



PRINCIPIOS BÁSICOS

OBJETIVOS

Definir los siguientes términos:

- | | |
|----------------------|--------------------------|
| - Absorción | - Farmacología |
| - Ácido y base débil | - Metabolismo |
| - Biodisponibilidad | - Orden de la cinética |
| - Distribución | - Permeación |
| - Droga (fármaco) | - pK_a |
| - Eliminación | - Transportes especiales |
| - Excreción | - Termino de la acción |
| - Farmacocinética | - Toxicología |
| - Farmacodinamia | |

Ser capaz de:

- Predecir la permeación relativa de ácidos y bases débiles cuando se conocen sus pK_a y el pH del medio.
- Nombrar y discutir las rutas comunes de administración y excreción de fármacos.
- Dibujar gráficos de los niveles de fármaco en sangre versus tiempo considerando orden de las cinéticas de eliminación.

DEFINICIONES GENERALES

- A. Farmacología: La farmacología es la ciencia que estudia la interacción de todo compuesto químico con sistemas vivos.
- B. Fármaco: Sustancia que actúa sobre los sistemas vivos a nivel molecular
- C. Farmacología Clínica: Estudia los fármacos utilizados con fines diagnósticos, prevención y tratamiento de enfermedades
- D. Toxicología: Estudia los efectos indeseables de los agentes químicos sobre los sistemas vivos. Se considera un área de la farmacología.
- E. Farmacodinamia: Se refiere a la acción de los fármacos sobre el cuerpo, incluyendo la interacción con receptores, curvas dosis-respuesta y mecanismos de acción terapéutica y tóxica.
- F. Farmacocinética: Se refiere a la acción del cuerpo sobre las drogas, incluyendo absorción, distribución, metabolismo y excreción. Un fármaco puede ser eliminado por metabolismo o por excreción.



CONCEPTOS

A. Permeación: Es el movimiento de las moléculas de fármaco entro del ambiente biológico. La permeación involucra varios procesos. Los más importantes son los siguientes:

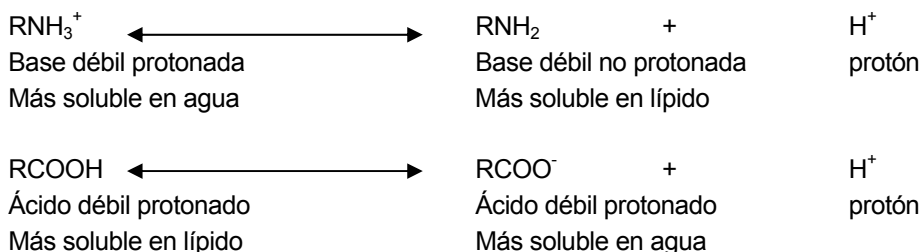
1. **Difusión acuosa:** Es la difusión simple de las moléculas a través de los espacios extra e intracelular. La membrana de la mayoría de los capilares tienen pequeños poros acuosos que permiten la difusión acuosa de moléculas y pequeñas proteínas.
2. **Difusión lipídica:** Se refiere a la disolución y paso de las moléculas a través de las membranas y otras estructuras lipídicas.
3. **Transporte por transportadores:** Algunas veces los fármacos son transportados a través de barreras por mecanismos de transporte desarrollados para sustancias endógenas relacionadas. Ej.: secreción y reabsorción de fármacos ácidos débiles con ayuda de transportadores presentes en los túbulos renales.
4. **Endocitosis y pinocitosis:** La endocitosis se refiere a la unión de una molécula a un componente especializado de la membrana con la posterior internalización con invaginación de un área de membrana. Algunos fármacos, especialmente péptidos, entran a la célula mediante este mecanismo. La exocitosis es el proceso inverso. Ej.: expulsión de un material encapsulado por membrana, desde la célula.

B. Fármacos solubles en agua y lípidos:

1. La disolución acuosa de un fármaco es frecuentemente función de la carga electrostática (grado de ionización, polaridad) de la molécula, debido a que las moléculas de agua se comportan como un dipolo y son atraídas por moléculas cargadas, formando un escudo acuoso alrededor de ellas. Por otro lado, la solubilidad en lípido es inversamente proporcional a la carga.
2. Gran parte de los fármacos son ácidos o bases débiles. El pH del medio determina la fracción de molécula cargada (ionizada) si la molécula es un ácido o base débil. Si se conoce el pKa del fármaco y el pH del medio, esta relación puede ser predicha por la ecuación de Henderson-Hasselbach:

$$\log (\text{forma protonada}/\text{forma no protonada}) = \text{pKa} - \text{pH}$$

3. Las bases débiles están ionizadas cuando se protonan, en cambio, los ácidos débiles están menos ionizados cuando se protonan. La siguiente ecuación resume estos puntos:





C. Absorción de fármacos:

1. Los fármacos generalmente entran al organismo desde sitios lejanos de su tejido blanco por lo que deben ser transportados por la circulación hacia el sitio de acción. Antes que un fármaco pueda entrar a la circulación, éste debe absorberse; la velocidad y eficiencia de la absorción difiere dependiendo de la ruta de administración. Las rutas más comunes de administración incluyen:
 - a. Oral: Es la más conveniente pero puede ser lenta y menos completa que la ruta parenteral. Está sujeta a efecto de primer paso (metabolización de una fracción del fármaco en el hígado, antes de alcanzar la circulación sistémica).
 - b. Bucal (entre las encías y la mejilla): Permite la absorción directa en la circulación venosa sistémica, evitando el paso por el hígado. Puede ser rápida o lenta dependiendo de la formulación del producto.
 - c. Sublingual (bajo la lengua): Similar a la bucal.
 - d. Rectal (supositorio): Evita parcialmente el paso por el hígado. Pueden ser administrado cantidades mayores de fármaco respecto de las rutas bucal y sublingual. Algunos fármacos pueden provocar irritación.
 - e. Intramuscular: La absorción es generalmente más rápida (no siempre) y más completa que la administración oral. Se pueden administrar grandes volúmenes (ej.: 5-10 mL)
 - f. Subcutánea: Ofrece una absorción más lenta que la intramuscular.
 - g. Inhalación: Para enfermedades respiratorias, ofrece una liberación cercana al sitio blanco; frecuentemente la absorción es rápida debido a la gran superficie alveolar disponible.
 - h. Tópica: Aplicación, para efecto local en piel o mucosa de ojos, nariz, garganta, vías aéreas o vagina.
 - i. Transdérmica: Aplicación en la piel para efecto sistémico. La absorción es generalmente muy lenta, pero se evita el efecto de primer paso.
 - j. Intravenosa: Ofrece una absorción instantánea y completa (por definición 100%). Potencialmente es más peligrosa que las vías menos directas.

D. Distribución de fármacos:

1. La distribución de los fármacos a los diferentes tejidos depende de los siguientes factores:
 - a. Tamaño del órgano. Por ejemplo, el músculo esquelético es un órgano muy grande y puede captar una gran cantidad de fármaco. Al contrario, el cerebro es pequeño y por lo tanto, la misma concentración de fármaco se alcanza con una dosis mucho menor si otros factores son equivalentes.
 - b. Flujo sanguíneo del tejido (perfusión). Es importante en la velocidad de captación de fármaco por el tejido.
 - c. Solubilidad del fármaco en el tejido. Por ejemplo, algunos órganos (ej.: cerebro) tienen un alto contenido lipídico y de esta manera disuelven una alta concentración de agentes solubles en lípido, en relación a órganos con un bajo contenido lipídico (ej.: músculo esquelético).
 - d. Unión del fármaco a macromoléculas en el plasma o tejido.



2. El volumen aparente de distribución (Vd) es un importante parámetro farmacocinético, que relaciona la cantidad de fármaco en el cuerpo y su concentración en el plasma.

E. Metabolismo de fármacos:

1. La acción de muchos fármacos (ej.: anestésicos locales) es finalizada antes de que ellos se excreten debido a que ellos son metabolizados (transformados químicamente) a derivados inactivos.
2. Algunas drogas (prodrogas, ej.: levodopa) son inactivas al momento de ser administradas y deben ser metabolizadas en el cuerpo para activarse.
3. Otras drogas (ej.: litio) no son modificadas por el cuerpo y continúan actuando hasta que son excretadas.

F. Eliminación de fármacos:

1. La velocidad de eliminación (desaparición de la molécula activa desde el plasma o el cuerpo) está normalmente relacionada al término del efecto farmacológico. De esta manera el conocimiento del curso temporal de la concentración del fármaco en el plasma es fundamental para predecir la intensidad y la duración del efecto farmacológico. La eliminación no es lo mismo que la excreción; un fármaco puede ser eliminado por metabolismo mucho antes que la molécula sea excretada por el organismo. Por lo tanto, para fármacos con metabolitos activos (ej.: diazepam), la eliminación por metabolismo no es sinónimo de término de la acción. Para fármacos que no se metabolizan (ej.: penicilina G) que no se metabolizan, la excreción es el modo de eliminación.
 - a. Eliminación de primer orden: Primer orden implica que la velocidad de eliminación es proporcional a la concentración; el resultado es que la concentración del fármaco en el plasma disminuye exponencialmente con el tiempo. Los fármacos con eliminación de primer orden tienen un tiempo de vida media constante a pesar de la cantidad de fármaco del cuerpo. La concentración de tales fármacos en el plasma disminuirá un 50% cada tiempo de vida medio. La mayoría de los fármacos utilizados en clínica muestran una cinética de primer orden.
 - b. Eliminación de orden cero: Orden cero implica que la velocidad de eliminación es constante a pesar de la concentración. Unos pocos fármacos saturan sus mecanismos de eliminación aún a bajas concentraciones. Como resultado, la concentración del fármaco en el plasma disminuye linealmente con el tiempo. Esto es típico del etanol (en un amplio rango) y de fenitoína y aspirina a concentraciones altas o tóxicas.

G. Modelos Farmacocinéticos:

1. Muchos fármacos sufren una fase temprana de distribución, seguida por una lenta fase de eliminación, posterior a la administración intravenosa. Matemáticamente, este comportamiento puede ser modelado por medio de un “modelo de dos compartimentos” tal como se muestra en la Fig. 1-1. Cada fase se asocia con un tiempo de vida media característico: $t_{1/2\alpha}$ para la primera fase y $t_{1/2\beta}$ para la segunda.
2. Unos cuantos fármacos muestran una distribución de acuerdo con un modelo de un solo compartimento (ej.: si su distribución se restringe al compartimento vascular). Otras

tienen una distribución más compleja que requiere de dos o más compartimentos para su modelación.

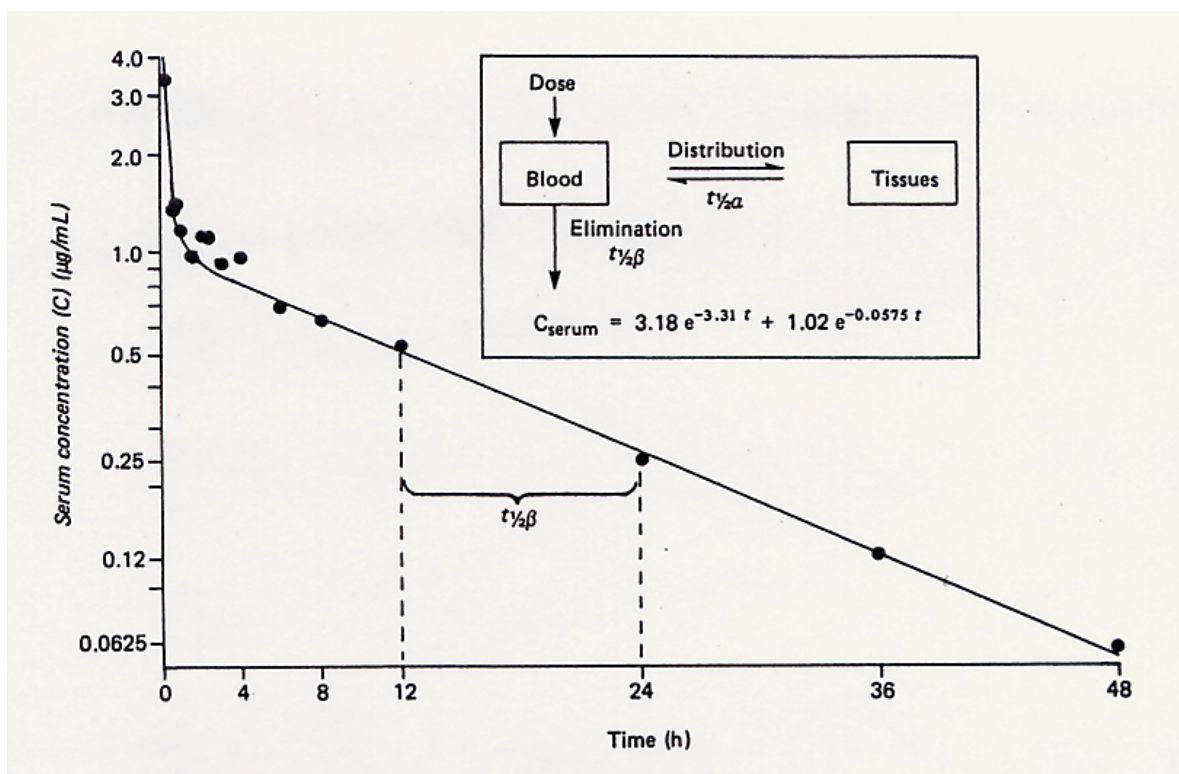


Fig.1-1. Curva concentración plasmática versus tiempo luego de la administración de 25 mg de clordiaxepóxido intravenoso.