

## Facultad de Ciencias Médicas de Sagua La Grande.

Asignatura: Farmacología General.

Profesor que imparte la asignatura:

Dra. Yaquelin Martínez Chávez. Profesor asistente.

Dra. Yaima García Milera. Profesor asistente.

Correo electrónico: yaquelinmc@infomed.sld.cu

yaimagm@infomed.sld.cu

**Tema:** Procesos a los que están sometidas las drogas en el organismo.

### **ABSORCIÓN:**

Se define como el paso de un medicamento desde su sitio de administración hacia el plasma.

Puede ser:

- **Mediata:** Cuando hay que atravesar barreras de selección epitelial. Ej. en el tracto gastrointestinal, cuando se emplea la vía intramuscular, subcutánea, intradérmica, etc.
- **Inmediata:** **No** hay que atravesar barreras de selección epitelial. Ej. vía intravenosa, inhalatoria.

Los medicamentos utilizados en Medicina pueden dividirse en 3 categorías en cuanto a lo que absorción se refiere:

- **Bien absorbidos:** la mayor parte de los sulfanídicos, digitoxina, ASA, barbitúricos.
- **Parcialmente absorbidos:** **penicilina G**, algunos digitálicos, bishidroxycoumarina (dicumarol).
- **Poco absorbidos:** **algunas** sulfas (quimioterapia intestinal), estreptomycin, neomicina, kanamicina.

### **MECANISMOS DE TRANSPORTE A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS BIOLÓGICAS.**

La membrana celular de naturaleza lipóide es muy permeable a las sustancias solubles en las grasas. Dicha membrana está formada por una bicapa lipídica, unidas ambas a una capa de proteínas.

#### ▪ **Mecanismo de transporte pasivo:**

- **Difusión simple:** No requiere energía. Se realiza a favor de un gradiente de concentración o electroquímico. Las sustancias no ionizadas y liposolubles atraviesan mejor las barreras porque se disuelven en la membrana. Los electrolitos débiles pasan de acuerdo al PK y al gradiente de PH. Los ácidos débiles como el ASA ( $PK_a = 3$ ) son bien absorbidos por el estómago, mientras que las bases débiles como la quinina ( $PK_b = 8.4$ ) no son absorbidos hasta que pasan al duodeno que es un medio menos ácido.
- **Difusión facilitada:** El medicamento se une a una molécula transportadora, posee cinética de saturación y se produce a favor de un

gradiente. Ej. hormonas, glucosa, antagonistas de las pirimidinas (5 fluorouracilo, citarabina).

- **Mecanismo de transporte activo:** Se produce en contra de un gradiente de concentración o electroquímico. Requiere gasto de energía. Ej. ácido y bases orgánicas fuertes, reabsorción tubular de glucosa, secreción de ácidos y bases por túbulos renales, la secreción de algunas drogas por la bilis.
- **Pinocitosis:** Por este mecanismo partículas de gran tamaño pasan al exterior de la célula (englobadas) en forma de vesículas. Ej. vit. B12. Tiene poca importancia farmacológica.

## **FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ABSORCIÓN DE UN MEDICAMENTO.**

- **Solubilidad de la droga:** Las drogas administradas en solución acuosa son más absorbidas que aquellas en solución oleosa, suspensiones o formas sólidas.
  - **Concentración de la droga:** Si se administran en concentraciones elevadas, se absorben más rápido que a bajas concentraciones.
  - **Circulación en el sitio de inyección:** El aumento del flujo sanguíneo por el calor o el masaje, aumenta la absorción local de una droga. Por el contrario, la vasoconstricción disminuye la absorción. Ej. asociación de adrenalina con lidocaína.
  - **Superficie de absorción:** A mayor superficie, mayor absorción. Ej. absorción por el epitelio alveolar pulmonar.
- **Depende de la vía de administración.**
- **Vía de administración:** Es el factor más importante en relación con la absorción.

**Absorción oral de fármacos.** Los fármacos administrados por vía oral se absorben fundamentalmente en el intestino, aunque algunos pueden absorberse en el estómago. Aproximadamente el 75 % de los fármacos administrados por esta vía son absorbidos entre 1 y 3 h, pero existen algunos factores que puede afectar la absorción. Entre estos factores podemos citar:

1. **Motilidad gastrointestinal:** Algunas enfermedades, como la migraña, o medicamentos como los anticolinérgicos (atropina, homatropina) pueden enlentecer la motilidad gastrointestinal e influir en la absorción. Un tránsito intestinal demasiado rápido también la puede afectar.
2. **Flujo sanguíneo esplácnico:** Los estados hipovolémicos que reducen el flujo sanguíneo esplácnico, enlentecen la absorción de medicamentos.
3. **Tamaño de la partícula y formulación farmacéutica:** La velocidad de disolución determina la cantidad de fármaco disponible. Cuando es más lenta que el proceso de absorción, la disolución es una limitante
4. **Factores fisicoquímicos:** Algunos factores fisicoquímicos actuando de manera diferente afectan la absorción de los fármacos. Ej. La neomicina, La tetraciclina

## **EFEECTO DEL 1er. PASO:**

Es una forma de pérdida de la droga a través de posibles reacciones de biotransformación que ocurren a nivel de la mucosa intestinal y el hígado. El efecto del 1er. paso puede variar en

mayor o menor grado según las diferentes drogas y según la vía de administración. Los medicamentos que sufren un importante efecto de primer paso necesitan dosis superiores cuando se utilizan por vía oral, en comparación con otras vías en las cuales el medicamento no pasa por el hígado Ej. Desipramina, Lidocaína Hidrocortisona, morfina, Nitroglicerina

### **BIODISPONIBILIDAD:**

El término biodisponibilidad se utiliza para indicar la proporción de medicamento que pasa hacia la circulación sistémica y es distribuido hacia los sitios de acción después de haber sido administrado por vía oral, teniendo en cuenta la absorción y la degradación metabólica local.

**Absorción sublingual de fármacos.** La vía sublingual permite que los fármacos alcancen la circulación sistémica obviando el efecto del primer paso. Se utiliza generalmente para medicamentos con una alta liposolubilidad como la nitroglicerina o la metiltestosterona.

**Absorción rectal de fármacos.** Se producen efectos sistémicos tras la absorción del medicamento debido a la rica irrigación vascular del extremo inferior del recto.

**Absorción intramuscular de fármacos.** La rica irrigación de estas zonas facilita la absorción del fármaco.

**Absorción subcutánea de fármacos.** El tejido subcutáneo tiene la característica de ser rico en grasa y estar poco vascularizado. Por este motivo, la absorción a partir de esta vía va a ser más lenta que cuando se utiliza la vía IM.

### **DISTRIBUCIÓN:**

Es cuando los medicamentos una vez absorbidos llegan a la sangre para distribuirse por los diferentes órganos, líquidos tisulares y tejidos.

¿Cómo encontramos los medicamentos en la sangre?

- De forma libre.
- Disueltos en el plasma.
- Unidos a las proteínas plasmáticas (albúmina, globulina).

Ambas formas están en equilibrio y solamente la fracción libre (disuelta en el plasma) es farmacológicamente activa, sirviéndole la fracción unida a las proteínas plasmáticas como reserva; a medida que la forma libre es metabolizada o eliminada se libera de las proteínas plasmáticas (PP) nueva cantidad de medicamento capaz de ejercer su nueva acción farmacológica.

¿Cuáles son los principales sitios de distribución de los medicamentos?

- Plasma.
- Líquido celular.
- Líquido intersticial.

¿Cuáles son los sitios donde se acumulan o almacenan los medicamentos?

- **Sitios de acción (receptores):** donde la droga llega a actuar y se produce respuesta farmacológica. Ej. Adrenalina actúa en los receptores  $\alpha_2$  bronquiales y produce broncodilatación.
- **Sitios de almacén:**
  - Proteínas plasmáticas
  - Depósitos hísticos ➤ Depósitos celulares
  - Depósitos transcelulares.

### **IMPORTANCIA DE LA UNIÓN A LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS:**

La asociación droga-proteína es variable para cada medicamento según el grado de unión a las PP. Muchos medicamentos se unen de forma reversible e importante a las PP., fundamentalmente a la albúmina.

Cuando un medicamento tiene gran afinidad por las PP. y se une fuertemente a éstas se retarda mucho su transformación química y eliminación del organismo, siendo esto de gran importancia terapéutica, pues a veces con una sola dosis diaria se alcanza el efecto deseado. Sin embargo, los medicamentos con poco poder de fijación a las PP se eliminan rápidamente y es necesario administrarlos repetidamente en el día para mantener el nivel sanguíneo deseado.

En ocasiones un medicamento puede desplazar a otro con menor afinidad por las PP. elevando así su concentración activa, lo que puede favorecer su toxicidad. Ej. La fenilbutazona puede desplazar a la warfarina y producirse sangramiento o tendencias hemorrágicas.

La **velocidad de distribución de los medicamentos** depende de los siguientes **factores:**

- Características físicas de la droga.
- Gasto cardíaco.
- Perfusión vascular.
- Permeabilidad de las membranas a la droga.
- Relativa partición de la droga entre el tejido y la sangre.

**Características físico-químicas de la droga:** Las drogas liposolubles se distribuyen rápidamente a través de todos los líquidos y tejidos del organismo altamente perfundidos, más lentamente en la grasa y el músculo.

**Gasto cardíaco y perfusión vascular:** La distribución de una droga entre la sangre y los tejidos continúa hasta que se alcanza un equilibrio. Esto se alcanza fundamentalmente en riñón, hígado, corazón y cerebro con una rica perfusión, mientras se establece pobremente en músculos y tejido adiposo con poca irrigación.

La perfusión está disminuida en algunas patologías como la insuficiencia cardíaca, shock hipovolémico, y sepsis por GRAM negativo.

En estos casos puede afectarse la velocidad de distribución.

**Permeabilidad de las membranas a la droga:** Si la droga no atraviesa libremente una membrana celular, su captación celular es lenta a pesar de que la perfusión sea adecuada. Ej. La captación celular de digoxina por el corazón.

**Relativa partición de la droga en el tejido y la sangre:** El equilibrio se logra si una droga tiene alto coeficiente de partición tejido-sangre, ya que más droga debe llegar al tejido para que se alcance el equilibrio en cuestión. Ej.: el tiopental, de gran afinidad por la grasa, (y de gran solubilidad) alcanza el equilibrio muy lentamente en el tejido adiposo.

### **VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN:**

Es aquella fracción de droga disuelta en los líquidos corporales y sitios de almacén. Se describe como la relación entre la cantidad de droga en el organismo y la existente en el plasma en un momento dado después de la absorción y distribución. El volumen de distribución alcanza altos valores para aquellas drogas que se concentran grandemente en los tejidos. Las drogas con gran afinidad por las PP. tienen volumen de distribución pequeño. Ej. quinacrina en tejido hepático.

Traduce el reparto del medicamento en un conjunto de tejidos y órganos, en particular en aquellos donde puede llegar y ejercer sus efectos terapéuticos.

### **Interpretación del valor del volumen de distribución.**

El valor óptimo del Vd para un medicamento depende de los objetivos que se pretendan alcanzar, de la accesibilidad que deba tener el fármaco hacia sus sitios de acción terapéutica.

El valor 0,6 L/kg de peso corporal se toma como referencia. Ese es el valor del volumen del agua intercambiable en el organismo es decir plasma, líquido intersticial y agua citosólica (líquido intracelular fácilmente movilizable).

- Un Vd superior a 0,6 L/kg significa que el medicamento no sólo se reparte en el agua intercambiable, sino que se liga a estructuras celulares. Por lo tanto, la concentración en los tejidos será alta y en el plasma baja. Estos valores de Vd corresponden a fármacos liposolubles como la claritromicina (Vd = 2,6 L/kg).
- Un Vd inferior a 0,6 L/kg, pero superior a 0,1 L/kg indica que el fármaco difunde del plasma hacia los líquidos intersticiales, pero no penetra en las células. En estos casos, la concentración hística es baja y la plasmática alta. Los medicamentos cuyos Vd se comportan de esta manera son hidrosolubles, por ejemplo el antihistamínico H1 cetirizina (Vd =0,4 L/kg).
- Un Vd que se superpone al del volumen plasmático que es de 0,1 L/kg, como es el caso del piroxicam (Vd =0,14 L/ kg). Entonces los medicamentos se unen de manera considerable a las proteínas plasmáticas, su transferencia a los tejidos está restringida, **METABOLISMO**

### **O BIOTRANSFORMACIÓN:**

Proceso mediante el cual muchas sustancias (liposolubles, ácidos y bases orgánicas débiles que no son eliminadas rápidamente por el organismo, ya que después de la filtración glomerular son absorbidas por los túbulos renales), son transformadas en compuestos menos liposolubles, más polares, más ionizados, menos unidos a las PP. y menos almacenables en los depósitos grasos con la consiguiente pérdida de su actividad tóxica y terapéutica.

La biotransformación no es sólo seguida por la eliminación de la droga, sino que por lo general ocasiona inactivación de la misma, aunque a veces hay aumento de la actividad o se modifica su estructura sin pérdida de la actividad.

Las reacciones metabólicas ocurren generalmente en el hígado por enzimas microsomales (y no microsomales) pero también pueden tener lugar en otros órganos.

Las reacciones de biotransformación pueden ser:

- **Fase I o No sintéticas (naturales):** oxidación, reducción, hidrólisis.
- **Fase II o Sintéticas (de síntesis) o conjugación:** ácido glucurónico.

**Reacción de Síntesis o conjugación:** Es el tipo más común de reacción metabólica y consiste en la unión de la droga con otras sustancias como el ácido glucurónico (formándose glucurónidos), glicina, ácido sulfúrico, etc.

### **FACTORES QUE INFLUYEN EN LA BIOTRANSFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS.**

Entre los factores más importantes que determinan cambios en el metabolismo se encuentran: edad, factores genéticos, inducción e inhibición enzimática.

**Edad.** La función hepática en general y el metabolismo en particular varían con la edad, y son numerosos los fármacos cuya biotransformación está disminuida en neonatos y ancianos. En los recién nacidos la capacidad metabolizadora alcanza solamente el 30 % y carecen de capacidad para la glucuronoconjugación. En el anciano la biotransformación es más lenta por disminución en el flujo sanguíneo hepático.

**Factores genéticos.** Las velocidades con las cuales las personas metabolizan son variables. Diversos estudios han demostrado que esta variabilidad tiene una fuerte base genética, aunque los factores ambientales también pueden contribuir

**Inducción e inhibición enzimática.** El sistema de las enzimas oxidasas catalizan reacciones que biotransforman una gran cantidad de fármacos. Esto da lugar a que se produzcan interacciones de 2 tipos:

**Inducción.** Consiste en el incremento de la actividad enzimática como consecuencia de la síntesis de nuevas enzimas, estimulada por un incremento de la concentración de sustrato. Un fármaco puede inducir su propio metabolismo como lo hace el fenobarbital, o influenciar el metabolismo de otro que sea metabolizado por las mismas enzimas. Sustancias no medicamentosas también pueden provocar inducción enzimática. Una de las más comunes es el humo del cigarro capaz de incrementar el metabolismo de la teofilina.

Entre los medicamentos que inducen enzimas metabolizantes en el hígado se encuentran:

1. Carbamacepina.
2. Fenobarbital.
3. Rifampicina.
4. Griseofulvina.
5. Fenitoína.

**Inhibición.** La administración conjunta de 2 medicamentos puede producir inhibición de la actividad enzimática. Entre los medicamentos que inhiben enzimas metabolizantes en el hígado se encuentran:

1. Cloranfenicol.
2. Cimetidina.
3. Disulfiram.
4. Isoniacida.
5. Ciprofloxacina.
6. Eritromicina.

### **EXCRECIÓN:**

Es el paso de un medicamento desde la circulación hasta el exterior del organismo. Cada medicamento se elimina de un modo característico, algunos por una sola vía, otros por varias vías.

### **Importancia del conocimiento de los órganos y vías de excreción:**

Permite:

- Actuar sobre el órgano de excreción con medicamentos que sean excretados por el mismo. Ej. Sulfas en sepsis urinarias.
- Las enfermedades del órgano excretor pueden potenciar y prolongar la acción de una droga y ocasionar toxicidad de ese medicamento.
- Importancia de la excreción por la leche materna.

### **Principales órganos de excreción:**

- Riñón
- Pulmón
- Colon.

Los compuestos hidrosolubles se eliminan por la orina. Los insolubles en agua se eliminan por el tubo digestivo en las heces fecales, y los gases volátiles a través del aparato respiratorio en el aire espirado.

La **excreción renal** es la más importante, y en ella están involucrados 3 mecanismos:

- Filtración glomerular pasiva.
- Secreción tubular activa.
- Reabsorción tubular.

**Filtración glomerular.** Es la ruta más común de eliminación renal. El fármaco en forma libre se elimina por filtración, mientras que la forma unida a proteína permanece en la circulación, donde parte de ella se disocia para restaurar el equilibrio.

**Secreción activa.** Ácidos y bases débiles tienen sitios secretorios en las células del túbulo proximal. Las penicilinas son ejemplos de fármacos que se eliminan por esta vía.

La eliminación puede valorarse mediante 2 mediciones:

El aclaramiento y la vida media.

El aclaramiento se define como el volumen de plasma que es “depurado” de la sustancia por unidad de tiempo. El aclaramiento muestra la eficiencia del órgano o de los órganos para eliminar una sustancia de la sangre que fluye a través de ese órgano o de esos órganos

**La reabsorción** depende de las características de la droga, así vemos que depende del coeficiente de partición lípido/agua, pasando por difusión pasiva las sustancias liposolubles, no siendo reabsorbidos los electrolitos fuertes.

El tiempo necesario para eliminar el fármaco del organismo se puede valorar mediante el **tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ )** que se define como el tiempo que tarda la concentración del fármaco en caer a la mitad de su valor inicial.

$$\text{Entonces: } t_{1/2} = \frac{0,693 Vd}{Acl}$$

Esta ecuación nos demuestra que el tiempo de vida media es directamente proporcional al Vd. En otras palabras, a un determinado valor de depuración, en la medida que aumente el Vd. aumenta el tiempo de vida media. También, a un determinado Vd. al aumentar el aclaramiento, disminuye el tiempo de vida media.

### **Eliminación pulmonar:**

Son eliminadas sustancias volátiles como anestésicos generales (éter, cloroformo), alcohol y gases. Se eliminan desde el plasma al aire alveolar a través de la pared alveolar. Debido a su extensa superficie la eliminación pulmonar es muy rápida.

Si el coeficiente de partición sangre-aire es alto, hay mayor afinidad por la sangre y la eliminación será más lenta.

### **Eliminación por el tubo digestivo:**

Muchas drogas cuando se administran por vía oral son eliminadas por las heces fecales, pero esto en ocasiones es debido a un déficit en la absorción de la droga. Cuando se administra por vía parenteral y aparece la droga en las heces fecales se debe a un proceso de excreción propiamente dicho.

Las vías de eliminación por el tubo digestivo son la saliva, jugo gástrico, bilis, colon (heces fecales).

Muchas veces cuando el medicamento es excretado por la bilis es reabsorbido por el intestino delgado hacia la circulación nuevamente.

## **CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA:**

Es el proceso a través del cual cuando se excretan por la bilis metabolitos activos, son reabsorbidos por el intestino y pasan a la sangre manteniéndose durante más tiempo el efecto del medicamento y prolongándose su vida media.

### **Otras vías de excreción son:**

-sudor (fenilbutazona).

-lágrimas.

-leche materna (eritromicina, barbitúricos, drogas antitiroideas que pueden afectar al recién nacido).

## **INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA:**

Durante mucho tiempo se han estudiado con interés las acciones de los medicamentos sobre el organismo, pero relativamente poco las acciones de los medicamentos entre sí.

La **interacción medicamentosa** es la modificación que experimenta la acción de un medicamento por la presencia simultánea de otro en el organismo. Algunas pueden ser favorables, ej: la combinación de agentes hipotensores, o desfavorables, como la asociación de tetraciclinas y antiácidos.

El médico debe conocer las drogas que va a indicar de manera que pueda retirar o disminuir la dosis cuando los efectos adversos sobrepasen los límites permisibles, pero cuando conoce las interacciones de las drogas puede disminuir o prevenir la toxicidad de los fármacos, ajustando la dosis, el horario de administración o empleando las drogas alternativas.

### **Posibles niveles de interacciones medicamentosas:**

#### **■ Fase farmacéutica: (Física o Química)**

Interacción de los medicamentos en el momento de la preparación para administrarlo por vía IM o IV.

Ejemplo: Inactivación de antibióticos  $\square$  lactámicos cuando se administran junto a hidrocortisona o aminofilina.

#### **■ Fase farmacocinética:**

Son las interacciones que aparecen durante los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Ejemplos: Tetraciclina y antiácidos.

Barbitúricos (Fenobarbital) estimula el metabolismo de Fenilbutazona.

#### **■ Fase farmacodinámica:**

Es cuando el efecto de un medicamento se ve aumentado o disminuido cuando existe otro medicamento con efectos similares u opuestos. Se habla entonces de:

**sinergismo** (sulfaprím)  
**antagonismo** (adrenalina y propranolol).

**Bibliografía:**

- Farmacología general Morón y Levy Cap. 4 Pág. 30-38

Consulta

- Bases farmacológicas de la terapéutica Goodman - Gilman Cap. 1 Pág. 3-32
- Farmacología humana Flórez Cap. 4 y Cap. 5