**GUÍA TEMA 3**

**TEMA 3. PROCESOS A LOS QUE ESTÁN SOMETIDOS LOS MEDICAMENTOS EN EL ORGANISMO.**

**OBJETIVOS:**

* Interpretar la influencia de los procesos y parámetros farmacocinéticos sobre: indicaciones, dosis, vías de administración, efectos indeseables e interacciones de los medicamentos.

**CONTENIDO**

Principios generales que rigen el paso de fármacos a través de las membranas celulares. Difusión pasiva, difusión facilitada. Transporte activo. Factores que influyen en la absorción. Efecto del primer paso y biodisponibilidad. Distribución. Volumen de distribución aparente. Factores que pueden influir en la distribución de los fármacos: unión a proteínas plasmáticas y componentes tisulares. Paso a través de la barrera hematoencefálica y placentaria. Metabolismo: principales procesos de la biotransformación: reacciones de fase I (no sintéticas) y de fase II (sintéticas). Factores que pueden influir en el metabolismo de los fármacos: circulación enterohepática y otros. Excreción. Vías fundamentales de excreción. Factores capaces de afectar la excreción de un fármaco. Tiempo de vida media de eliminación y su relación con la frecuencia de administración. Interacción medicamentosa. Aplicación de los elementos de farmacocinética a la práctica médica.

**INTRODUCCIÓN**

La farmacocinética es la rama de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Trata de explicar qué sucede con un fármaco desde el momento en el que es administrado hasta su total eliminación del cuerpo. Como parte integrante de la Farmacología, la farmacocinética constituye un eslabón básico para conseguir el éxito terapéutico, pues tanto la pauta de administración correcta como la posibilidad de evitar los efectos adversos de los medicamentos, se logran teniendo en cuenta los parámetros farmacocinéticos.

**ORIENTACIONES PARA EL ESTUDIO**

I) Durante el estudio independiente, el estudiante debe identificar los mecanismos de transporte a través de las membranas biológicas y los factores que los condicionan o modifican. Así mismo debe ser capaz de explicar las reacciones de ionización y el fenómeno de atrapamiento iónico.

EJEMPLO I: Cuando 2 medios biológicos separados por membranas tienen distinto pH, el fármaco, de acuerdo con su carácter ácido o básico, se concentrará preferentemente en el medio en el que se encuentre predominando la forma ionizada, es decir la menos liposoluble. Si administramos ibuprofeno (un ácido débil) por vía oral a un paciente, el equilibrio se desplaza hacia la forma no ionizada, y se establece un gradiente de concentración entre el estómago y el plasma, difundiendo la forma no ionizada hacia el plasma hasta que se alcanza el equilibrio (la forma no ionizada es la que difunde con mayor facilidad). En el plasma se establece también un equilibrio entre la forma no ionizada y la ionizada, pero debido a su pH básico (7,4) el equilibrio se desplaza hacia la forma ionizada que no puede difundir (se queda atrapada), la concentración del fármaco en forma ionizada es mayor en el plasma que en la luz del estómago.

EJEMPLO II: La falta relativa de efectos sedantes de los antihistamínicos H1 de segunda generación (loratadina) se debe a que estos fármacos son moléculas ionizadas (menos lipófilas, más hidrófilas) que cruzan la Barrera hematoencefálica (BHE) **pobremente** a diferencia de los agentes antihistamínicos de primera generación como la difenhidramina.

II) Conocer las características generales de los 4 procesos implicados en la farmacocinética: absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Absorción: Los factores generales que condicionan la absorción y los específicos para cada vía de administración. Conceptos relacionados: Biodisponibilidad, efecto del primer paso.

Distribución: Los pasos involucrados en la distribución de los fármacos y conceptos relacionados como el volumen de distribución (Vd). Formas en que el fármaco puede hallarse en la circulación (libre o unido a proteínas plasmáticas).

Metabolismo: Fases del metabolismo y reacciones implicadas. Metabolitos activos y tóxicos. Inducción e inhibición enzimáticas.

Excreción: Eliminación hepática y excreción renal. Excreción por la bilis y las heces fecales. Conceptos relacionados: aclaramiento, tiempo de vida media, circulación enterohepática.

EJEMPLO I: Para la vía oral existen factores que modifican la absorción que no están presentes en otras vías, como es el caso de la motilidad gastrointestinal. Esto hace que, en un paciente con migraña, por ejemplo, disminuya la absorción de los analgésicos porque la motilidad gastrointestinal está enlentecida.

EJEMPLO II: Muchos fármacos se acumulan en los tejidos en concentraciones más altas que las alcanzadas en los líquidos extracelulares y en la sangre. La unión de los fármacos a los tejidos por lo regular ocurre con componentes celulares como las proteínas, los fosfolípidos o proteínas nucleares y generalmente es reversible. Una gran fracción del fármaco en el cuerpo puede estar unida de esta manera y servir como un depósito que prolonga su acción en ese mismo tejido, o en un sitio distante alcanzado por el fármaco a través de la circulación. Esta unión y acumulación al tejido, también puede producir toxicidad. Este es el caso del fentanilo, un analgésico opioide 100 veces más potente que la morfina, que se acumula en el tejido adiposo y luego se redistribuye lentamente.

EJEMPLO III: La administración conjunta de 2 medicamentos puede producir inhibición de la actividad enzimática. La eritromicina inhibe el metabolismo de la carbamazepina con el consiguiente aumento de su concentración de esta y la aparición de signos de toxicidad.

EJEMPLO IV: Los metabolitos que se forman en el hígado y se excretan por las bilis pueden eliminarse por las heces fecales, pero lo que ocurre con mayor frecuencia es que estas sustancias son reabsorbidas hacia la sangre y posteriormente excretadas hacia la orina. A este ciclo se le denomina circulación enterohepática y prolonga la permanencia de los fármacos en el organismo, prolongando tanto su efecto beneficioso como su efecto tóxico. Este es el caso de la morfina.

EJEMPLO V: La excreción de los fármacos y los metabolitos en la orina involucra tres procesos distintos: filtración glomerular, secreción tubular activa y reabsorción tubular pasiva. En pacientes ancianos puede haber un grado considerable de deterioro funcional y con frecuencia se necesitan ajustes a los medicamentos.

**TAREAS A RESOLVER**

1. En las situaciones que se plantean a continuación, diga cómo se afectará (aumento o disminución) la velocidad de absorción de un medicamento que es ácido débil y que se presenta en tabletas.

a) Administración del medicamento conjuntamente con un fármaco antiácido.

Respuesta: disminuye.

b) Asociación del medicamento con un fármaco que aumenta el vaciamiento gástrico, como la metoclopramida.

Respuesta: disminuye.

2.Relacione las columnas A y B

|  |  |
| --- | --- |
| **A** | **B** |
| 1. Hidrólisis | \_6\_\_ Factor que condiciona la absorción de los medicamentos. |
| 2. Volumen de distribución | \_\_3\_ Tiempo que tarda la concentración del fármaco en caer a la mitad de su valor inicial |
| 3. Tiempo de vida media | \_2\_\_ Volumen de fluido al cual accede un fármaco teniendo en cuenta la dosis y la concentración medida en el plasma al tiempo cero. |
| 4. Acetilación | \_\_1\_ Reacción metabólica de fase I |
| 5. Circulación enterohepática | \_\_8\_ Mediante este proceso el fármaco llega al organismo a través de la corriente sanguínea hacia el líquido extravascular |
| 6. Tamaño de la partícula y formulación farmacéutica. | \_4\_ Reacción metabólica de fase II |
| 7. Inducción enzimática | \_5\_ Fenómeno en que las sustancias después de ser eliminadas por las heces fecales, sustancias son reabsorbidas hacia la sangre y posteriormente excretadas hacia la orina |
| 8. Distribución | \_7\_ Incremento de la actividad enzimática como consecuencia de la síntesis de nuevas enzimas, estimulada por un incremento de la concentración de sustrato. |

**PREGUNTAS PARA AUTOEVALUACIÓN**

1. Al Cuerpo de Guardia del Hospital es trasladado un paciente intoxicado con fenobarbital (ácido débil). El médico de guardia decide utilizar la diuresis alcalina para aumentar el pH de la orina hasta 8 o más, administrándole por vía endovenosa una solución formada por 1000 mL de dextrosa 5%, 3 ampollas de 50 mEq de NaHCO3 (bicarbonato de sodio) y 40 mEq de KCl (cloruro de potasio).

¿Considera correcta la alcalinización de la orina para incrementar la excreción urinaria del fenobarbital? Justifique su respuesta teniendo en cuenta los factores que determinan la reabsorción o no de un fármaco a partir de la orina tubular (pH del líquido tubular, grado de ionización, liposolubilidad y tamaño molecular del fármaco).

2. Señale verdadero (V) o falso (F) y justifique los planteamientos falsos.

\_\_\_\_\_La circulación enterohepática disminuye el t1/2 de un medicamento.

\_\_\_\_\_Se recomienda asociar dos medicamentos que se unen a las proteínas plasmáticas cuando uno de ellos tiene mayor afinidad por éstas.

\_\_\_\_\_ Las bases débiles se absorben mejor en el intestino.

\_\_\_\_\_ La excreción renal de las bases débiles aumenta al acidificar la orina.

\_\_\_\_\_ En la ICC la distribución de un fármaco no se afecta.

\_\_\_\_\_ El efecto del primer paso es el proceso mediante el cual un fármaco aumenta su t1/2

\_\_\_\_\_ Los ácidos débiles se absorben mejor en el intestino delgado.

\_\_\_\_\_ La unión a proteínas plasmáticas prolonga el t1/2 de un medicamento.

\_\_\_\_\_ La excreción renal de un ácido débil aumenta al alcalinizar la orina.

\_\_\_\_\_ Se recomienda asociar tetraciclina (ácido débil) con Al (OH)3 (hidróxido de aluminio) para incrementar la absorción de este antimicrobiano.