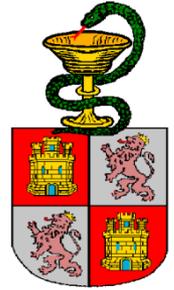




COLEGIO PROFESIONAL

**FISIOTERAPEUTAS
DE CASTILLA
Y LEÓN**



Farmacocinética y Farmacodinamia

Vanesa Ferrandis Tébar
Especialista en Farmacia Hospitalaria
18-19 mayo

Módulo II.

Farmacocinética y Farmacodinamia

1. Definiciones

2. Farmacocinética

a. Aspectos cinéticos de los procesos LADME

- Liberación
- Absorción
- Distribución
- Metabolismo
- Eliminación

3. Farmacodinamia

a. Unión fármaco-receptor

b. Eficacia farmacológica

Definiciones

- La **farmacocinética** estudia el curso temporal de las **concentraciones de los fármacos** en el organismo y construye modelos para interpretar estos datos y por tanto para **valorar** o predecir la **acción terapéutica o tóxica** de un fármaco.
- La **farmacodinamia** estudia los mecanismos de acción de los fármacos y los efectos bioquímicos/fisiológicos que estos producen en el organismo.

**Dosis-
Concentración**

**Concentración-
Efecto**

Definiciones

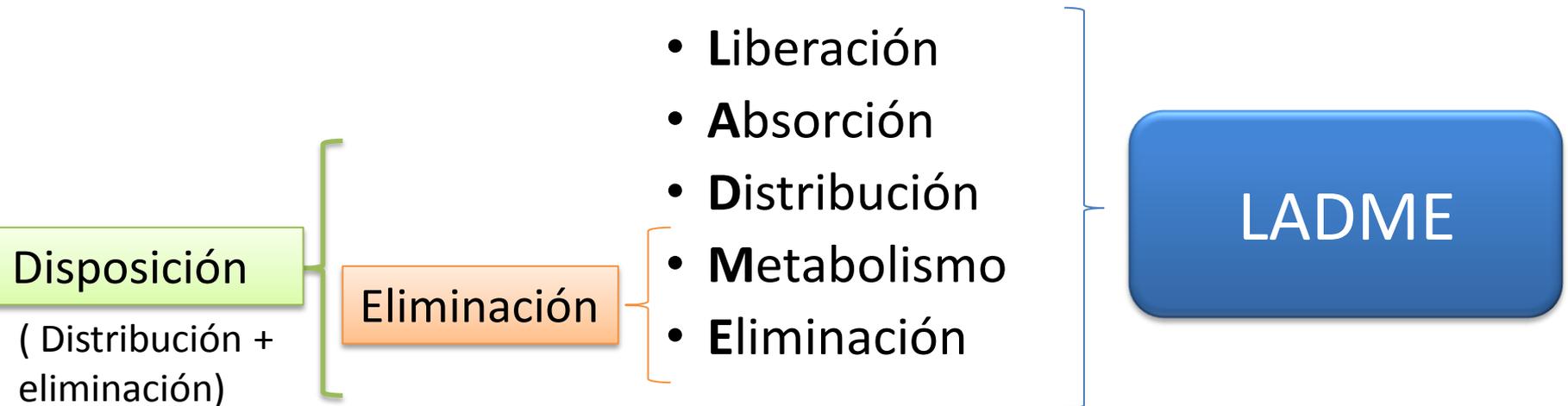


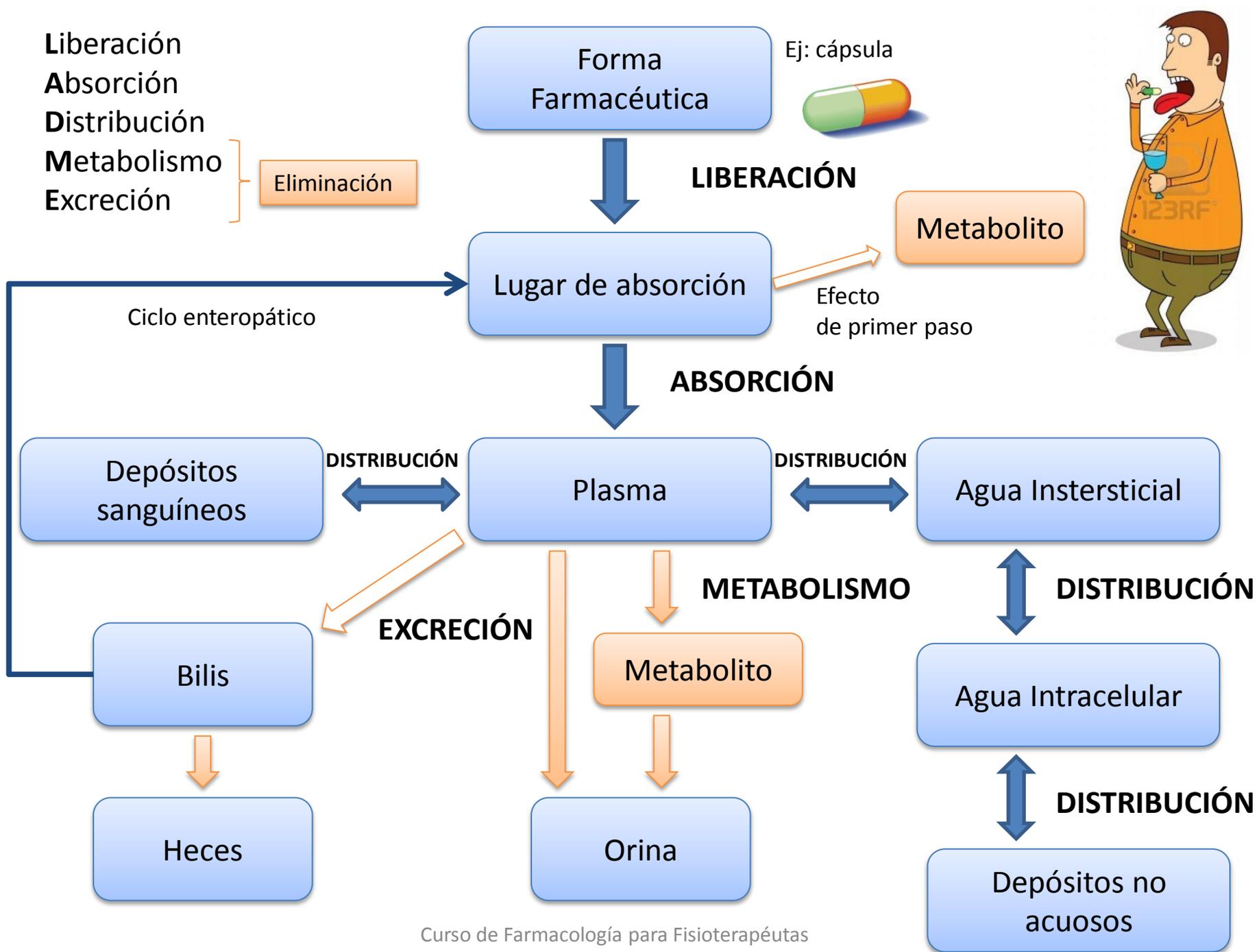
- La **biofarmacia** es la rama de la farmacología que se encarga del estudio de la influencia de la **forma farmacéutica** sobre los acontecimientos **farmacocinéticos y farmacodinámicos** a consecuencia de su administración

**Forma
farmacéutica-
Biodisponibilidad
y Efecto**

Farmacocinética

- Los fcos para poder actuar deben alcanzar su concentración óptima en el tejido diana.
- La admón puede ser **local** (acción del fco en el lugar de admon) o **sistémica** (paso al torrente sanguíneo).
- La concentración del fármaco depende de cinco procesos:







COLEGIO PROFESIONAL

FISIOTERAPEUTAS
DE CASTILLA
Y LEÓN

Farmacocinética Clínica

Aplicación



- Elección de:
 - Vía de administración
 - Forma farmacéutica
 - Dosis
 - Intervalo de dosificación



Tratamientos individualizados en función de las características antropométricas y fisiopatológicas del paciente

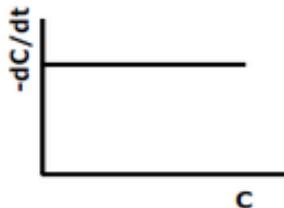
Aspectos cinéticos de los procesos LADME



- Existen tres tipos de cinética en el LADME:
 - **Orden cero:** la velocidad es constante en todo el proceso.
 - **Orden uno:** procesos pasivos. La velocidad depende de la concentración.
 - **Orden mixto o de Michaelis-Menten:** procesos activos.

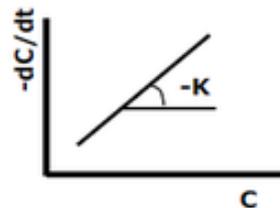
Orden cero

$$dC/dt = -K_0$$



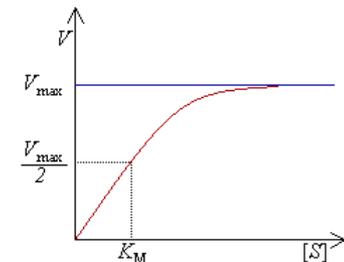
Orden uno

$$dC/dt = -K \cdot C$$



Orden mixto

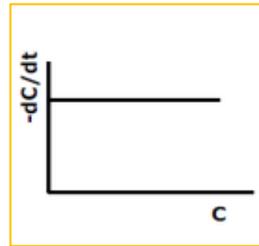
$$dC/dt = -V_{\max} \cdot C / K_M + C$$



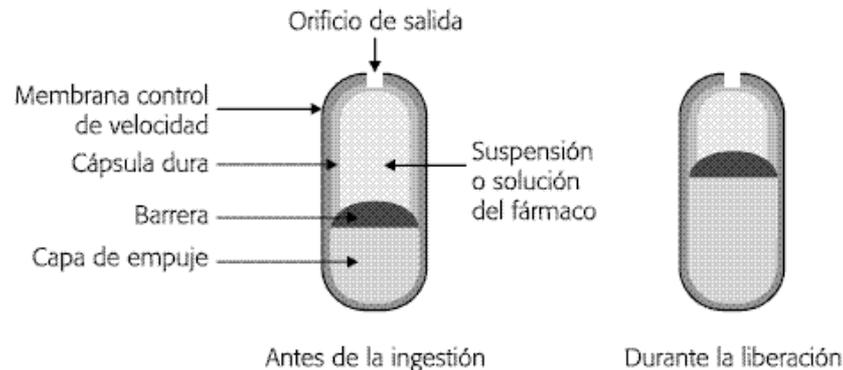
Cinética de orden cero



- La velocidad del proceso es independiente de la concentración (C_0).



- Esta cinética se utiliza para controlar la liberación del fármaco:
 - **Perfusión intravenosa.** Ej: Perfusión de Vancomicina.
 - **Cesión sostenida** del fármaco (sistemas matriciales, osmóticos): Ej. Adalat oros (nifedipino) para tratamiento de angina estable y crónica.



Cinética de orden cero



- La velocidad del proceso es independiente de la concentración(C_0).
- Esta cinética se utiliza cuando queremos controlar la liberación del fármaco:
 - **Perfusión intravenosa**. Ej: Perfusión de Vancomicina.
 - **Cesión sostenida** del fármaco (sistemas matriciales, osmóticos): Ej. Adalat oros (nifedipino) para tratamiento de angina estable y crónica.
 - **Anestésicos generales por vía inhalatoria** (mantenimiento de la anestesia). Ej: Halotano.
 - **Parches transdérmicos**. Ej: fentanilo (opioide).

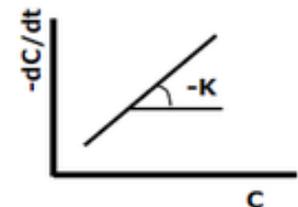
Cinética de orden uno



- La velocidad del proceso es proporcional a la concentración (C_0) en ese instante. La vida media no depende de la C_0 .
- Siguen esta cinética los procesos pasivos:
 - Liberación pasiva.
 - Absorción pasiva.
 - Distribución sectores acuosos.
 - Filtración glomerular.
 - Reabsorción tubular pasiva.
 - Difusión pasiva en bilis.

Orden uno

$$dC/dt = -K \cdot C$$



Cinética de orden mixto

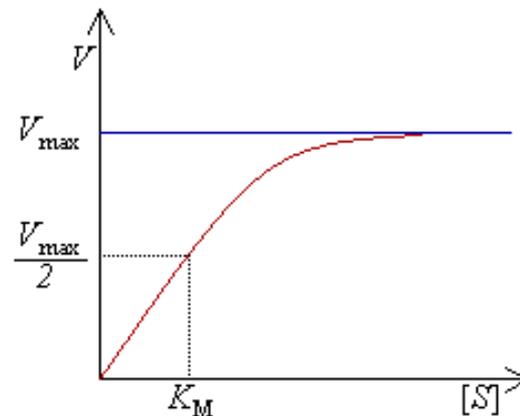


Teniendo en cuenta la ecuación de este proceso

$$dC/dt = -V_{\max} \cdot C / K_M + C$$

Si la C es muy inferior a K_M , el sistema enzimático estará muy lejos de la saturación: seguirá una cinética de primer orden.

Si C es muy superior a K_M , el sistema enzimático trabaja a saturación: seguirá una cinética de orden cero.



Cinética de orden mixto



- Siguen este tipo de cinética los procesos activos:
 - **Absorción activa:** el fármaco utiliza un transportador para su absorción. Ej: metotrexato y baclofeno.
 - **Secreción tubular activa.** El fármaco utiliza un transportador para ser secretado a la luz tubular renal. Ej: penicilinas.
 - **Metabolismo:** en la práctica las enzimas encargadas de la metabolización del fármaco no se saturan, puede considerarse un proceso pasivo (orden 1). Excepción: fenitoína.
 - **Secreción biliar.** Ej: griseofulvina

Cinética usual de los procesos LADME



- La cinética usual de los fármacos en los procesos LADME es de **orden uno**.
 - Excepciones:
 - Absorción: **baclofeno, metotrexato (fcos pirata)**.
 - Metabolismo: **fenitoína**.
 - Si el primer paso es más lento que el segundo, el orden de la reacción queda supeditado al primero.
- Ej: Si un fármaco se libera más lentamente que se absorbe, aparecerá una cinética de absorción igual al proceso de liberación.

LINEALIDAD CINÉTICA

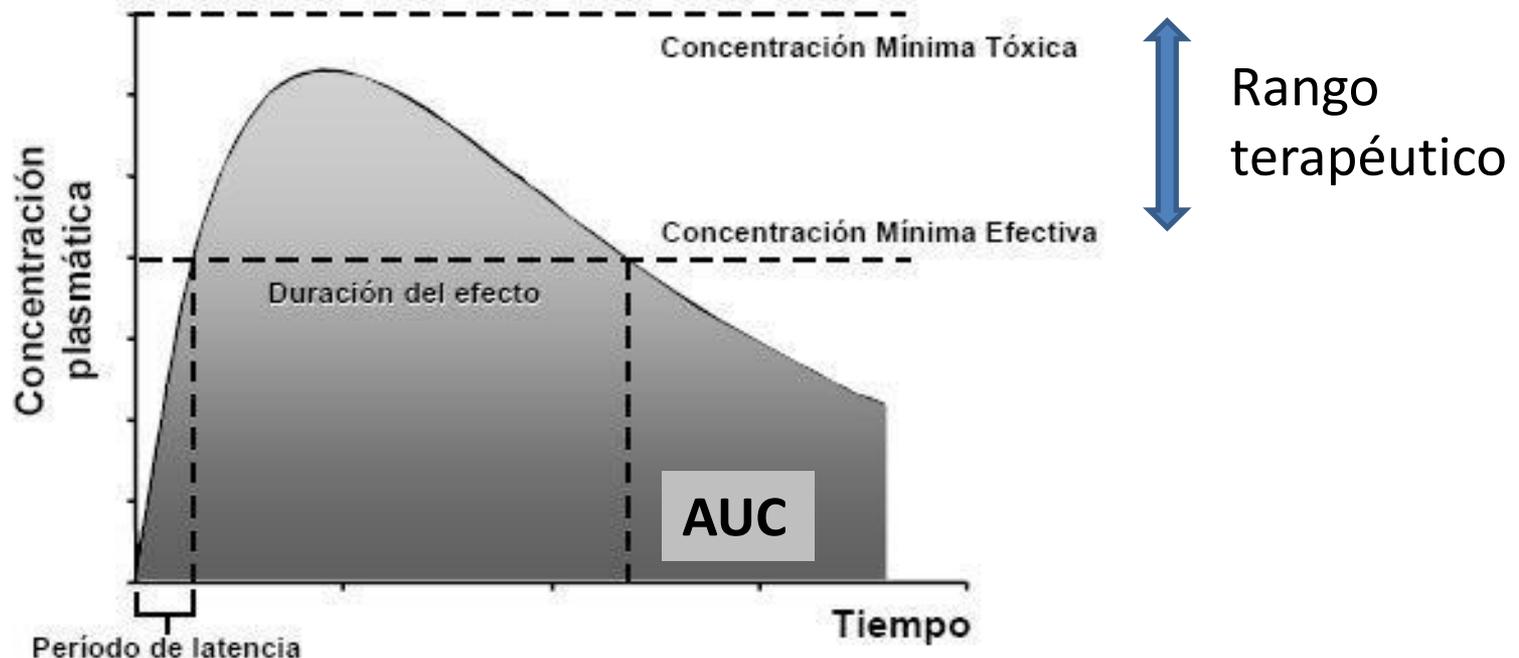


- Un modelo farmacocinético **lineal** es aquel cuyos procesos cinéticos corresponden a una **cinética de 1er orden**.
- En un modelo farmacocinético lineal el área comprendida bajo la curva (**AUC**) de concentración plasmática frente al tiempo es proporcional a la dosis administrada.
- Por tanto podremos determinar la dosis necesaria para alcanzar la concentración plasmática deseada.

LINEALIDAD CINÉTICA



- Un modelo farmacocinético lineal es aquel cuyos procesos cinéticos corresponden a una cinética de 1^{er} orden. En este caso:
 - El área comprendida bajo la curva (**AUC**) de concentración plasmática frente al tiempo es proporcional a la dosis administrada.

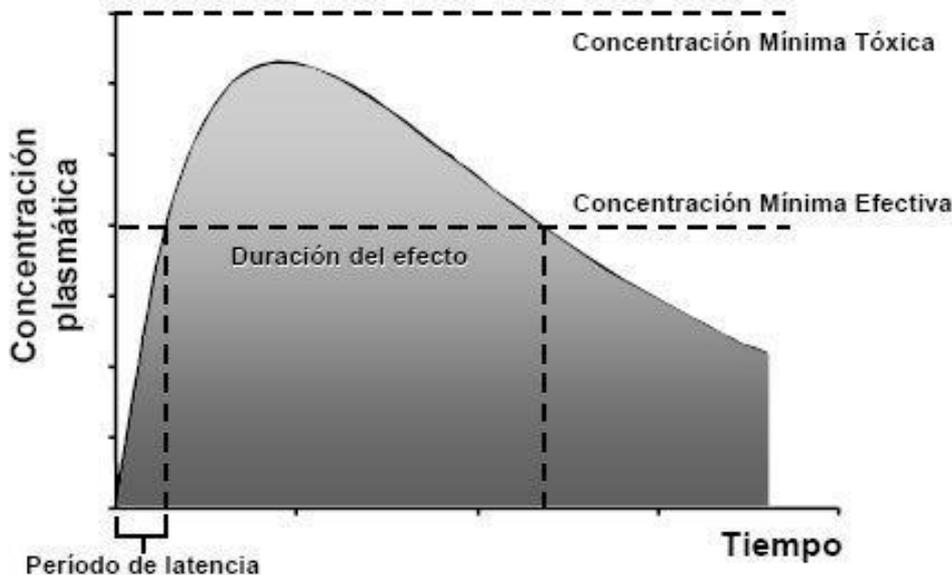




Ejemplo 1:

Se calcula la concentración plasmática de ácido valproico en un paciente con status epiléptico. $C_p = 30 \mu\text{g/mL}$

Rango terapéutico: $50\text{-}100 \mu\text{g/mL}$.



Dado que está por debajo de la concentración mínima eficaz tendríamos que duplicar la dosis para duplicar la concentración plasmática y que se encuentre dentro del rango terapéutico.



LINEALIDAD CINÉTICA



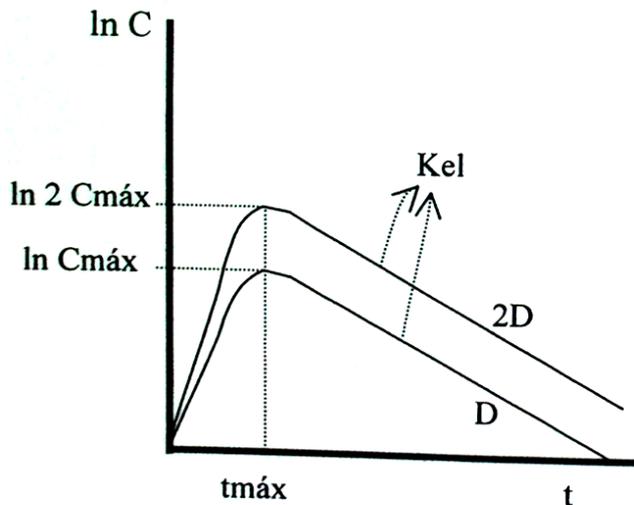
Ejemplo 2:

Se calcula la concentración plasmática de fenitoína en un paciente con status epiléptico.

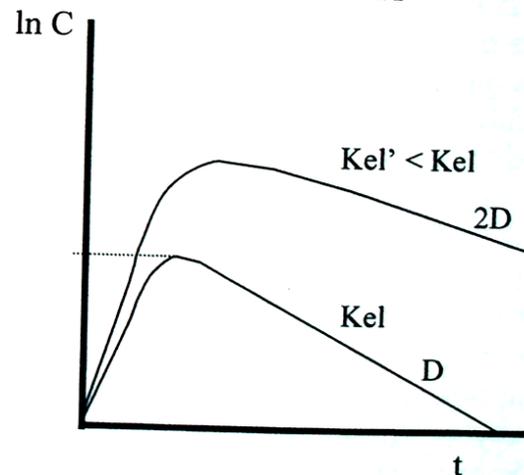
$C_p = 7 \mu\text{g/mL}$

Rango terapéutico: 10-20 $\mu\text{g/mL}$.

Cinética Lineal



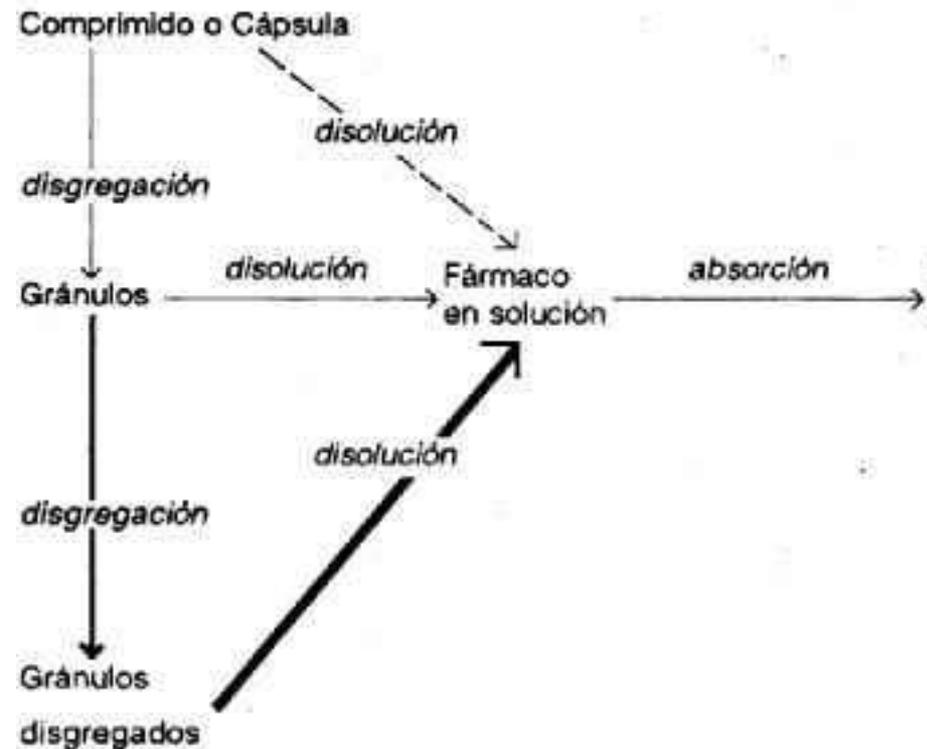
Cinética NO Lineal
(en la eliminación)
FENITOÍNA



Al aumentar la dosis se produce una saturación del sistema enzimático que metaboliza la FENITOÍNA, por tanto si duplicamos la dosis la concentración plasmática se incrementará más del doble.

LIBERACIÓN

- Fases:
 - **Disgregación:** paso de formas sólidas a partículas más pequeñas.
 - **Disolución:** paso de las formas sólidas a solución. Es el paso con mayor transcendencia en su posterior absorción.
 - **Difusión:** paso del fco disuelto a través del fluido.



LIBERACIÓN

- Factores que afectan a la velocidad de disolución:
 - **Solubilidad del fármaco.** La solubilidad es mayor si:
 - Amorfo>Cristalino
 - Anhidro>Hidratado
 - Metaestable>Estable
 - **Tamaño de partícula:** ↓ tamaño de partícula ↑ velocidad de disolución
 - **Viscosidad:** ↑ viscosidad ↓ velocidad de disolución
 - **Temperatura:** ↑ Temperatura ↑ velocidad de disolución
 - **Agitación:** la agitación aumenta la velocidad de disolución



MODULACIÓN DE LA DISOLUCIÓN

1. Formación de sales:

- a. Aumentan la velocidad de disolución: sales sódicas, potásicas, clorhidratos o sulfatos.
- b. Disminuyen la velocidad de disolución: pamoatos.

2. Formación de ésteres (vía parenteral):

- a. Aumento de la lipofilia: formas retard.
- b. Aumento hidrosolubilidad: introducción del grupo fosfato en corticoides (Ej. Metilprednisolona-P → Urbason[®]).

3. Formación de complejos:

- a. Disminución solubilidad: formas retard. Ej: Insulina-Zn-protamina.
- b. Aumento solubilidad. Ej: teofilina-etilendiamina (aminofilina).

4. Adición de tensioactivos: aumenta la solubilidad y velocidad de disolución de medicamentos **lipófilos**.

Mecanismos de transporte de fármacos



- Una vez que el fco se encuentra disuelto, los procesos de absorción, distribución y eliminación requieren el paso del fármaco a través de membranas biológicas.
- Existen 6 mecanismos de transporte:
 1. Difusión pasiva
 2. Difusión convectiva
 3. Transporte activo
 4. Transporte facilitado
 5. Par de iones
 6. Pinocitosis

Mecanismos de transporte de fármacos



Mecanismo	Características	Ejemplos
Difusión pasiva	A favor de gradiente, sin portador. Depende: pKa fco y pH del medio	Ácidos/bases débiles (la mayoría de los fármacos)
Difusión convectiva	Paso a través de poros de la membrana (endotelios capilares). Depende: nº y tamaño del poro , viscosidad medio.	Importante en administración intramuscular y subcutánea. Ej: electrolitos, moléculas pequeñas.
Transporte activo	Contra gradiente de concentración, requiere portador. Es específico y saturable.	Ca, Fe, monoglúcidos, aminoácidos, vitaminas, hormonas y fármacos pirata.
Trasnsporte facilitado	A favor de gradiente , requiere portador. Específico y saturable.	Vitamina B ₁₂ , B ₁ y B ₂ .
Par de iones	Unión con un ión del signo contrario con formación de un complejo neutro.	Propanolol (+ác. Oleico) Quinina (+hexilsalicilato)
Pinocitosis	Vesículas englobantes	Moléculas grandes: vacuna polio, vitaminas liposolubles.

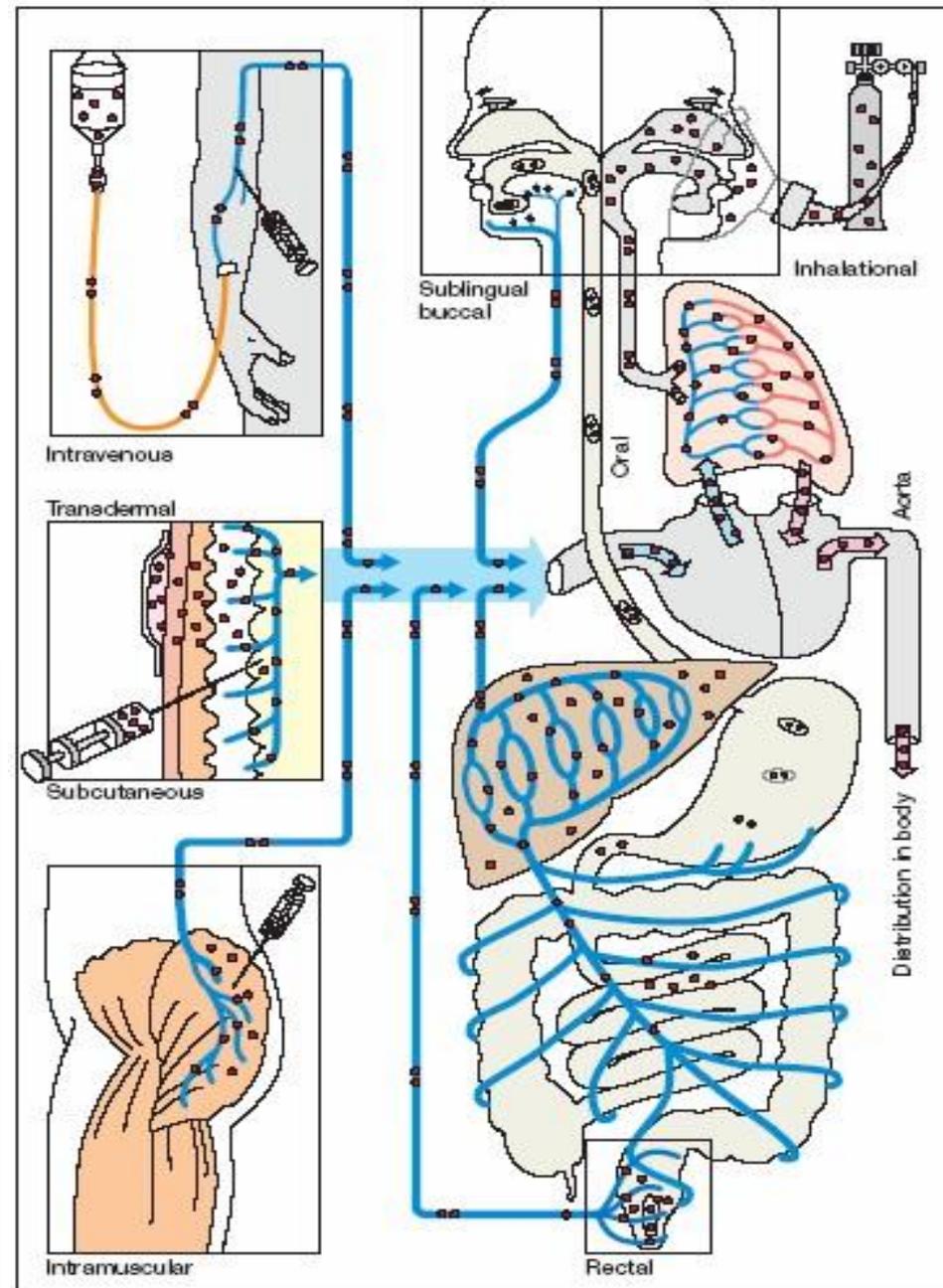


ABSORCIÓN

Es el paso del fármaco desde su lugar de administración al torrente sanguíneo

La absorción sistémica de un fármaco depende de :

1. Propiedades físico-químicas del fármaco.
2. Anatomía y fisiología del lugar de absorción.
3. Forma farmacéutica.



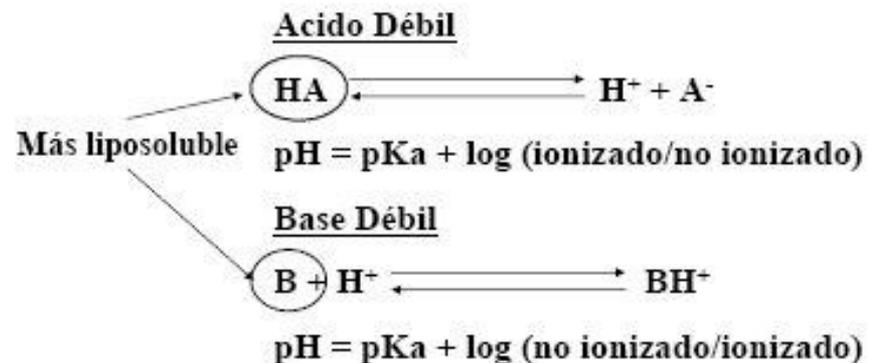
PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DEL FCO



- La mayoría de los fcos son ácidos o bases débiles y cuando se hallan en disolución se encuentran parcialmente ionizados, existiendo un equilibrio entre la fracción ionizada y no ionizada.
- El pH del entorno del fco influencia su absorción, debido a su capacidad para ionizar sus moléculas.

Las **formas ionizadas**: son hidrosoluble y difunden mal.
Las **formas no ionizadas**: es liposoluble y se absorben con facilidad mediante difusión simple.

ECUACION DE HENDERSON-HASSELBALCH

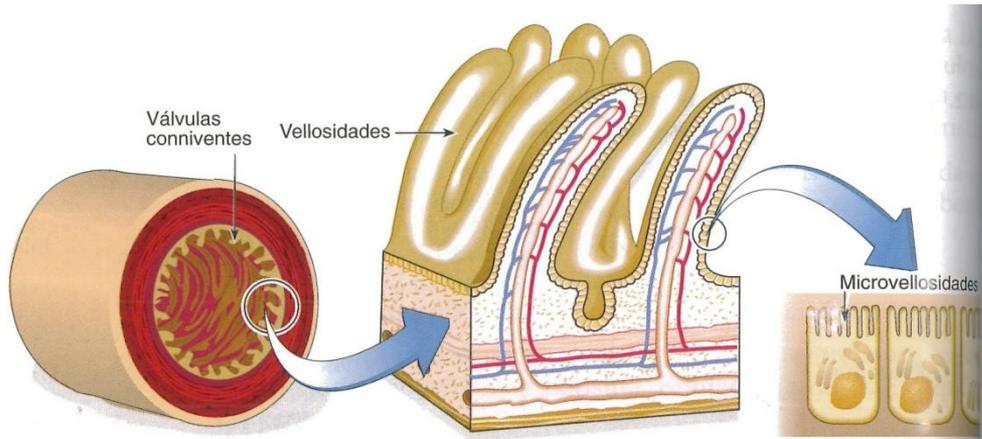


ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL LUGAR DE ABSORCIÓN



ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL

Los fármacos se absorben principalmente en intestino delgado.



- Gran superficie de absorción
- Elevado flujo sanguíneo
- Presencia de bilis (tensioactivo)
- Mecanismos de transporte activo

Medicamentos de carácter **ácido**: Intestino delgado > estómago > colon

Medicamentos de carácter **básico**: Intestino delgado > colon > estómago



ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL

VACIADO GÁSTRICO: Condiciona el periodo de latencia previo a la absorción de los fármacos. Influye en la **biodisponibilidad en velocidad**.

Factores que modifican el vaciado gástrico:

1. **Volumen** de alimento:

↑ volumen ↓ velocidad de vaciado.

2. **Consistencia** del contenido gástrico:
líquidos>semisólidos>sólidos.

3. **Tª** del alimento: frío>caliente.

4. **pH:** valores de pH extremos inhiben el vaciado gástrico.

5. **Composición** de la dieta: ↓ vaciado
Lípidos>proteínas>glúcidos

6. **Medicamentos**

- a) Activan el vaciado:
colinérgicos; procinéticos,
guanetidina y antiácidos (ricos en Mg).
- b) Inhiben el vaciado:
anticolinérgicos, opiáceos,
isoniazida, cloroquina, alcohol
y antiácidos (ricos en Al).

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL LUGAR DE ABSORCIÓN



ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL

MOTILIDAD INTESTINAL: influye sobre la biodisponibilidad (BD) en magnitud.

- Un vaciado intestinal rápido disminuye la biodisponibilidad en magnitud.



COLEGIO PROFESIONAL

FISIOTERAPEUTAS
DE CASTILLA
Y LEÓN

BIODISPONIBILIDAD



- Porcentaje de dosis de fco que llega inalterada a la circulación general y la velocidad a la que dicho acceso se produce.
1. **Biodisponibilidad en magnitud:** cantidad de dosis aprovechada (f) .
 2. **Biodisponibilidad en velocidad:** velocidad de absorción de dicha fracción.

Biodisponibilidad nos indica la cantidad de fco que está disponible para acceder a los tejidos y producir un efecto

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL LUGAR DE ABSORCIÓN



ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL

Medicamentos con biodisponibilidad **reducida** por efecto de los alimentos

Medicamento	Mecanismo
En general para todos los fármacos	BD en velocidad reducida por retraso en el vaciado gástrico.
Tetraciclinas	Formación de quelatos insolubles con cationes metálicos di y trivalentes (Ca, Mg, Fe, Al).
β -lactámicos, eritromicina, levodopa	Aumento de la degradación en medio gástrico por retraso del vaciado.
β -lactámicos, levodopa, α -metildopa, baclofeno.	Competencia a nivel de absorción de componentes (aminoácidos) de la dieta

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL LUGAR DE ABSORCIÓN



ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL

Medicamentos con biodisponibilidad **umentada** por efecto de los alimentos

Medicamento	Mecanismo
Propranolol, metoprolol, alprenolol, espironolactona, hidralazina	Disminución del metabolismo hepático presistémico por aumento del flujo sanguíneo esplácnico.
Vitaminas hidrosolubles, clorotiazida e hidroclorotiazida	Formación de quelatos insolubles con cationes metálicos di y trivalentes (Ca, Mg, Fe, Al).
Carbamazepina, nitrofurantoína	Aumento de la disolución al aumentar las secreciones gastrointestinales.

Los antiinflamatorios, al tratarse de fármacos irritantes de la mucosa gástrica, deben administrarse siempre en presencia de alimentos a pesar de que su BD en velocidad pueda verse disminuída

ADMINISTRACIÓN POR VÍA SUBLINGUAL

- La mucosa sublingual está muy vascularizada: rápida velocidad de absorción.
- Ausencia de efecto de primer paso.
- Medicamentos:
 - Nitratos anginosos: tto crisis angina de pecho.
 - Antagonista Ca: tto crisis hipertensivas.
 - Opiáceos: dolor intenso.
 - Benzodiacepinas: ataque de ansiedad.



ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL LUGAR DE ABSORCIÓN



ADMINISTRACIÓN POR VÍA INTRAVASCULAR

- No hay fase de absorción. **100% de biodisponibilidad** y mínima variabilidad interindividual.
- Útil en fármacos que se degradan rápidamente. La vía intravenosa sólo permite soluciones acuosas. Excepciones:
 - Emulsiones lipídicas para nutrición parenteral.
 - Vitamina K (solución oleosa)
 - Anfotericina B (liposomas).
 - Ciclosporina (solución oleosa, emulsión lipídica)

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL LUGAR DE ABSORCIÓN



ADMINISTRACIÓN POR VÍA INTRAVASCULAR

- Métodos de administración:
 - **Bolus:** para alcanzar la concentración plasmática deseada rápidamente.
 - **Perfusión:** para mantener los niveles plasmáticos en el rango terapéutico.
 - Continua (24h). Ej: Vancomicina
 - Corta (30-60 minutos). Ej: analgésicos.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL LUGAR DE ABSORCIÓN

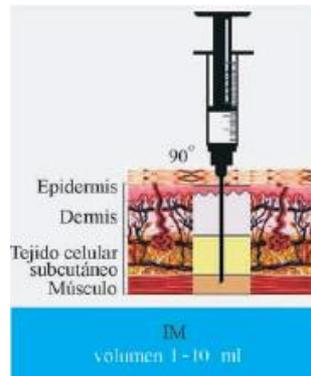


ADMÓN POR VÍA INTRAMUSCULAR Y SUBCUTÁNEA

INTRAMUSCULAR

- Absorción rápida con soluciones acuosas.
- Preparados depot o liberación sostenida.

Ej: Penicilina.



SUBCUTÁNEA

- Parecida a la vía i.m. sólo que absorción más lenta y menor volumen de inyectable.

Ej: Insulina.



Dependen del flujo sanguíneo y del tamaño de la partícula depositada



ADMINISTRACIÓN POR VÍA RECTAL

La absorción es más lenta que la gastrointestinal (normalmente)

Factores que influyen en la absorción

- 1. Superficie disponible de absorción: pequeña, de ahí su bajo rendimiento (los enemas se absorben más rápidamente).
- 2. Lipofilia del principio activo: los fcos lipófilos se absorben más rápidamente.
- 3. Vehículo: utilizar bases de supositorios de polaridad contraria a la del fco.

Medicamentos

- AINE
- Benzodiazepinas
- Cuando existe riesgo de vómito:
 - Metoclopramida
 - Tietilperazina
 - Ergotamina

Niños

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL LUGAR DE ABSORCIÓN



ADMINISTRACIÓN POR VÍA NASAL

- Es una vía de administración alternativa a la parenteral en aquellos fcos cuya admon oral no es posible (péptidos). Ej:
 - Calcitonina, desmopresina, oxitocina, agonistas de la GnRH.
- Acción local: vasoconstrictores (descongestión nasal, antialérgicos, antiinfecciosos).

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL LUGAR DE ABSORCIÓN



ADMINISTRACIÓN POR VÍA PULMONAR

Gran superficie, alta permeabilidad al agua, gases y sustancias lipófilas.
Las células alveolares poseen actividad metabólica (metabolismo presistémico).

Factores que influyen en la absorción

1. Carga eléctrica: partículas cargadas en nariz y fosas nasales.
2. Tamaño:
 - 2-10 μm : región traqueobronquial
 - 0,5-2 μm : zona respiratoria
 - < 0,5 μm : eliminados con el aire espirado.

Tamaño óptimo para un aerosol: 3-6 μm .

Medicamentos

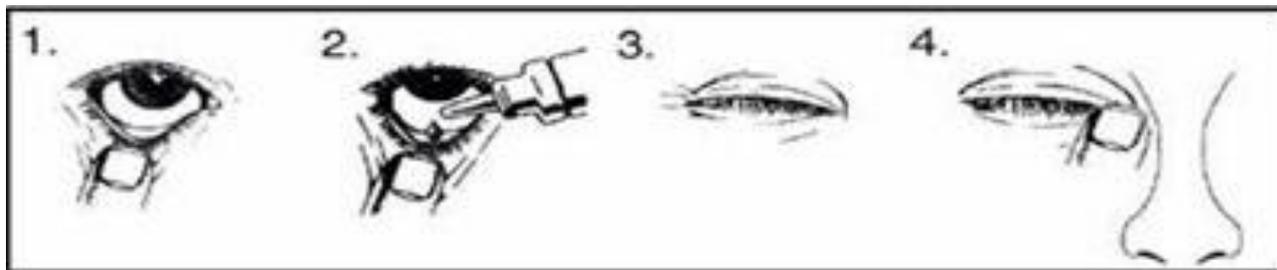
- Inhibidores de la degranulación: cromoglicato
- Corticosteroides: budesonida
- Agonistas β -adrenérgicos: salbutamol.
- Anticolinérgicos: ipratropio.
- Mucolíticos.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL LUGAR DE ABSORCIÓN



ADMINISTRACIÓN POR VÍA OCULAR

- Para principios activos que deben actuar a nivel local.
- La córnea constituye una barrera biológica para la absorción de los fármacos.
- El fármaco debe presentar cierta lipofilia pero con un mínimo de hidrosolubilidad para que pueda difundir por el estroma.
- Fármacos: antiinflamatorios, antiinfecciosos, tratamientos glaucoma.



ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL LUGAR DE ABSORCIÓN



ADMINISTRACIÓN POR VÍA TRANSDÉRMICA

- Permite el uso de fcos con un estrecho rango terapéutico, evitan la degradación a pH gástrico y su administración puede interrumpirse de manera inmediata.
 - Fármacos que puede administrarse por esta vía:
 - Bajo peso molecular
 - Lipofilia intermedia
 - Elevada potencia
 - Semivida de eliminación corta
1. **Opiáceos:** dolor crónico
 2. **Estrógenos:** Terapia hormonal sustitutiva.
 3. **Nicotina**
 4. **Nitratos:** profilaxis angina de pecho
 5. **Clonidina:** tto hipertensión.
 6. **Escopolamina:** tto cinetosis.
 7. **Anticonceptivos hormonales**

Efectos que conducen a una pérdida de biodisponibilidad

1. Pérdida de absorbabilidad:

- a. Pérdida del medicamento inalterado: formulación incorrecta, formación de complejos...
- b. Descomposición no metabólica en el tracto gastrointestinal (efecto del pH).
- c. Metabolismo intestinal local: enzimas y microflora intestinal (ciclos enteropáticos)

2. Efecto de primer paso (eliminación presistémica):

- a. Metabolismo hepático
- b. Secreción activa en la mucosa intestinal.



- Pérdida de fármaco por metabolismo del mismo antes de llegar a la circulación sistémica.
- El efecto de primer paso más importante es el hepático aunque también existe intestinal, pulmonar o cutáneo.
- Fcos con efecto de 1er paso hepático:

- Antidepresivos tricíclicos
- B-bloqueantes
- Nitratos anginosos
- Sumatriptán

Administrar dosis oral más alta con respecto a la vía parenteral.
Ej: Sumatriptan oral 50 mg
Sumatriptan subcutáneo 6 mg

CINÉTICA DE LA ABSORCIÓN

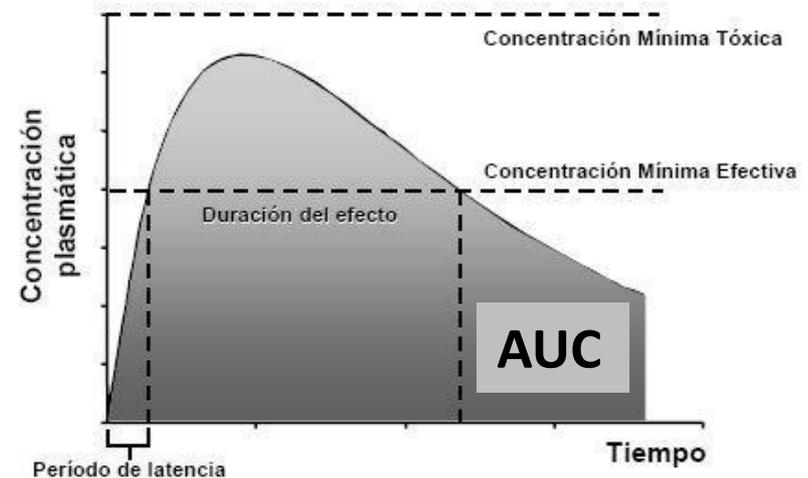


- Cuantifica la entrada de fármaco en la circulación (engloba los procesos de liberación, absorción y eliminación presistémica).
- La cantidad absorbida se considera igual a la administrada cuando se administra por vía intravascular , suele expresarse como el área bajo la curva (AUC) de concentraciones plasmáticas.

Cantidad absorbida= D. f

f= fracción de absorción disponible

$$f = \frac{AUC_{ev}}{AUC_{iv}}$$





COLEGIO PROFESIONAL

FISIOTERAPEUTAS
DE CASTILLA
Y LEÓN

BIODISPONIBILIDAD



- Porcentaje de dosis de fco que llega inalterada a la circulación general y la velocidad a la que dicho acceso se produce.
1. **Biodisponibilidad en magnitud:** cantidad de dosis aprovechada (f) .
 2. **Biodisponibilidad en velocidad:** velocidad de absorción de dicha fracción.

Biodisponibilidad nos indica la cantidad de fco que está disponible para acceder a los tejidos y producir un efecto

BIODISPONIBILIDAD EN MAGNITUD



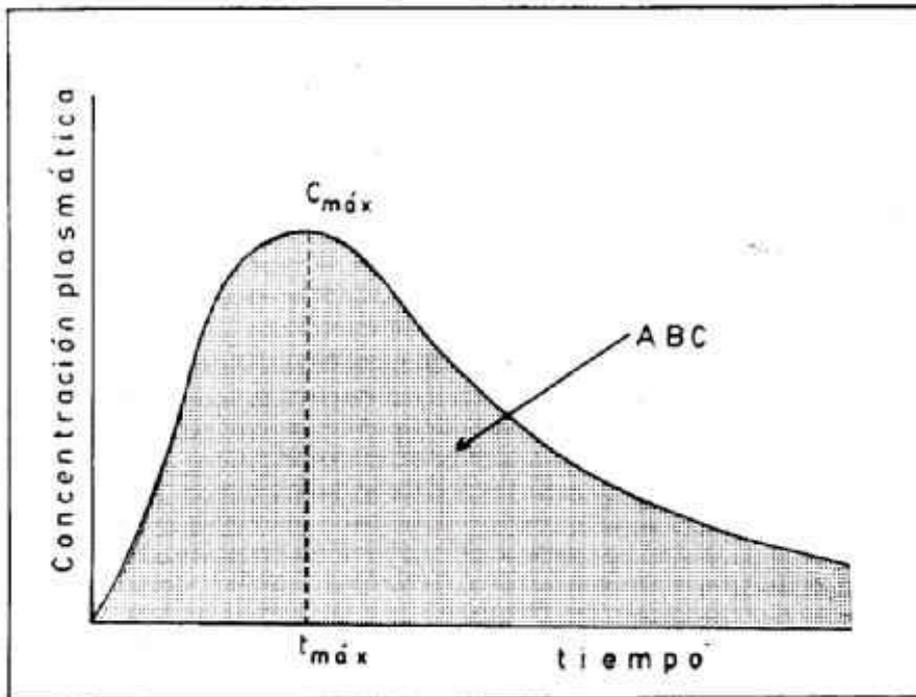
- Se representa por **f**, es adimensional y se expresa en % o tanto por uno.
- La BD en magnitud de un fco administrado por vía intravascular es del 100%. Esta vía se utiliza para calcular la **BD absoluta** de una forma farmacéutica problema.
- La BD absoluta se calcula mediante el AUC.
- Cuando la vía iv no es posible, se utiliza la misma vía para administrar el patrón: **biodisponibilidad relativa**.

$$f = \frac{AUC_{ev}}{AUC_{iv}}$$

BIODISPONIBILIDAD EN VELOCIDAD



- Se valora por la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) alcanzada y el tiempo en el que se alcanza ($t_{m\acute{a}x}$)



La BD en velocidad será mejor cuanto:

- Mayor sea su $C_{m\acute{a}x}$
- Menor su $t_{m\acute{a}x}$

Fig. 3.1. Parámetros farmacocinéticos para evaluar la biodisponibilidad empleando datos de concentración sanguínea.

Ejemplo BD

Se administra un fármaco a un mismo paciente con dos formas farmacéuticas diferentes : admon oral y admón intravenosa

¿Tienen la misma biodisponibilidad?

La forma oral se absorbe completamente.

¿Tienen la misma biodisponibilidad?

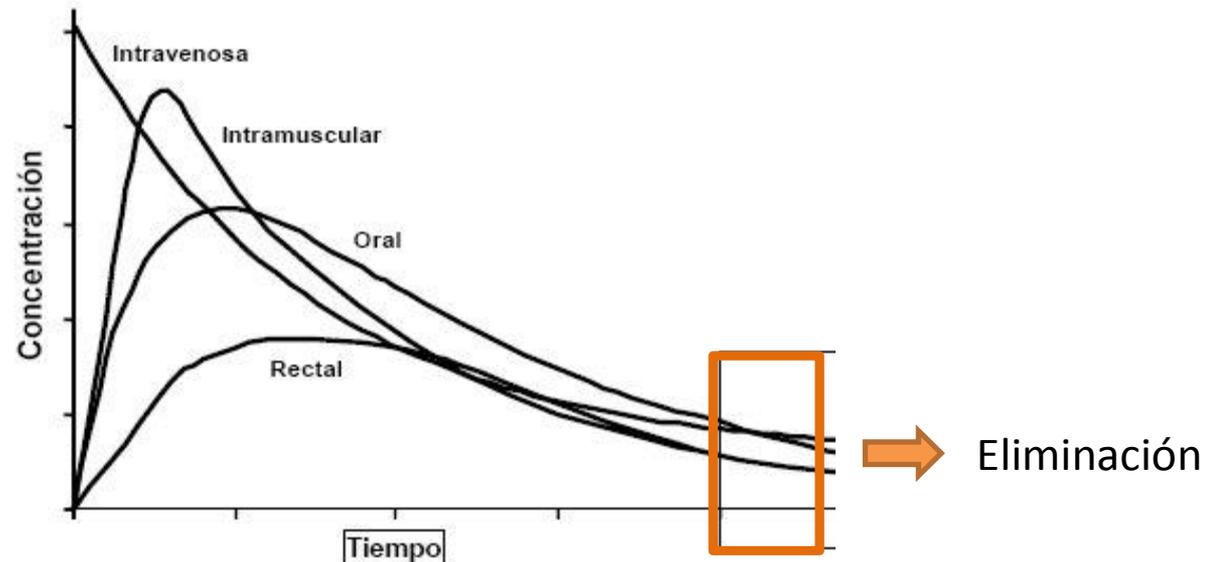


BIODISPONIBILIDAD



- Cuando la admon es extravasal, el AUC es representativo de la cantidad de fco que se ha incorporado inalterado al organismo.
- El AUC es igual para todas las formas farmacéuticas (siempre que la absorción sea completa).
- La curva es más chata cuanto más lenta sea la absorción, sin embargo la eliminación es igual para todas (depende del fármaco no de la vía de admon).

Función Bateman



Ejemplo BD

Se administra un fármaco a un mismo paciente con dos formas farmacéuticas diferentes : admon oral y admón intravenosa

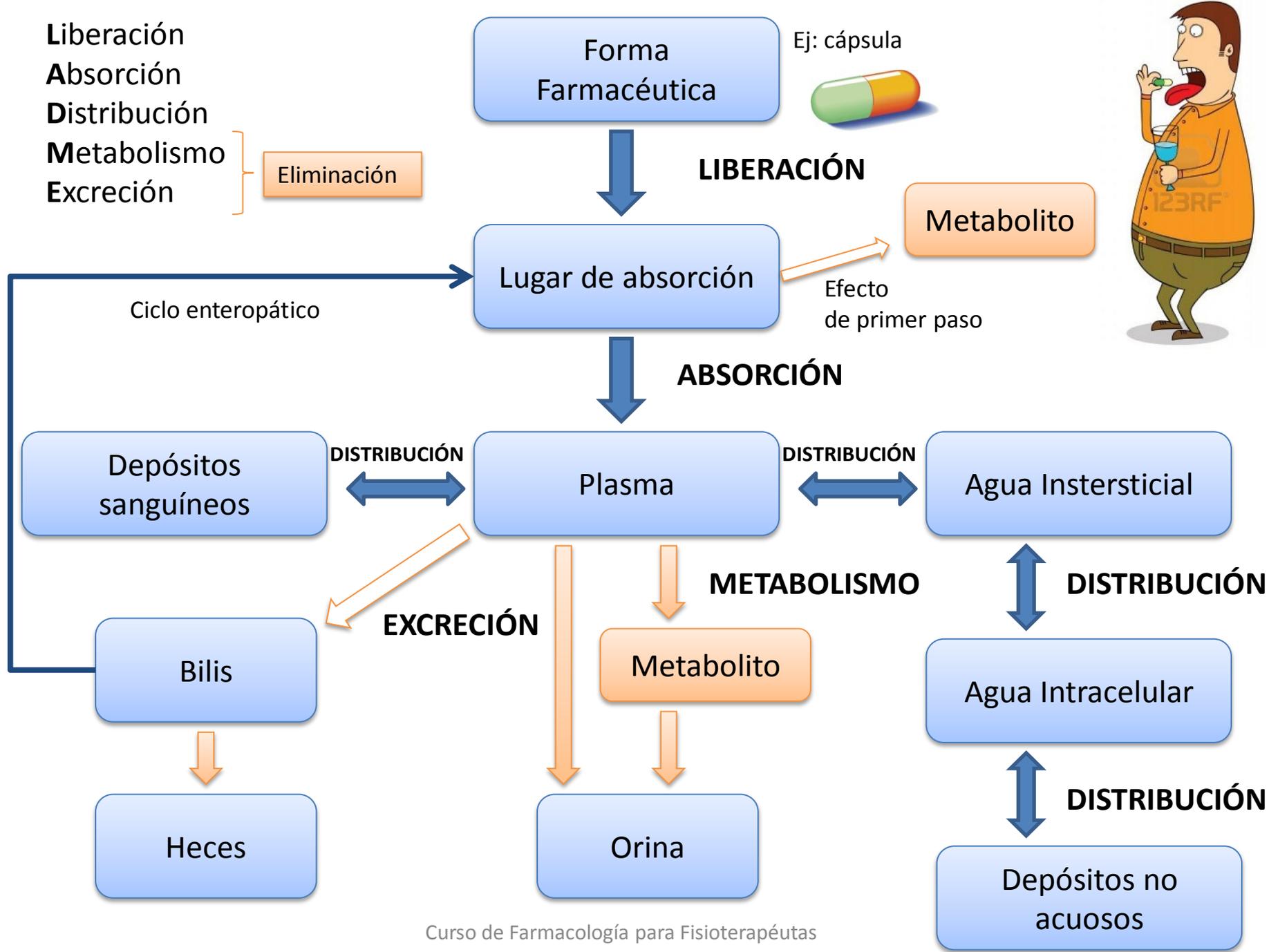
¿Tienen la misma biodisponibilidad?

No tendría la misma BD en velocidad y probablemente tampoco en magnitud.

La forma oral se absorbe completamente.

¿Tienen la misma biodisponibilidad?

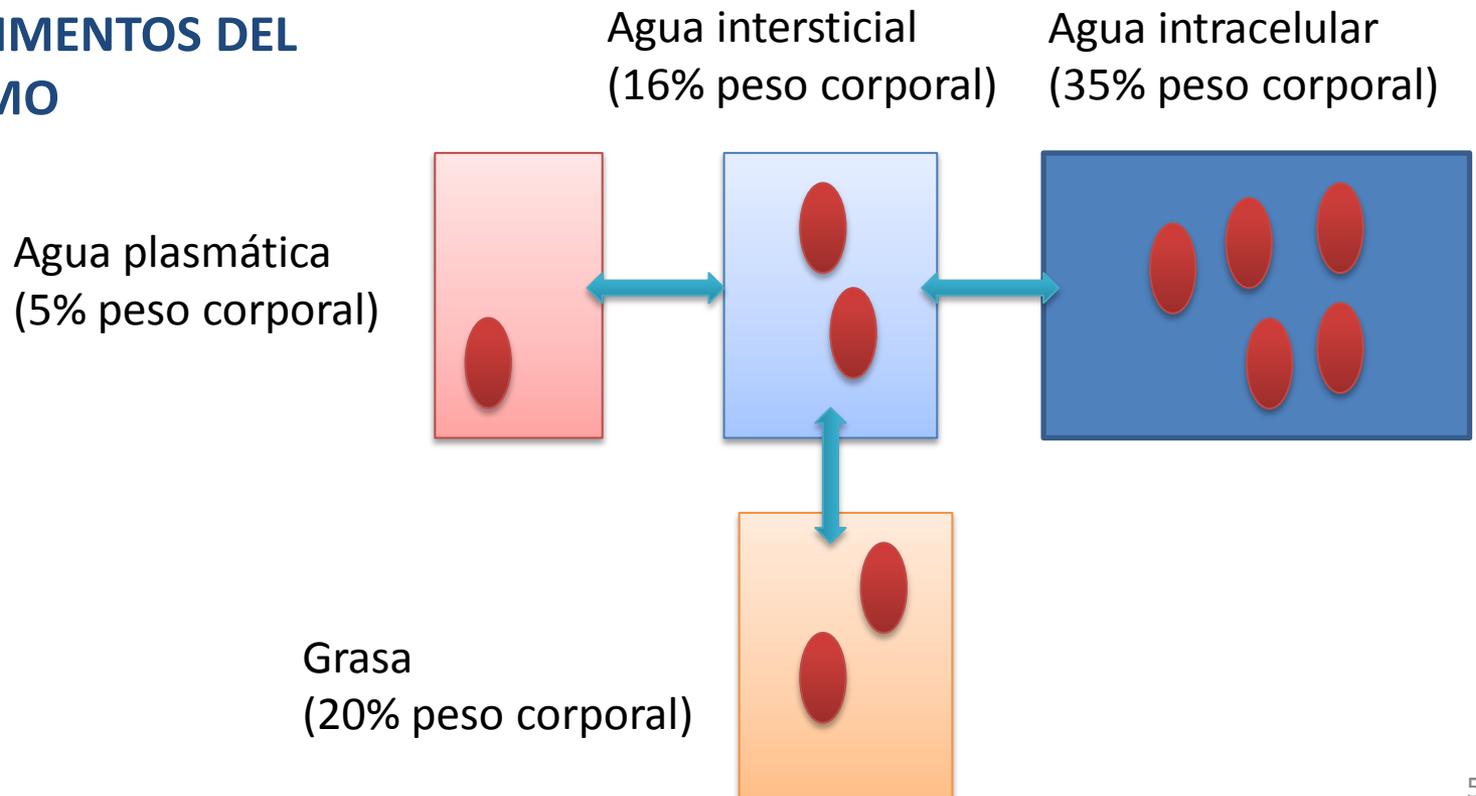
No tendría la misma BD en velocidad pero sí en magnitud.



DISTRIBUCIÓN

- Permite el acceso de los fcos a los órganos donde debe actuar y a los órganos que los van a eliminar.

PRINCIPALES COMPARTIMENTOS DEL ORGANISMO



FACTORES QUE MODIFICAN EL Vd



- Cambios en la composición corporal:
 - Recién nacido: mayor % de agua corporal → mayor Vd para fármacos hidrófilos y menor para lipófilos.
 - En ancianos y pacientes obesos: al contrario que en recién nacidos.
- Concentración proteínas plasmáticas:
 - Si disminuye la concentración de proteínas plasmáticas, aumenta el fármaco libre y por tanto el volumen de distribución.

VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN



- Volumen teórico de agua corporal en el que se disuelve el fco.
- Expresa las características de distribución de un fco.
- Es una constante del fco para cada especie y grupo de población.

$$V_d = D/C_0$$

D: dosis

C_p: concentración inicial

Relaciona la cantidad de fármaco que hay en el organismo en un momento dado, con la concentración plasmática en ese mismo instante, lo que permite calcular la dosis a administrar para alcanzar la concentración plasmática deseada.

VELOCIDAD DE DISTRIBUCIÓN



- La velocidad, el grado de distribución en los distintos tejidos y compartimentos del organismo dependen de:
 - Unión a proteína plasmáticas, eritrocitos o compartimentos intracelulares.
 - Propiedades físico-químicas del fármaco
 - Interacciones
 - Flujo sanguíneo del tejido.
 - Existencia de barreras especiales (barrera hematoencefálica, placentaria).
 - Afinidad del fco por moléculas transportadoras.



Unión a proteínas plasmáticas

- Unión reversible
- Factores que influyen en la unión a proteínas plasmáticas (pp):
 - **Tipo de compuesto:** se unen en mayor proporción los más lipófilos.
 - **Tipo de proteína:**
 - Albúmina: Fcos neutros y ácidos. Existen 4 puntos de unión:
 1. Tipo I: Warfarina (poco específico, se unen otros fármacos y la bilirrubina)
 2. Tipo II: diazepam (+ específico. Unión de ácidos carboxílicos).
 3. Tipo III: tamoxifeno.
 4. Tipo IV: digoxina.
 - α_1 -glicoproteína: fcos básicos (Ej: opiáceos, eritromicina, β -bloqueantes).
 - Lipoproteínas: fcos muy liposolubles (Ej: ciclosporina).
 - Globulinas: transporte de sustancias endógenas (Ej: esteroides)



INTERACCIONES POR UNIÓN A PP



- La **disminución** de la concentración de **pp** provoca un **incremento** de la **fracción libre** del **fco**
 - **Mayor efecto y mayor nº de reacciones adversas** en aquellos fármacos que se unen en gran proporción a pp (Ej: fenitoína, diazepam, anticoagulantes orales).
 - Si los medicamentos tienen un **bajo índice terapéutico** y se unen en gran proporción a proteínas plasmáticas, su desplazamiento presentará gran **riesgo de toxicidad**. Ej:
 - Anticoagulantes orales: crisis hemorrágicas.
 - Sulfonilureas (antidiabéticos orales): crisis hipoglucémicas.
 - Bilirrubina: kernicterus neonatal.

Modificación de la unión a pp

- **Factores que influyen en la unión a proteínas plasmáticas:**
 - 1. Edad:**
 - Recién nacidos: menor unión a pp, mayor fracción libre del fármaco.
 - Ancianos: menor concentración de albúmina y mayor de α_1 -glicoproteína
 - 2. Gestación:** menor unión a pp (albúmina), mayor fracción libre del fármaco.
 - 3. Factores patológicos:**
 - Reducción del albúmina: Insuficiencia renal, hepática, quemados, malnutrición.
 - Aumento de albúmina: Hipotiroidismo.

DISTRIBUCIÓN a través de la BHE

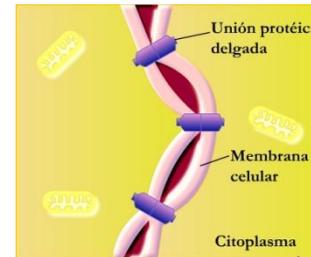


- La barrera hematoencefálica (BHE) está formada por un conjunto de estructuras que dificultan el paso de sustancias hidrófilas desde los capilares al SNC.
- Mecanismo: difusión pasiva. Por tanto la liposolubilidad del fármaco es esencial. No atraviesa el fco unido a p. plasmáticas.

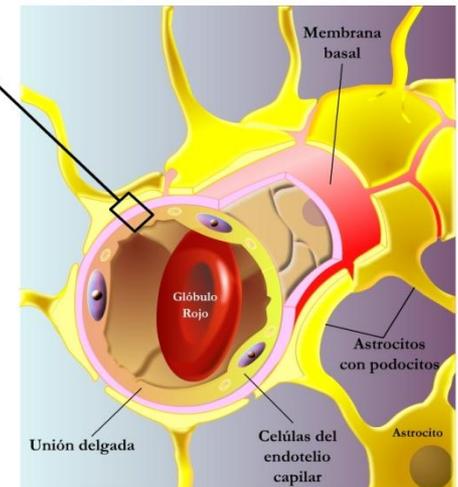
Medicamentos hidrófilos: no atraviesan BHE.

Medicamentos muy lipófilos: acceden al cerebro con rapidez ejerciendo un efecto intenso pero corto (ej. Tiopental).

Medicamentos lipófilos: acceden al cerebro de manera escalonada ejerciendo un efecto más duradero.



Barrera hemato-encefálica



DISTRIBUCIÓN

a través de la barrera placentaria



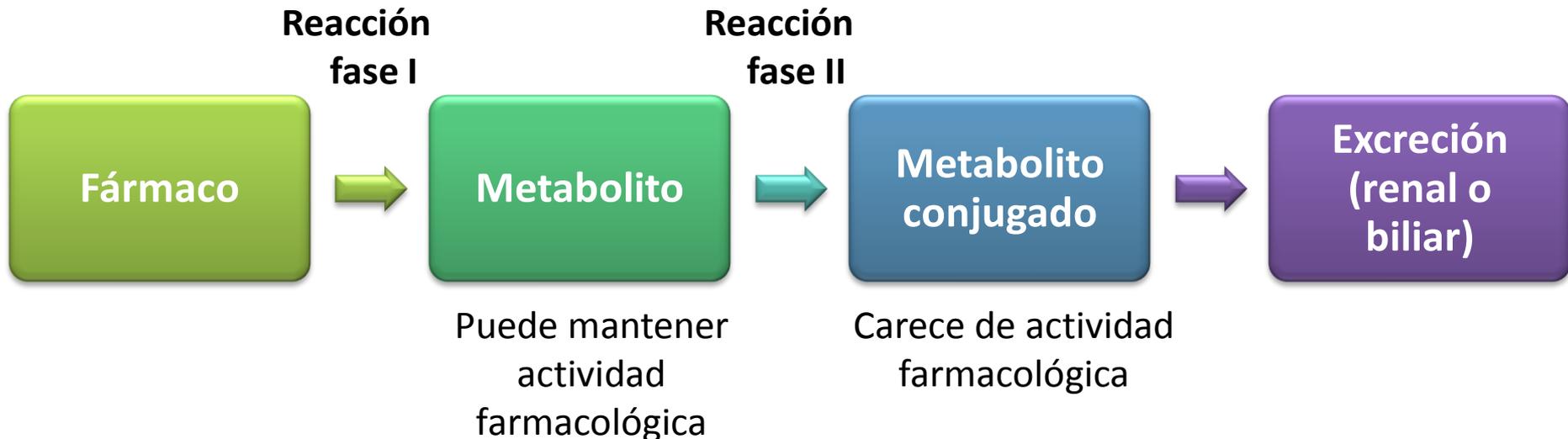
- La barrera placentaria (BP) separa y une a la madre con su feto.
- Mecanismo: difusión (ppalmente). La liposolubilidad del fco así como su grado de ionización es esencial para atravesar la BP.
- Es especialmente acentuada durante el 1er trimestre, disminuyendo su espesor a lo largo de la gestación.
- El pH fetal es menor que el de la madre (“la madre es básica”).

Ej. Tratamiento con diazepam (fco ácido) durante el primer trimestre de embarazo.

El diazepam atraviesa la BP y al entrar en contacto con el feto (pH menor que el de la madre) se protona, quedando la forma ionizada atrapada en el feto. Puede causar el Síndrome del lactante blando.

METABOLISMO

- Modificación de la estructura química de un medicamento por la acción de los sistemas enzimáticos del organismo dando lugar al metabolito.
- Metabolito: más polar e hidrosoluble que el fco precursor.
- El principal órgano metabolizador es el hígado.



METABOLISMO



1. Reacciones en fase I:

- Oxidación
- Reducción
- Hidrólisis



1. **Desactivación**
2. **Cambio de acción.**
3. **Metabolito activo.**
4. **Toxicidad.**

2. Reacciones en fase II:

- Glucuronidación
- Acilación
- Conjugación con glutatión o sulfato.
- Metilación
- Conjugación con ribósidos.



**Carece de actividad
farmacológica**

Excepción: Morfina-6-
glucurónido.



SISTEMA OXIDATIVO MICROSOMAL HEPÁTICO

- **Función:** oxidación de los fármacos para aumentar su hidrosolubilidad y favorecer su excreción.
- Es el sistema más utilizado en el metabolismo de los fcos.
- Enzimas: oxigenasas que forman el llamado **citocromo P450** (CYP450) y se encuentran adosadas al retículo endoplasmático de las células hepáticas.
- Se han identificado más de un centenar de **isoenzimas** diferentes de cit P450: gran variabilidad interindividual en el metabolismo de fármacos.



FACTORES QUE MODIFICAN EL METABOLISMO

1. Edad: ancianos y niños tienen disminuída la actividad metabólica.

Ej. Kernicterus en recién nacidos por insuficiente glucuronidación de la bilirrubina.

2. Patología hepática: está disminuido el metabolismo.

3. Factores genéticos: mutaciones en las enzimas metabolizadoras.

Ej. **N-acetiltransferasa:** acetiladores rápidos y lentos.

- Mayor incidencia de lupus en ttos con procainamida en acetiladores lentos.
- Mayor incidencia de hepatitis por isoniazida en acetiladores rápidos.



FACTORES QUE MODIFICAN EL METABOLISMO

4. **Dieta:** Ej. Hiperproteica: aumenta metabolismo oxidativo de algunos fármacos (Teofilina).
5. **Hábito de fumar:** induce el metabolismo de los fármacos.

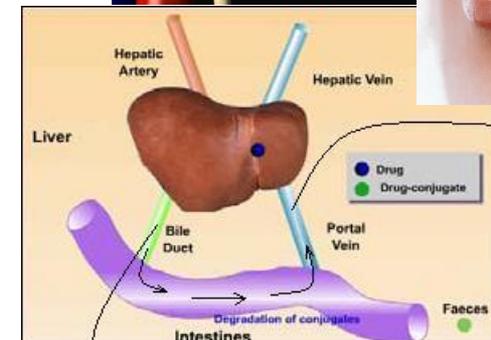
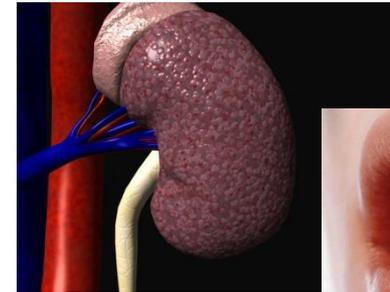
6. Fármacos: inductores e inhibidores enzimáticos

Fármacos que modifican la acción enzimática	Fármacos cuyo metabolismo se ve afectado
<p>Inducción enzimática</p> <p>Fenobarbitona y otros barbituratos Rifampicina Fenitoína Etanol Carbamazepina</p>	<p>Warfarina Anticonceptivos orales Corticosteroides Ciclosporina</p>
<p>Inhibición enzimática</p> <p>Alopurinol Cloranfenicol Corticosteroides Cimetidina Inhibidores de la MAO Eritromicina Ciprofloxacino</p>	<p>Azatioprina Fenitoína Diversos fármacos: ATC, ciclofosfamida Muchos fármacos: amiodarona, fenitoína, petidina Petidina Ciclosporina Teofilina</p>

EXCRECIÓN



- **Eliminación del fármaco y sus metabolitos** del organismo.
- El **riñón** es el principal órgano excretor.
- Los pulmones, aparato digestivo y líquidos biológicos son vías alternativas de excreción.
- Tipos de excreción:
 1. Renal: fármacos hidrosolubles.
 2. No renal:
 - a. Biliar
 - b. Glándulas mamarias.
 - c. Salivar



EXCRECIÓN RENAL



La cantidad de fármaco excretada en orina es resultado:

- 1. Filtración glomerular**
 - 2. Reabsorción tubular pasiva.**
 - 3. Secreción tubular activa.**
- Este tipo de eliminación es especialmente importante para los fcos que no se metabolizan.**

EXCRECIÓN RENAL



- 1. Filtración glomerular:** fracción libre. Proceso pasivo y no saturable.
- 2. Reabsorción tubular pasiva:** depende del pH orina (proporción forma ionizada y no ionizada). Modificación del pH urinario en ttos de intoxicación medicamentosa.
 - Acidificación: cloruro de amonio
 - Alcalinización: bicarbonato
 - Ej: Alcalinización de la orina en intoxicación por ácido salicílico.
- 3. Secreción tubular activa:** fracción libre y unida a proteínas plasmáticas. Existen sistemas de transporte para aniones y cationes e inhibidores de estos transportes:
 - Ej. **Probenecid:** inhibidor de fcos aniónicos compite con penicilinas (entre otros fcos aniónicos) para el transporte.

FACTORES QUE MODIFICAN LA EXCRECIÓN RENAL

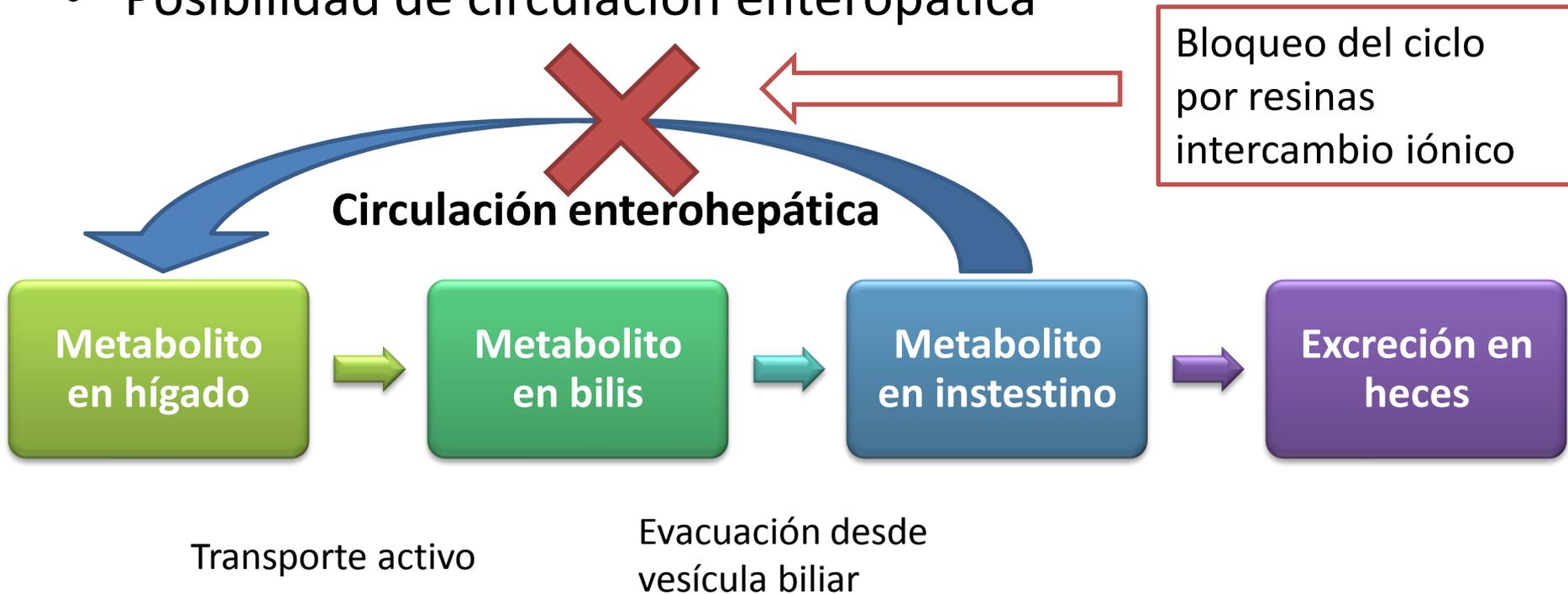


- Insuficiencia renal
- Disminución de la perfusión renal
Ej: Insuficiencia cardíaca.
- Edad: en ancianos disminuye el aclaramiento renal.
- Competencia con el transportador.
- Modificación pH de la orina.

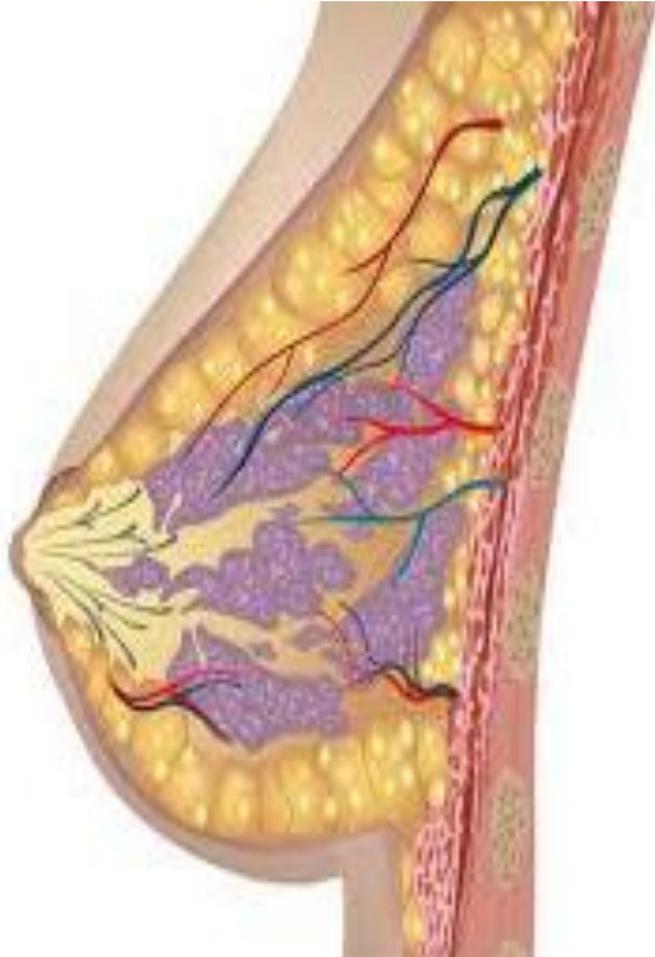
EXCRECIÓN BILIAR



- Fármacos de elevado peso molecular y principalmente lipófilos.
- Transporte activo.
- Posibilidad de circulación enteroepática



EXCRECIÓN GLÁNDULAS MAMARIAS



- Concentración fco en leche es normalmente baja.
- Difusión pasiva.
- Mayor difusión si:
 - Mayor liposolubilidad
 - Fcos básicos
- Medicamentos eliminados que tienen efectos significativos sobre el lactante:
 - Cloranfenicol
 - Tetraciclinas
 - Fenitoína
 - Sulfamidas

EXCRECIÓN SALIVAL

- Difusión pasiva.
- Depende pKa, solubilidad y fracción libre del fco.

- Importancia:
 - Terapéutica: tto infección orofaríngea.
Ej: Rhodogil[®] (Espiramicina+metronidazol).
 - Toxicidad: hiperplasia gingival.
Ej: fenitoína, ciclosporina, antagonistas del calcio.



ACLARAMIENTO DE UN FÁRMACO



- Es el **volumen de plasma** que es **depurado de fármaco por unidad de tiempo** (ml/min) tras su paso por los órganos eliminadores (**riñón**, hígado)
 - Cl renal: Medida de la excreción por el riñón ≈ 125 ml/min. El Cl renal de fármacos oscila 0-130 ml/min.
 - Cl plasmático: Cl renal+ Cl hepático.
- Para una Vel de administración dada, el **CL** es el único parámetro que determina la **Concentración en el Estado de Equilibrio Estacionario del Fármaco** (C_{ee})

El aclaramiento nos va a medir la cantidad de fco eliminado

VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN

- Es una cte que relaciona:
 - La cantidad de Fco en el organismo
 - La concentración plasmática de dicho Fco
- Fisiológicamente le va a afectar
 - La unión a Proteínas Plasmáticas
 - La unión a los componentes tisulares
- Se utilizará para calcular Dosis de Choque

SEMIVIDA DE UN FÁRMACO



- Es el tiempo necesario para que la concentración plasmática de un Fco se reduzca a la mitad.
- Cuantifica velocidad de cambio, no magnitud de la concentración plasmática.
- Determina el tiempo que tarda una Fco en alcanzar el estado de equilibrio estacionario (3-5 semividas)

Orden cero: la semivida depende de la concentración inicial.

$$t_{1/2} = C_0 / 2K_0$$

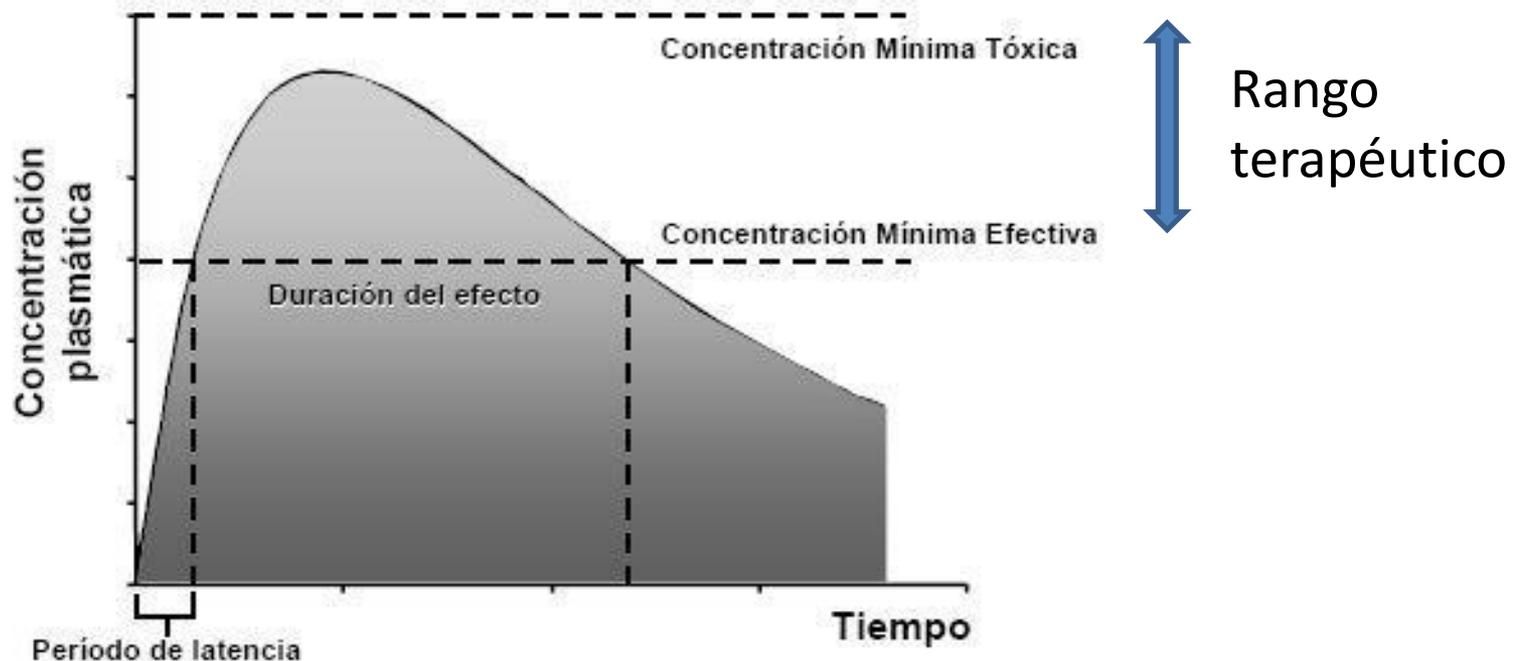
Orden uno: la semivida es independiente de la concentración inicial.

$$t_{1/2} = \ln 2 / K$$

En farmacología predomina la cinética de orden 1

POSOLOGÍA

- Establecimiento de la dosis y de los intervalos de dosificación.
- Objetivo: alcanzar una concentración plasmática en estado de equilibrio dentro del rango terapéutico.



POSOLOGÍA

- Para establecer el régimen de dosificación (dosis múltiples) debemos conocer:
 - Concentración mínima eficaz
 - Parámetros farmacocinéticos del medicamento: aclaramiento, volumen de distribución.

Dosis inicial: depende del V_d

Dosis de mantenimiento: depende del Cl_p

En la práctica
clínica se
establecen de
manera empírica

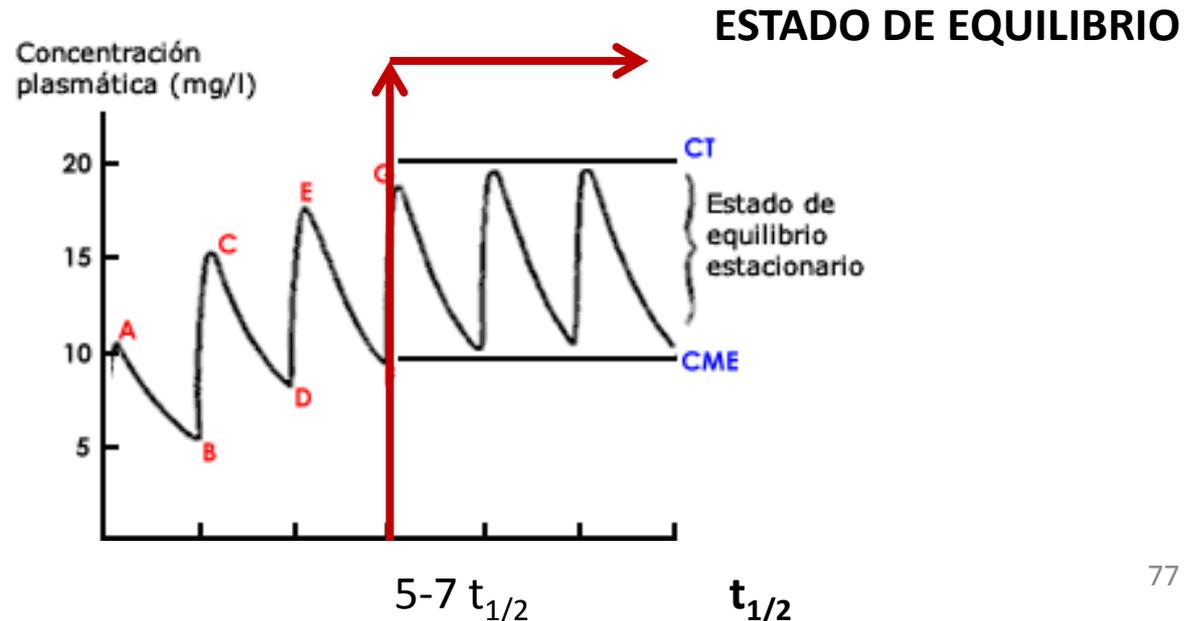
DOSIS MÚLTIPLES

- La administración del fármaco en un régimen posológico de dosis múltiples determina un incremento progresivo de las concentraciones hasta alcanzar el estado de equilibrio.
- Cantidad de fármaco eliminado en cada intervalo posológico = a la dosis administrada (si cinética lineal).

$$C_{\infty} = f \cdot D / \tau \cdot Cl$$

τ = intervalo de dosificación

D/τ = velocidad de dosificación



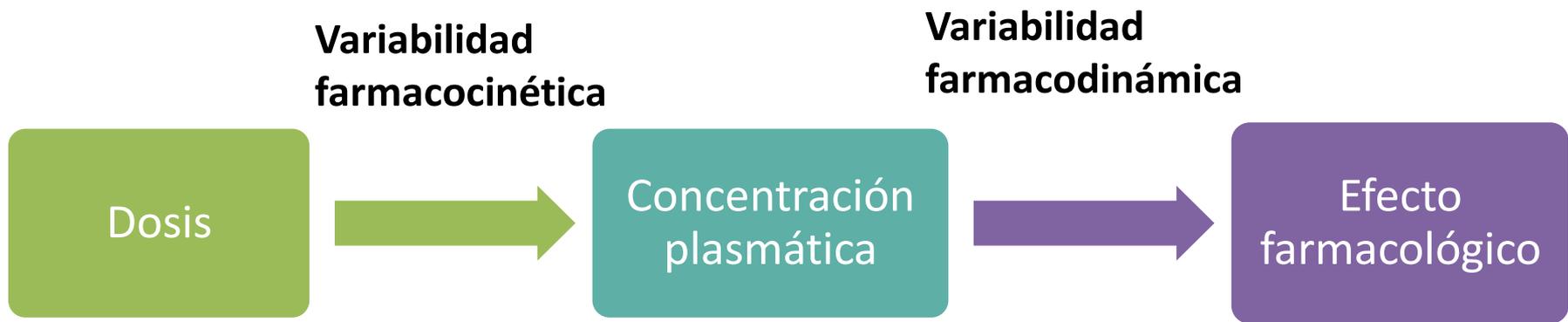
DOSIS MÚLTIPLES

- El intervalo de dosificación (τ) dependerá de índice terapéutico del fármaco y de su vida media.
 - Ej: Índice terapéutico alto (fco seguro), con una vida media corta (20' a 3h), el intervalo posológico (τ) es $\approx 4 t_{1/2}$.
- **Amoxicilina:** $t_{1/2} = 2h$. Al tratarse de un fco seguro, el intervalo posológico será:

$$\tau = 4 t_{1/2} \times 2h = 8 \text{ horas}$$

FARMACODINAMIA

- Estudia las acciones y los efectos de los fármacos.
- Objetivo: conocer la interacción del fármaco a nivel molecular y las consecuencias de dichas interacciones.



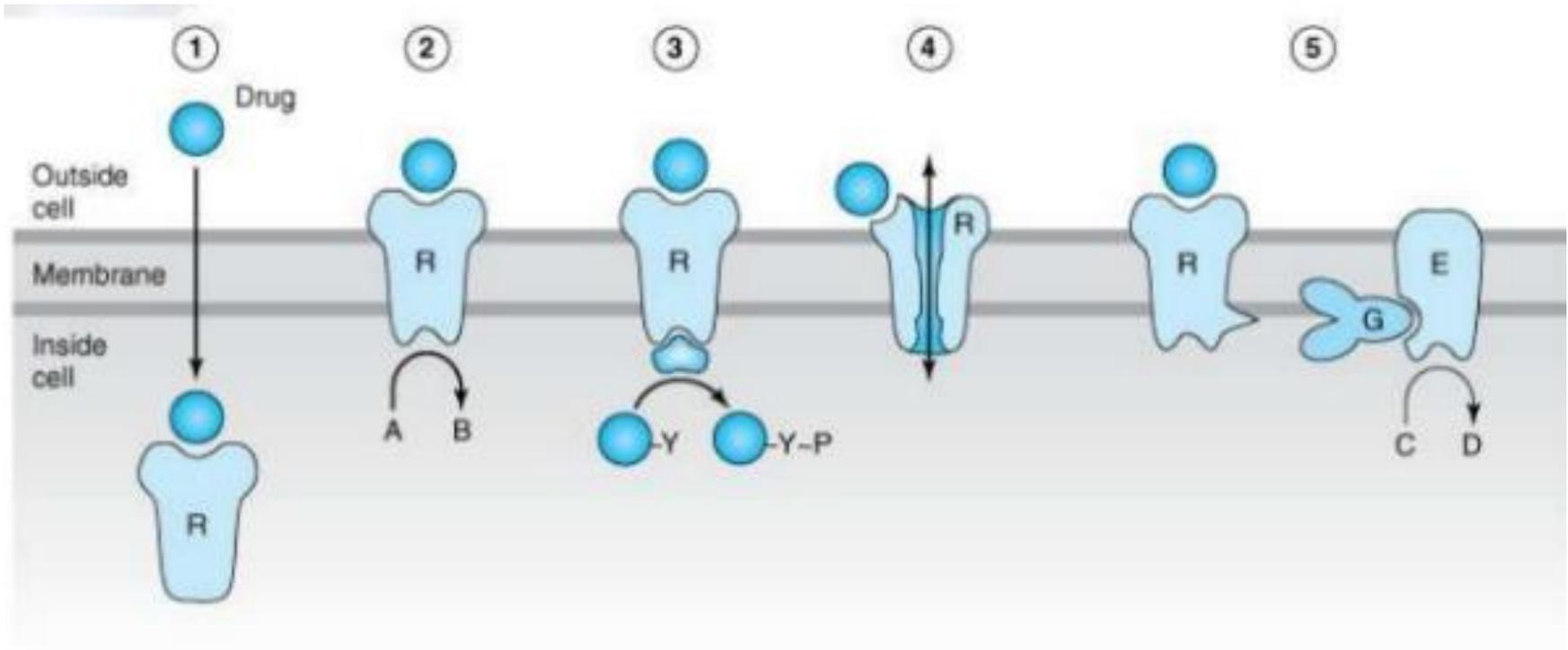
FARMACODINAMIA

INTRODUCCIÓN



- Receptor: macromolécula celular a la que se une el fármaco para ejercer su acción. Unión por enlaces químicos, normalmente uniones reversibles.
- El efecto farmacológico se produce tras la interacción o unión selectiva del fármaco con su receptor, situado en la membrana o interior de las células.
- La unión fármaco-receptor es específica. Pequeños cambios en la estructura del fco puede dar lugar a cambios en el efecto.

LUGARES DE UNIÓN FÁRMACO-RECEPTOR

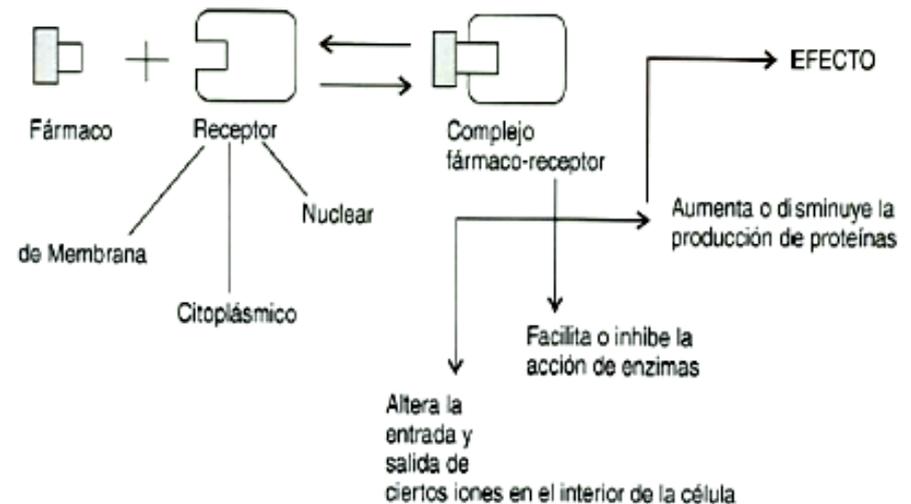


INTERACCIÓN FÁRMACO-RECEPTOR



- Tras la unión del fco-receptor se pueden observar distintas respuestas:
 - Modificación del flujo de iones.
Ej: Anestésicos locales.
 - Cambios en la actividad de enzimas, cuando el receptor se encuentra conectado a estructuras membranasas.
Ej: Tto con insulina.
 - Modificación en la producción o estructura de proteínas. Receptores intracelulares.

Ej: Tto con estrógenos



CARACTERÍSTICAS UNIÓN FÁRMACO-RECEPTOR

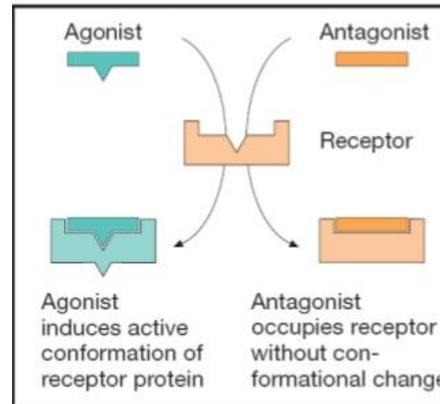


- 1. Afinidad:** capacidad para unirse a un receptor específico y formar el complejo fco-receptor.
- 1. Especificidad:** capacidad para discriminar una molécula de otra.
- 2. Actividad intrínseca o eficacia:** capacidad que tiene un fármaco unido a un receptor de producir efecto. El valor oscila entre 0-1. Siendo 1 la eficacia máxima. Varía en función del ligando que se una al receptor.

LIGANDOS



- **Agonistas**
 - Parcial
 - Puro
 - Inverso



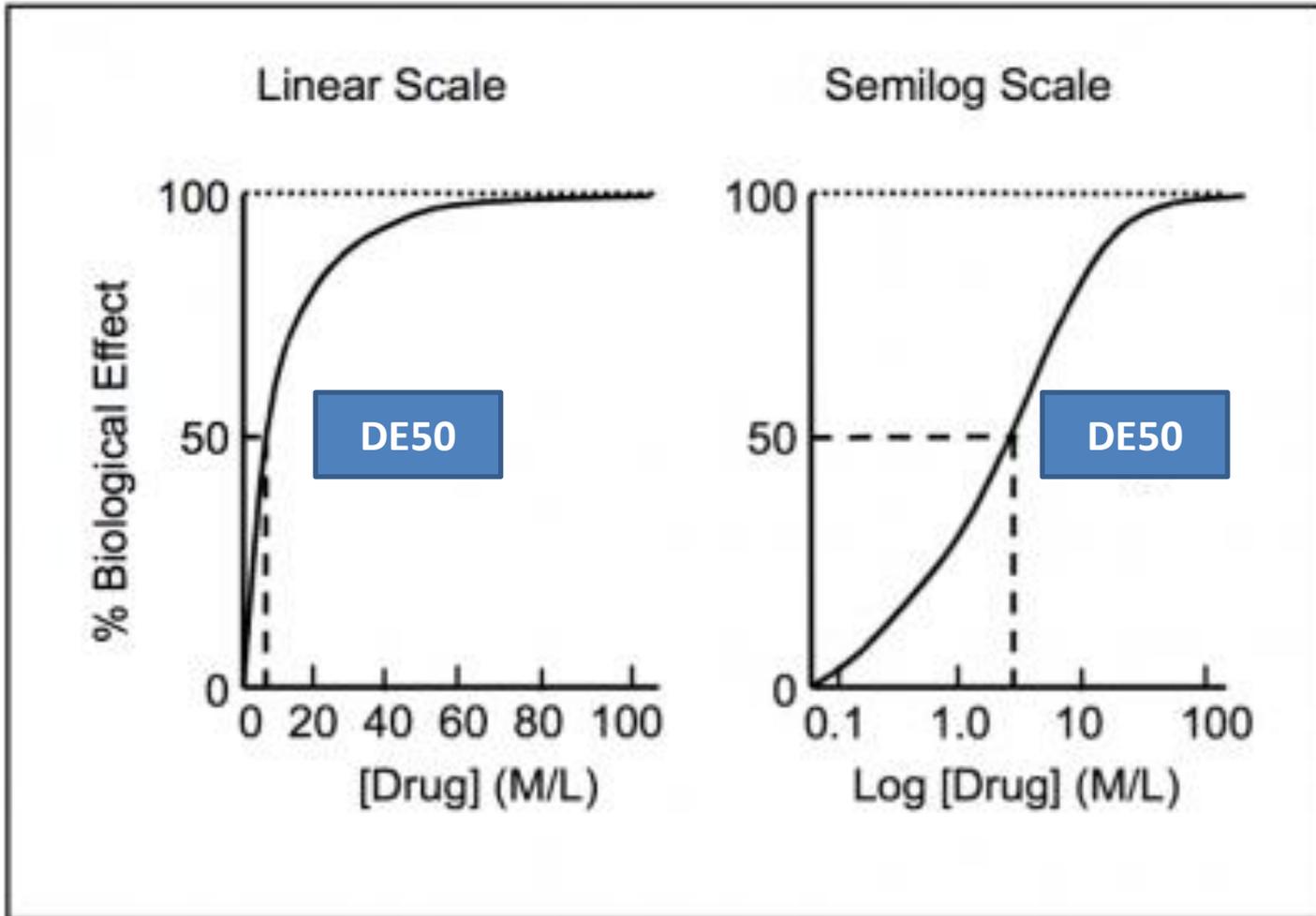
- **Antagonistas**
 - Competitivo
 - No Competitivo
 - Reversible
 - Irreversible

	Afinidad	Especificidad	Actividad intrínseca	Efecto
Agonista puro	Sí	Sí	1	Respuesta máxima
Agonista parcial	Sí	Sí	0-1	Respuesta inferior al agonista puro
Agonista inverso	Sí	Sí	0-1	Respuesta contraria al agonista.
Antagonista	Sí	Sí	0	No desencadena respuesta alguna.

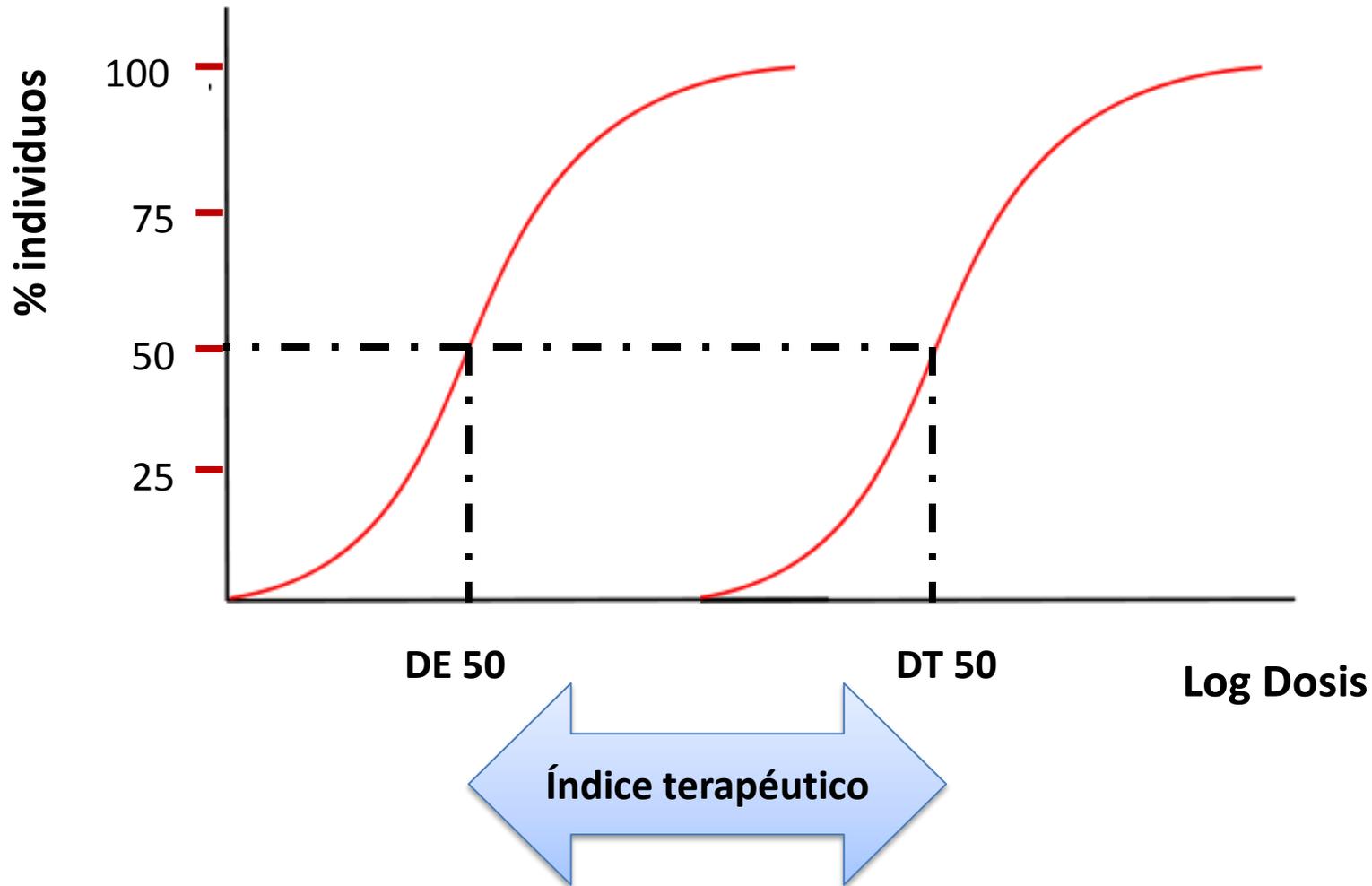
CURVA DOSIS-EFECTO

- Representación gráfica de la relación entre la dosis administrada de un fármaco y la respuesta farmacológica.
- Dosis máxima: Es la mayor cantidad que puede ser tolerada sin provocar efectos tóxicos
- Dosis mínima: Dosis a la que empieza a aparecer el efecto terapéutico.
- Dosis terapéutica: Es la comprendida entre dosis máxima y mínima
- **Dosis Efectiva 50 (DE50). Es la dosis que produce efecto terapéutico en el 50% de la población que recibe el fármaco.**

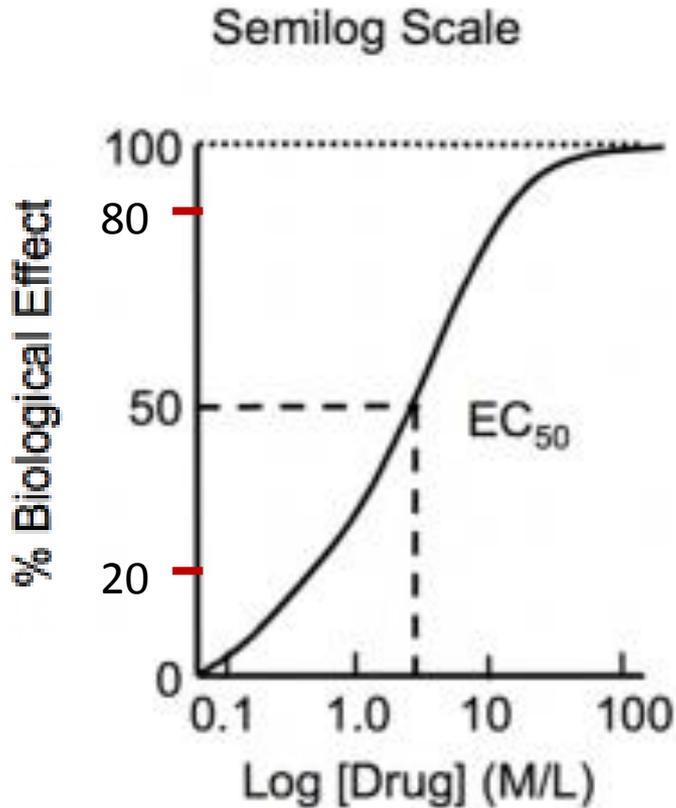
CURVA DOSIS-EFECTO



CURVA DOSIS-EFECTO



CURVA DOSIS-EFECTO

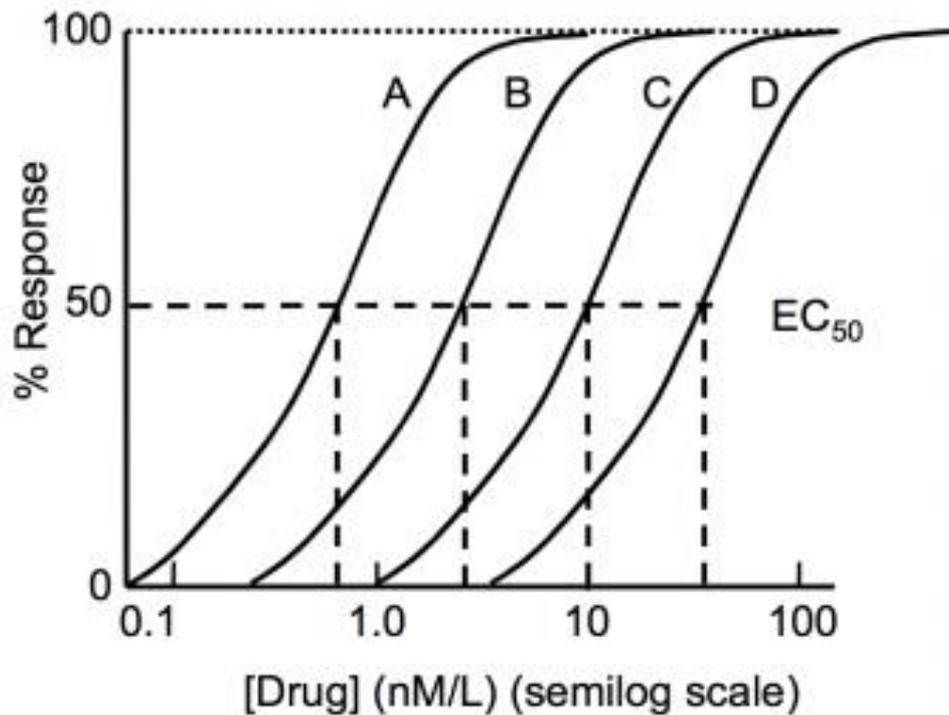


Los receptores se saturan, un incremento de dosis no aumenta prácticamente la respuesta

Aumento de la dosis provoca un incremento lineal en la respuesta

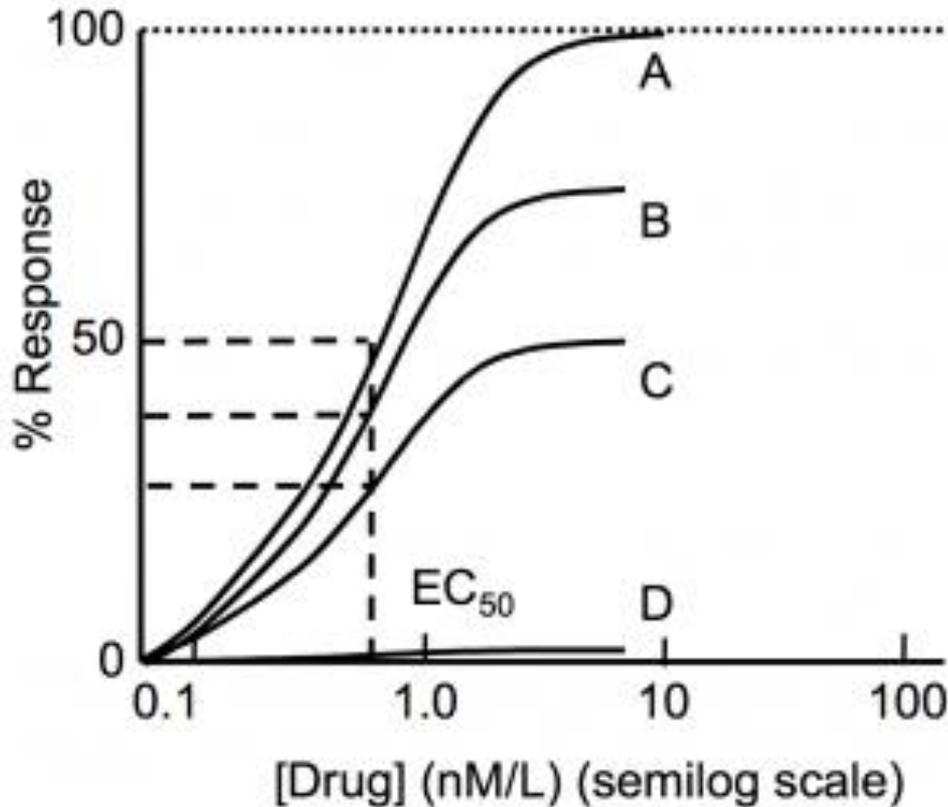
Es necesario que se estimulen un número de receptores mínimos para que comience la respuesta

CURVA DOSIS-EFECTO



Ej. Cuatro fármacos con la misma actividad intrínseca (agonistas puros) pero distinta potencia. La concentración necesaria para alcanzar la DE50 es inferior en el Fco A que en el D.

CURVA DOSIS-EFECTO



Descripción gráfica de los conceptos de agonista puro, parcial y antagonista

A: Agonista puro
B y C: Agonistas parciales
D: Antagonista



**GRACIAS POR VUESTRA
ATENCIÓN**