente en función del pH del medio donde se encuentren.

Así, los fármacos básicos se disuelven mucho más fácilmente en un medio ácido, como el gástrico, mientras que los ácidos lo hacen preferentemente en medio alcalino. De este modo, pequeñas modificaciones del pH del medio de disolución pueden hacer variar la solubili-

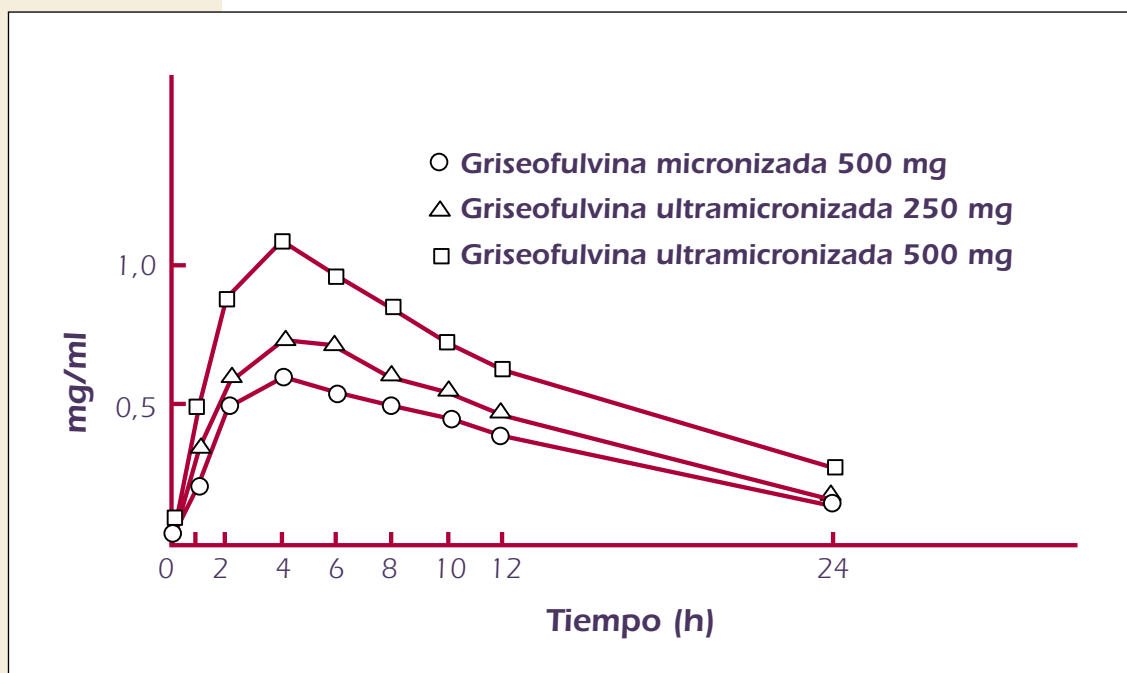


Figura 2. Concentraciones plasmáticas de griseofulvina tras dosis única en formas micronizada y ultramicronizada. (Adaptado de Barret y Bianchini, con la autorización de Therapeutic Research Press, Inc.).

dad de una determinada sustancia y, por ello, aumentar o disminuir la fracción ionizada, que es la más soluble en agua, con las consiguientes implicaciones que conlleva a efectos de disolución y absorción.

Pero, además, existen otros factores que influyen de forma notable sobre la solubilidad de un fármaco: tal es el caso de la formación de sales y ésteres o la elección de diferentes polimorfos.

Formulación del medicamento: el tipo de excipientes que se incluyan en la formulación juega un importante papel, ya que según sea su naturaleza –hidrófila o lipófila– pueden favorecer o dificultar el contacto entre el fármaco y los líquidos corporales, hidrófilos, y así modificar su velocidad de disolución.

Técnica de elaboración: en algunas formas farmacéuticas, la técnica de elaboración utilizada no presenta mucha relevancia en cuanto a los aspectos de liberación pero, en ciertos casos, como en los comprimidos, puede ser un factor determinante.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA VELOCIDAD DE LIBERACIÓN

- **Tamaño de partícula del fármaco:** superficie.
- **Solubilidad del fármaco:**
 - pH del medio.
 - Formación de sales y ésteres.
 - Elección de diferentes polimorfos.
- **Formulación del medicamento.**
- **Técnica de elaboración.**
- **Tipo de forma farmacéutica.**

Tabla I

Tipo de forma farmacéutica utilizada: junto a la formulación y a la técnica de elaboración, la forma galénica adoptada por el medicamento posibilita la obtención de velocidades de liberación más o menos rápidas en función de los deseos del fabricante.

De modo muy general, la velocidad de liberación de las diferentes formas galénicas va a mantener, de mayor a menor, el siguiente orden: soluciones acuosas, emulsiones O/A, soluciones oleosas, emulsiones A/O, suspensiones acuosas y suspensiones oleosas para las formas líquidas.

En el caso de las formas sólidas: polvos y granulados, cápsulas de gelatina duras, comprimidos y grageas.

ABSORCIÓN

Podría afirmarse que es la verdadera entrada del fármaco en el organismo, atravesando diferentes membranas. Evidentemente, sólo cabe hablar de absorción en el caso de una administración extravasal, ya que si un medicamento se administra directamente en un vaso sanguíneo, no se produce ni liberación ni absorción.

La absorción implica el paso de las moléculas del fármaco a través de una o más membranas biológicas, antes de llegar a la circulación sistémica. Por tanto, es necesario describir brevemente las características de estas membranas.

La membrana celular está constituida por una doble capa de fosfolípidos, que orientan sus cadenas hidrocarbonadas, hidrófobas, hacia el interior, frente a frente. La parte hidrófila de dichas moléculas se orienta hacia el exterior, estando en contacto con los medios acuosos extra e intracelulares.

Por otra parte, existen proteínas globulares que se sitúan recubriendo algunas zonas o incluyéndose entre los lípidos, así como poros de diámetro variable, entre 8 y 80 Å, aproximadamente, según el tipo de membrana (**Figura 3**).

El paso de los fármacos a través de estas membranas puede efectuarse siguiendo diferentes vías:

Difusión pasiva: es el mecanismo de absorción más utilizado por los fármacos. El flujo del fármaco a través de la membrana se lleva

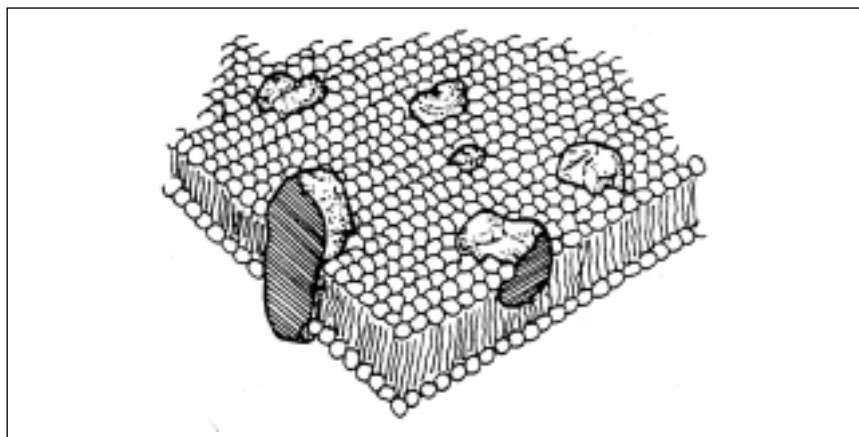


Figura 3. Esquema tridimensional de la membrana celular según S.J. Singer y G.L. Nicolson (*Science*, 175: 720-731). Los círculos representan los polos hidrófilos de las moléculas de lípidos, mientras que las líneas suponen los ácidos grasos lipófilos de esas mismas moléculas. Las imágenes globulares representan proteínas. (Reproducción autorizada).

a cabo debido a la existencia de un gradiente de concentración. Sigue una cinética de primer orden, en la que la velocidad de transferencia es proporcional a la concentración del fármaco en el lugar de absorción. La velocidad de difusión es función directa de la superficie de absorción, del coeficiente de difusión del fármaco a través de la membrana y de la diferencia de concentraciones a un lado y otro de la misma; es función inversa del espesor de la membrana. La difusión pasiva no requiere gasto de energía.

Filtración: en este caso, el paso del fármaco a través de la membrana se efectúa a través de los pequeños poros que la atraviesan. Puede ser útil solamente en el caso de pequeñas moléculas hidrosolubles. No gasta energía.

Transporte activo: este tipo de mecanismo se efectúa en contra de un gradiente de concentración. Necesita transportadores, puede sufrir procesos de saturación y necesita un aporte de energía. No es demasiado utilizado en el caso de los fármacos.

Difusión facilitada: también utiliza transportadores. Se distingue del transporte activo en que no se lleva a cabo en contra de un gradiente de concentración y, por tanto, no consume energía. Poco utilizada para fármacos.

Pinocitosis y fagocitosis: en este caso, la membrana se invagina, englobando una gota de líquido extracelular (pinocitosis) o una partícula sólida (fagocitosis), para depositarla, posteriormente, en el interior de la célula. Es poco habitual.

Por regla general, los fármacos se absorben mediante difusión pasiva o mediante difusión convectiva (paso a través de poros). Para que puedan producirse estos procesos es necesario que el principio activo se encuentre disuelto en el lugar de absorción. Por ello, en el caso de ciertos fármacos muy poco solubles, la disolución es una etapa limitante de la absorción. Según la vía de administración seleccionada, el proceso de absorción presentará ciertos matices particulares, como se expone a continuación.

VÍA ORAL

Cuando se administra un medicamento por vía oral, éste debe superar diferentes etapas antes de acceder a la circulación general. Después de pasar por el esófago, el medicamento llega al estómago, lugar inespecífico de absorción, con un pH ácido que oscila en torno a las 2 unidades. Debido a ello, la disolución de los fármacos ácidos queda dificultada, mientras que la de los básicos se va a encontrar favorecida.

Por otra parte, los fármacos ácidos se encuentran mayoritariamente en forma no ionizada, liposoluble, lo que contribuiría a su absorción, mientras que en los básicos predominará la forma ionizada, más hidrosoluble, lo que dificulta el paso a través de las membranas por difusión pasiva.

Es necesario recordar también que ciertas sustancias son inestables en el medio ácido gástrico. Por ello, si permanecen durante demasiado tiempo en él pueden sufrir cierta degradación, lo que dará lugar a un descenso del grado o intensidad de absorción.

A continuación, el fármaco, disuelto o no, accede a través del píloro al intestino delgado, donde encontrará un pH que oscila entre las 5,5 y 7,5 unidades, aproximadamente. En este lugar se va a producir la absorción de la mayoría de los fármacos, ya que se trata de una zona específicamente preparada para ello debido a una serie de factores. Entre ellos se debe citar, en primer lugar, la gran superficie

disponible para la absorción, pero no sólo por su longitud (600 cm en el hombre, aproximadamente), sino sobre todo por los pliegues, vellosidades y microvellosidades que hacen que la superficie total efectiva de absorción sea de unos 200 m² en un adulto.

Otro factor importante que hay que tener en cuenta es el flujo sanguíneo, bastante más elevado en este lugar (1.000 ml/min) que en el estómago (250 ml/min). En tercer lugar, se puede citar la presencia de la bilis que se vierte en el duodeno, lo que favorecerá la absorción de los fármacos a través de diferentes mecanismos.

Asimismo, se debe mencionar que aquellos fármacos que se absorban por mecanismos activos, con ayuda de los transportadores, solamente podrán hacerlo a este nivel, puesto que es el único lugar del tracto gastrointestinal donde se encuentran presentes.

Pero, al igual que sucedía en el estómago, en el intestino delgado también se puede producir la degradación de algunos principios activos debido, sobre todo, a ciertas enzimas situadas en el lumen o en la pared intestinal. Este es el caso de clorpromazina, flurazepam, levodopa, pentazocina, fenilefrina y salbutamol, entre otros.

Finalmente, a través de la válvula íleocecal, se accede al colon. En la mayoría de los casos, el fármaco ya se habrá absorbido en su totalidad, si bien, en otras ocasiones, puede que no lo haya hecho completamente y quede algo disuelto, o que incluso permanezca cierta cantidad remanente por disolver, si su velocidad de disolución es demasiado baja.

El colon es un lugar inespecífico de absorción, mostrando características mucho más desfavorables que el duodeno, yeyuno e íleon a estos efectos. Al igual que en casos anteriores, los fármacos pueden sufrir cierta degradación, principalmente, debida a enzimas procedentes de la flora bacteriana colónica.

Una vez que el fármaco ha sido absorbido en cualquier lugar del tracto gastrointestinal, es transportado por la vena porta hasta el hígado, debiendo atravesar este órgano antes de llegar a la circulación general. Si el fármaco se metaboliza considerablemente a este nivel, sufrirá una importante degradación, accediendo a la circulación sistémica sólo una cierta fracción de la cantidad absorbida.

Este proceso recibe el nombre de efecto de primer paso hepático y puede conducir a una reducción e, incluso, a la desaparición de la

VÍA ORAL

- **Estómago:** lugar inespecífico de absorción (pH = 2).
- **Intestino delgado:**
 - Lugar específico (pH = 5,5-7,5).
 - Gran superficie disponible (200 m²).
 - Flujo sanguíneo elevado (1.000 ml/min).
 - Presencia de bilis.
 - Degradación de algunos fármacos.
- **Colon:** lugar inespecífico de absorción.

Tabla II

VÍA SUBLINGUAL

- **Zona muy vascularizada** (pH \approx neutralidad).
- **Poca superficie disponible.**
- **Evita el paso del fármaco por el tracto gastrointestinal.**
- **Evita las interferencias de los alimentos.**
- **Evita el efecto de primer paso hepático.**

Tabla III

actividad del fármaco. Entre los fármacos que sufren este proceso pueden citarse: codeína, lidocaína, morfina, imipramina, pentazocina y propranolol.

También es necesario subrayar la importancia que puede ejercer la velocidad de vaciado gástrico sobre la intensidad y/o velocidad de absorción de ciertos fármacos. De forma muy general, se puede afirmar que una menor permanencia del fármaco (ácido o básico) en el estómago va a dar lugar a un aumento en su velocidad de absorción, si se hace a través de mecanismos pasivos. Por el contrario, los que sufran procesos activos de absorción y aquéllos que posean una velocidad de disolución muy baja, tendrán una menor intensidad de absorción.

Entre los factores fisiológicos y patológicos que pueden acelerar la velocidad de vaciado gástrico pueden citarse la ingestión de líquidos, bebidas frías, el ejercicio físico moderado, la existencia de úlcera duodenal, etc. Entre los que la disminuyen se pueden mencionar los alimentos (sobre todo si son ricos en lípidos), un aumento en la viscosidad o presión osmótica del contenido gástrico, el ejercicio físico fuerte, la mayoría de los procesos patológicos a nivel gástrico, etc. (**Tabla II**).

VÍA SUBLINGUAL

La administración de los medicamentos por esta vía permite evitar el paso del fármaco por el hígado, ya que la cantidad absorbida pasa, a través de las venas maxilares y sublinguales, a las venas yugulares, siendo éstas afluentes subsidiarias de la vena cava superior. La absorción se efectúa a través de la mucosa sublingual, zona muy vascularizada de epitelio pluricelular y con un pH en torno a la neutralidad.

La principal limitación que encuentra el fármaco a ese nivel es la poca superficie disponible de absorción, por lo que sólo los fármacos con gran potencia farmacológica pueden ejercer una acción sistémica por esta vía. Además de obviar el efecto de primer paso hepático, entre las ventajas de esta administración puede destacarse el hecho de que se evita el tránsito del fármaco a través de todo el tracto gastrointestinal, eludiendo, de este modo, el ataque de las enzimas digestivas, pH ácido y flora intestinal, así como las interferencias de los alimentos (**Tabla III**).

VÍA PARENTERAL: FACTORES QUE MODIFICAN LA ABSORCIÓN.

■ Organismo receptor:

- Edad y talla.
- Peso corporal.
- Temperatura.
- Flujo sanguíneo.
- pH del medio.
- Viscosidad del medio.

■ Forma farmacéutica.

- Fármaco:

- Coeficiente de reparto.
- Peso molecular.
- pK_a .
- Forma cristalina.
- Solubilidad.
- Tamaño de partícula.

- Formulación:

- Naturaleza del vehículo.
- Soluciones o suspensiones.
- pH del inyectante.
- Viscosizantes.
- Vasoconstrictores.
- Promotores.
- Volumen inyectado.

■ Modo de administración.

Tabla IV

VÍA PARENTERAL

En esta vía de administración, el medicamento se inyecta directamente dentro del organismo, bien de forma intravenosa, en la que no existe fase de absorción ya que el fármaco accede directamente a la sangre, bien de forma extravasal, en la que el medicamento se inyecta en otros lugares, principalmente a nivel subcutáneo o intramuscular. Los líquidos inyectados por estas dos vías se reparten en el tejido conjuntivo subcutáneo o en la trama conjuntiva que rodea los fascículos musculares, produciéndose a partir de esos lugares la absorción.

Entre los factores que la modifican pueden citarse algunos referentes al organismo receptor (edad, talla y peso corporal, temperatura, flujo sanguíneo, pH, viscosidad del medio, etc.) y otros relacionados con la forma galénica de administración del preparado, ya sea por ciertas características del fármaco (coeficiente de reparto, peso molecular, pK_a , o, en el caso de suspensiones, también la forma cristalina, solubilidad y tamaño de la partícula) o debidos a la formulación (vehículo acuoso u oleoso, soluciones o suspensiones, pH, presencia de agentes viscosizantes, vasoconstrictores o promotores de la absorción, volumen de líquido inyectado, etc.). Además, en ciertas ocasiones, el modo en el que se administra el inyectable puede ejercer una importante influencia sobre su velocidad de absorción.

De forma general, se puede afirmar que, en igualdad de condiciones, la velocidad de absorción de estos preparados a partir del lugar de inyección, será ligeramente superior en el caso de la administración intramuscular, debido sobre todo a la existencia de un mayor flujo sanguíneo (**Tabla IV**).

VÍA RECTAL

Al administrar por esta vía preparados semisólidos, como los supositorios, la absorción se producirá exclusivamente en la ampolla rectal, mientras que las formas líquidas, enemas, pueden acceder hasta el colon. En ambos casos, el mecanismo seguido es la difusión pasiva, constituyendo un factor limitante la escasa superficie de absorción de la ampolla rectal, de 200 a 400 cm². La vascularización a este nivel está integrada por las venas hemorroidales inferiores, me-

días y superiores, desembocando las dos primeras, inferiores y medias, en las venas ilíacas internas que, a su vez, llegan hasta la vena cava inferior, con lo que se evita el tránsito inicial por el hígado y, por consiguiente, un posible efecto de primer paso hepático.

Por el contrario, las hemorroidales superiores acceden a la vena mesentérica inferior, que ingresa en la vena porta. Por ello, puede producirse cierta biotransformación hepática presistémica. Los factores que afectan a la absorción por esta vía son similares a los comentados previamente pero, por regla general, podría aseverarse que la absorción de un fármaco se favorecerá mediante la utilización de un excipiente en el que sea poco soluble.

VÍA PERCUTÁNEA

La piel es el órgano más extenso y accesible del cuerpo humano. Es una capa elástica, rugosa, con capacidad para autorregenerarse. Tiene sólo unos milímetros de grosor y separa el interior del organismo del medio ambiente exterior. Está constituida por tres capas de tejidos: epidermis, dermis e hipodermis, unidas entre sí en toda su extensión. Cuando se administra un medicamento por vía tópica, se pretende conseguir uno de los siguientes fines:

- a) Que se mantenga en la cara más externa de la piel.
- b) Que penetre en el interior de la piel.
- c) Que acceda hasta la circulación general.

En realidad, sólo se podría hablar de absorción percutánea en el tercero de los casos, en el que se produce el acceso del fármaco aplicado por vía tópica al torrente circulatorio.

Como el sistema vascular no presenta ningún tipo de accesibilidad desde el exterior, es necesario atravesar la barrera cutánea y, por ello, cabe hablar de penetración como el paso de un determinado compuesto al interior de una capa de la piel; permeación, como la difusión de ese compuesto a través de las capas de la piel; y absorción, que sería el acceso del fármaco al torrente sanguíneo atravesando la membrana de un vaso.

La piel es mucho menos permeable que cualquier otro epitelio de revestimiento, de ahí que la absorción se va a encontrar bastante

FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA ABSORCIÓN

▪ Dependientes del fármaco:

- Hidrosolubilidad.
- Coeficiente de reparto.
- Peso molecular.
- pK_a .

▪ Dependientes del lugar de absorción:

- Tipo o naturaleza.
- Superficie disponible.
- Flujo sanguíneo.
- Tiempo de contacto.
- pH del medio.

▪ Dependientes de factores farmacotécnicos:

- Formulación.
- Forma farmacéutica.

Tabla V

más limitada que por otras vías. En cualquier caso, presenta suficiente permeabilidad, por lo que la penetración y absorción de un fármaco se puede producir a través de la piel y sus anejos de una forma adecuada.

De los distintos componentes de la piel, la principal barrera limitante de carácter lipófilo es la capa córnea, que presenta una estructura extremadamente densa y con una elevada cohesión entre sus células cornificadas.

Por citar un dato, y a título de ejemplo comparativo, se ha observado que el coeficiente de difusión de las moléculas a través de esta capa es de mil a un millón de veces inferior al que se observa en otras membranas celulares. Evidentemente, si por alguna razón faltara esta capa córnea, la absorción se efectuaría de un modo mucho más rápido.

VÍA PULMONAR

La absorción se produce, exclusivamente, por difusión pasiva a través de las membranas de los bronquios, bronquiolos y alvéolos.

Dada la gran superficie existente a este nivel (de 100 a 200 m², según diferentes autores) y el elevado flujo sanguíneo que poseen los pulmones, se puede afirmar que esta vía constituye una excelente entrada de fármacos en el organismo.

FACTORES

Como resumen, los factores que más influyen sobre la absorción de los fármacos por las diferentes vías son:

a) Dependientes del fármaco: hidrosolubilidad, coeficiente de reparto, peso molecular, pK_a .

b) Dependientes del lugar de absorción: tipo o naturaleza del lugar de absorción, superficie disponible, flujo de sangre, tiempo de contacto, pH del medio del lugar de absorción.

c) Dependientes de factores farmacotécnicos (indirectos): tipo de formulación y de forma farmacéutica (**Tabla V**).

ABSORCIÓN: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS.

- Constante de velocidad de absorción (k_a).
- Area bajo la curva (AUC, ABC).
- $t_{m\acute{a}x}$.
- $C_{m\acute{a}x}$.

Tabla VI

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS RELACIONADOS CON LA ABSORCIÓN

En el momento de evaluar la absorción de un fármaco es importante distinguir dos aspectos: velocidad e intensidad de absorción.

- La velocidad de absorción hace referencia a la mayor o menor rapidez con que un fármaco pasa a la sangre.

- Por otra parte, la intensidad indica el porcentaje de fármaco que alcanza la circulación sanguínea.

Constante de velocidad de absorción (k_a): constituye una constante de primer orden y se expresa en t^{-1} . La velocidad de absorción viene dada por el producto de esta constante por la concentración de fármaco disponible en el lugar de absorción.

Area bajo la curva (AUC o ABC, según se utilice terminología anglosajona o española): es un parámetro que indica el grado o la intensidad de absorción que se consigue tras la administración de un medicamento.

Corresponde al área existente entre el eje de abscisas y la curva que se obtiene al representar las concentraciones plasmáticas de un fármaco en función del tiempo. Viene expresada en unidades de concentración por tiempo.

$t_{m\acute{a}x}$: tiempo necesario para llegar a la máxima concentración plasmática. Se expresa en unidades de tiempo.

$C_{m\acute{a}x}$: concentración máxima plasmática que se alcanza tras la administración de un medicamento. Se expresa en unidades de concentración (**Tabla VI y Figura 4**).

DISTRIBUCIÓN

Después de acceder a la circulación general, el fármaco se reparte por todo el organismo transportado por la sangre.

Su comportamiento siempre es el mismo, con independencia de la vía por la que se administre.

Una vez en el espacio vascular, los fármacos pueden unirse a proteínas plasmáticas en un determinado porcentaje o penetrar en eritrocitos u otras células sanguíneas.

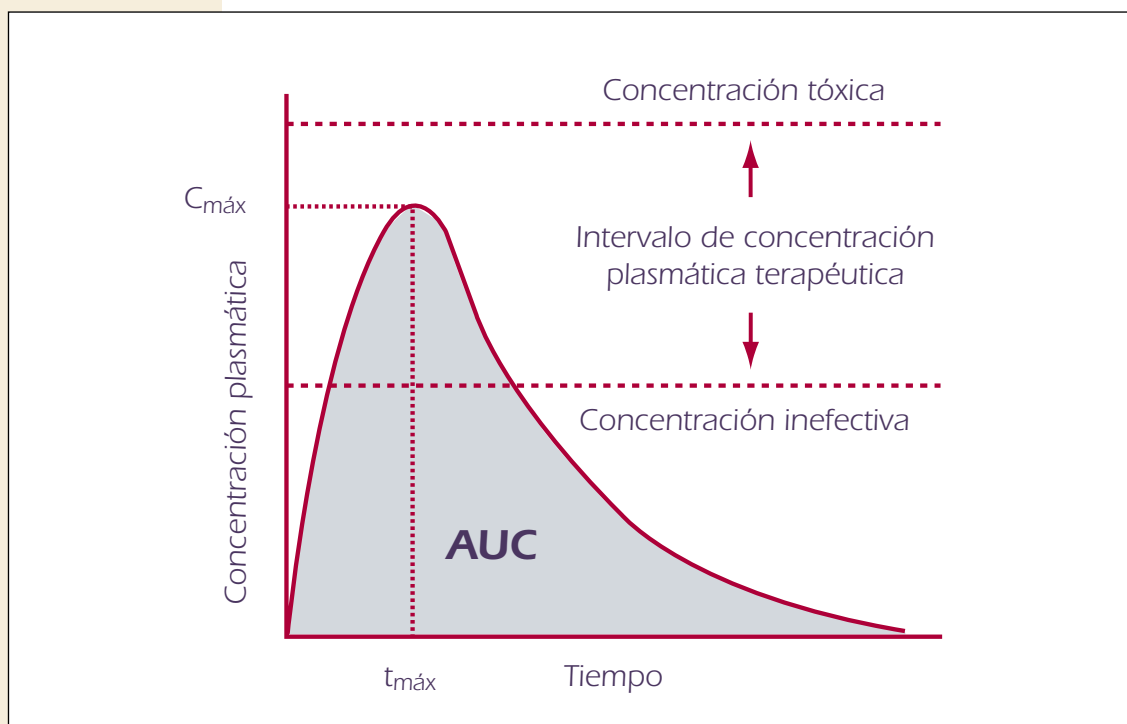


Figura 4. Evolución de los niveles plasmáticos en función del tiempo tras la administración extravasal de un medicamento.

Por otra parte, el fármaco libre, que no ha seguido ninguna de las dos vías anteriores, puede comportarse siguiendo dos posibilidades: filtrarse por los capilares, no atravesar las membranas celulares y quedar en espacios extravasculares o, lo más usual, distribuirse a diferentes tejidos, donde permanece disuelto, difundiendo a través de las membranas celulares.

FIJACIÓN A ELEMENTOS FORMES DE LA SANGRE

En la sangre, los fármacos pueden penetrar en los hematíes, en cuyo interior encontrarán un pH mayor que en la sangre debido al exceso de cargas catiónicas presentes en la hemoglobina.

Por ello, los aniones se fijan más que los cationes y pueden acumularse en los eritrocitos; otros elementos formes, como los leucocitos, participan de forma poco frecuente en el transporte de los fármacos.

UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

La unión de los fármacos con las proteínas plasmáticas se efectúa a través de enlaces reversibles, encontrándose en equilibrio la fracción libre y la unida a proteínas plasmáticas.

Las proteínas mayoritarias que intervienen son: albúmina, alfa-1-glicoproteína ácida, globulinas y lipoproteínas.

El porcentaje de unión es variable, pudiendo oscilar desde 0 hasta más del 99%. Este porcentaje de unión a proteínas plasmáticas se puede considerar como una constante para cada fármaco, siendo independiente de su concentración plasmática.

De modo muy general, se puede afirmar que los fármacos que son ácidos débiles se unen prioritariamente a la albúmina, mientras que las bases débiles lo hacen indistintamente a todas las proteínas citadas anteriormente. A este respecto, el comportamiento de la albúmina es totalmente diferente según se trate de fármacos ácidos o básicos.

En el caso de los primeros, existen pocos lugares de unión y una gran afinidad; por tanto, es muy posible que se pueda producir saturación y desplazamiento de los lugares de unión por la administración concomitante de otro fármaco ácido. Así ocurre, por ejemplo, con la fenilbutazona, salicilatos y sulfamidas.

Por el contrario, los fármacos básicos presentan poca afinidad por la albúmina y poseen un elevado número de lugares de unión; en este caso, se hace muy poco probable la existencia de saturación o posibles desplazamientos por competición.

Las consecuencias de la fijación de los fármacos a las proteínas plasmáticas son numerosas:

La fracción que se encuentra unida es farmacológicamente inactiva. Actúa como si fuera un reservorio o una forma de transporte; permanece en la sangre, no siendo metabolizada ni excretada y constituye una reserva móvil del fármaco. Solamente la fracción libre se halla disponible para su distribución a tejidos, la biotransformación o la excreción y es la que ejerce la acción farmacológica.

Al unirse a las proteínas puede aumentar la solubilidad del fármaco. Este es el caso del dicumarol, poco soluble en agua, que se disuelve

DISTRIBUCIÓN

▪ Fijación a elementos formes de la sangre.

▪ Unión a proteínas plasmáticas:

- Enlaces reversibles.
- Equilibrio libre-unida.
- Porcentaje de unión variable.
- Naturaleza del fármaco.
- Consecuencias.

▪ Distribución tisular:

- Características del fármaco.
- Unión a proteínas plasmáticas.
- Irrigación del órgano.
- Afinidad del fármaco por el tejido.

Tabla VII

bien en el plasma, ya que su unión a proteínas plasmáticas es del 99%. Igual ocurre con otros fármacos muy lipófilos, insolubles en agua, que pueden ser transportados por las lipoproteínas plasmáticas.

DISTRIBUCIÓN TISULAR

Constituye el proceso de reparto del fármaco en el conjunto de órganos y tejidos, efectuándose este equilibrio de distribución de un fármaco en el organismo a diferente velocidad, según el tipo de tejido de que se trate.

Entre otros, los factores que de modo predominante influyen sobre este proceso son: características fisicoquímicas del fármaco, su capacidad para unirse a proteínas plasmáticas, irrigación del órgano (inicialmente, la mayor perfusión sanguínea de un órgano determinado suele implicar una mayor posibilidad del fármaco para acceder a ese tejido concreto. Posteriormente, se produce una redistribución más lenta a partir de estos tejidos hacia otros, menos irrigados, en la que intervienen otra serie de factores) y afinidad particular del fármaco por un tejido específico (en muchas ocasiones, se ha podido detectar cierto tropismo del fármaco hacia determinados tejidos, hecho que puede facilitar su acción farmacológica. Tal es el caso, por citar algunos, de griseofulvina, que se deposita entre las laminillas de queratina en formación, fenil butazona e indometacina, que tienden a acumularse en tejidos inflamados, o tetraciclinas, que suelen presentar alta concentración en los tejidos en vía de calcificación, como los cartílagos de conjugación y dientes) (**Tabla VII**).

Otros aspectos importantes relacionados con la distribución:

Paso de la barrera hematoencefálica: el cerebro y líquido cefalorraquídeo se encuentran protegidos por un complejo sistema de barreras que regulan la composición del líquido cefalorraquídeo e impiden el acceso de numerosos fármacos.

La barrera hematoencefálica está constituida por los capilares del cerebro que, de manera opuesta a otros capilares, están formados por células endoteliales estrechamente unidas por angostas zonas de unión, que obligan a las moléculas a pasar a través de la membrana y el contenido de la célula.

Por regla general, las sustancias ionizadas o hidrosolubles tienen mucha dificultad para poder atravesar la barrera hematoencefálica, mientras que los compuestos liposolubles penetran en el cerebro de una forma fácil.

Paso de la barrera placentaria: existen numerosos fármacos que, administrados a la mujer durante la gestación o en el momento del parto, pueden llegar al feto y repercutir en su desarrollo, produciendo efectos tóxicos o farmacológicos.

La placenta se comporta como muchas otras membranas biológicas con respecto a las sustancias extrañas al organismo: las lipófilas van a difundir fácilmente, mientras que las hidrófilas son poco absorbidas.

Pero, además, puede comportarse como una membrana activa para las sustancias biológicas necesarias para el feto, existiendo mecanismos de transporte activo y de difusión facilitada para ciertos compuestos, como algunos iones, aminoácidos, glucosa, etc. Por ello, determinados fármacos con estructura similar a los anteriores compuestos podrían atravesarla.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS RELACIONADOS CON LA DISTRIBUCIÓN

Volumen aparente de distribución (V): es un parámetro farmacocinético que permite medir la amplitud de la distribución de un fármaco en el organismo. La magnitud de este volumen aparente, ficticio, será dependiente de la capacidad del fármaco para unirse a proteínas plasmáticas o tisulares. Aquéllos que presenten un alto grado de afinidad por los tejidos tenderán a poseer elevados valores de volumen de distribución, indicativo de una amplia difusión tisular del fármaco. Por el contrario, los que se unen en alta proporción a proteínas plasmáticas pueden mostrar valores altos o bajos en este parámetro. Viene expresado en unidades de volumen o volumen/peso.

Porcentaje de unión a proteínas plasmáticas: oscila entre 0 hasta más del 99%. Se puede considerar como una constante para cada fármaco, siendo independiente de la vía de administración y de su concentración plasmática (**Tabla VIII**).

DISTRIBUCIÓN: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS.

- Volumen aparente de distribución (V).
- Porcentaje de unión a proteínas plasmáticas.

Tabla VIII

ELIMINACIÓN

- **Biotransformación:** modificación en la estructura química del fármaco debido a la actuación de los sistemas enzimáticos del organismo, dando lugar a los metabolitos.
- **Excreción:** eliminación del fármaco sin sufrir modificaciones.

Tabla IX

ELIMINACIÓN

Una vez que el fármaco ha accedido a la sangre, el organismo, como siempre que reconoce la entrada de una sustancia extraña, pone en marcha una serie de mecanismos destinados a su expulsión. Se dividen en dos grupos: biotransformación y excreción (**Tabla IX**).

BIOTRANSFORMACIÓN

La biotransformación, también denominada metabolización, es el proceso por el que se produce una modificación en la estructura química del fármaco debido a la actuación de los sistemas enzimáticos del organismo. Como consecuencia de ello, se obtienen productos de transformación, metabolitos, por regla general más hidrosolubles y menos activos que los productos iniciales de partida. Se trata, por tanto, de un proceso dinámico e irreversible.

Las reacciones de biotransformación pueden ser clasificadas en cuatro grupos: reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación. La mayoría de los fármacos son metabolizados por el hígado, pero los riñones, tracto gastrointestinal, pulmones y muchos otros tejidos poseen enzimas susceptibles de participar en el metabolismo de ciertos fármacos.

Los sistemas enzimáticos que intervienen en estas reacciones poseen naturaleza y localización muy variadas: pueden ser solubles, como las esterasas, estar ubicados en las mitocondrias (monoaminoxidasa), pero lo más frecuente es que se encuentren contenidos en la fracción microsomal de los homogenados de las células hepáticas, por lo que reciben la denominación de enzimas microsomales, caracterizándose estas últimas por su baja especificidad.

Habitualmente, los fármacos son metabolizados por diferentes rutas metabólicas, por lo que existirán diversos sistemas enzimáticos implicados en su biotransformación. Por ello, es un hecho frecuente la obtención de numerosos metabolitos, algunas veces activos y otras inactivos, que provienen de un único fármaco. A continuación, los metabolitos que se hayan formado se excretarán por diferentes vías, como después se comentará.

Los factores que pueden modificar la metabolización de un fármaco pueden clasificarse en cinco grupos: fisicoquímicos, genéticos

BIOTRANSFORMACIÓN

- **Proceso dinámico e irreversible.**
- **Múltiples sistemas enzimáticos (hígado).**
- **Oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación.**
- **Factores:**
 - Físicoquímicos.
 - Genéticos.
 - Farmacodinámicos.
 - Fisiológicos.
 - Bioquímicos.

Tabla X

(acetiladores rápidos y lentos), farmacodinámicos, fisiológicos (edad, alimentación) y bioquímicos (inducción, inhibición). Cabe destacar este último aspecto, ya que existen algunos fármacos que pueden estimular la actividad de ciertos sistemas enzimáticos; por ello, estos fármacos inductores aceleran el metabolismo de otros cuando se administran conjuntamente, con el consiguiente riesgo terapéutico por pérdida de actividad.

Análogamente, los inhibidores enzimáticos pueden ocasionar el efecto opuesto, es decir, el incremento de la duración de su acción o acumulación (**Tabla X**).

EXCRECIÓN

Es el proceso por el que se elimina el fármaco sin sufrir modificaciones. Inicialmente, se puede afirmar que todas las vías de eliminación de líquidos del organismo pueden ser válidas para producir la excreción de los fármacos.

Así, se podrían citar la orina, saliva, bilis, sudor y leche materna; los fármacos que sean volátiles también pueden excretarse por vía pulmonar. De todas las posibilidades, la más usual es la excreción renal, a la que se le prestará una atención especial.

Excreción renal

El riñón es el principal órgano de excreción de principios activos y de metabolitos. Para ello, ejecuta tres funciones: filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular.

Filtración glomerular: el paso del fármaco del plasma al filtrado glomerular se efectúa a través de la pared del glomérulo por filtración debida a un gradiente de presión. Solamente pueden atravesar esta membrana las moléculas que posean un tamaño lo suficientemente reducido; las macromoléculas, como la albúmina, las globulinas y otras proteínas plasmáticas no pueden atravesarla, ni mucho menos el fármaco que se encuentre unido a ellas.

La velocidad de filtración es función del flujo sanguíneo renal, por lo que en casos de insuficiencia cardíaca se producirá un descenso de la excreción renal de los fármacos. Se trata de un proceso pasivo que no requiere gasto de energía.

EXCRECIÓN RENAL

■ Filtración glomerular:

- Proceso pasivo.
- Gradiente de presión.
- Moléculas de reducido tamaño.
- Flujo sanguíneo renal.

■ Secreción tubular:

- Transporte activo.
- Proceso saturable.

■ Reabsorción tubular:

- Paso a la sangre.
- Difusión pasiva:
 - Liposolubilidad.
 - pK_a .

Tabla XI

Secreción tubular: proceso que sigue un mecanismo de transporte activo, que se efectúa en el túbulo proximal, por el que algunos fármacos presentes en la sangre pasan a la luz tubular. Se trata de un proceso saturable, existiendo, por tanto, mecanismos de competición por un mismo sistema de transporte activo.

Reabsorción tubular: proceso por el que el fármaco que ha llegado a la luz tubular, ya sea por filtración glomerular o por secreción tubular, es reabsorbido a nivel tubular y pasa de nuevo a la sangre. Este proceso se efectúa por difusión pasiva, por lo que influyen notablemente la liposolubilidad, el grado de ionización y el peso molecular del fármaco a reabsorber.

Conviene recordar que el pH de la orina puede modificar el grado de ionización de numerosos fármacos y, por tanto, su mayor o menor facilidad para poder ser reabsorbidos y pasar a la sangre o, de forma alternativa, ser excretados en la orina. A la vista de todo lo anterior, se puede afirmar que la velocidad de excreción renal de un fármaco será igual a la velocidad de filtración más la de secreción, menos la velocidad de reabsorción (**Tabla XI**).

EXCRECIÓN BILIAR Y CICLO ENTEROHEPÁTICO

Otra de las rutas de excreción de los fármacos es a través de la bilis. Cuando se excreta el fármaco en la bilis y ésta se vierte en el duodeno, aquél puede seguir dos posibilidades: avanzar por el tracto intestinal y eliminarse por heces, o reabsorberse, entrando de nuevo en la circulación sistémica. Esta última situación se denomina ciclo enterohepático.

La excreción biliar de un fármaco es un proceso bastante similar a la secreción tubular, siguiendo también mecanismos de transporte activo. Pueden diferenciarse tres sistemas de transporte activo para la excreción biliar: uno para ácidos, otro para bases y un tercero para sustancias neutras. Evidentemente, se trata de procesos saturables.

OTRAS VÍAS DE EXCRECIÓN

Existen otros órganos que también contribuyen a la excreción, aunque su importancia, desde un punto de vista cuantitativo, es mínima. Entre las posibles vías pueden citarse fluidos como la saliva, lágrimas, sudor y leche materna. El mecanismo que suelen seguir es la difusión

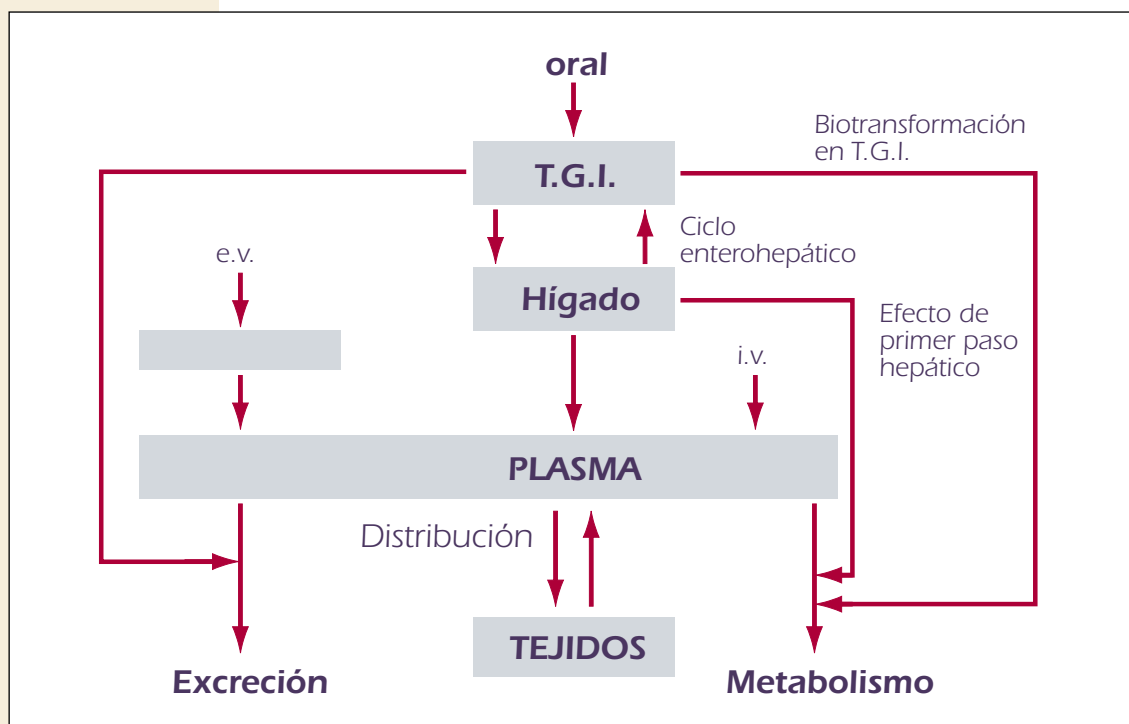


Figura 5. Representación esquemática del tránsito de un fármaco por el organismo tras su administración por distintas vías (T.G.I.: tracto gastrointestinal, e.v.: extravasal).

ELIMINACIÓN: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS.

- Constante de velocidad de eliminación (k_e).
- Semivida biológica de eliminación ($t_{1/2}$).
- Aclaramiento (Cl).

Tabla XII

pasiva, si bien, existe algún proceso activo, como la excreción de tiocianatos por la saliva. No hay que olvidar la importancia excretora de los pulmones en el caso de los fármacos volátiles, como los anestésicos generales administrados por inhalación o ciertas esencias.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS RELACIONADOS CON LA ELIMINACIÓN

Constante de velocidad de eliminación (k_e): por regla general, la eliminación de un fármaco del organismo, mediante biotransformación, excreción o por los dos mecanismos a la vez, es un proceso que sigue una cinética de orden uno, que viene establecido por la siguiente ecuación:

$$\frac{dQ}{dt} = -k_e Q$$

EQUIVALENCIA

■ Química:

- Mismo fármaco.
- Idénticas dosis.
- Distintas formas farmacéuticas, pero con la misma vía de administración.

■ Farmacéutica:

- Mismo fármaco.
- Idénticas dosis.
- Idénticas formas farmacéuticas (pueden variar los excipientes).

■ Biológica:

- Equivalentes químicos o farmacéuticos.
- Misma biodisponibilidad (en intensidad y velocidad).
- Mismo individuo.
- Idénticas condiciones experimentales.

Tabla XIII

siendo k_e la constante de eliminación y Q la cantidad de fármaco remanente. Por tanto, la velocidad de eliminación será proporcional a la cantidad de fármaco remanente en el organismo. Viene expresada en t^{-1} .

Semivida biológica de eliminación ($t_{1/2}$): se define como el tiempo necesario para que una concentración plasmática determinada descienda al 50%. Puede calcularse de forma sencilla, conociendo la constante de eliminación. Es un parámetro que orienta sobre el tiempo de permanencia del fármaco en la sangre. Viene expresado en unidades de tiempo.

Aclaramiento: se define como el volumen de sangre que es depurada de un fármaco por unidad de tiempo. Sus unidades son $v.t^{-1}$. Para evaluar la capacidad de aclaramiento de un órgano para un determinado fármaco se hace necesario conocer el coeficiente de extracción, que se define según la siguiente ecuación:

$$E = \frac{C_a - C_v}{C_a}$$

siendo C_a la concentración de entrada y C_v la de salida. Por tanto, el coeficiente de extracción alcanzará valores entre 0 y 1, siendo un parámetro adimensional. Para conocer el aclaramiento, deberá multiplicarse el coeficiente de extracción por el flujo sanguíneo de ese órgano concreto.

El aclaramiento total de un fármaco será la suma del aclaramiento de ese fármaco por todas las vías (aclaramiento renal, hepático, etc.). La velocidad de desaparición de un fármaco del organismo será la suma de las velocidades de todos los procesos de eliminación, ya sean mediante metabolización o biotransformación, o a través de las diferentes rutas de excreción (**Tabla XII y Figura 5**).

BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

La biodisponibilidad o disponibilidad fisiológica es un parámetro específico de un medicamento concreto, que queda caracterizado, a su vez, por otros dos parámetros: la cantidad de principio activo absorbido a partir de una determinada forma farmacéutica y la velocidad a la que se produce dicho fenómeno.

B I B L I O G R A F Í A

- Aiache, J.M.; Berner, J.G.; Buri, P.; Leblanc, P.P.; Lesne, M.; et al.: *Traité de Biopharmacie et Pharmacocinétique*. 2ª édit, Vigot. París, 1990.
- Cárdenas, H.L.; Cortés, A.R.: *Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos*. Ed. UAM, México D.F., 1996.
- Clark, B.; Smith, D.A.: *Introducción a la Farmacocinética*. Acribia. Zaragoza, 1989.
- Gibaldi, M.: *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics*. 4th edit. Lea & Febiger. Philadelphia, 1991.
- Labaune, J.P.: *Manual de Farmacocinética*. Masson, S.A. Barcelona, 1991.
- Welling, P.G.; Tse, F.L.S. (eds.): *Pharmacokinetics*. Marcel Dekker, Inc. New York, 1988.

Puede definirse como la fracción de fármaco administrado que alcanza la circulación general y la velocidad con que ocurre dicho proceso. Se expresa en porcentaje, pudiendo encontrar valores desde muy próximos a 0 (fármacos con una absorción muy pobre, o con importantes efectos de primer paso) hasta alcanzar el 100%, que indicaría que la totalidad del fármaco administrado ha llegado a la circulación sistémica sin sufrir ningún tipo de pérdida. Como patrón de referencia, la administración intravenosa de cualquier medicamento se considera que tiene una biodisponibilidad del 100%. Existen distintos tipos de equivalencia:

Equivalencia química: se produce cuando se incorporan en dos formas farmacéuticas, a administrar por la misma vía (por ejemplo, comprimidos y cápsulas), un fármaco con dosis idénticas.

Equivalencia farmacéutica: corresponde a la incorporación en dos formas farmacéuticas iguales de un fármaco con dosis idénticas. Los dos medicamentos podrían incluir excipientes diferentes.

Equivalencia biológica o bioequivalencia: corresponde a dos medicamentos, equivalentes químicos o farmacéuticos, que posean la misma biodisponibilidad, tanto en intensidad como en velocidad, en un mismo individuo y bajo las mismas condiciones experimentales. Por tanto, las dos curvas de niveles plasmáticos, obtenidas tras la administración de estos dos medicamentos, deben ser prácticamente superponibles (**Tabla XIII**).

A N E X O

P R O C E S O D E O R D E N U N O

Sigue la ecuación: $dC/dt = k \cdot C$; siendo dC/dt : velocidad.

k : constante de orden uno; C : concentración o cantidad.

Es un proceso en el que la velocidad es variable, dependiendo del valor que vaya tomando C .

P R O C E S O D E O R D E N C E R O

Sigue la ecuación: $dC/dt = k_0$; siendo dC/dt : velocidad.

k_0 : constante de orden cero.

Es un proceso en el que la velocidad es siempre constante, con independencia de la concentración y el tiempo.