

---

## CAPITULO 2:

### FARMACOLOGÍA GENERAL: FARMACOCINETICA

---

#### Malgor - Valsecia

---

**FARMACOCINETICA** (Paso de las drogas a través del organismo)

Es la rama de la Farmacología que estudia el paso de las drogas a través del organismo en función del tiempo y de la dosis. Comprende los procesos de absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y excreción de las drogas.

La **Farmacocinética** incluye el conocimiento de parámetros tales como el **Volumen aparente de distribución** de una droga, que surge de relacionar la dosis administrada con la concentración plasmática alcanzada, dato útil para calcular la dosis inicial de carga. Otro parámetro es el **clearance** o aclaramiento de la droga, que puede definirse como el volumen de plasma que es aclarado o eliminado de una droga en la unidad de tiempo.

También la *vida media plasmática* o vida media de eliminación de una droga ( $T_{1/2}$ ) es el tiempo requerido para eliminar del organismo el 50% de la dosis de un fármaco. También es importante la **biodisponibilidad** que es la cantidad de droga que llega a la circulación en forma inalterada, luego de los procesos de absorción.

El conocimiento de los mecanismos desarrollados por las drogas en su paso por el organismo es de gran importancia en terapéutica. En la actualidad no puede admitirse que el médico tratante, administre una droga a su paciente con la finalidad de controlar o curar la enfermedad que este padece y desconozca los mecanismos precisos por los que atraviesa esa droga en el organismo y las reacciones que desencadena.

Sólo podrá llevarse a cabo una terapéutica racional, científica y segura para el paciente si el médico conoce con claridad los mecanismos por los cuales una droga determinada se absorbe, circula en sangre y se distribuye, las formas como cumple su efecto farmacológico

en el sitio de acción, los mecanismos de biotransformación o metabolización y como se eliminan y excretan sus metabolitos o la misma droga inalterada. Únicamente así podrá comprenderse los beneficios de la **Terapéutica Farmacológica** y muchos de sus mecanismos intrínsecos, las interacciones de muchas drogas entre sí, y por lo tanto podrá **manejarse** con solvencia la terapéutica en beneficio del enfermo.

Como fuera explicado con anterioridad, el conocimiento de la Farmacología en la actualidad se realiza a nivel molecular. Los fármacos son moléculas químicamente bien definidas que introducidas en el organismo llegan finalmente a nivel celular, donde a su vez interaccionan con otras moléculas para originar una modificación en el funcionamiento celular (efecto farmacológico).

Las drogas introducidas por las distintas vías de administración cumplen en el enfermo las siguientes etapas básicas de la farmacocinética:

1. **Absorción**
2. **Circulación y distribución**
3. **Metabolismo o biotransformación**
4. **Excreción.**

El paso de las drogas a través del organismo implica además conocer con cierta profundidad las vías de administración de los fármacos y los mecanismos de acción de los mismos (Farmacodinamia).

#### **Paso de las Drogas a través de las Membranas Biológicas:**

Es indispensable conocer la estructura de la membrana celular debido a su estrecha e importante relación con la farmacocinética, que implica el pasaje de las drogas a través de las membranas.

La membrana celular consiste en una capa bimolecular de lípidos, con moléculas de proteínas intercaladas, que adquiere un espesor de 75 a 80 Å .

Los componentes de la membrana celular son básicamente proteínas (52%), lípidos (40%) e hidratos de carbono (8%) y su estructura juega un rol muy importante en farmacología, como veremos, por lo cual resulta conveniente analizar resumidamente sus componentes.

**a. Lípidos de la membrana:** En la membrana existe un predominio de lípidos polares que son aquellos que poseen un extremo polar hidrofílico y un extremo o cola hidrofóbica, que se acomodan formando una estructura de bicapa. Las moléculas de agua orientan a las moléculas lipídicas de tal manera que la cola hidrofóbica queda sustraída del contacto con el agua. Los constituyentes lipídicos de la membrana, sobre todo los lípidos polares, son característicos de cada tipo de membrana o del órgano o tejido de que se trate y se hallan determinados genéticamente.

#### LÍPIDOS POLARES

##### 1-Fosfoglicéridos

**Fosfatidiletanolamina**  
**Fosfatidilcolina**  
**Fosfatidilserina**

##### 2-Esfingolípidos

**Esfingomielina**  
**Cerebrósidos**  
**Gangliósidos**

#### LÍPIDOS NO POLARES

**1-Triacilglicéridos (triglicéridos)**  
**2-Colesterol**

Los lípidos polares, sobre todo los fosfoglicéridos forman una bicapa para separar dos componentes acuosos: el extracelular y el intracelular. Existen diferencias de distribución de los lípidos de membrana y aún entre las capas de una misma membrana. En la capa externa se encuentra sobre todo la fosfatidilcolina y la esfingomielina, mientras que en la capa interna **predomina la fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina.**

Los lípidos no polares como el **colesterol**, sin carga, se ubican entre las cadenas de los fosfolípidos manteniéndolos unidos en forma más flexible, intervienen en la modulación de la función lipídica y en la determinación de la

tensión superficial (por ej. forma bicóncava de los eritrocitos).

La cantidad de colesterol y la naturaleza de los ácidos grasos presentes en los fosfolípidos no es la misma en todas las membranas, lo cual le otorga propiedades específicas.

El estado semifluido es consecuencia de la presencia de un mínimo de ácidos grasos saturados, lo que le otorga a la membrana flexibilidad, maleabilidad y resistencia.

**b. Proteínas de la membrana:** Las proteínas que forman parte de las membranas están fijadas a los fosfolípidos que la constituyen. Las proteínas son de distinta naturaleza en membranas de diferentes organelas, por ej. membrana plasmática y membrana mitocondrial, lo que junto con otros constituyentes, le otorga a cada membrana sus características propias. Según su localización en relación a la doble capa lipídica se pueden describir dos tipos de proteínas de membrana: Las proteínas **integrales**, atraviesan las membranas de un lado a otro; otras son las proteínas **periféricas**. Si es una membrana plasmática pueden ser externas (1), internas (2) o asociadas a una proteína integral (3).

#### IMPORTANCIA DE LOS COMPONENTES DE LA MEMBRANA CELULAR EN FARMACOLOGÍA:

**Fosfolípidos:** Los fosfolípidos desempeñan importantes funciones como barrera semipermeable de la membrana celular. También son importantes precursores de autacoides como: prostaglandinas, leucotrienes, lipoxinas y lipoxenos.

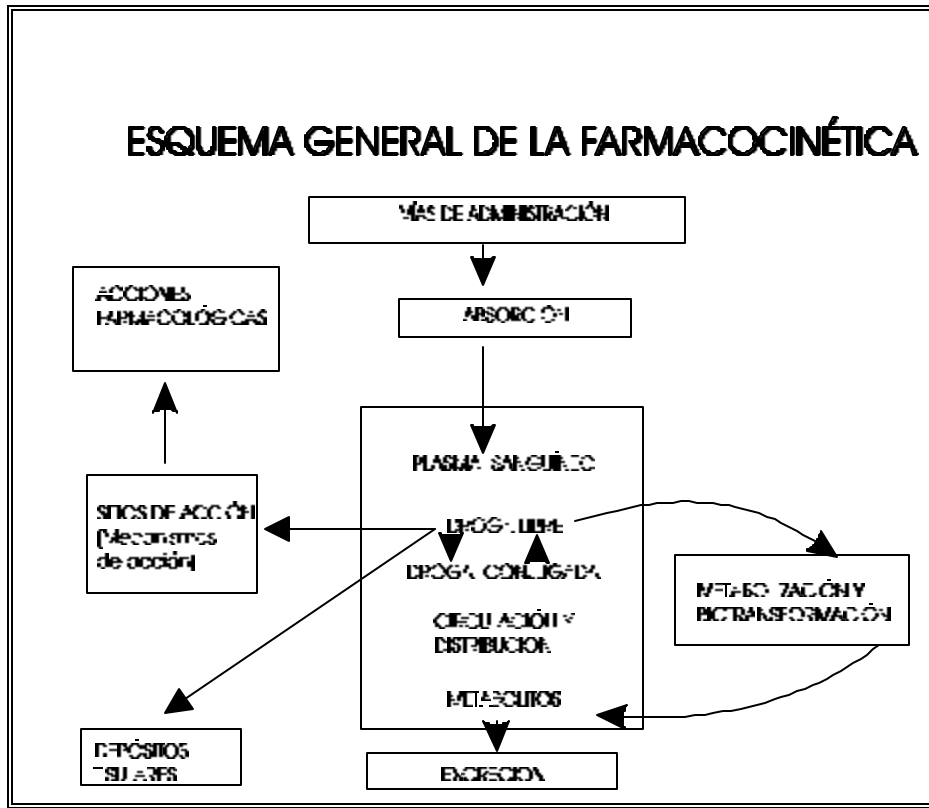
Los fosfolípidos de membrana son capaces de sufrir **metilaciones** a través de metiltransferasas de membrana, las cuales transfieren grupos metilo a la fosfatidiletanolamina hasta convertirla en fosfatidilcolina, produciendo con estos cambios, cierta fluidez en la membrana y la fosfatidiletanolamina que estaba en la cara interna de la membrana se convierte en fosfatidilcolina en la cara externa, pudiendo regular proteínas de membrana como son los receptores.

Por ejemplo, los agonistas beta adrenérgicos al unirse al receptor, estimulan la metilación de fosfolípidos y se potencia el acoplamiento agonista-receptor. Al mismo tiempo, el aumen-

to de metilación de fosfolípidos incrementa el número de receptores disponibles al ponerlos al descubierto.

La metilación de fosfolípidos también incrementa las corrientes de calcio. El calcio favorece la activación de fosfolipasa A2 que libera ácido araquidónico de los fosfolípidos. El ácido araquidónico es el principal precursor de pro-

taglandinas y leucotrienes y para la síntesis de Diacilglicerol e Inositol 3-fosfato (IP3) cuando interviene la enzima Fosfolipasa C. Las prostaglandinas y leucotrienes son mediadores fundamentales del dolor, la fiebre y la inflamación, algunas drogas como los AINES (analéxico, antiinflamatorios no esteroides), actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, siendo éste su mecanismo de acción.



**Glucolípidos y Glucoproteínas:** Estas sustancias son importantes en farmacología debido a que modulan las propiedades de los receptores y sirven de enlace entre la molécula y el receptor.

**Proteínas de membrana:** 1-*Proteína receptor*: Estas proteínas son de gran importancia en Farmacología. Son receptores de drogas, hormonas y neurotransmisores, como por ej. el receptor colinérgico, histaminérgico, adrenérgico, etc. Estos receptores poseen especificidad, eficacia y reversibilidad. Cuando una droga agonista se liga al receptor, el complejo formado desencadena una serie de eventos intracelulares, generando acciones que constituyen el efecto farmacológico de la droga.

2-*Proteína bomba*: Estas proteínas permiten el transporte de moléculas en contra de un

gradiente de concentración, posibilitando en algunos casos una composición intracelular marcadamente diferente al medio extracelular, por ej. bomba de ioduros, de cloruros, de hidrogeniones, ATPasa Na<sup>+</sup> k<sup>+</sup>, ATPasa Ca<sup>++</sup>, etc.

Algunos agentes como los cardiotónicos, de gran utilidad terapéutica, inhiben la ATPasa de Na-k, impidiendo el bombeo de Na fuera de la célula. Esta mayor concentración de Na intracelular iniciaría un mecanismo, en los cardiocitos, de intercambio de Na intracelular por Ca extracelular, determinando la producción de un efecto inotrópico positivo, de gran valor en la insuficiencia cardíaca congestiva.

3-*Proteína enzima*: Estas enzimas muchas veces son estimuladas o inhibidas por fármacos. Por ej. la Fosfolipasa A2 es inhibida por

los glucocorticoides impidiendo la síntesis de prostaglandinas y leucotrienes.

Este efecto interviene en el complejo mecanismo de acción antiinflamatorio y antialérgico. La ciclooxigenasa es una enzima que cicliza y oxigena al ácido araquidónico para la producción de prostaglandinas. La aspirina y análogos (AINES) al inhibirla desarrollan sus efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroides.

Otra enzima, la **adenilciclasa**, puede ser activada por agentes simpaticomiméticos como el salbutamol o el isoproterenol, que al actuar sobre el receptor beta adrenérgico producen un incremento del 2º mensajero AMP cíclico; la misma enzima también puede ser inhibida por agentes simpaticolíticos como el propranolol, inhibiendo la producción del 2º mensajero.

*4-Proteína canal:* Algunos agentes pueden interactuar con estas proteínas, por ej. los bloqueadores de los canales lentos de calcio como la nifedipina o el diltiazem, que al inhibir el funcionamiento de estos canales producen un efecto relajante sobre el músculo liso, acción vasodilatadora, antiarrítmica, etc.

## ABSORCION DE LAS DROGAS

Para que una droga cumpla su acción farmacológica en el sitio de acción es necesario que sufra los mecanismos de la absorción. Esto implica obligadamente el pasaje de dicha droga a través de membranas biológicas semipermeables para finalmente alcanzar la sangre. Desde la sangre se distribuyen, circulan, se metabolizan y finalmente los metabolitos o moléculas de la misma droga inalterada sufren el proceso de la excreción. Sólo una parte muy limitada de la terapéutica corresponde a drogas que actúan localmente (Terapéutica local), sobre todo en dermatología por aplicación tópica para efectos locales en piel y mucosas o en gastroenterología con fármacos que actúan en la luz intestinal como los antiácidos.

Los fármacos oftalmológicos aplicados por vía tópica se emplean principalmente por sus efectos locales. La absorción sistémica que se debe al drenaje a través del conducto lacrimonasal, en general no es deseado y el compuesto absorbido no está sometido a la eliminación por el primer paso hepático. Por esta razón pueden producirse efectos farmaco-

lógicos indeseados. Para el resto de la terapéutica, es imprescindible que se alcance una concentración adecuada en los sitios de acción y el primer paso en el proceso farmacocinético es el de la **absorción**.

Es sumamente importante conocer los mecanismos por los cuales las drogas atraviesan las membranas celulares ya que de dichos procesos dependerá, que la droga adquiera finalmente la concentración más conveniente en los sitios de acción.

Los procesos de absorción de las drogas comprenden los siguientes mecanismos:

- a-Absorción pasiva o transporte pasivo.
- b-Filtración o difusión acuosa o absorción convectiva.
- c-Transporte activo.
- d-Difusión facilitada.
- e-Pinocitosis.
- f-Absorción por asociación de pares de iones.

**a.Absorción o transporte pasivo:** Las moléculas de las drogas atraviesan las membranas por transporte pasivo siguiendo básicamente los siguientes parámetros:

**I.Principio o ley de difusión de Fick:** Según este principio, cuando un sustrato alcanza una concentración equivalente o similar a ambos lados de una membrana semipermeable se interrumpe el transporte neto.

**II.Coeficiente de partición lípido/agua o grado de liposolubilidad:** La inmensa mayoría de las drogas son ácidos o bases débiles que cuando están en solución pueden atravesar las membranas celulares de acuerdo con su grado de liposolubilidad. Las moléculas de drogas se disuelven en las porciones lipídicas de las membranas y de esa manera llegan fácilmente al medio intracelular tratando de igualar las concentraciones con el medio extracelular. De acuerdo con este parámetro, la mayor o menor facilidad para la difusión pasiva de las drogas depende entonces de su grado de liposolubilidad.

## pH DE LOS FLUIDOS CORPORALES

FLUIDO	PH
--------	----

Jugo gástrico	1.0-3.0
Duodeno	5.0-6.0
Intestino delgado	8
Intestino grueso	8
Plasma sanguíneo	7.4
LCR	7.3
Orina	4.0-8.0

### III. Gradiente de concentración a través de la membrana:

A mayor concentración en un lado de la membrana, mayor facilidad para el pasaje de la droga a través de la misma. El gradiente de concentración, en este caso constituye también un parámetro que determina la velocidad de la absorción.

De acuerdo con estos parámetros y principios, la difusión pasiva de las drogas se realiza de acuerdo con el grado de liposolubilidad y el gradiente de concentración, considerando que las drogas en solución y ante la presencia de una membrana semipermeable siguen el principio de Fick. En el caso de la absorción por las mucosas digestivas o por cualquiera de las vías parenterales, la concentración a ambos lados de la membrana no podrá nunca alcanzarse porque en el lado interno de la membrana está la sangre que se lleva por distribución todas las moléculas que atraviesan las membranas por difusión pasiva.

Sin embargo, debe destacarse que las drogas, a pesar de ser liposolubles, deben poseer también un grado de hidrosolubilidad, no muy bajo, puesto que es necesario que los fármacos, estén primero en solución acuosa para tener acceso a las membranas lipóideas.

#### Influencia del pH en los procesos de absorción pasiva de las drogas:

La mayoría de las drogas son ácidos o bases débiles, que en solución se encuentran en forma ionizada y no ionizada. La porción **no ionizada** de las drogas es usualmente liposoluble y por lo tanto puede atravesar las membranas por difusión pasiva. La fracción ionizada, por su escasa solubilidad en lípidos, no puede atravesar las membranas celulares o lo hace escasamente.

La distribución de la fracción ionizada de una droga, que no puede atravesar las membranas y de la fracción no ionizada, que **si** pasa las membranas por difusión pasiva, está determinada por el **pKa de la droga**, que es el grado de ionización de la misma a un pH determina-

do, y por el **gradiente de pH** de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbach.

El pKa de una droga es el pH al cual una droga tiene la mitad de sus moléculas disociadas o ionizadas y la mitad de sus moléculas sin disociar. Un ácido débil aumentará el número de sus moléculas sin disociar a medida que el pH del medio tienda a incrementar la acidez, es decir a ser inferior a su pKa y por el contrario ese ácido débil aumentará la proporción de moléculas disociadas a medida que el pH del medio sea superior a su pKa. Lo contrario ocurre con una base débil. De lo expuesto surge claramente que el pH de la solución en la que está disuelta la droga tiene gran importancia para los procesos de absorción pasiva de la misma. Por eso los ácidos débiles se absorben bien en el estómago, donde el pH es ácido, y las bases se absorben mejor en el intestino donde el pH es alcalino.

Son ácidos débiles los salicilatos, los derivados del dicumarol, los diuréticos tiazídicos, las penicilinas, cefalosporinas y antibióticos betalactámicos, los barbitúricos, los derivados de la naftiridina como el ácido nalidíxico, la norfloxacin, el metotrexato y numerosas drogas más.

Son bases débiles los alcaloides en general, los antihistamínicos H1, la anfetamina, las xantinas como la cafeína o la teofilina, la mepredina, la imipramina, la amitriptilina, la efedrina, el trimetoprim, la isoniazida, la entromicina, la metildopa, el metoprolol, el propranolol, la procaina, la morfina, la noradrenalina y otras.

El concepto del pKa de las drogas y su relación con los procesos de absorción de las mismas, lejos de ser un concepto puramente académico, tiene importantes implicancias clínicas.

De acuerdo a lo explicado, un ácido débil como el ácido acetilsalicílico (aspirina) se absorbe mejor en medio ácido. Por lo tanto, la absorción ocurre principalmente en la mucosa gástrica. El pH del jugo gástrico es normalmente de 1.4 a 2.0. En esas condiciones la aspirina se encontrará prácticamente sin disociarse, en forma no ionizada en alta proporción (entre un 90 a 99%) y conserva inalterada su liposolubilidad. La liposolubilidad y el gradiente de concentración positivo determinan la absorción.

Las bases débiles que estén muy disociadas en el medio gástrico, prácticamente no se

absorben en estómago. Sí se absorben fácilmente en intestino, donde el pH es de 6.6 a 7.4 lo que determina la no ionización de la base débil.

Como dijimos, estos conceptos tienen importantes implicancias clínicas. Si por ejemplo administramos un ácido débil como la aspirina, juntamente con un fármaco antiácido la absorción de la aspirina se dificultará. Lo mismo puede ocurrir con cualquier otro ácido débil. A veces se utiliza este conocimiento con fines terapéuticos. Por ejemplo en el tratamiento de la intoxicación barbitúrica. El ácido barbitúrico en una orina ácida se encuentra no ionizado en su mayor parte y por eso sufre el proceso de reabsorción tubular con facilidad.

He aquí algunos ejemplos de pKa:

Acidos débiles	pKa
A.salicílico	3.00
A.acetilsalicílico	3.49
Furosemida	3.90
Ibuprofen	4.40
Levodopa	2.30
Acetazolamida	7.20
Sulfadiazina	6.50
Ampicilina	2.50
Clorotiazida	6.80
Paracetamol	9.50
Cloropropamida	5.00
Cromoglicato	2.00
A.etacrínico	3.50
Alfa metil DOPA	2.20
Fenobarbital	7.40
Warfarina	5.00
Teofilina	8.80
Fenitoína	8.30

Bases débiles	pKa
Reserpina	6.60
Amfetamina	9.80
Procaína	8.80
Efedrina	9.36
Atropina	9.65
Diazepam	3.30
Hidralazina	7.10
Pindolol	8.80
Propranolol	9.40
Salbutamol	9.30
Alprenolol	9.60
Terbutalina	10.1
Amilorida	8.70
Clorfeniramina	9.20

Difenhidramina	9.00
Cloropromazina	9.30
Clonidina	8.30
Cocaína	8.50
Ergotamina	8.20
Isoproterenol	6.30
Morfina	7.90
Scopolamina	8.10
Tioridazina	9.50

Como se debe facilitar su excreción tratándose de una intoxicación, una medida terapéutica racional es alcalinizar la orina con bicarbonato de sodio. En una orina alcalina el barbitúrico se disocia en alta proporción, se dificulta la reabsorción y se acelera la eliminación.

Debe destacarse que en algunos casos el pH no ejerce influencia importante en la eliminación de algunos ácidos o bases débiles. Un ejemplo es la penicilina en su eliminación urinaria. Las formas ionizadas y no ionizadas de este antibiótico son muy solubles en agua y por lo tanto se excreta con rapidez y en forma independiente del pH por la orina.

De cualquier manera son excepciones, ya que lo habitual es que el pH sea un factor importante en los procesos de absorción pasiva.

**b.Filtración o absorción convectiva o difusión acuosa:** Consiste en el pasaje de las drogas a través de los canales o poros de las membranas celulares, siendo imprescindible que las moléculas poseen un **tamaño adecuado** para atravesar los canales y que sean **hidrosolubles**.

#### CARACTERÍSTICAS DE LA ABSORCIÓN PASIVA

**-Principio o ley de difusión de Fick**

**-Liposolubilidad o coeficiente de partición lípido agua**

**-Gradiente de concentración a través de la membrana**

**-Influencia del pH en los procesos de absorción de las drogas:**

**pKa de bases débiles y de ácidos débiles**

El pKa de una droga es el pH en el cual las concentraciones de las formas ionizadas y no ionizadas son iguales.

Si las drogas poseen esas condiciones la difusión por filtración dependerá de la **presión hidrostática y la presión osmótica** a ambos lados de membrana. En general, muy pocas drogas pueden atravesar las membranas por filtración acuosa habiéndose estimado que solamente aquellas que poseen un peso molecular no mayor a 100 o 200 y son hidrosolubles, podrían hacerlo, como ejemplo la urea, varios iones, moléculas de agua, el litio, etilenglicol, metanol, etc. Las células endoteliales de los capilares sanguíneos tienen grandes poros o canales entre las células los que permiten el paso de moléculas de mayor tamaño (de un peso molecular de 20.000 a 30.000 daltons). Sin embargo no todos los capilares poseen estos canales.

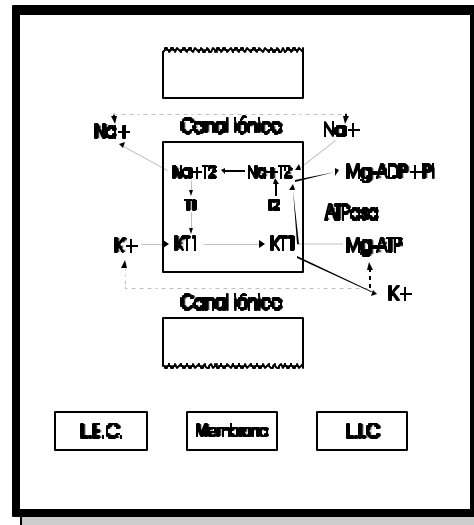
**c. Absorción por transporte activo:** El mecanismo de absorción por transporte activo difiere de los anteriores en las siguientes características: usualmente se lleva a cabo en contra de un gradiente de concentración y mediante la participación de *transportadores específicos*. Estos transportadores son componentes de la membrana celular de naturaleza proteica o fosfolipídica que forman un complejo con la droga a transportar, difundiendo hacia el lado opuesto de la membrana donde el transportador libera el fármaco. Posteriormente vuelve hacia la superficie original de la membrana para repetir el transporte.

Otras características del transporte activo son: la **selectividad**, porque el transportador es específico para una substancia o un grupo de substancias emparentadas químicamente, y no para otras; la **saturabilidad**, ya que no existen cantidades ilimitadas del transportador y trae finalmente aparejado un elevado **gasto de energía**, que proporciona el ATP biotransformado por la enzima ATPasa, que está presente en la membrana.

La "bomba de sodio" es un proceso de transporte activo muy importante, imprescindible para la normal biología celular. La electronegatividad del interior de las células, de la que depende el estado polarizado y la excitabilidad nerviosa y muscular, sólo es posible por la acentuada diferencia de iones de Na y K entre el fluido intersticial y el líquido intracelular. La bomba de sodio es la encargada de expulsar de la célula los iones de Na que continuamente, y a través de los canales iónicos, tratan de penetrar al medio intracelular.

En la figura siguiente, T1 y T2 son los transportadores específicos del Na y K, que en realidad parece ser la misma molécula, con ligeras diferencias químicas. La salida de Na va seguida de un movimiento inverso de K (si no hay potasio en el medio extracelular la salida de sodio resulta prácticamente bloqueada).

Todo el proceso requiere energía que proviene del ATP hidrolizado a ADP por medio de la ATPasa, con liberación de la energía y en presencia de concentraciones adecuadas de Mg.



### CARACTERÍSTICAS DEL TRANSPORTE ACTIVO

- 1-En contra de un gradiente de concentración.
- 2-Transportadores específicos.
- 3-Selectividad.
- 4-Saturabilidad.
- 5-Gasto de energía.

El transporte activo es de menor cuantía e importancia que los procesos de difusión pasiva para la absorción de las drogas. Sin embargo tiene relevancia en las membranas neuronales (reabsorción axonal y granular del sistema adrenérgico), en los plexos coroideos, en los túbulos renales (reabsorción activa y secreción tubular) y en los hepatocitos entre otras estructuras orgánicas.

d. **Difusión facilitada:** Es un proceso de transporte activo con **selectividad** y **saturabilidad**, pero que **se realiza a favor de un gradiente de concentración** y **no requiere gasto de energía**. Es un proceso más rápido que la difusión simple. La glucosa, algunos aminoácidos y pirimidinas se mueven a través de las membranas siguiendo este proceso.

e. **Pinocitosis:** Es otro proceso de pasaje de sustancias a través de las membranas, en el cual la membrana celular puede englobar ciertas partículas líquidas que entran en contacto con ella, formando una **vesícula pinocitósica**. Algunos fármacos de PM muy alto (más de 1000) solo pueden entrar a la célula por pinocitosis o sea atrapados por movimientos ameboides de la membrana, solo es importante para muy pocos fármacos (algunos polipéptidos).

f. **Absorción por Asociación de Pares de Iones:** Ciertos iones orgánicos pueden asociarse transitoriamente a la forma **ionizada** de una droga para formar complejos *no* cargados (como no ionizados) liposdubles, capaces de absorberse por difusión pasiva. Cationes orgánicos se unen así a aniones formando un **par iónico**. Así se explicaría la absorción de compuestos altamente ionizados como los ácidos sulfónicos (ácidos) y los compuestos de amonio cuaternario (básicos) a través de la mucosa intestinal formando un complejo neutro de ion apareado que pasa por difusión pasiva la membrana lipoide.

#### FACTORES QUE MODIFICAN LA ABSORCIÓN:

**1-Solubilidad:** es más rápida la absorción cuando la droga está en solución acuosa, menor en oleosa y menor aún en forma sólida.

**2. Cinética de Disolución de la Forma Farmacéutica del Medicamento.** De la misma depende la Velocidad y la Magnitud de la Absorción del principio activo.

**2-Concentración de la droga:** a mayor concentración, mayor absorción.

**3-Circulación en el sitio de absorción:** a mayor circulación, mayor absorción.

**4-Superficie de absorción:** a mayor superficie, mayor absorción, por ej. mucosa respiratoria o peritoneal de gran superficie, gran absorción.

**5-Vía de administración:** También influye la absorción.

#### II VIAS DE ADMINISTRACIÓN DE LAS DROGAS. CARACTERÍSTICAS DE LOS PROCESOS DE ABSORCIÓN:

**1.APARATO DIGESTIVO:** Es la más antigua vía de administración de fármacos, la más segura, económica y frecuentemente la más conveniente. La droga puede administrarse por:

**-A. Vía oral:** absorbiéndose las drogas a través de:

- Mucosa oral.
- Mucosa gástrica.
- Mucosa del intestino delgado.

**-B. Vía rectal:** Absorbiéndose las drogas a través de la mucosa rectal.

El paso de las drogas por difusión pasiva a través de la membrana epitelial digestiva no ofrece dificultades con las sustancias liposolubles. En el caso de drogas ácidas o básicas, solamente la fracción no ionizada atravesará la membrana lipoidea. La fracción ionizada se distribuirá como dijimos, de acuerdo con el pKa de la droga y el pH a uno y otro lado de la membrana.

A nivel del estómago, el pH con fuerte carácter ácido facilita la disociación de las drogas y por lo tanto su absorción a través de la mucosa gástrica se ve dificultada.



La absorción a través de los mecanismos de transporte pasivo a nivel de intestino delgado se ve facilitada para numerosas drogas debido a las características del pH a ese nivel.

#### -A. Vía oral

-a. **Mucosa bucal:** La absorción a través de la mucosa **sublingual**, sigue los mismos principios de absorción que a través de membranas lipóideas. La absorción es rápida y la droga pasa a la circulación general por las venas lingual y maxilar interna que desembocan en la vena yugular. Esta vía evita el pasaje de la droga a través del hígado.

Se evita también la posible destrucción de algunas drogas por el jugo gástrico u otros jugos digestivos. La única desventaja es el gusto de las drogas, frecuentemente amargo e incluso irritantes. Existen algunos preparados para administración sublingual como por ejemplo nitroglicerina, nitrito de amilo, nifedipina sublingual, etc.

-b. **Mucosa gástrica:** Tiene también el carácter de membrana lipóidea, que puede ser fácilmente atravesada por difusión pasiva por sustancias muy liposolubles como el alcohol por ej. y un número no muy escaso de drogas en forma **no** ionizada. El obstáculo a nivel de la mucosa gástrica es el pH del jugo gástrico que favorece la disociación o ionización y por lo tanto se dificulta la absorción. Drogas con carácter ácido pueden absorberse a este nivel. Por ej. ácidos débiles como los salicilatos o barbitúricos, que están **no** ionizados en el estómago se absorben fácilmente.

-c. **Mucosa intestinal:** Es un órgano vital en los procesos de absorción (centro fisiológico de la absorción). Todos los fármacos, salvo los de carácter ácido o básico fuerte, se absorben con facilidad a través de la mucosa intestinal. Bases débiles como la morfina, quinina, efedrina, tolazolina, que no se absorben a nivel gástrico por el alto grado de ionización, lo hacen en el intestino delgado. Algunos fármacos como los compuestos de amonio cuaternario, curare, estreptomina etc., que **no** son liposolubles y se encuentran muy ionizados, *no se absorben*. Lo mismo pasa con el succinilsulfatiazol, que aunque *no* ionizado a nivel intestinal, es poco soluble en lípidos y por lo tanto su absorción es escasa, prácticamente nula, por lo que se los utiliza para que cumplan su acción localmente en la luz intestinal. Medicamentos de naturaleza polipeptídica (insulina, hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis, etc.) no pueden administrarse por vía oral

ya que en la luz intestinal serán hidrolizados por los fermentos digestivos.

-B. **Vía Rectal (mucosa rectal):** Es una vía útil en casos de vómitos, estados nauseosos o inconciencia. La absorción se hace a través de las *venas hemorroidales* superiores, medias e inferiores, solo las primeras vierten la sangre al sistema porta, mientras que las dos últimas desembocan directamente en la vena cava inferior, de tal manera que una buena parte de las drogas absorbidas rectalmente escapan a la influencia hepática.

Los fármacos administrados por esta vía también escapan a la influencia de los jugos digestivos. La absorción, sin embargo es frecuentemente irregular e incompleta por la retención y mezcla del agente con las materias fecales que impiden el contacto con la mucosa rectal.

**2.Vía parenteral:** La administración de drogas por medio de inyecciones es frecuentemente una necesidad para el tratamiento del paciente. Ofrece ciertas ventajas sobre la vía digestiva:

- La absorción del fármaco es rápida, segura y completa.
- La dosis efectiva puede calcularse con más exactitud.
- Se evita la influencia de los jugos digestivos y el primer paso por el hígado.
- Es de gran utilidad en emergencia por su rapidez.
- En pacientes en estado de inconciencia, coma o con vómitos, náuseas intensas o diarreas, la vía parenteral permite una correcta administración de las drogas.

La vía parenteral ofrece también algunas **desventajas:** se debe observar una estricta antisepsia; es frecuentemente dolorosa, se necesita un personal técnico (no es común que el paciente se inyecte a sí mismo los medicamentos); hepatitis y otras enfermedades virales como el SIDA pueden transmitirse por agujas o jeringas no descartables, también debe considerarse que esta vía es más costosa para el paciente.

La absorción de drogas liposolubles por vía subcutánea o intramuscular, se realiza por difusión simple atravesando la pared capilar. La rapidez de la absorción dependerá del total de la superficie de absorción y de la solubilidad

del fármaco en el líquido intersticial. Drogas no liposolubles pueden ingresar a la circulación por filtración a través de los poros de la membrana capilar. Moléculas más grandes como proteínas por ej., pueden absorberse por vía linfática, o sufrir el proceso de fagocitosis.

La vía parenteral comprende las siguientes rutas:

#### **-a. Vía Subcutánea:**

La absorción se realiza a través del tejido celular subcutáneo, hacia los vasos sanguíneos, por difusión simple. Por esta vía pueden administrarse fármacos hidrosolubles, en solución oleosa, o en forma sólida, en suspensiones o en comprimidos de implantación o pellets. En este último caso la absorción será sumamente lenta, situación que en ocasiones es útil al paciente. El estado de la circulación local, en el tejido celular subcutáneo es un importante factor. La vasodilatación local incrementará la absorción y por el contrario, la vasoconstricción la retarda grandemente. Por eso es frecuente la administración de adrenalina con anestésicos locales para retardar su absorción y prolongar su acción anestésica local. La mayor distribución del líquido inyectado en el tejido celular subcutáneo, se puede obtener disminuyendo la viscosidad de la sustancia fundamental del tejido conectivo. La administración de la enzima hialuronidasa provoca el desdoblamiento del ácido hialurónico en ácido glucurónico y glucosamina, obteniéndose el efecto referido.

#### **-b. Vía Intravenosa :**

Es extremadamente rápida. La concentración en sangre se obtiene con rapidez y precisión. Ciertas sustancias irritantes y soluciones hipertónicas solo pueden ser administradas por esta vía, debido a que las paredes de los vasos sanguíneos son relativamente insensibles y la droga se diluye en la sangre.

*Desventajas:* Reacciones adversas a las drogas ocurren más frecuentemente y son más intensas que cuando se utiliza cualquier otra vía. No se pueden administrar soluciones oleosas.

#### **-c. Vía Intramuscular:**

Drogas en solución acuosa se absorben rápidamente por esta vía, no así en soluciones oleosas o suspensiones que lo hacen lentamente. La penicilina se administra frecuentemente en esta forma. Sustancias irritantes que no se pueden administrar por vía s.c. pueden hacerse por esta vía.

#### **-d. Vía transdérmica:**

Consiste en la aplicación de fármacos sobre la piel para obtener efectos sistémicos, dando niveles sanguíneos adecuados y en tiempos prolongados, por ej. parches o discos de nitroglicerina, estrógenos, fentanilo y otras drogas.

#### **-e. Vía Intradérmica :**

Se usa para administrar ciertas vacunas y para testificación con alérgenos. Admite solo un pequeño volumen, la absorción es lenta.

#### **-f. Vía Intrarterial:**

Ocasionalmente una droga es inyectada intrarterialmente para localizar su efecto a un órgano o tejido en particular, para alcanzar altas concentraciones o evitar efectos tóxicos generales. De esta manera se usan a veces las drogas antineoplásicas. Para tratar tumores o neoplasias localizadas como así también para inyectar agentes diagnósticos, como Hypaque con el objeto de visualizar posibles obstrucciones circulatorias. Requiere gran cuidado.

**-g. Vía Intratecal:** (o intrarraquídea): Esta vía se utiliza cuando se desea un efecto local y rápido a nivel de las meninges o al eje cerebrospinal, o cuando se administran sustancias que no atraviesan la barrera hematoencefálica, como algunos antibióticos (penicilina) o anestésicos locales en el caso de anestesia raquídea. Las drogas se inyectan en el espacio subaracnoideo usualmente entre los espacios intervertebrales L1 y L2. Los fármacos deben ser solubles en agua y antes de inyectarlos debe extraerse el mismo volumen de LCR, para no aumentar la presión del mismo que puede causar fuertes cefaleas. Ventajas: Puede actuarse sobre meninges y LCR. Desventajas: Técnicas y posibles efectos adversos de las drogas (convulsiones).

**-h. Vía intraperitoneal:** Ofrece una extensa superficie de absorción. Se usa casi exclusivamente en trabajos experimentales con animales de laboratorio por el gran riesgo de infecciones y adherencia que encierra. Se recurre a la diálisis peritoneal en casos de insuficiencia renal aguda.

#### **-i. Vía subconjuntival**

#### **-j. Vía intravítrea**

**3. Absorción por vía respiratoria:** Los vapores de líquidos volátiles y gases anestésicos pueden ser administrados por vía pulmonar, el

acceso a la circulación es rápido, debido a la gran superficie de absorción que ofrecen los alvéolos y por la gran vascularización del sistema. La absorción se realiza por difusión pasiva de drogas liposolubles. Los gases anestésicos se absorben de acuerdo a las presiones parciales de los gases a cada lado de la membrana. Algunos medicamentos pueden ser administrados a través de inhalaciones, pulverizaciones, vaporizaciones y por aerosoles. En general, salvo para la anestesia general, las drogas que se administran por vía respiratoria cumplen un efecto local para el tratamiento del asma bronquial, rinitis alérgica, etc. En tal sentido es común la administración de drogas como salbutamol, bromuro de ipratropium, beclometasona, y otros.

**4.ABSORCION POR APLICACION TOPICA:** Muchas drogas pueden absorberse a través de las distintas membranas mucosas, como la mucosa bucal, gingival, nasal, conjuntival, vaginal, rectal y uretral. Estas drogas se absorben por difusión pasiva y generalmente para lograr una acción local. La piel es también una vía de absorción aunque pocas drogas la pueden atravesar con facilidad. Los compuestos muy liposolubles como los insecticidas organofosforados, la atraviesan con mayor facilidad. Algunas drogas también pueden administrarse por **iontoforesis** en este caso se utiliza una corriente galvánica para facilitar la absorción de fármacos a través de la piel. El efecto es local y tiene cierta difusión en Kinesioterapia, para el tratamiento de afecciones articulares o musculares. El procedimiento consiste en la utilización de dos electrodos (polos positivos y negativos) y la droga en solución ionizada se coloca debajo de uno de los electrodos. La puesta en marcha del sistema induce a los aniones a atravesar los tejidos hacia el polo positivo y a los cationes hacia el polo negativo, alcanzando así concentraciones útiles en las estructuras afectadas. Se utilizan corticoides, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos y otros. El *ultrasonido*, que es otro procedimiento kinesioterápico, puede utilizarse para facilitar la absorción transdérmica de las drogas. El ultrasonido causa una hipertermia en tejidos profundos, músculos o articulaciones, que puede incrementar la difusibilidad, la solubilidad de las drogas y provocar vasodilatación e incremento de los flujos sanguíneos, todo lo cual facilitaría la absorción de los fármacos.

## VIAS DE ADMINISTRACIÓN

### 1. VIA DIGESTIVA

- a. **VIA ORAL :**  
Mucosa oral  
Mucosa Gástrica.  
Mucosa Intestinal.
- b. **VIA RECTAL**  
Mucosa rectal.

### 2. VIA PARENTERAL

- a. Via s.c.
- b. Via i.v.
- c. Via i.m.
- d. Via i.d.
- e. Via i.a.
- f. Via i.t.
- g. Via i.p

### 3. VIA RESPIRATORIA.

- a. Mucosa Alveolar y Bronquiolar.
- b. Mucosa Bronquial.

### 4. VIA TÓPICA

- a. Mucosa Nasal.
- b. Mucosa Conjuntival.
- c. Mucosa Vaginal.
- d. Mucosa Uretral.
- e. Piel - IONTOFORESIS.

## TRANSPORTE Y DISTRIBUCIÓN DE LAS DROGAS EN EL ORGANISMO.

Una vez que el fármaco sufrió los procesos de la absorción, ingresa a la sangre y en el plasma sanguíneo se liga a proteínas en parte y el resto circula en forma de moléculas libres. La unión a las proteínas es usualmente lábil y reversible, generalmente a través de enlaces iónicos, puentes o enlaces de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals y raramente enlaces covalentes. La fracción ligada a las proteínas guarda siempre un equilibrio con la fracción libre. Debe considerarse que solo esta fracción

de moléculas libres puede atravesar las membranas que separan los distintos compartimientos, por lo que de ella dependen los efectos terapéuticos. Cuando moléculas de la fracción libre salen del plasma y se distribuyen en el organismo, una fracción equivalente de moléculas se desliga de las proteínas y pasa a reemplazar a las moléculas de la fracción libre. De esa manera la proporción fracción ligada/fracción libre se mantiene constante aunque la concentración total vaya disminuyendo progresivamente en el plasma.

Las drogas que son ácidos débiles en general se unen en el plasma a la **albúmina**. En cambio las moléculas de drogas que son de carácter básico, se transportan habitualmente ligadas a la **glucoproteína ácida alfa-1**. Estas drogas bases débiles son algunas muy importantes como el propranolol, la lidocaína, la quinidina, el prazosin, imipramina, metadona, verapamilo y otras. Algunas otras drogas se transportan en plasma unidas a globulinas, aunque esta unión no es muy frecuente.

Usualmente el fármaco reacciona con la proteína transportadora en varios puntos de su molécula a través de los distintos tipos de enlace mencionados. El grado o proporción de fijación a las proteínas depende de cada droga en particular y constituye una característica de la misma. Generalmente el porcentaje de moléculas que circulan como fracción ligada a proteínas es mucho mayor que el correspondiente a la fracción libre. Así por ej.:

La fenilbutazona se fija en un 98% a las proteínas plasmáticas.

La clorpropamida se fija en un 80% a las proteínas plasmáticas.

El tiopental se fija en un 65% a las proteínas plasmáticas.

El barbital se fija en un 5% a las proteínas plasmáticas.

La antipirina no se fija a las proteínas plasmáticas.

La vida media plasmática depende parcialmente de la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas ya que la fracción ligada no puede atravesar las membranas, no filtra por los glomérulos y no está expuesta a los mecanismos de la biotransformación. La capacidad de fijación a las proteínas no es ilimitada: se saturan

y luego aparecen los signos de intoxicación. La concentración de proteínas en plasma es otro factor importante, en hipoalbuminemias por ej. pueden aparecer manifestaciones de sobredosis con dosis terapéuticas de un ácido débil, situación esta a tener en cuenta en patologías como la nefrosis y hepatopatías graves.

El transporte plasmático es también un punto importante en el fenómeno de las interacciones entre drogas. Cuando se administran dos o más drogas es relativamente frecuente que las mismas interactúen a nivel del transporte. Esto puede ocurrir cuando dos drogas que utilizan el mismo transportador plasmático compiten por el mismo lugar de los procesos de la absorción. En tal sentido aquella droga que posea mayor afinidad y/o se encuentre en mayor concentración desplazará a la segunda del sitio de unión y consecuentemente la fracción libre de esta última droga se incrementará en el plasma.

Como de esta fracción dependen las acciones farmacológicas el resultado es que puede llegarse a niveles tóxicos de la droga con mayor facilidad utilizando la misma dosis terapéutica que usualmente no desencadena estos efectos. Es decir que el fenómeno de intoxicación aparece como consecuencia de una interacción entre drogas. El aspecto de las interacciones será desarrollado más adelante, pero como puede observarse el transporte plasmático constituye también un parámetro farmacocinético importante en terapéutica farmacológica.

### **Importancia de los niveles plasmáticos de las drogas**

La fracción de drogas fijadas a las proteínas plasmáticas se encuentra prácticamente sin actividad o farmacológicamente inerte. Los efectos farmacológicos dependen, como dijimos de los niveles de la fracción de moléculas libres que es la que puede pasar las membranas, llegar a los sitios de acción, biotransformarse y excretarse.

Como esta fracción guarda un equilibrio con la fracción ligada, la determinación de los niveles plasmáticos totales puede tener utilidad terapéutica. En general, se considera que el efecto biológico está en relación con la concentración del fármaco en plasma.

Los recientes avances en bioquímica farmacológica han hecho posible determinar las con-

centraciones plasmáticas de numerosos fármacos, lo que no significa que sea necesaria la realización de estas determinaciones para todas las drogas. Cuando el efecto farmacológico es fácilmente mensurable en la clínica es innecesario habitualmente la determinación de los niveles plasmáticos del fármaco. Por ej. drogas antihipertensivas, hipoglucemiantes orales, diuréticos, anticoagulantes, analgésicos, hipolipemiantes y la mayoría de los agentes antibacterianos no necesitan habitualmente monitorización de los niveles plasmáticos ya que sus efectos son fácilmente observables.

#### **Indicaciones para la determinación de las concentraciones plasmáticas de un fármaco:**

1. En casos en que la droga se emplee como profiláctico de algún padecimiento o enfermedad y el efecto farmacológico no sea observable, como por ejemplo los agentes antiepilépticos y los antiarrítmicos.
2. Margen terapéutico estrecho como por ej. los digitálicos y la gentamicina. La toxicidad de estas drogas se alcanza con dosis muy similares a la terapéutica.
3. Para el diagnóstico de fenómenos tóxicos que pueden ocurrir con el uso de drogas como la teofilina o los mismos digitálicos.
4. Para relacionar la dosis administrada con los niveles plasmáticos en casos de mala absorción gastrointestinal, o metabolismo del primer paso o posibles variaciones del flujo sanguíneo hepático (antidepresivos tricíclicos o propranolol).
5. En casos de sospecharse el desarrollo de tolerancia (barbitúricos, opiáceos y otras drogas).
6. En casos de sobredosificación o abuso de fármacos por parte del paciente, sobre todo cuando el pronóstico y el tratamiento se relacionan con el nivel sanguíneo después de la sobredosificación, como por ej. con el paracetamol, barbitúricos o el etanol.
7. En casos de sospecha de una interacción farmacológica.
8. En casos de presumirse falta de cumplimiento de la prescripción.

9. Para valorar la respuesta clínica terapéutica en casos de insuficiencia hepática o renal.

El conocimiento de la concentración plasmática de los fármacos solo puede ser realmente útil en terapéutica cuando la misma se lleva a cabo en combinación con una valoración clínica exhaustiva del paciente.

#### **Depósito de drogas en el organismo**

Algunos fármacos poseen mayor afinidad por algunos componentes tisulares, fijándose a los mismos en mayor concentración, constituyendo prácticamente depósitos de esas drogas en el organismo. Las drogas pueden depositarse en:

1. Proteínas plasmáticas e hícticas: en ocasiones la afinidad de las drogas a proteínas plasmáticas o hícticas es muy alta pudiendo servir como depósitos de las mismas. Por ej. la quinacrina se fija a proteínas del hepatocito alcanzando una concentración miles de veces superior a la del plasma.
2. Tejido conectivo: Algunas drogas se fijan a los grupos fuertemente iónicos de los mucopolisacáridos del tejido conectivo que actúa así como un depósito del fármaco.
3. Huesos y dientes: Algunos agentes como los metales pesados y las tetraciclinas se fijan intensamente a los huesos y a los dientes, posiblemente por quelación con el ion calcio.
4. Tejido lipoideo: Drogas muy liposolubles pueden almacenarse en tejido lipoideo. Este tejido puede alcanzar en personas obesas un gran volumen, pudiendo representar en ese caso hasta un 50% del peso corporal. Aún en personas delgadas o en caso de desnutrición, el tejido graso puede representar el 10% del peso corporal. Los barbitúricos, la fenoxibenzamina, la dibencilina y el DDT se acumulan en tejido graso.
5. Otros tejidos: El antimicótico griseofulvina se acumula especialmente en la piel, por lo que es útil en micosis cutáneas aún cuando se administre por vía gastrointestinal. El antihipertensivo guanetidina tiene gran afinidad por el corazón y el músculo estriado, el antiarrítmico amiodarona tiene afinidad por fluidos oculares.

#### **Barreras naturales:**

Los fármacos en su distribución y circulación encuentran algunos tejidos por los que resulta muy difícil su pasaje. Especialmente interesan las siguientes barreras:

**1. Barrera hematoencefálica:** Está localizada entre el plasma sanguíneo de los vasos cerebrales y el espacio extracelular del encéfalo. El paso de las drogas en el cerebro aunque está sujeto a las mismas leyes que rigen el pasaje de drogas a través de otras membranas biológicas, presenta claras diferencias, ya que muchas drogas atraviesan con mucha dificultad o directamente no atraviesan esta barrera, alcanzando niveles de concentración muy diferentes a otros órganos o tejidos.

Desde el punto de vista microscópico-histológico se han demostrado algunas diferencias en la estructura de los capilares cerebrales. Así, por ej. las células endoteliales poseen uniones intercelulares muy íntimas, más estrechas que en otros capilares y se observa un mayor número de mitocondrias, indicando presuntamente una mayor actividad enzimática. Los capilares cerebrales tampoco demuestran la existencia de vesículas pinocitóticas y se encuentran rodeados en forma muy estrecha por células especiales de la glía llamadas astrocitos. Para que un fármaco llegue al espacio intersticial del neuroeje debe atravesar estas estructuras diferentes de otros endotelios, lo que determina la existencia de dicha barrera.

A raíz de la existencia de la barrera hematoencefálica se han planteado algunos problemas terapéuticos. Por ej. la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que debe administrarse L-Dopa para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La L-dopa se asocia habitualmente con inhibidores de la dopa-decarboxilasa como la benzeracida o la carbidopa que no atraviesan la barrera hematoencefálica y solo actúan a nivel periférico, impidiendo la conversión de L-dopa en dopamina periférica lo cual es útil en terapéutica, ya que evitan efectos adversos provocados por esta catecolamina a nivel periférico. Los fármacos que tienen un grupo amonio cuaternario, como algunos agentes anticolinesterasa de acción reversible o los anticolinérgicos como la butilscopolamina no pueden atravesar la barrera hematoencefálica en cambio la atropina y escopolamina la atraviesan con mayor facilidad. Algunos antihistamínicos como la terfenadina no atraviesan o lo hacen con dificultad la barrera hematoencefálica, por lo que no desarrollan somnolencia. Algunos antibióticos también

presentan dificultades para atravesar esta barrera.

Se denomina *ruptura* de la barrera hematoencefálica al incremento de la permeabilidad de la misma, puede producirse por: hipercapnia, convulsiones repetidas, infecciones virales o bacterianas, HTA, meningitis leucémica, irradiación con rayos X. Esta ruptura es importante para explicar la patogenia del edema cerebral.

### **2. Barrera sangre líquido cefalorraquídeo**

Esta localizada a nivel de los plexos coroideos e impide el paso de ciertas drogas al LCR. Los capilares de los plexos coroideos son similares a los capilares extracraneales, pero se encuentran recubiertos por células epiteliales que posiblemente sean responsables de las diferencias en la absorción. En general los antibióticos solo alcanzan un porcentaje de la concentración plasmática cuando se administran por otra vía que no sea la intratecal. En tal sentido la inflamación de las meninges puede modificar el pasaje de drogas a través de la misma.

### **3. Barrera placentaria**

El conocimiento de este punto es de gran importancia desde el momento que muchas drogas administradas a la madre pueden ejercer efectos en el feto. Es especialmente importante la administración de cualquier droga en el período de la organogénesis que comprende en forma práctica el primer trimestre del embarazo, ya que los fármacos liposolubles, no ionizados pasan con facilidad y por difusión pasiva la barrera placentaria, por ej. la morfina, anestésicos gaseosos, líquidos volátiles, salicilatos sulfamidas, benzodiazepinas, neurolépticos, el alcohol, etc. La glucosa y otras hexosas atraviesan la placenta por difusión facilitada, los iones y aminoácidos por transporte activo, las inmunoglobulinas y proteínas por pinocitosis. Los amonios cuaternarios no atraviesan la placenta.

### **4. Barrera hematoocular**

En el ojo el epitelio de los procesos ciliares es una barrera difícil de atravesar, por ello la mayoría de los fármacos, no alcanzan niveles terapéuticos en humor acuoso ó vítreo, cuando se administran por vía parenteral.

### **Redistribución de los fármacos:**

Algunos fármacos sobre todo aquellos muy liposolubles y que atraviesan con facilidad las membranas por difusión pasiva, sufren el proceso de redistribución. Por ej. el tiopental sódico

co, barbitúrico de acción ultracorta, que después de su administración i.v. alcanza rápidamente elevadas concentraciones en tejidos cerebrales, por su gran afinidad a los fosfolípidos del cerebro, su difusibilidad y por el gran flujo sanguíneo cerebral. El efecto farmacológico se desarrolla entonces intensamente, mientras que en otros tejidos como el músculo estriado, hígado, riñón y tejido adiposo aún no se inicia o completa la distribución ya que el pasaje a estos tejidos ocurre en forma mucho más lenta. A medida que el tiopental va pasando a estos tejidos los niveles plasmáticos disminuyen y el fármaco comienza a salir del tejido cerebral. De esa manera el efecto farmacológico desaparece luego de algunos minutos, mientras el tiopental se *redistribuye* en los tejidos mencionados. Es decir que se ha desarrollado una distribución primaria selectiva y posteriormente una *redistribución*. La biotransformación del fármaco es relativamente lenta y se inicia recién luego de estabilizado el proceso de distribución.

### METABOLISMO O BIOTRANSFORMACION DE LAS DROGAS

Los fármacos para ser eliminados del organismo deben ser biotransformados o metabolizados en compuestos polares. En general los compuestos xenobióticos (Fármacos y tóxicos) sobre todo aquellos con actividad farmacológica, tienden a ser muy lipofílicos y se encuentran no ionizados al pH fisiológico es por ello que su excreción por vía renal es muy dificultosa porque aunque por el tamaño molecular pueden atravesar las membranas por filtración glomerular, sufren un intenso proceso de reabsorción tubular.

Los mecanismos de biotransformación o metabolización originan modificaciones de las drogas llamados metabolitos, que son usualmente sustancias más hidrosolubles, menos lipo-

solubles, más polares y se encuentran más ionizadas que el fármaco original. Por ello generalmente total o parcialmente (carecen) de actividad biológica, no se ligan eficientemente a las proteínas plasmáticas, son menos difusibles y se eliminan con mayor facilidad por riñón.

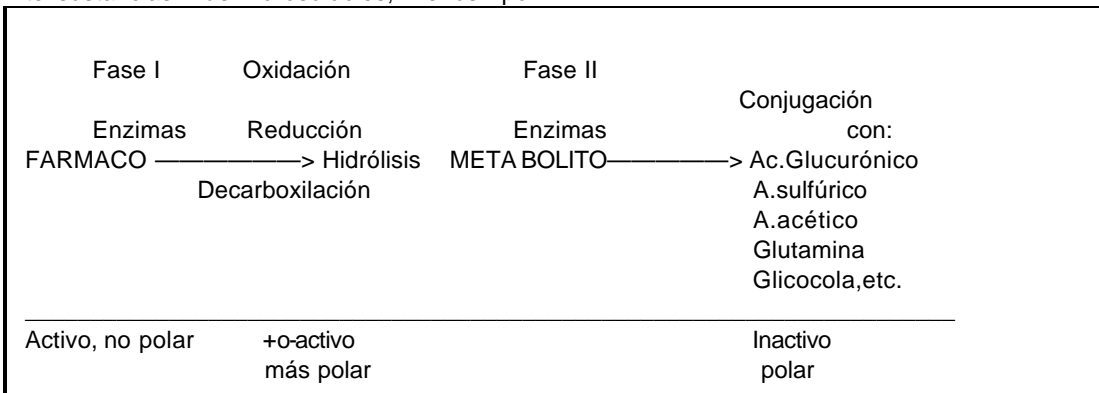
Las reacciones de metabolización pueden ser divididas en dos grupos fundamentales:

**1.Reacciones no sintéticas:** Incluyen la oxidación, reducción y la hidrólisis. Mediante estas reacciones se origina generalmente un metabolito con disminución de la actividad farmacológica o completamente inactivo. Raramente la biotransformación da lugar a reactivación de la droga administrada, actuando el fármaco como una prodroga como ocurre con el analgésico-antiinflamatorio Sulindac que es una droga precursora con débil actividad farmacológica y que en el organismo se biotransforma a sulfuro de sulindac que es la droga activa. También el antiepiléptico primidona que se oxida en el organismo o fenobarbital que es el fármaco activo.

**2.Reacciones sintéticas:** Son también llamadas reacciones *conjugación* que ocasionan casi invariablemente la inactivación de las drogas.

Mediante este proceso la droga activa se combina con ácido glucurónico (glucuronconjugación), con ácido acético (acetilación) con grupos metilos (metilación), con ácido sulfúrico (sulfoconjugación) o con glicocola que es un aminoácido que interviene en la formación de ácido hipúrico a partir del ácido benzoico.

Las conjugaciones constituyen procesos fundamentales en la biotransformación.



El metabolito formando generalmente adquiere las características de convertirse en un compuesto polar más hidrosoluble y fá-

cilmente eliminable. El mecanismo íntimo de las conjugaciones es relativamente complejo, por ej. se requiere la previa activación

del ácido glucurónico del compuesto uridindifosfoglucurónico el que luego por medio de la enzima glucoroniltransferasa se acopla a la molécula del fármaco. La sulfoconjugación requiere también la previa activación del sulfato en presencia de ATP y luego la enzima sulfatidiltransferasa lo incorpora a la molécula aceptora. El proceso de acetilación que interviene en la metabolización de las sulfas y la isoniacida se lleva a cabo con la intervención de la enzima N-acetil-transferasa; en la metilación intervienen varias metiltransferasas.

Habitualmente la biotransformación ocurre en dos fases o etapas. La primera comprende la acción de las enzimas sobre el fármaco y la segunda la acción de conjugasas sobre los metabolitos formados en la primera fase.

Las oxidaciones son las reacciones de metabolización no sintéticas más frecuentes y pueden producirse sobre una gran variedad de fármacos. Por ej. la oxidación de la cadena lateral de los derivados del ácido barbitúrico (pentobarbital, fenobarbital, tiopental, etc.), formando un ácido y un alcohol.

La *hidroxilación* de ciclos aromáticos como en el caso del ácido salicílico. La *O-desalquilación*, consiste en la separación de grupos alquilo unidos al oxígeno, mecanismo mediante el cual la fenacetina se transforma en aldehído acético y N-acetilparaminofenol, de esta misma manera la codeína se transforma en morfina. Otro mecanismo es la *N-desalquilación* por el cual se separan los grupos metilo, etilo y butilo unidos a un átomo de nitrógeno. Por ejemplo la transformación de la aminopirina en aminoantipirina y dos moléculas de aldehído fórmico.

La *desaminación oxidativa* es regulada por enzimas específicas. Por ej. la monoaminoxidasa (MAO) desamina la feniletilamina, la tiramina, la dopamina, la noradrenalina, la adrenalina, la normetafredina y la 5-hidroxitriptamina o serotonina entre otras aminas biógenas. La diaminoxidasa desamina a la histamina.

Finalmente un mecanismo oxidativo es también la formación de *sulfóxidos*, proceso por el cual se transforman los neurólépticos,

derivados de la fenotiazina como la clorpromazina y análogos.

Las *reducciones* son también importantes en los procesos de biotransformación de los fármacos. Por ej. la *nitrorreducción*, es decir la sustitución de un grupo -NO<sub>2</sub> por el NH<sub>2</sub> es un proceso que metaboliza al anti biótico cloramfenicol previamente a la conjugación con ácido glucurónico. Otro ej. es el de la *azorreducción* que desdobra compuestos portadores de un grupo azo (-N=N-), por ej. la sulfocrisoidina que se transforma en el organismo en sulfanilamida y triaminobenzeno. La sustitución por un hidrógeno de un halógeno unido a un átomo de carbono es otro ej. de reducción. Las acetonas cíclicas como la progesterona se biotransforman reduciéndose a un alcohol que es el pregnanodiol, principal metabolito urinario de la hormona.

La *hidrólisis* es un proceso inverso a la conjugación mediante el cual la molécula de una droga se fracciona en dos o más partes. Es frecuente para la metabolización de los ésteres y las amidas como la acetilcolina, el ácido acetilsalicílico, la procainamida, la diacetilmorfina o la acetanilida. El desdoblamiento de los ésteres es regido por esterases específicas como la acetilcolinesterasa abundantes en plasma e hígado. La hidrólisis de las amidas es un proceso más lento que habitualmente ocurre con una participación hepática muy importante. Por ser más lento el efecto de la procainamida es de mayor duración que el de la procaina.

#### **Sistema enzimático microsomal hepático:**

Es un sistema enzimático del hepatocito responsable de la mayoría de las metabolizaciones o biotransformaciones de los xenobióticos. Su nombre se relaciona con las fracciones subcelulares que se obtienen en estudios in vitro para la realización de estudios enzimáticos.

La fracción microsomal se obtiene por homogenización del hígado en un medio isotónico, generalmente sucrosa, y posterior centrifugación diferencial en frío. Con esta técnica es posible aislar distintas fracciones de las células. Primero precipitan las fracciones más pesadas, fracción nuclear, mitocondrias pesadas, mitocondrias livianas y finalmente los microsomas, quedando una fracción soluble sin partículas precipitables.



La fracción microsomal representa el retículo endoplasmático liso y rugoso que es un organoide presente en el citoplasma que participa en la síntesis proteica y en el transporte intracelular. Los ribosomas que lo componen son gránulos de ribonucleoproteínas o glóbulos de ARN. La síntesis de enzimas que participan en las conjugaciones y oxidaciones se lleva a cabo en el sistema enzimático microsomal del hepatocito. En cambio las reducciones y las hidrólisis se llevan a cabo con enzimas no microsomales y microsomales.

Las oxidaciones por ej. se llevan a cabo con la participación de oxidasas de función mixta o monooxigenasas. La droga liposoluble atraviesa la membrana celular del hepatocito y se une al citocromo P-450. Este es una hemoproteína y constituye la oxidasa terminal. Se llama así porque se absorbe a 450 nm en la región visible del espectro magnético. En presencia de un sistema NADPH2 la reacción se acelera y con la intervención de la enzima citocromo P-450 reductasa se libera  $O_2$  molecular que oxida a la droga al mismo tiempo que se reduce el citocromo P-450.

Existen numerosos citocromos P450, cada uno de ellos determinados genéticamente por un gen específico. Cada citocromo es específico para determinado sustrato y también en su inductibilidad por drogas o xenobióticos.

Las enzimas microsomales son inducibles, es decir que la síntesis de las mismas se incrementa por acción de las drogas que serán biotransformadas. Este fenómeno se denomina *inducción enzimática* y explica numerosos casos de tolerancia a drogas.

Existen dos tipos de inducción enzimática  
a) **tipo fenobarbital** en la cual el fármaco inductor estimula la síntesis del citocromo P-450 y la citocromo P-450 reductasa. Como consecuencia prolifera el retículo endoplasmático del hepatocito y la síntesis proteica.  
b) **tipo hidrocarburos policíclicos carcinógenos** (3-metilcolantreno o 3-MC), de menor extensión o importancia. En este caso se estimula la síntesis de otros citocromos, principalmente el citocromo P-448, actualmente llamado citocromo P450 IA, con lo que también se incrementa el metabolismo de ciertos fármacos específicos.

En ambos casos de inducción enzimática la síntesis proteica, en general, se incrementa, lo que puede demostrarse con la administración previa de inhibidores de los ácidos nucleicos como la puromicina, por ejemplo.

Las enzimas metabolizadoras de drogas pueden también sufrir el proceso de **inhibición enzimática**. En este caso la actividad del sistema enzimático resulta inhibida por el fármaco que puede interferir competitivamente o no competitivamente la unión de los sustratos (drogas) al citocromo P450 e impedir así la reducción de este.

La inducción e inhibición enzimáticas son fenómenos farmacológicos que pueden adquirir gran importancia en prescripción terapéutica y por lo tanto deben ser evaluados ante la necesidad de efectuar una determinada prescripción.

Como se mencionó anteriormente las enzimas metabolizadoras están determinadas genéticamente por lo que las variaciones en la constitución del aparato genético de los distintos individuos puede ocasionar variaciones en la capacidad de biotransformación por parte de los sistemas enzimáticos puestos en juego. En la metabolización de muchas drogas interviene la enzima N-acetiltransferasa que existe en mayor o menor cantidad según la constitución genética del individuo.

**Acetiladores rápidos:** son los que poseen una mayor disponibilidad de enzimas. Se observan variaciones étnicas: 40-60% de los europeos y africanos son acetiladores rápidos, mientras que el 90% de los japoneses son lentos. La variación en la rapidez de la acetilación varía la respuesta a la acción de un fármaco. Por ejemplo: **La isoniazida**, agente anti-TBC, demuestra menores efectos en pacientes tuberculosos que son acetiladores rápidos, sobre todo en TBC pulmonar abierta tratada con dosis semanales, por lo que debe aumentarse la dosis. Además estos pacientes presentan un incremento en la incidencia de hepatitis colestásica, efecto adverso que se produce por la presencia del metabolito acetilado, que está en altas concentraciones en los acetiladores rápidos. En cambio, en los **acetiladores lentos** se pueden observar efectos de sobredosis por disminución del metabolismo y aparición de una mayor

una mayor predisposición al efecto adverso de las neuropatías periféricas.

**La hidralazina** es un fármaco antihiper-tensivo que en los acetiladores lentos (poca metabolización) produce una mayor incidencia de efectos colaterales como el síndrome lupus eritematoso. Por el contrario en los acetiladores rápidos se observa una pérdida de la acción antihipertensiva.

Efectos similares, referidos a sus acciones específicas, se observan con otras drogas que se metabolizan por acetilación como por ejemplo con las sulfas, la dapsona, la fenel-zina y otras.

Las metiltransferasas son otras enzimas también determinadas genéticamente, que hacen que los pacientes puedan ser clasificados como **metiladores rápidos, lentos e intermedios**. Siguiendo el mismo esquema anterior los metiladores rápidos demuestran una menor duración del efecto farmacológico y una menor intensidad de los mismos. En cambio los metiladores lentos desarrollan una respuesta terapéutica mayor y una mayor incidencia de efectos adversos. Reacciones similares, por distinta constitución genética entre individuos diferentes, pueden también observarse con la intervención de otras enzimas metabolizadoras modificándose la potencia farmacológica y la duración de la acción de otras drogas.

### EXCRECIÓN DE LAS DROGAS

Las drogas son eliminadas del organismo inalteradas (moléculas de la fracción libre) o modificadas como metabolitos activos o inactivos. En lo que hace a la excreción de los fármacos el riñón es el principal órgano excretor.

*Excreción renal:* Las drogas se excretan por filtración glomerular y por secreción tubular activa siguiendo los mismos pasos y mecanismos de los productos del metabolismo intermedio. Así, las drogas que filtran por el glomérulo sufren también los procesos de la reabsorción tubular pasiva. Por filtración glomerular solo se eliminan las drogas o los metabolitos no ligados a las proteicas transportadores (fracción libre). Muchos ácidos orgánicos, como los metabolitos glucuronados de la penicilina, o las cefalosporinas, o los diuréticos tiazídicos, son secretados activamente por el mismo sistema encarga-

do de secretar activamente productos naturales como el ácido úrico. En cambio las bases débiles como la histamina o los ésteres de la colina son secretadas por otro sistema específico para las mismas.

En los túbulos proximal y distal las formas no ionizadas de ácidos o bases débiles son reabsorbidas pasiva y obligadamente. Cuando el fluido tubular se hace más alcalino, los ácidos débiles se excretan más fácilmente y esto disminuye la reabsorción pasiva. Lo inverso ocurre con las bases débiles. Por eso en algunas intoxicaciones, como en el caso de una intoxicación barbitúrica, puede incrementarse la eliminación del fármaco tóxico varias veces, alcalinizando la orina y forzando la diuresis.

**Excreción fecal y biliar:** Algunas drogas se excretan por las heces en una proporción variable, en forma inalterada, cuando escapan a los procesos de la absorción gástrica o intestinal. Muchos metabolitos de fármacos que se originan en el hígado se eliminan por la bilis, se reabsorben en el intestino (circulación enterohepática) siendo eliminados finalmente por la orina y parcialmente por las heces.

**Excreción por otras vías:** Son cualitativamente poco importantes. Algunas de drogas o sus metabolitos son excretadas por la saliva. Las mismas son habitualmente deglutidas y reabsorbidas a nivel gástrico o intestinal.

La excreción por la leche puede ser importante en la mujer que amamanta por la posibilidad de producir efectos colaterales en el lactante. La mayoría de las fármacos que ingiere la madre pasan también al niño en proporciones variables. El niño, sobre todo el recién nacido es más susceptible que los adultos a la mayoría de los drogas. Los riñones y el hígado son inmaduros, la capacidad metabolizadora es inferior a la de la madre, pudiendo producir acumulación y toxicidad con más facilidad. Drogas que son importantes por su excreción láctea y los efectos en el niño son por ej. el etanol, los ansiolíticos, (diazepam y análogos), los derivados del cornezuelo de centeno, los anticoagulantes orales, los anticonceptivos, diversas hormonas, las sulfamidas, los derivados del nitrofurano, las quinolonas y otras.

La excreción por la vía pulmonar es la más importante para la eliminación de los gases anestésicos.

Finalmente muchas drogas aparecen en la secreción sudoral, aunque esta vía no es habitualmente importante como sistema excretor de fármacos.

## PARAMETROS FARMACOCINÉTICOS

### -Volumen aparente de distribución: (Vd)

Es un parámetro farmacocinético que relaciona la dosis administrada con la concentración plasmática resultante. Es un concepto teórico ya que para la determinación del Vd se considera al organismo como un único compartimiento homogéneo en el que se distribuye el fármaco.

$$VD = \frac{\text{dosis}}{\text{concentración plasmática}}$$

ó

$$VD = \frac{\text{Cant.fármaco en el organismo}}{\text{Concentr.plasm. del fármaco}}$$

El conocimiento del Vd es importante para calcular la **dosis inicial de carga** de una droga determinada y la **vida media** de eliminación de la misma.

Cuando se administran por vía i.v., algunas drogas se distribuyen rápidamente pasando del compartimiento intravascular al espacio intersticial y a los tejidos orgánicos, como la lidocaína por ej. que en minutos alcanza un equilibrio entre plasma y espacio extravascular. Otras como la digoxina demoran horas (6 a 8 hs) para alcanzar ese equilibrio. Así el volumen de distribución es un dato útil como indicativo de la distribución del fármaco en los diversos compartimientos. La digoxina en realidad se distribuye más en tejidos adiposo y muscular, por lo que si se determina su concentración plasmática luego de administrar una dosis determinada puede dar un volumen de distribución mucho mayor que lo posible desde el punto de vista fisiológico. Ello indica distribución en los tejidos más que en el plasma.

**Vida media plasmática:** (o vida media de eliminación). Es el tiempo necesario para eliminar el 50% del fármaco administrado del organismo. También puede definirse como el

tiempo que tarda la concentración plasmática en reducirse a la mitad.

**Clearance o depuración:** Es la depuración o eliminación de una droga por unidad de tiempo. Es generalmente constante dentro de las concentraciones terapéuticas.

**Clearance sistémico o total:** Es el índice o la depuración de una droga por unidad de tiempo, por todas las vías.

El CI no indica cuanto es la cantidad de droga que se elimina sino el volumen de plasma que es eliminado de la droga por minuto.

CI renal + CI hepático + otros CI = CI sistémico.

**Clearance hepático:** es la eliminación de una droga por biotransformación metabólica y/o eliminación biliar. Las drogas que poseen gran clearance hepático como: Clorpromazina, imipramina, diltiazem, morfina, propranolol, en ellas es importante el flujo sanguíneo hepático, toda modificación a este flujo, modifica el clearance.

También es importante el funcionalismo del hepatocito (insuficiencia hepática).

Tener en cuenta que cuando la capacidad metabólica es grande, el clearance es igual al flujo sanguíneo (70 ml/min). Por ej. cuando la capacidad metabólica es pequeña el clearance depende de la proporción de la fracción libre circulante, que será la metabolizada.

La **inducción enzimática** incrementa el clearance.

**Clearance renal:** Es la cantidad de plasma depurado por unidad de tiempo, de la droga. Interviene la filtración glomerular, la secreción activa y la reabsorción. Por **filtración** solo pasa la fracción libre no ligada a proteínas. Por ende el clearance depende de la proporción de fracción libre de la droga. La **secreción activa** depende de las proteínas transportadoras, las enzimas que intervienen y el grado de saturación de los transportadores. El número de nefronas funcionantes es también importante para la determinación del clearance renal ( tener cuidado en la insuficiencia renal). -

**Concentración estable o “steady state”:**

Los parámetros farmacocinéticos (vida media, Vd, Cl) determinan la frecuencia de la administración de los fármacos y las dosis para alcanzar el estado de concentración estable o steady state de una droga.

Es importante considerar que el efecto farmacológico o la acción terapéutica depende que la droga alcance y mantenga una concentración adecuada en el sitio de acción y ello depende del estado de concentración estable.

**Biodisponibilidad:** Fracción de la dosis administrada y que llega al plasma y está disponible para cumplir el efecto farmacológico.

La Biodisponibilidad de los medicamentos es actualmente una de las propiedades fundamentales de la calidad de los mismos, ya que las diferencias en la cantidad absorbida de un fármaco y/o en la velocidad de absorción, conducen a rendimientos terapéuticos distintos.

La Biodisponibilidad es así, una garantía farmacéutica necesaria, al igual que la pureza de la droga y su valoración biológica, y por lo tanto debe ser objeto del **control de calidad** a que deben someterse todos los medicamentos.

De poco vale que una determinada forma farmacéutica de un fármaco, satisfaga las exigencias farmacotécnicas convencionales, si el fármaco no se libera a la velocidad y en la cantidad precisa, para facilitar la absorción y obtener la respuesta terapéutica deseada.

Para los medicamentos que se administran por vía oral, en formas sólidas (comprimidos, grageas, etc.) que es la forma mas habitual y conveniente de administrar fármacos, **la cinética de disolución** es un aspecto importante en la biodisponibilidad. Regulando las características cinéticas del proceso de disolución de un medicamento o de su principio activo desde la dosificación, es posible controlar la cinética del proceso de absorción y así regular la evolución plasmática del principio activo en el organismo, es decir su biodisponibilidad.

Por ello en Farmacotecnia es importante conocer los factores de los que depende la disolución del medicamento y su cinética,

para correlacionarlos con los parámetros farmacocinéticos ocurrirán “in vivo”.

**Bioequivalencia.** Dos formulaciones o dos medicamentos con el mismo principio activo pero de distinto origen que presenten la misma biodisponibilidad son **bioequivalentes o equivalentes biológicos**. Es decir que para que dos medicamentos que contienen el mismo principio activo, sean bioequivalentes, deben poseer una velocidad de absorción y una extensión o magnitud de la absorción, similares. El efecto farmacoterapéutico será también similar y en la práctica podrán utilizarse indistintamente.

Por lo tanto, la bioequivalencia es también un parámetro objeto del **control de calidad**

VIAS DE ADMINISTRACIÓN
<b>1. VIA DIGESTIVA</b>
<p>a. <b>VIA ORAL :</b>  Mucosa oral  Mucosa Gástrica.  Mucosa Intestinal.</p> <p>b. <b>VIA RECTAL</b>  Mucosa rectal.</p>
<b>2. VIA PARENTERAL</b>
<p>a. Via s.c.  b. Via i.v.  c. Via i.m.  d. Via i.d.  e. Via i.a.  f. Via i.t.  h. Via i.p</p>
<b>3. VIA RESPIRATORIA.</b>
<p>c. Mucosa Alveolar y Bronquiolar.  d. Mucosa Bronquial.</p>
<b>4. VIA TÓPICA</b>
<p>f. Mucosa Nasal.  g. Mucosa Conjuntival.  h. Mucosa Vaginal.  i. Mucosa Uretral.  j. Piel - IONTOFORESIS.</p>