

4

Absorción, distribución y eliminación de los fármacos

J. A. Armijo

I. PRINCIPIOS GENERALES

1. Relación entre la dosis, la concentración plasmática y el efecto

Para que un fármaco produzca sus efectos terapéuticos o tóxicos, debe alcanzar un intervalo preciso de concentraciones en la *biofase*, es decir, el medio en que interactúa con sus receptores. Debajo de este intervalo, no se observará ningún efecto farmacológico o éste será subterapéutico; por encima, el efecto puede ser excesivo o pueden aparecer otros efectos no deseados.

La concentración de un fármaco que se alcanza en su lugar de acción es la consecuencia de los siguientes procesos (fig. 4-1):

a) *Absorción*, es decir, la entrada del fármaco en el organismo que incluye los procesos de liberación de su forma farmacéutica, disolución y absorción propiamente dicha.

b) *Distribución* del fármaco para que llegue primero del lugar de absorción a la circulación sistémica y desde ella hasta los tejidos. Para que el fármaco alcance desde su lugar de absorción su lugar de acción, debe atravesar diversas membranas para llegar a la sangre y para pasar de ésta al líquido intersticial y, en su caso, al interior de las células e, incluso, de estructuras intracelulares. El paso del fármaco de la sangre a los tejidos depende de la fijación del fármaco a las proteínas del plasma, ya que sólo el fármaco libre difunde libremente a los tejidos.

c) *Eliminación* del fármaco, sea por *metabolismo* principalmente hepático o por *excreción* del fármaco inalterado por la orina, bilis, etc. En algunos casos, este metabolismo puede producir metabolitos activos cuya presencia también deberá tenerse en cuenta.

La intensidad de los procesos de absorción, distribución y eliminación varía con el tiempo; por este motivo, la cantidad de fármaco que hay en el organismo no permanece estática sino que varía con el tiempo. El curso temporal de la cantidad de fármaco que hay en el organismo depende de la influencia conjunta de los procesos de absorción, distribución y eliminación. El de los meta-

bolitos dependerá de los procesos de formación y eliminación (fig. 4-2).

En la práctica resulta difícil medir la concentración de los fármacos en su lugar de acción y puesto que en muchos casos el curso temporal de las concentraciones tisulares depende de las concentraciones plasmáticas, suele utilizarse el curso temporal de las concentraciones plasmáticas para predecir los efectos. Por ejemplo, tras la administración de un fármaco por vía oral aumenta la concentración plasmática, mientras la absorción predomina sobre la eliminación, alcanza un máximo cuando la en-

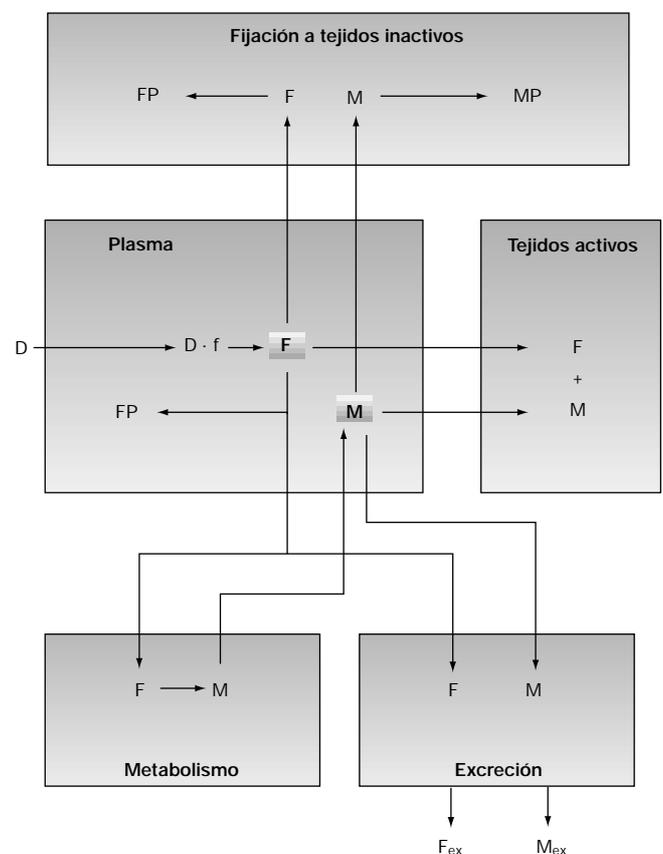


Fig. 4-1. Procesos farmacocinéticos.

APÉNDICE. ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

α	= Constante de disposición rápida del modelo bi-compartimental.	F_{ex}	= Fármaco excretado.
ATP	= Ácido trifosfórico.	f_{ls}	= Fracción libre del fármaco en sangre.
AUC	= Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas.	f_{lt}	= Fracción libre del fármaco en los tejidos.
AUC_{ev}	= Área bajo la curva obtenida tras la administración extravascular.	FP	= Fármaco unido a proteínas.
AUC_{iv}	= Área bajo la curva obtenida por vía intravenosa.	h	= Horas.
β	= Constante de disposición lenta del modelo bi-compartimental y tricompartmental.	γ	= Constante de disposición ultralenta del modelo tricompartmental.
BHE	= Barrera hematoencefálica.	IE	= Intensidad del efecto.
CC	= Compartimiento central en el modelo bicompartmental.	K_a	= Constante de absorción.
Cl	= Aclaramiento corporal total del fármaco.	K_e	= Constante de eliminación.
Cl_H	= Aclaramiento hepático.	K_m	= Constante de metabolismo (concentración para la que está saturado el sistema biotransformante en el 50 %).
Cl_i	= Aclaramiento intrínseco.	K_{12}	= Constante de distribución del compartimiento central al periférico.
Cl_R	= Aclaramiento renal.	K_{21}	= Constante de distribución del compartimiento periférico al central.
CME	= Concentración mínima eficaz.	kg	= Kilo.
CMT	= Concentración mínima tóxica.	LCR	= Líquido cefalorraquídeo.
$C_{máx}$	= Concentración plasmática máxima.	M	= Metabolito activo libre.
$C_{máx}E$	= Concentración plasmática máxima en equilibrio.	M_{ex}	= Metabolito activo excretado.
$C_{mín}E$	= Concentración plasmática mínima en equilibrio.	MP	= Metabolito activo unido a proteínas.
C_p	= Concentración plasmática del fármaco.	pH _l	= pH de la leche.
C_p^0	= Concentración plasmática teórica en el tiempo 0.	PL	= Período de lactancia.
C_pE	= Concentración plasmática en equilibrio.	Q	= Velocidad de infusión continua intravenosa.
CP	= Compartimiento periférico en el modelo bi-compartimental.	Q_H	= Flujo sanguíneo hepático.
CPP	= Compartimiento periférico profundo en el modelo tricompartmental.	SNC	= Sistema nervioso central.
CPS	= Compartimiento periférico superficial en el modelo tricompartmental.	t	= Tiempo.
C_u	= Concentración urinaria.	t'	= Tiempo en el que se alcanza la concentración máxima tras una dosis en la fase de nivel estable = $T_{máx}EE$.
D	= Dosis administrada.	T	= Duración de una infusión continua intravenosa corta.
D · f	= Cantidad de fármaco absorbida.	TE	= Tiempo eficaz.
DI	= Dosis inicial.	$t_{máx}$	= Tiempo en el que se alcanza la concentración máxima tras una dosis única.
DM	= Dosis de mantenimiento.	$t_{1/2a}$	= Semivida de absorción.
$D_{máx}$	= Dosis máxima del metabolismo (máxima cantidad de fármaco que puede eliminarse).	$t_{1/2e}$	= Semivida de eliminación.
F	= Fármaco libre.	τ	= Intervalo de administración en un régimen de dosis múltiples.
f	= Fracción de absorción biodisponible.	V_c	= Volumen de distribución en el compartimiento central.
f'	= Fluctuación de los niveles plasmáticos tras la administración de una dosis en un régimen de dosis múltiples.	V_d	= Volumen de distribución en el modelo mono-compartimental.
f_c	= Fracción de cambio tras una infusión continua o tras dosis múltiples (cambio que se ha producido respecto al total que debe producirse).	V_s	= Volumen sanguíneo.
		V_{ss}	= Volumen aparente de distribución en equilibrio.
		V_t	= Volumen tisular.
		V_u	= Volumen de orina.

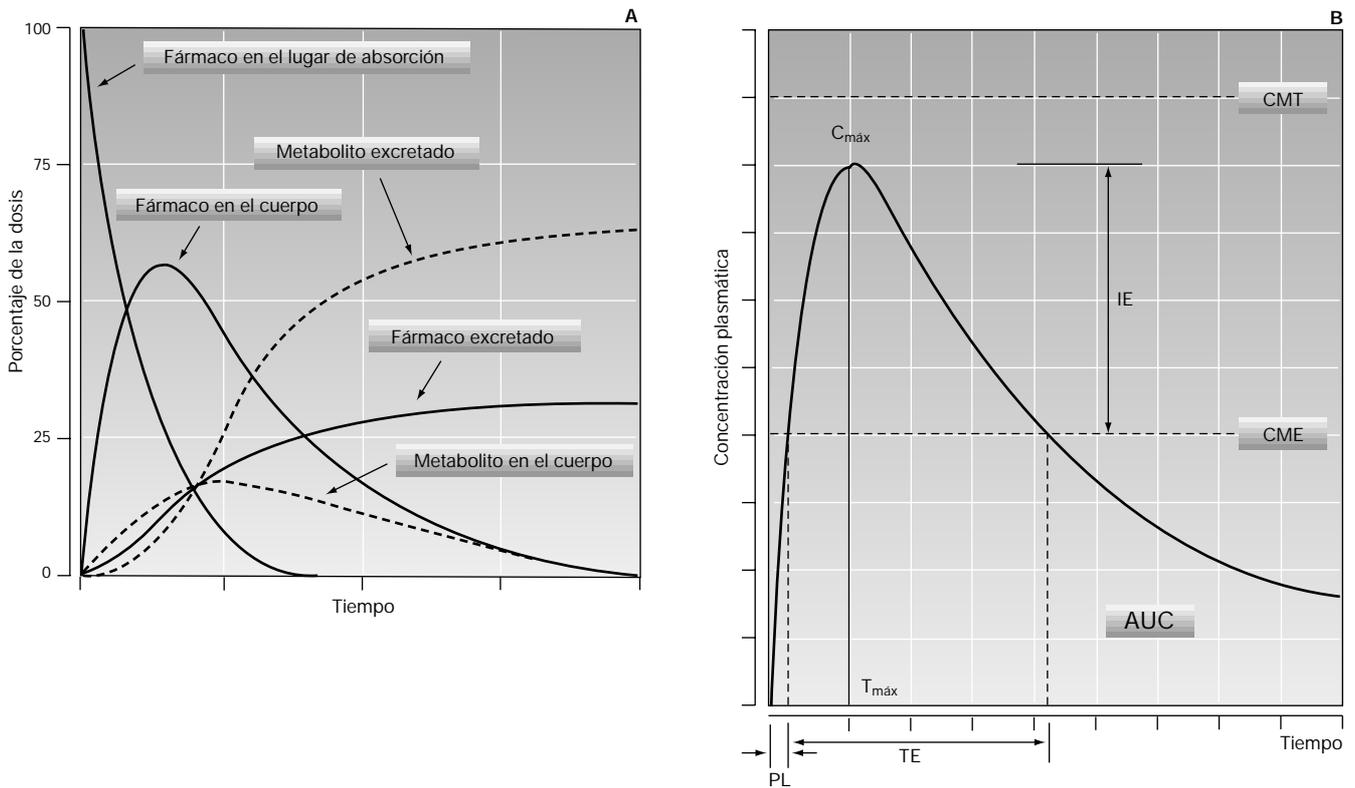


Fig. 4-2. A) Curso temporal de la cantidad de fármaco en el lugar de absorción, del fármaco y su metabolito en el cuerpo, y del fármaco y su metabolito excretados tras la administración de una dosis por vía extravascular. B) Curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco y relación con sus efectos.

trada iguala a la salida y desciende cuando la absorción disminuye por debajo de la eliminación (fig. 4-2). En los fármacos en los que el efecto depende directamente de la concentración alcanzada en el lugar de acción y en los que esta concentración en la biofase está en equilibrio con la concentración plasmática, es posible establecer una relación entre el curso temporal de las concentraciones plasmáticas y el de los efectos mediante unos parámetros que conviene definir:

- a) *Concentración mínima eficaz (CME)*: aquella por encima de la cual suele observarse el efecto terapéutico.
- b) *Concentración mínima tóxica (CMT)*: aquella por encima de la cual suelen observarse efectos tóxicos. El cociente entre la CMT y la CME definen el índice terapéutico del fármaco: cuanto mayor sea este índice, más fácil será conseguir efectos terapéuticos sin producir efectos tóxicos.
- c) *Período de latencia (PL)*: tiempo que transcurre desde la administración hasta el comienzo del efecto farmacológico, es decir, hasta que la concentración plasmática alcanza la CME. Como se comenta más adelante hay fármacos en los que el efecto puede aparecer más tarde.
- d) *Intensidad del efecto*: para muchos fármacos guarda relación con la concentración máxima que se alcance, pero la concentración en los tejidos puede variar en función de

la unión a las proteínas del plasma, el flujo sanguíneo regional o la afinidad del fármaco por un determinado tejido. Además, hay fármacos cuya respuesta es de tipo «todo o nada» y otros en los que, al haberse alcanzado el efecto máximo, el aumento de las concentraciones plasmáticas no aumenta la intensidad del efecto sino su duración (v. cap. 6). Si la concentración plasmática supera la CMT, se producirán efectos tóxicos cuya intensidad también dependerá de la concentración máxima alcanzada.

e) *Duración de la acción*: también llamado tiempo eficaz (TE), es el tiempo transcurrido entre el momento en que se alcanza la CME y el momento en que desciende por debajo de ésta. Hay fármacos, como los que se acumulan en los tejidos y aquellos que tienen acción diferida o irreversible, en los que el efecto se prolongará más allá de sus niveles plasmáticos.

2. Variabilidad individual

La administración de la misma dosis de un fármaco a un grupo de pacientes produce el efecto esperado en la mayor parte de ellos, pero en algunos pacientes resulta ineficaz y en otros se observan efectos tóxicos. Esta variabilidad en la respuesta a los fármacos principalmente depende de factores farmacocinéticos que alteran los procesos de absorción, distribución y eliminación y, por lo

tanto, la relación entre la dosis que se administra y el nivel plasmático que se alcanza. Además, la variabilidad en la respuesta depende de factores farmacodinámicos que alteran la sensibilidad del organismo al fármaco y, por lo tanto, la relación entre los niveles plasmáticos y los efectos. Los factores más importantes son los siguientes:

a) *Factores fisiológicos*, como el patrón genético, la edad, los hábitos dietéticos, la ingesta de alcohol o el hábito de fumar. Son particularmente importantes las diferencias entre el niño, el adulto y el anciano, así como la influencia del embarazo.

b) *Factores patológicos*, como la existencia de alteraciones de la función renal, hepática o cardíaca.

c) *Factores yatrógenos*, es decir, las interacciones entre fármacos administrados simultáneamente que puedan alterar la respuesta.

3. Concepto de farmacocinética

El conocimiento de los procesos de absorción, distribución y eliminación de los fármacos y de los factores que los alteran es esencial para la adecuada selección del preparado farmacéutico, la vía de administración, la dosis y la pauta de administración más adecuados para conseguir la máxima eficacia con el menor riesgo en un paciente concreto.

La *farmacocinética* estudia el curso temporal de las concentraciones y cantidades de los fármacos, y de sus metabolitos, en los líquidos biológicos, tejidos y excretas, así como su relación con la respuesta farmacológica, y construye modelos adecuados para interpretar estos datos. La *farmacocinética clínica* se marca como objetivo alcanzar y mantener la concentración plasmática necesaria para conseguir el efecto terapéutico sin llegar a producir efectos tóxicos. Estudia el curso temporal de las concentraciones plasmáticas de los fármacos en el ser humano, su relación con los efectos y la influencia que tienen sobre ellos diversos factores fisiológicos, patológicos o yatrógenos. Basándose en estos conocimientos puede predecirse el curso temporal de las concentraciones plasmáticas y de los efectos, y diseñarse pautas especiales para subgrupos de pacientes, llegando a individualizar el tratamiento en un paciente concreto en función de sus características fisiológicas, enfermedad y tratamiento.

II. MECANISMOS DE TRANSPORTE

Todos los procesos farmacocinéticos de absorción, distribución y eliminación requieren el paso de las moléculas del fármaco a través de membranas biológicas formadas por una doble capa de lípidos en la que se intercalan proteínas. Aunque las proteínas son las responsables de la mayor parte de las funciones de la membrana, incluyendo algunos procesos de transporte de fármacos, los lípidos condicionan en mayor grado el paso de los fármacos.

Los lípidos pueden ser fosfolípidos (p. ej., fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina o fosfatidiletanolamina), colesterol y glucolípidos, y determinan la estructura básica de la membrana. Los fosfolípidos se orientan espontáneamente de forma perpendicular al plano de la membrana, dejando los grupos polares hacia fuera y las cadenas hidrofóbicas de ácidos grasos hacia dentro.

Las proteínas son las responsables de la mayor parte de las funciones de la membrana. Dispersas irregularmente, pueden ocupar la parte externa o interna de la membrana, o atravesarla. Su región hidrófoba interactúa con la de los lípidos, mientras que la hidrófila está en contacto con el agua fuera o dentro de la membrana. Estas proteínas pueden actuar como ionóforos que permiten el acceso de iones y otras pequeñas moléculas polares o como canales que, tras un cambio de conformación, se abren o cierran influyendo en la polaridad de la membrana. También pueden comportarse como transportadores activos, como receptores específicos de ligandos endógenos y como enzimas reguladoras que responden a estímulos fisiológicos y farmacológicos.

Los principales mecanismos de transporte quedan expuestos en el capítulo 3 (v. fig. 3-2). Las moléculas de pequeño tamaño atraviesan las membranas por difusión pasiva, por difusión facilitada o por transporte activo. Las de gran tamaño lo hacen por procesos de pinocitosis y exocitosis. La velocidad de difusión a través de la bicapa lipídica depende del tamaño de la molécula, de su liposolubilidad y de su grado de ionización: las moléculas pequeñas y no polares son las que difunden con mayor rapidez; las moléculas polares sin carga eléctrica difunden con rapidez si son pequeñas y con lentitud si son mayores; las moléculas ionizadas, por pequeñas que sean, no atraviesan la barrera lipídica. Las moléculas que pasan mal a través de la bicapa lipídica utilizan proteínas específicas que actúan como canales o como sistemas transportadores: los canales dejan pasar moléculas de un tamaño y una carga determinadas a favor de un gradiente electroquímico; las proteínas transportadoras fijan la molécula y la transfieren a través de la membrana. Cuando este transporte es a favor del gradiente electroquímico, no requiere energía y se denomina difusión facilitada; cuando se realiza contra un gradiente electroquímico, consume energía y se denomina transporte activo.

1. Difusión pasiva

Es el mecanismo de transporte más habitual. La mayor parte de los fármacos tienen un tamaño pequeño-mediano que permite su paso a través de las membranas por difusión pasiva a favor de un gradiente de concentración cuando no están ionizados. La velocidad, según la ley de Fick, será tanto mayor cuanto mayor sea el gradiente de concentración, menor sea el tamaño de la molécula y mayor sea su liposolubilidad. A su vez, la liposolubilidad depende del grado de ionización: la forma ionizada no difunde a través de la membrana, mientras que la forma no

ionizada difundirá hasta que se equilibre la concentración a ambos lados de ella. La mayoría de los fármacos son electrólitos débiles que están más o menos ionizados dependiendo de su pK_a (fig. 4-3), es decir, del logaritmo negativo de la constante de ionización de un ácido y del pH del medio según la fórmula de Henderson-Hasselbach:

$$pH = pK_a + \log \left(\frac{[base]}{[ácido]} \right)$$

Para ácidos:

$$pH = pK_a + \log \left(\frac{[ionizado]}{[no ionizado]} \right)$$

Para bases:

$$pH = pK_a + \log \left(\frac{[no ionizado]}{[ionizado]} \right)$$

La forma no ionizada difundirá libremente hasta que se equilibre a ambos lados de la membrana, mientras que la forma ionizada, por su riqueza en grupos hidrofílicos, no pasará. Cuando la membrana separa dos medios con distinto pH (p. ej., la sangre respecto a la luz intestinal, orina, leche, saliva o líquido prostático), se producirá una acumulación del fármaco en el lado en que haya mayor grado de ionización: las bases en el medio ácido y los ácidos en el medio básico. En los procesos de absorción, el fármaco absorbido es retirado constantemente por la sangre, que lo transporta al resto del organismo, por lo que no llega a alcanzarse un equilibrio y el proceso continúa hasta que la absorción es completa.

2. Transporte activo

De esta forma se transportan los fármacos contra un gradiente electroquímico. Requiere consumo de energía procedente del metabolismo celular, por lo que está íntimamente acoplado a una fuente de energía, como la hidrólisis de ATP. Con frecuencia, el transporte de la molécula se asocia al de iones (como H⁺ o Na⁺), que pueden ser transportados en la misma dirección o en dirección contraria (v. cap. 3, I, C). Esta modalidad de transporte:

- a) Debe ser saturable a una concentración que ocupe todos los puntos de fijación de la proteína transportadora.
- b) Debe permitir la posibilidad de una inhibición competitiva con sustancias afines.
- c) Puede ser inhibida por mecanismos o sustancias que interfieran con la producción de energía (cambios de temperatura, atmósfera anaerobia o inhibidores metabólicos como el cianuro), por sustancias que interfieran con las proteínas transportadoras (la uabaína inhibe la ATPasa de la bomba de Na⁺) y por la carencia de sustancias necesarias para la síntesis o funcionamiento de las proteínas transportadoras.

Este tipo de transporte activo de fármacos se ha observado en el túbulo proximal renal, el tubo digestivo, el

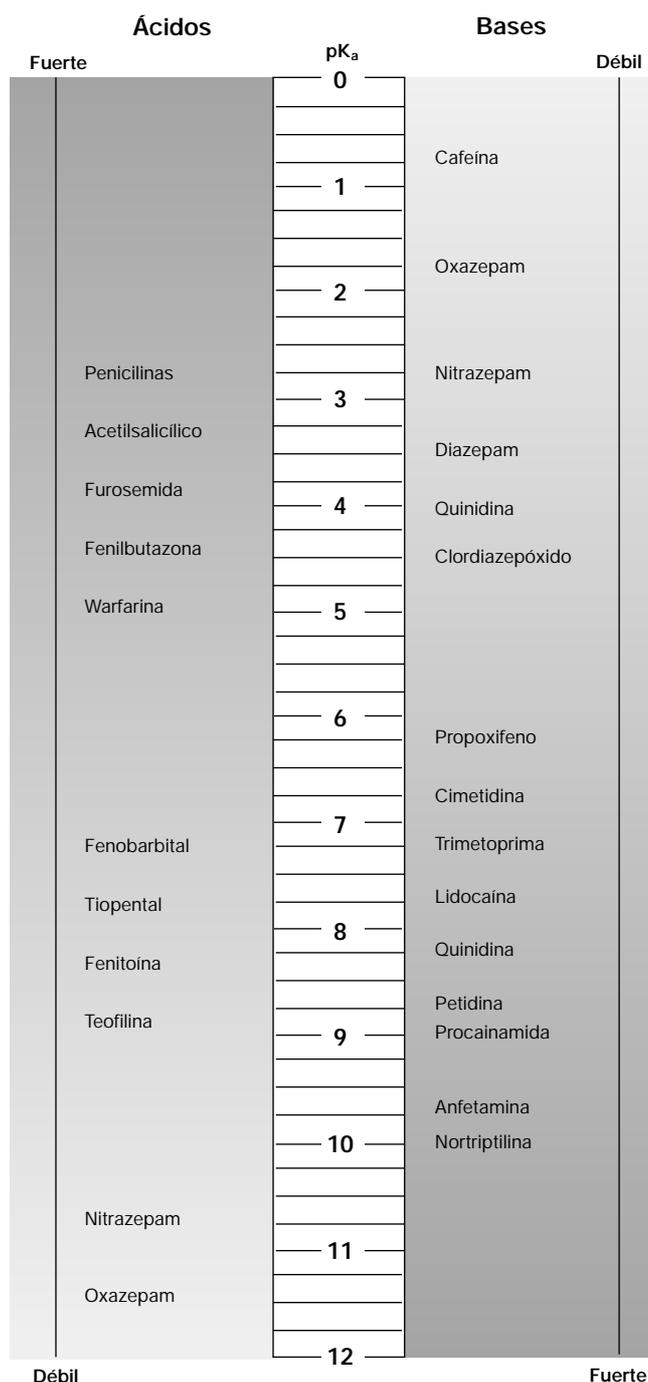


Fig. 4-3. pK_a de algunos fármacos.

tracto biliar, el paso del LCR a la sangre y el paso de la sangre a la saliva.

3. Otros sistemas de transporte

La *filtración* a favor de hendiduras intercelulares se observa en la pared de algunos capilares sanguíneos, donde los fármacos pasan del intersticio a los capilares, de los capilares al intersticio o de los capilares al túbulo proxi-

mal renal a través de hendiduras existentes entre las células. La velocidad de filtración depende del tamaño de las hendiduras y de las partículas (por ello no pasa el fármaco unido a proteínas), del gradiente de concentración y de las presiones hidrostática, en la parte arterial del capilar, y coloidosmótica, en su parte venosa.

En la *difusión facilitada* se utiliza una proteína transportadora, como en el transporte activo, pero en este caso el transporte se realiza a favor de un gradiente de concentración y no se consume energía; esta difusión puede saturarse e inhibirse competitivamente, como sucede con el transporte de glucosa en la membrana de los hematíes.

Las macromoléculas se transportan mediante *exocitosis* o *endocitosis*. En la exocitosis, las vesículas intracelulares se fusionan con la membrana expulsando su contenido al exterior. En la endocitosis se forma una invaginación, pequeña en la pinocitosis y grande en la fagocitosis, que engloba las macromoléculas del exterior de la membrana; estas invaginaciones se rompen en el interior de la célula, formando vesículas que contienen las macromoléculas.

Los *ionóforos* son pequeñas moléculas sintetizadas por microorganismos, que se disuelven en la capa lipídica de la membrana, aumentando su permeabilidad. Pueden ser transportadores móviles de iones y formadores de canal. Por ejemplo, la valinomicina y el A23187 son transportadores móviles que aumentan la permeabilidad de la membrana al K^+ y al Ca^{2+} , respectivamente, mientras que la gramicidina A es un ionóforo formador de canal que facilita el paso de diversos cationes.

Los *liposomas* se utilizan también para favorecer el acceso de fármacos a diversas células. Los liposomas son estructuras sintéticas formadas por una o más bicapas concéntricas de fosfolípidos que acomodan en su interior fármacos hidrosolubles o liposolubles y macromoléculas (como enzimas, hormonas, antígenos, material genético y otros agentes), que de esta forma consiguen acceder a células con capacidad de atrapar estos liposomas.

III. ABSORCIÓN

1. Concepto de absorción

El proceso de absorción comprende los procesos de liberación del fármaco de su forma farmacéutica, su disolución, la entrada de los fármacos en el organismo desde el lugar de administración, los mecanismos de transporte y la eliminación presistémica, así como las características de cada vía de administración, la velocidad y la cantidad con que el fármaco accede a la circulación sistémica y los factores que pueden alterarla. El conocimiento de las características de absorción de un fármaco es útil para seleccionar la vía de administración y la forma farmacéutica óptimas para cada caso, así como para conocer las repercusiones que pueden tener sobre la respuesta la exis-

tencia de factores que alteran la velocidad de absorción o la cantidad absorbida.

La absorción de un fármaco depende de las siguientes características:

a) *Características fisicoquímicas del fármaco*. Comprenden el peso molecular que condiciona el tamaño de la molécula, la liposolubilidad y su carácter ácido o alcalino, que junto con su pK_a , condicionan el grado de ionización. De estos factores depende el mecanismo por el cual se produce la absorción (difusión pasiva, filtración y transporte activo) y la velocidad a la que se realiza.

b) *Características de la preparación farmacéutica*. Para que el fármaco se absorba, debe estar disuelto. La preparación farmacéutica condiciona la velocidad con que el fármaco se libera, se disgrega y se disuelve. Algunas características son: la formulación (solución, polvo, cápsulas o comprimidos), el tamaño de las partículas, la presencia de aditivos y excipientes, y el propio proceso de fabricación.

c) *Características del lugar de absorción*. Dependen de la vía de administración (oral, intramuscular o subcutánea). En general, la absorción será tanto más rápida cuanto mayor y más prolongado sea el contacto con la superficie de absorción. Algunas de estas características son: la superficie y el espesor de la membrana, el flujo sanguíneo que mantiene el gradiente de concentración; en la administración oral, el pH del medio y la motilidad gastrointestinal, y en la administración intramuscular o subcutánea, los espacios intercelulares.

d) *Eliminación presistémica* y fenómeno «primer paso». Por cualquier vía que no sea la intravenosa puede haber absorción incompleta porque parte del fármaco administrado sea eliminado o destruido antes de llegar a la circulación sistémica. Por ejemplo, por vía oral, un fármaco puede eliminarse por las heces antes que se complete su absorción, puede ser quelado, degradado por la acción del pH ácido del estómago o de las enzimas digestivas y metabolizado por las bacterias de la luz intestinal; una vez absorbido, puede metabolizarse en el epitelio intestinal en el hígado (primer paso hepático) o en los pulmones antes de llegar a la circulación sistémica.

Se entiende por *primer paso hepático* la metabolización del fármaco absorbido en el tracto gastrointestinal que llega al hígado a través de la vena porta y que se metaboliza en él antes de llegar a la circulación sistémica. La fracción de extracción hepática es la fracción del fármaco que hay en el cuerpo que se metaboliza en un solo paso por el hígado. Los fármacos con primer paso hepático (tabla 4-1) poseen una fracción de extracción alta, mayor de 0,7, lo que significa que menos del 30 % de la dosis absorbida alcanzará la circulación sistémica. El primer paso hepático explica que la biodisponibilidad de algunos β -bloqueantes sea inferior al 30 % a pesar de que su absorción gastrointestinal es completa; también explica que la dosis por vía oral deba ser notablemente mayor que aquélla por vía intravenosa.

Tabla 4-1. Ejemplos de fármacos con una fracción de absorción menor de 0,5 por primer paso hepático

Alprenolol	Lorcainida
Amitriptilina	6-Mercaptopurina
Citarabina	Metilfenidato
Clormetiazol	Metoprolol
Clorpromazina	Morfina
Dextropropoxifeno	Nalbufina
Dihidroergotamina	Naloxona
Diltiazem	Naltrexona
Dinitrato de isosorbida	Neostigmina
Doxepina	Nicardipino
Doxorubicina	Nicotina
Encainida	Nifedipino
Escopolamina	Nitroglicerina
Estradiol	Papaverina
5-Fluorouracilo	Pentazocina
Hidralazina	Petidina
Imipramina	Prazosina
Isoprenalina	Propranolol
Ketamina	Testosterona
Labetalol	Verapamilo
Lidocaína	

2. Vías de administración

2.1. Vías enterales

La absorción del fármaco por *vía oral* depende de forma muy importante de la preparación farmacéutica, que condiciona los procesos de disgregación y disolución. La absorción se produce en el estómago y especialmente en el duodeno, principalmente por difusión. En algunos casos puede haber transporte activo (p. ej., metildopa o levodopa) y filtración a través de poros intercelulares (p. ej., furosemida o atenolol). La vía oral es cómoda, barata y unipersonal, adecuada para el tratamiento crónico. Requiere voluntad y capacidad de deglución, y no debe utilizarse cuando el fármaco irrite la mucosa o el paciente esté inconsciente, se haya sometido a una intervención quirúrgica o presente vómitos que contraindiquen esta vía. Los preparados con cubierta entérica evitan la absorción en el estómago y retrasan el comienzo de la absorción, pero no su velocidad. Los preparados de liberación mantenida enlentecen la absorción y permiten reducir las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas o el número de tomas al día para mejorar el cumplimiento terapéutico. Habitualmente están formados por una matriz a la que se une fuertemente el fármaco y de la que se va liberando lentamente conforme se produce la absorción. También hay cápsulas cuya pared deja entrar osmóticamente el agua desde la luz intestinal, empujando lentamente el fármaco hacia el exterior a través de un fino orificio (p. ej., de indometazina y β -bloqueantes).

En la *vía sublingual*, el fármaco depositado debajo de la lengua se absorbe por la mucosa sublingual accediendo

por la vena cava a la aurícula derecha. Al evitar su paso intestinal y hepático se consigue un efecto más rápido e intenso, que es útil en situaciones agudas, como el tratamiento de una crisis anginosa con nitroglicerina o de una crisis hipertensiva con nifedipino.

La *vía rectal* es más incómoda que la vía oral y la absorción puede ser errática, lenta e incompleta. Se utiliza para administrar fármacos que producen irritación gastrointestinal, son destruidos por el pH ácido del estómago o las enzimas digestivas, tienen un olor o sabor desagradables, o para evitar parcialmente el primer paso hepático. También se utiliza como una alternativa a la vía oral en pacientes con vómitos, inconscientes o quirúrgicos. La absorción rectal de algunos fármacos administrados como supositorios puede ser lenta e irregular, mejorando cuando se administra como solución rectal (p. ej., diazepam), mientras que la absorción rectal de otros fármacos es mejor que la oral (p. ej., metoclopramida o propranolol).

2.2. Vías parenterales

La *vía intravenosa* es de elección en situaciones agudas. Sus ventajas son la rapidez de la acción y la precisión de las concentraciones plasmáticas que se alcanzan, al no depender de los procesos de absorción ni de los factores que pueden alterarlos. También permite reducir los efectos irritantes y administrar grandes volúmenes. Sus inconvenientes son la dependencia de personal especializado, la posibilidad de reacciones graves (especialmente cuando la administración es muy rápida y se alcanzan altas concentraciones) y el peligro de embolias e infecciones. La *vía intraarterial* se utiliza para realizar arteriografías y para alcanzar altas concentraciones locales (p. ej., de un fibrinolítico, como la estreptocinasa).

La *vía intramuscular* se emplea para la administración de fármacos que por vía oral se absorben mal (p. ej., aminoglucósidos), son degradados por vía oral (p. ej., penicilina G) o tienen un primer paso hepático muy importante (p. ej., lidocaína). También puede utilizarse para asegurar el cumplimiento terapéutico o como una opción a la vía oral y/o rectal en pacientes quirúrgicos o con vómitos. Los preparados de absorción mantenida (p. ej., de penicilinas u hormonas) liberan el fármaco lentamente, consiguiendo un efecto más prolongado. También puede utilizarse para conseguir un efecto más rápido ya que la rica vascularización del músculo permite una rápida absorción en 10-30 min, pero en algunos casos la absorción intramuscular es lenta (p. ej., fenobarbital o diazepam) y algunos fármacos como la fenitoína precipitan al pH fisiológico del tejido muscular, por lo que no deben administrarse por esta vía. La absorción intramuscular puede ser distinta en los músculos glúteos y en el deltoides (p. ej., la lidocaína se absorbe con mayor rapidez del deltoides) y puede resultar lenta e incompleta cuando hay hipoperfusión (p. ej., la morfina, cuando hay insuficiencia cardíaca) o estasis (p. ej., en el embarazo).

En la *vía subcutánea*, el flujo sanguíneo es menor que en la vía intramuscular, por lo que la absorción es más lenta. Disminuye cuando hay hipotensión, vasoconstricción por frío o administración simultánea de vasoconstrictores y aumenta cuando hay vasodilatación producida por el calor o cuando los fármacos se administran junto con hialuronidasa. Puede estar muy reducida cuando hay hipotensión, como sucede con la morfina subcutánea en el edema agudo de pulmón. Existen preparados de absorción lenta, como las bombas osmóticas comentadas para la vía oral, que pueden implantarse bajo la piel y proporcionar niveles mantenidos durante tiempo muy prolongado (p. ej., de anticonceptivos). También se pueden utilizar bombas de infusión (p. ej., de insulina o morfina), cuya velocidad se puede adaptar a las necesidades del paciente.

2.3. Otras vías

La *vía dérmica* se utiliza en forma de cremas y pomadas para el tratamiento local de afecciones de la piel. Los fármacos liposolubles difunden bien, pero si el fármaco es hidrosoluble y la afección está en las capas profundas de la piel llegará mejor por otras vías (v. cap. 75). También se emplea para la administración sistémica mantenida de fármacos de forma aguda (p. ej., escopolamina y fentanilo) o crónica (p. ej., nitratos, estrógenos y nicotina). La administración cutánea evita el primer paso hepático y las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas, permite terminar rápidamente la absorción del fármaco, reduce la variabilidad interindividual en la absorción, prolonga la duración de la acción y mejora el cumplimiento terapéutico. La absorción cutánea es menor cuando la piel es gruesa o está expuesta a la intemperie. Por la piel se absorben también diversos tóxicos, como solventes orgánicos o preparados organofosforados. La *vía nasal* es útil para el tratamiento local de la rinitis alérgica y la congestión nasal, pero también se emplea para la administración sistémica de fármacos, como las hormonas peptídicas, el fentanilo o el propranolol.

Las *vías epidural, intratecal e intraventricular* se utilizan para hacer llegar al SNC fármacos que atraviesan mal la BHE (p. ej., algunos antibióticos o antineoplásicos) y para conseguir concentraciones elevadas (p. ej., de anestésicos o analgésicos) en áreas localizadas, como las raíces espinales. En la administración epidural se inyecta el fármaco en el espacio epidural que queda entre el ligamento amarillo y la duramadre, de donde difunde al espacio subaracnoideo, la vaina de las raíces nerviosas y los vasos. En la intratecal se inyecta el fármaco en el espacio subaracnoideo donde se encuentra el LCR y de donde difunde al SNC o a los espacios y las vainas de las raíces nerviosas. Por vía intraventricular se consiguen mayores concentraciones cerebrales que por vía intratecal. Aparte la mayor dificultad técnica, estas vías conllevan un riesgo de neurotoxicidad e infecciones. A pesar de estos riesgos

se utiliza para la administración de opiáceos y de baclofeno en situaciones especiales.

La *vía inhalatoria* se utiliza principalmente para la administración de fármacos que deban actuar localmente en las vías respiratorias como β_2 -adrenérgicos, cromoglicato sódico, corticoides o anticolinérgicos inhalatorios (v. cap. 42). El acceso al lugar de acción depende de la técnica utilizada (inhaladores o nebulizadores), del tamaño de las partículas (por encima de 20 μ se deposita en la orofaringe y vías respiratorias altas, y por debajo de 1 μ no se deposita) y de la existencia de obstrucción bronquial que dificulte el acceso del aerosol. Algunos fármacos administrados por esta vía pueden provocar broncoconstricción (p. ej., el cromoglicato o la N-acetilcisteína) y el uso de nebulizadores conlleva un riesgo de infecciones. La vía inhalatoria se utiliza también para administrar gases (p. ej., oxígeno) y anestésicos volátiles. Por esta vía acceden al organismo tóxicos como el tabaco, líquidos volátiles, contaminantes y alérgenos.

Las vías *conjuntival, uretral, vesical y vaginal* se utilizan para actuar localmente sobre las respectivas mucosas y la *vía intraperitoneal*, para diálisis en casos de insuficiencia renal e intoxicaciones.

3. Cinética de absorción

La cinética de absorción cuantifica la entrada de fármaco en la circulación sistémica y engloba los procesos de liberación del fármaco de su forma farmacéutica, disolución, absorción propiamente dicha y eliminación presistémica. Incluye el estudio de la velocidad de absorción, de la cantidad absorbida y de los factores que la alteran.

3.1. Velocidad de absorción y cantidad absorbida

La *velocidad de absorción*, es decir, el número de moléculas de un fármaco que se absorbe en la unidad de tiempo, depende de la constante de absorción y del número de moléculas que se encuentren en solución en el lugar de absorción. La constante de absorción (K_a) puede expresarse como la probabilidad que tiene una molécula de absorberse en la unidad de tiempo. Por ejemplo, una K_a de 0,03 h^{-1} indica que en 1 hora se absorberá aproximadamente el 3 % de las moléculas en disolución que están disponibles para absorberse. La semivida de absorción ($t_{1/2a}$) es el tiempo que tarda en reducirse a la mitad el número de moléculas que quedan por absorberse y es la inversa de la constante de absorción:

$$t_{1/2a} = 0,693/K_a$$

Por lo tanto, cuanto más rápida sea la absorción de un fármaco, mayor será su constante de absorción y menor su semivida de absorción.

Tipos de cinética de absorción. La absorción puede ser de orden 1 (o de primer orden) y de orden 0. En la *absorción de orden 1*, la velocidad de absorción disminuye

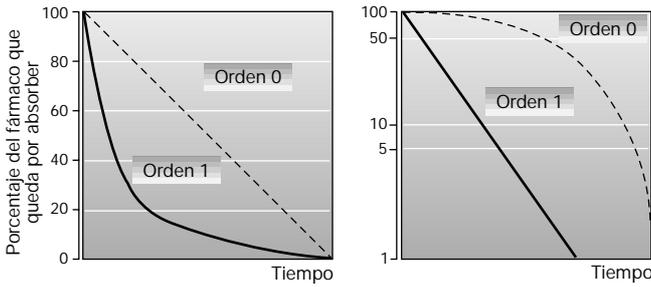


Fig. 4-4. Cinética de absorción de orden 1 (línea continua) y de orden 0 (línea discontinua) en representación numérica (izquierda) y semilogarítmica (derecha).

con la cantidad de fármaco que queda por absorberse y, por lo tanto, el número de moléculas que se absorbe en la unidad de tiempo disminuye con el tiempo de forma exponencial. Dicha curva exponencial puede representarse como una recta si se representan las concentraciones en una escala semilogarítmica, siendo la constante de absorción la pendiente de dicha recta (fig. 4-4). Es característica de la mayor parte de las formas farmacéuticas en las que la totalidad de las moléculas administradas están inicialmente disponibles para absorberse, disminuyendo a medida que se van absorbiendo.

En la *absorción de orden 0*, el número de moléculas que se absorbe en la unidad de tiempo permanece constante durante todo o la mayor parte del proceso de absorción. Es característica de formas de administración, como la perfusión intravenosa continua, la administración de gases anestésicos, los preparados de absorción mantenida intramusculares, subcutáneos o dérmicos y los preparados orales de liberación lenta, en las que el número de moléculas disponibles no disminuye con el tiempo, ya que las moléculas absorbidas son reemplazadas desde el depósito.

La *cantidad absorbida* se considera que es igual a la administrada cuando el fármaco se administra por vía intravascular y suele expresarse mediante el área bajo la curva (AUC) de concentraciones plasmáticas. Este área suele calcularse por el método trapezoidal a partir de las concentraciones plasmáticas obtenidas a diferentes tiempos. Por cualquier otra vía es posible que la cantidad absorbida sea inferior a la dosis administrada debido a la preparación farmacéutica y a la eliminación presistémica. La *fracción de absorción biodisponible* (f) es la fracción de la dosis administrada que llega a la circulación sistémica en una forma inalterada, y se obtiene dividiendo el área bajo la curva obtenida tras la administración extravascular (AUC_{ev}) por la obtenida por vía intravenosa (AUC_{iv}), teniendo en cuenta la dosis administrada (D) por cada vía y el aclaramiento (Cl) del individuo:

$$f = \frac{AUC_{ev}}{AUC_{iv}} \cdot \frac{D_{iv}/(\text{peso} \cdot Cl_{iv})}{D_{ev}/(\text{peso} \cdot Cl_{ev})}$$

Cuando la comparación de las áreas se realiza en los mismos pacientes y la dosis por vía extravascular es igual a la intravenosa la fórmula se simplifica a:

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

Así pues, la cantidad absorbida por vía extravascular será el producto de la dosis administrada por la fracción de absorción correspondiente a la forma farmacéutica y a la vía de administración utilizadas:

$$\text{Cantidad absorbida} = D \cdot f$$

3.2. Concepto de biodisponibilidad

La *biodisponibilidad* de un fármaco indica la velocidad y la cantidad de la forma inalterada de un fármaco que accede a la circulación sistémica y, por lo tanto, está disponible para acceder a los tejidos y producir un efecto. La cantidad absorbida suele valorarse mediante el área bajo la curva (AUC) de concentraciones plasmáticas o la fracción de absorción biodisponible (f), y la velocidad de absorción por la forma de esa curva expresada por la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el tiempo en que se alcanza ($t_{m\acute{a}x}$). La biodisponibilidad de un fármaco depende no sólo de los procesos de absorción, sino también de los de distribución y eliminación. Ahora bien, cuando la distribución y la eliminación se mantienen constantes, las variaciones en la biodisponibilidad reflejan diferencias en la absorción del fármaco, sea en la velocidad de absor-

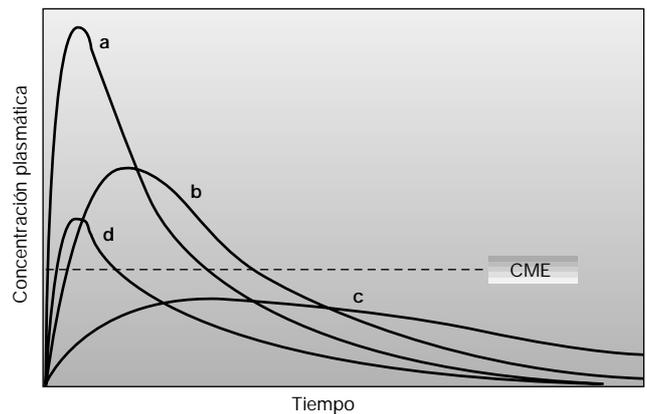


Fig. 4-5. Influencia de las variaciones en la biodisponibilidad de un fármaco sobre la intensidad y la duración de sus efectos. En a, b y c, la cantidad absorbida es completa (las áreas bajo la curva son iguales), pero la velocidad de absorción es distinta influyendo en el comienzo, intensidad y duración del efecto. En c, la absorción es tan lenta que no llega a alcanzarse la CME. En d, la velocidad de absorción es igual que la de a, pero la absorción es incompleta (el área bajo la curva es menor), con respuesta rápida, pero poco intensa y fugaz.

Tabla 4-2. Influencia de los alimentos sobre la absorción oral de los fármacos

Disminuye	Retrasa	No cambia	Aumenta
Ácido acetilsalicílico	Amoxicilina	Bendroflumetiazida	Carbamazepina
Amoxicilina	Aspirina	Clorpropamida	Clorotiazida
Ampicilina	Bumetanida	Diazepam	Diazepam
Ciprofloxacina ^a	Cefaclor	Digoxina	Dicumarol
Eritromicina base	Cefalexina	Doxiciclina	Eritromicina estearato
Fluorouracilo	Cefradina	Eritromicina estolato	Eritromicina etilsuccinato
Hidroclorotiazida	Cimetidina	Espiramicina	Espiromicina
Isoniazida ^a	Cinoxacina	Glibenclamida	Fenitofina ^a
Ketoconazol	Diflunisal	Glipizida	Griseofulvina
Levodopa	Digoxina	Indoprofeno	Hidralazina ^b
Penicilina V ^a	Eritromicina	Metronidazol	Hidroclorotiazida ^a
Pivampicilina ^a	Furosemida	Minociclina	Labetalol
Propantelina	Indoprofeno	Oxazepam	Litio
Rifampicina ^a	Nitrofurantoína	Paracetamol	Mebendazol ^a
Sotalol	Paracetamol	Penicilinas	Metoprolol ^b
Teofilina	Potasio	Prednisona	Nitrofurantoína ^a
Tetraciclina ^a	Sulfadiazina	Propiltiouracilo	Propoxifeno
Trazodona	Sulfisoxazol	Sulfamidas	Propranolol ^b
	Teofilina	Sulfonilureas	
	Valproato	Teofilina	
		Tolbutamida	

^a Influencia que puede ser clínicamente importante, por lo que no deben administrarse con los alimentos.

^b El aumento en la absorción se debe a que los alimentos disminuyen su metabolismo en la pared intestinal.

ción, en la cantidad absorbida o en ambas (fig. 4-5). La biodisponibilidad de los fármacos, como expresión de su absorción, depende críticamente de la vía de administración y de la forma farmacéutica utilizadas, pero puede variar de unos individuos a otros, especialmente cuando haya factores que alteren la absorción.

3.3. Factores que alteran la absorción

Las diferencias en la absorción de los fármacos dependen principalmente de la preparación farmacéutica y la vía de administración (fig. 4-6), pero también puede ser alterada por otros factores:

a) *Factores fisiológicos.* En el recién nacido, especialmente en el prematuro, durante el embarazo y en el anciano puede haber alteraciones de la absorción tanto por vía oral (debido a alteraciones en el pH y en la motilidad intestinal), como por vía intramuscular o subcutánea por alteraciones del flujo sanguíneo (v. cap. 7). La absorción de los fármacos por vía oral puede alterarse con alimentos o con algún tipo concreto de alimentos, como las grasas. Los alimentos pueden reducir la velocidad de absorción y la cantidad absorbida, pero también pueden no alterarla e incluso aumentarla (tabla 4-2). La importancia de esta influencia es muy variable y con frecuencia clínicamente irrelevante, por lo que se prefiere administrar los medicamentos con las comidas para mejorar el cumplimiento terapéutico, con la excepción de algunos fármacos como la isoniazida, la rifampicina, la penicilina o las tetraciclinas, que deben administrarse 2 horas antes de las comidas.

b) *Factores patológicos.* La absorción oral puede alterarse cuando hay vómitos, diarrea y enfermedades digestivas que alteren el vaciamiento gástrico, el tránsito intestinal o la superficie de absorción. Por vía intramuscular y subcutánea son importantes las alteraciones que produce la insuficiencia cardíaca y el choque hemodinámico por reducción del flujo sanguíneo (v. cap. 8).

c) *Factores iatrógenos.* Hay numerosas interacciones que pueden afectar la absorción, directamente por formación de precipitados que

impiden la absorción o indirectamente por producir cambios en el pH, la motilidad gastrointestinal o el flujo sanguíneo (v. cap. 10).

Lo más frecuente es que estos factores reduzcan la velocidad de absorción, disminuyendo la concentración máxima y alargando el tiempo en que ésta se alcanza, lo que puede reducir los efectos de dosis únicas (fig. 4-5). Sin embargo, cuando se administran dosis múltiples, las alteraciones en la velocidad de absorción no reducen el nivel estable, por lo que no influyen en los efectos de los fármacos con una semivida larga, aunque pueden reducir los efectos de los fármacos con una semivida de eliminación muy corta en los que el efecto dependa del máximo alcanzado. Los factores que reducen la cantidad absorbida también reducen la concentración máxima tras dosis únicas, pero no el tiempo en que se alcanza (fig. 4-5); tras dosis múltiples reducen el nivel estable y, por lo tanto, los efectos (v. cap. 6).

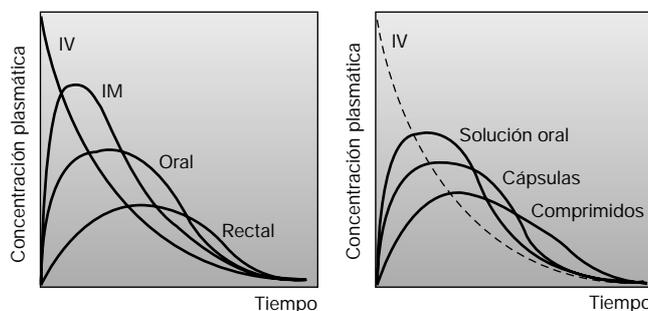


Fig. 4-6. Influencia de la vía de administración y de la preparación farmacéutica sobre la curva de concentraciones plasmáticas de un fármaco.

IV. DISTRIBUCIÓN

La distribución de los fármacos permite su acceso a los órganos en los que debe actuar y a los órganos que los van a eliminar y condiciona las concentraciones que alcanzan en cada tejido. Tiene especial importancia en la elección del fármaco más adecuado para tratar enferme-

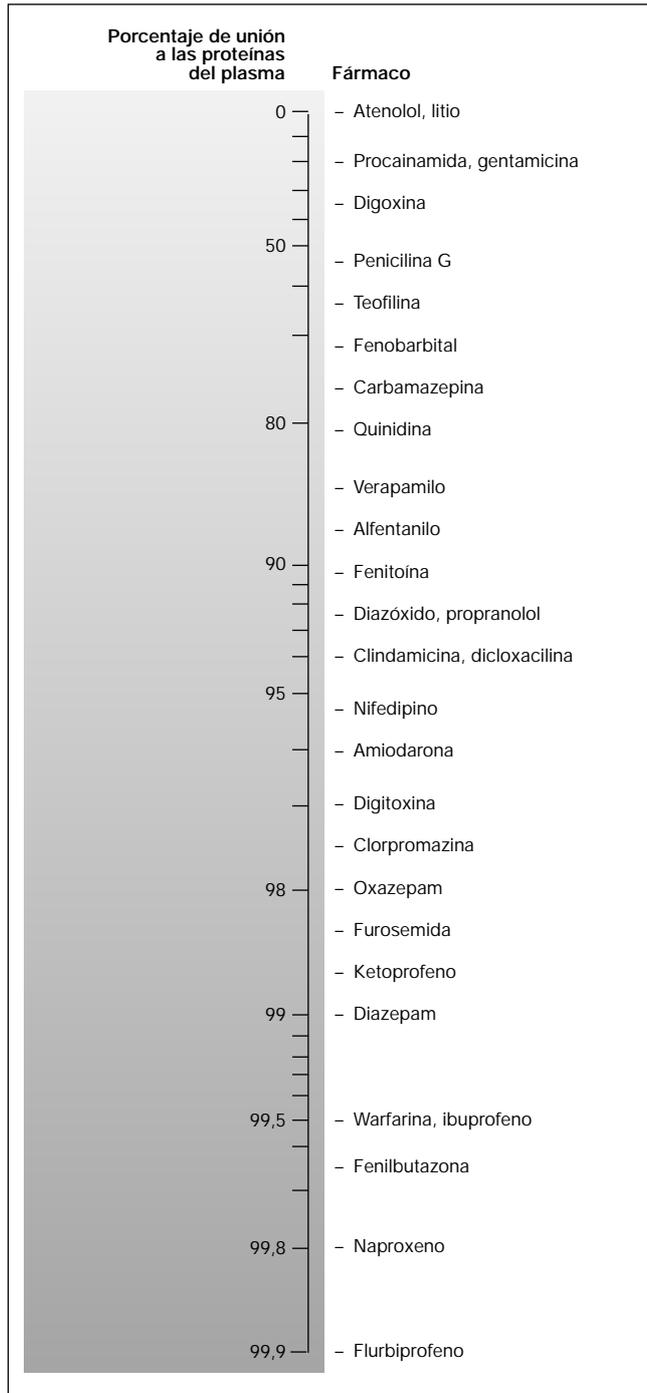


Fig. 4-7. Variabilidad en la unión de los fármacos a las protei-

Tabla 4-3. Sitios de fijación de los fármacos ácidos a la albúmina del plasma

Sitio I (warfarina)	Sitio II (diazepam)
Acenocumarol	Ácido clofíbrico
Ácido nalidíxico	Ácido etacrínico
Ácido salicílico ^a	Ácido flufenámico
Bilirrubina	Ácido salicílico ^a
Bumetanida	Benzodiazepinas
Clorotiazida	Cloxacilina
Clorpropamida	Dicloxacilina
Dicumarol (1)	Dicumarol (2)
Diflunisal ^a	Diflunisal ^a
Fenilbutazona	Flucloxacilina (2)
Fenitoína	Flurbiprofeno (1)
Flucloxacilina (1)	Glibenclamida ^a
Flurbiprofeno (2)	Ibuprofeno (1)
Furosemida	Indometazina ^a
Glibenclamida ^a	Ketoprofeno ^a
Indometazina ^a	Naproxeno ^a
Ketoprofeno (2)	Probenecida
Naproxeno ^a	Sulfobromoftaleína
Sulfamidas	Tamoxifeno (2)
Sulfinpirazona	Tolazamida
Tolbutamida ^a	Tolbutamida ^a
Valproato	
Warfarina	
<i>Sitio digitoxina</i>	<i>Sitio tamoxifeno</i>
Acetildigitoxina	Clomifeno
Digitoxina	Tamoxifeno (1)

^a Se unen al sitio I y al sitio II; 1: sitio de unión preferente; 2: sitio de unión secundario.

dades localizadas en áreas especiales, como el SNC, y en la valoración del riesgo de los fármacos durante el embarazo y la lactancia.

1. Transporte en la sangre y unión a proteínas plasmáticas

Las moléculas de un fármaco son transportadas en la sangre disueltas en el plasma, fijadas a las proteínas plasmáticas o unidas a las células sanguíneas. La unión de los fármacos a las proteínas del plasma es muy variable, haciendo que el porcentaje de fármaco libre que pasa a los tejidos fluctúe desde el 100 % del atenolol al 0,1 % del flurbiprofeno (fig. 4-7). La fijación a la albúmina es la más frecuente e importante. Aunque la carga de la albúmina a pH de 7,4 es negativa, fija tanto fármacos ácidos como bases mediante enlaces iónicos y, ocasionalmente, enlaces covalentes. Los fármacos ácidos suelen fijarse a la albúmina en el sitio I (tipo warfarina) o II (tipo diazepam) (tabla 4-3). Las bases débiles y las sustancias no ionizables liposolubles suelen unirse a las lipoproteínas, y las bases débiles, además, a la albúmina y a la α -glucoproteína, no siendo infrecuente que una base débil se una simultáneamente a varias proteínas (tabla 4-4).

Tabla 4-4. Características de algunos fármacos con alta unión a las proteínas del plasma

	Unión a proteínas	Tipo de proteína	Fracción de extracción	Volumen de distribución
Acetilsalicílico ^a	#	I, II	•	11
Amitriptilina	> 90	•	P	1.085
Anfotericina B	96	A, α	G	280
Clindamicina	94	•	•	56
Clofibrato	#	•	P	8
Clorotiazida	95	I	P	—
Clorpromazina	> 95	•	G	1.470
Diazepam ^b	99	II	P	140
Diazóxido	90	•	•	15
Dicloxacilina ^a	94	II	P	14
Dicumarol ^b	99	I, II	•	11
Diflunisal	98	I, II	•	8
Digitoxina	90	d	P	32
Disopiramida	#	A, α	•	182
Doxiciclina	90	•	P	49
Fenilbutazona ^a	#	I	P	12
Fenitoína ^b	90	I	P	56
Flurbiprofeno	100	II, I	•	7
Furosemida	96	I	P	21
Glibenclamida ^b	99	I, II	•	11
Heparina	95	L	•	5
Ibuprofeno	99	II	•	10
Imipramina	> 90	A, α	•	1.470
Indometazina ^b	90	I, II	•	14
Ketoprofeno	92	II	•	8
Lorazepam	93	II	P	105
Naproxeno ^a	98	II, I	•	7
Nortriptilina	95	A, α	•	1.470
Prazosina	93	•	•	35
Propranolol	93	A, α, L	S	196
Sulfisoxazol ^a	90	I	P	25
Tolbutamida ^b	93	I	P	11
Valproato ^a	#	I	P	11
Warfarina ^b	99	I	P	11

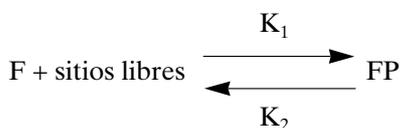
Unión a proteínas: #: saturable. Tipo de proteína: A: albúmina; I: sitio I de la albúmina; II: sitio II de la albúmina; d: sitio digitoxina de la albúmina; L: lipoproteína; α: α-glucoproteína.

Fracción de extracción: G próxima a 1,0 y P próxima a 0,1.

^a Suele ser causa de desplazamiento.

^b Suele ser objeto de desplazamiento.

La fijación a proteínas es reversible y sigue la ley de acción de masas. La cantidad de fármaco unido a proteínas (FP) depende de la concentración de fármaco libre (F), de la constante de asociación (K_1/K_2), del número de sitios de fijación libres por mol de proteína y de la concentración molar de proteína:



Habitualmente, el porcentaje de la concentración total del fármaco que se encuentra unido a proteínas permanece constante dentro de un intervalo amplio de concentraciones, pero hay fármacos, como el valproato sódico, que, cuando se utilizan concentraciones altas, saturan los puntos de fijación, aumentando la proporción de fármaco libre.

2. Distribución en los tejidos

2.1. Distribución regional

El fármaco disuelto en la sangre pasa de los capilares a los tejidos a favor del gradiente de concentración. Este paso depende de las características del fármaco (tamaño de la molécula, liposolubilidad y grado de ionización), de su unión a las proteínas plasmáticas, del flujo sanguíneo del órgano, de la luz capilar, del grado de turgencia y de las características del endotelio capilar.

Un fármaco muy liposoluble accederá más fácilmente a los órganos muy irrigados, como el cerebro, el corazón, el hígado o los riñones, más despacio al músculo y con mayor lentitud a la grasa y otros tejidos poco irrigados, como las válvulas cardíacas. Incluso puede haber diferencias dentro de un órgano, por ejemplo, entre la corteza y la médula renales, o entre el hueso cortical y esponjoso. Un fármaco menos liposoluble llegará bien a los tejidos cuyos capilares son ricos en hendiduras intercelulares, como es el caso de los sinusoides hepáticos cuyas abundantes fenestraciones y hendiduras intercelulares permiten el paso de sustancias con elevado peso molecular, pero tendrá dificultad para acceder a los tejidos que carecen de ellas, como el SNC. La inflamación produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar, lo que puede aumentar la concentración alcanzada en algunos tejidos. Cuando la concentración plasmática disminuye, el fármaco pasa de nuevo de los tejidos a los capilares a favor del gradiente de concentración.

Dentro de un órgano, el fármaco puede estar disuelto en el líquido intersticial y en el agua intracelular (cuando accede al interior de la célula) o fijado a diversos componentes, como proteínas o lípidos. La forma del fármaco que accede al líquido intersticial del tejido celular subcutáneo, a las cavidades peritoneal, pleural y articular, a los alvéolos y bronquios es la forma libre, por lo que depende de las variaciones en la unión a proteínas. El acceso al interior de las células y a las estructuras intracelulares se realiza por difusión pasiva y depende de la liposolubilidad y del grado de ionización que puede variar en circunstancias patológicas (p. ej., la acidosis).

La mayoría de los fármacos tienen la capacidad de fijarse a determinados tejidos en los que alcanzan concentraciones más altas que en el resto del organismo, incluso aunque estén poco irrigados, como sucede con la acumulación de los fármacos liposolubles en la grasa, las tetraciclinas en el hueso o la griseofulvina en la piel. La fijación intensa a ciertos tejidos puede reducir la con-

centración del fármaco en su lugar de acción; por ejemplo, la acción anestésica del tiopental termina cuando el fármaco abandona el SNC para pasar al músculo y la grasa.

2.2. Distribución a áreas especiales

El acceso a *áreas especiales*, como el SNC y el ojo, el paso a la circulación fetal y el acceso a secreciones exocrinas como lágrimas, saliva, leche o líquido prostático, presentan características peculiares, ya que la filtración a través de hendiduras intercelulares en estas áreas está muy limitada. Por ello, el transporte de fármacos en estas áreas ha de realizarse por difusión pasiva o por transporte activo. Además, en algunas de estas áreas hay diferencias de pH que pueden generar un efecto de atrapamiento ya comentado.

a) *Barrera hematoencefálica (BHE)*. Está formada por un conjunto de estructuras que dificultan notablemente el paso de las sustancias hidrófilas desde los capilares hacia el SNC (fig. 4-8): 1) las células endoteliales de los capilares sanguíneos del SNC están íntimamente adosadas sin dejar espacios intercelulares; 2) entre una y otra célula existen bandas o *zónulas ocludens* que cierran herméticamente el espacio intercelular; 3) hay una membrana basal que forma un revestimiento continuo alrededor del endotelio; 4) los pericitos forman una capa discontinua de prolongaciones citoplasmáticas que rodean el capilar y 5) las prolongaciones de los astrocitos de la glía perivascular forman un mosaico que cubre el 85 % de la superficie capilar.

Como consecuencia, no hay ni filtración ni pinocitosis, por lo que los fármacos sólo pueden pasar por difusión pasiva. La velocidad de paso depende críticamente de la liposolubilidad y del grado de ionización, por lo que es alterada por los cambios de pH en el plasma y en el espacio extracelular. La permeabilidad de la BHE puede alterarse por la isquemia y la anoxia de origen vascular u otras causas, traumatismos, neoplasias, sustancias citolíticas, soluciones hiperosmóticas, infecciones, enfermedades autoinmunes y por pérdida de autorregulación, como la que tiene lugar en la encefalopatía hipertensiva, la hipertensión intracraneal, los estados de mal convulsivos o la hipercapnia. En algunos casos hay transporte activo (hexosas, grandes aminoácidos neutros, aminoácidos básicos y ácidos monocarboxílicos de cadena corta), que puede saturarse y ser inhibido farmacológicamente. En otros, la célula endotelial puede metabolizar el fármaco (p. ej., la dopa a dopamina). Algunos fármacos pasan la BHE como un precursor liposoluble que se transforma en el SNC en el principio activo más hidrófilo (p. ej., la heroína liposoluble se metaboliza a morfina poco liposoluble). Algunos núcleos cerebrales, como la eminencia media, el área postrema, el órgano subfornical, la glándula pineal y el órgano subcomisural carecen de esta BHE, lo que permite un mejor acceso de los fármacos.

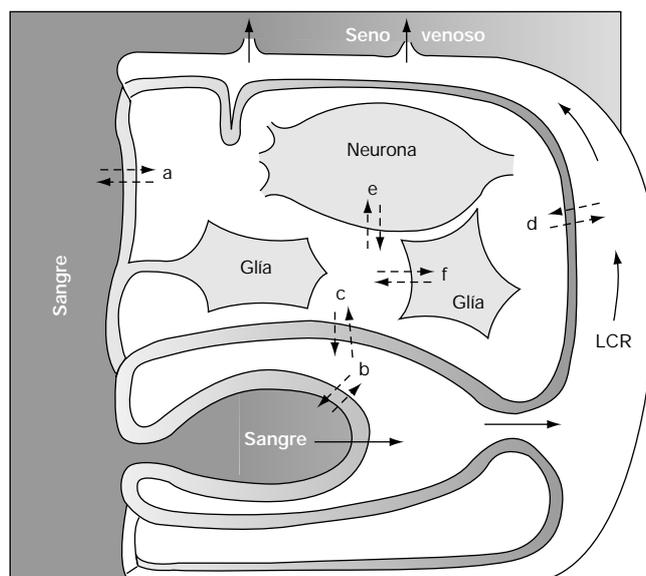


Fig. 4-8. Esquema de los compartimentos intracraneales. Las flechas continuas indican la dirección del flujo del LCR. Las flechas discontinuas indican los sitios donde existe difusión de agua y solutos: a) a través de la BHE (de capilar a espacio intersticial); b) a través del epitelio de los plexos coroides; c) a través de la membrana endotelial entre el espacio ventricular y el espacio intersticial; d) a través de la piamadre entre el espacio intersticial y el espacio subaracnoideo; e) a través de la membrana neuronal, y f) a través de la membrana de células gliales.

Los fármacos que llegan hasta el líquido cefalorraquídeo (LCR) a partir de los capilares de los plexos coroides o por administración intratecal e intraventricular sólo están separados del SNC por la pía-aracnoides o la membrana endotelial, por lo que puede considerarse el LCR una prolongación del espacio intersticial cerebral. Sólo accede el fármaco que no está unido a las proteínas plasmáticas, por lo que la concentración en LCR suele ser similar a la concentración libre en plasma. Sin embargo, la dinámica del LCR puede producir diferencias en la concentración de los fármacos entre la región lumbar y los ventrículos cerebrales o la cisterna magna. La concentración cerebral de los fármacos no siempre es igual a la que alcanzan en el LCR ya que algunos fármacos, como los antiepilepticos, se fijan al cerebro alcanzando concentraciones varias veces superiores a las del LCR.

La salida de los fármacos y de sus metabolitos del SNC tiene la misma dificultad que su entrada; también se han descrito mecanismos de transporte activo desde el LCR hacia la sangre que pueden ser inhibidos con inhibidores del transporte, como la probenecida.

b) *Barrera placentaria*. Separa y une a la madre con el feto. Para atravesarla, los fármacos y sus metabolitos tienen que salir de los capilares maternos, atravesar una capa de células trofoblásticas y mesenquimáticas, y entrar en los capilares fetales. Los fármacos pasan princi-

palmente por difusión pasiva y su velocidad de paso depende del gradiente de concentración, de la liposolubilidad, del grado de ionización y del pH de la sangre materna y fetal. La fijación a proteínas limita el paso cuando el fármaco difunde con dificultad. Cuando es muy lipófilo y no polar no depende de la unión a proteínas sino del flujo sanguíneo placentario. La unión a proteínas y el pH fetales son menores que en la madre. La placenta tiene enzimas que pueden metabolizar los fármacos y los metabolitos que pasan de la madre al feto, y viceversa. La barrera placentaria es particularmente acentuada en el primer trimestre del embarazo y disminuye en el tercer trimestre debido al progresivo aumento en la superficie y la reducción de su grosor. Las características de la unidad materno-placento-fetal y las consecuencias del paso de los fármacos a través de la placenta se analizan con más detalle en el capítulo 7.

3. Cinética de distribución

3.1. Compartimientos farmacocinéticos

El organismo humano está formado por múltiples compartimientos reales y ficticios. Por una parte, existen compartimientos acuosos, como el agua plasmática, el agua intersticial y el agua intracelular. Por otra parte, hay medios no acuosos que pueden actuar como depósitos, como las proteínas plasmáticas y tisulares, los ácidos nucleicos y los lípidos intracelulares. Desde un punto de vista cinético suelen considerarse tres compartimientos, atendiendo a la velocidad con que el fármaco los ocupa y abandona:

a) El *compartimiento central* incluye el agua plasmática, intersticial e intracelular fácilmente accesible; es decir, la de los tejidos bien irrigados, como corazón, pulmón, hígado, riñón, glándulas endocrinas y SNC (si el fármaco atraviesa bien la BHE).

b) El *compartimiento periférico superficial* está formado por el agua intracelular poco accesible; es decir, la de los tejidos menos irrigados, como piel, grasa, músculo o médula ósea, así como los depósitos celulares (proteínas y lípidos) a los que los fármacos se unen laxamente.

c) El *compartimiento periférico profundo* incluye los depósitos tisulares a los que el fármaco se une más fuertemente y de los que, por tanto, se libera con mayor lentitud.

La distribución de un fármaco se considera *monocompartimental* cuando se distribuye rápida y uniformemente por todo el organismo, es decir, cuando el organismo se comporta como un único compartimiento central. En el modelo de distribución *bicompartimental*, los fármacos administrados por vía intravenosa difunden con rapidez al compartimiento central y con más lentitud al compartimiento periférico. Los fármacos con distribución *tricompartimental* se fijan fuertemente a deter-

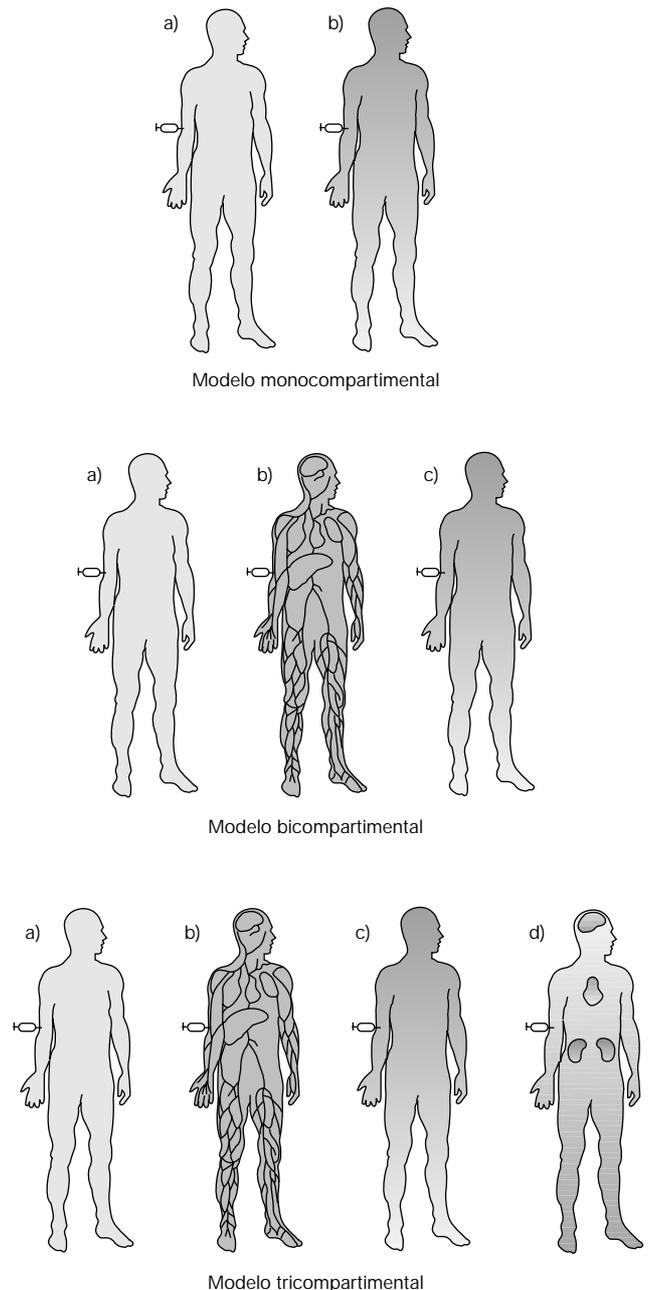


Fig. 4-9. Modelos compartimentales. *Modelo monocompartimental:* a) antes de la administración y b) después de la administración, la distribución es rápida y uniforme. *Modelo bicompartimental:* a) antes de la administración; b) inmediatamente después, el fármaco difunde a los órganos bien irrigados, y c) luego se equilibra con el resto del organismo. *Modelo tricompartimental:* a) antes de la administración; b) inmediatamente después, el fármaco difunde a los órganos bien irrigados; c) luego se equilibra con el resto del organismo, y d) la acumulación continúa en los órganos a los que el fármaco se fija fuertemente.

minados tejidos en los que se acumulan y de los que se liberan con lentitud (figs. 4-9 y 4-10). La mayor parte de los fármacos se adaptan a un modelo bicompartimental, pero en algunos la distribución a los tejidos es tan pe-

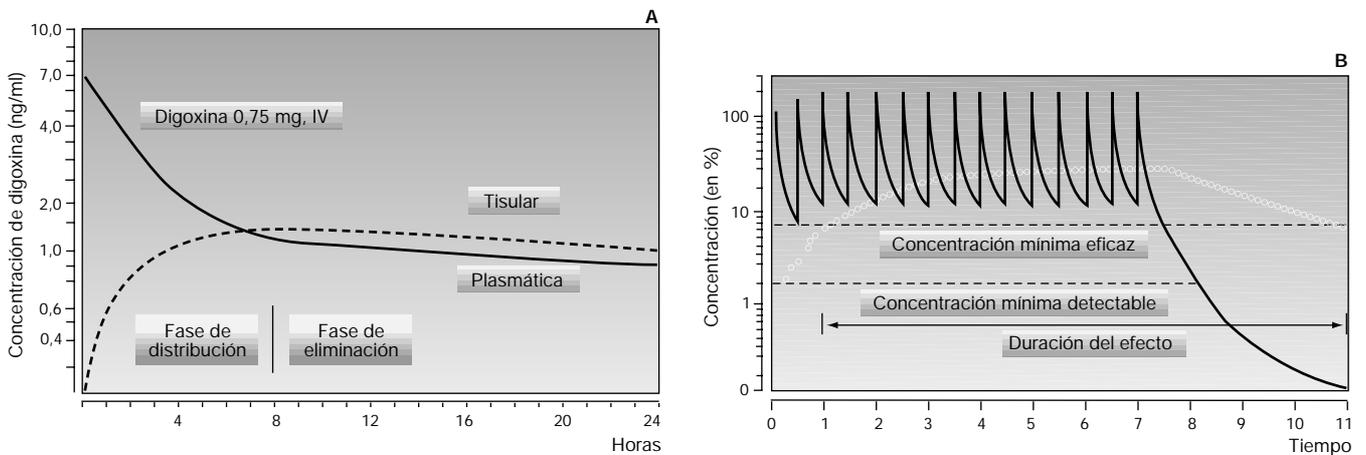
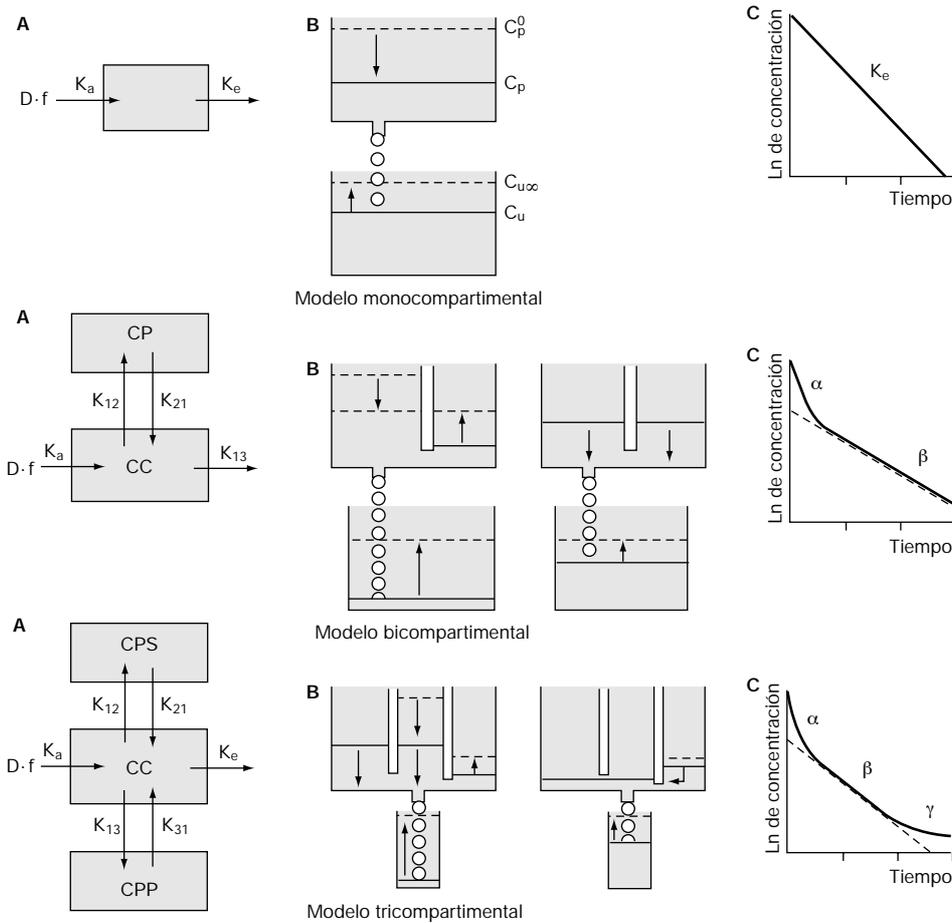


Fig. 4-11. Disociación entre concentraciones plasmáticas y tisulares. A) Tras una inyección intravenosa de un fármaco bicompartimental hay una disociación durante la fase distributiva entre los niveles plasmáticos y los niveles tisulares (y los efectos cuando se producen en el compartimento periférico). B) Tras dosis múltiples de un fármaco tricompartmental hay una disociación entre el momento en que se alcanzan las máximas concentraciones plasmáticas y tisulares (y los efectos cuando se producen en el compartimento periférico profundo); tras la supresión, desaparece el fármaco del plasma mucho antes que de los tejidos.

queña que sólo se aprecia por vía intravenosa y no por vía oral, por lo que suelen tratarse cinéticamente, como si fueran monocompartimentales (p. ej., aminoglucósidos o teofilina).

En el modelo monocompartimental hay un paralelismo entre el curso temporal de las concentraciones plasmáticas y los efectos conseguidos. En el modelo bi-compartimental, también se observa este paralelismo cuando el efecto es consecuencia de su acción en el compartimiento central; pero, cuando se produce en el compartimiento periférico, hay disociación entre las altas concentraciones plasmáticas iniciales y las todavía bajas concentraciones tisulares, volviendo a ser paralelos cuando se alcanza el equilibrio entre ambos compartimientos, es decir, en la fase posdistributiva (fig. 4-11A). En el modelo tricompartmental, cuando el efecto tiene lugar en el compartimiento periférico profundo, el efecto máximo tardará en aparecer y desaparecerá también más de lo que indican las concentraciones plasmáticas (fig. 4-11B).

3.2. Volumen aparente de distribución

Si el organismo estuviera organizado como un compartimiento único en cuya agua se distribuye el fármaco uniformemente, se podría calcular dicho volumen dividiendo la cantidad administrada entre la concentración plasmática alcanzada, que sería la misma que en el resto del organismo. Pero, en realidad, el fármaco que hay en el organismo no sólo está disuelto en el agua corporal sino que puede estar unido a las proteínas del plasma y a los tejidos. Por lo tanto, el volumen de distribución (V_d) no es un volumen real sino un volumen aparente que relaciona la cantidad total del fármaco que hay en el organismo en un determinado momento con la concentración plasmática:

$$V_d = \frac{\text{Cantidad de fármaco}}{\text{Concentración plasmática}}$$

Dicho de otra forma, el volumen aparente de distribución de un fármaco es el volumen en que tendría que haberse disuelto la dosis administrada de un fármaco para alcanzar la concentración plasmática observada. Este volumen aparente dependerá del volumen real en que se distribuya el fármaco, de su unión a las proteínas del plasma y de su unión a los tejidos (fig. 4-12).

El *volumen real* en que se distribuyen los fármacos depende de: a) sus características fisicoquímicas que condicionan su paso a través de las membranas y, por lo tanto, que queden confinados al plasma (unos 3 l en el adulto), que lleguen también al espacio intersticial (unos 12 l), o que accedan además al agua intracelular (unos 40 l); b) el peso del individuo; de aquí la conveniencia de expresar la dosis en dosis/kg en lugar de en dosis total, y c) la proporción de agua por kilogramo de peso, que en el re-

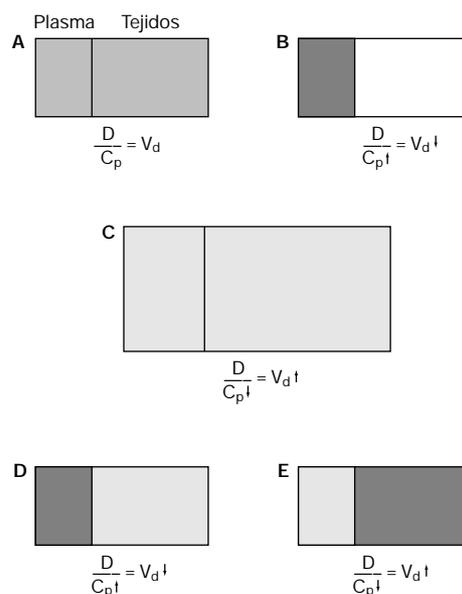


Fig. 4-12. Influencia del volumen real, la unión a proteínas y la unión a los tejidos sobre la concentración plasmática total y sobre el volumen aparente de distribución. El volumen real de un fármaco que no se une a las proteínas plasmáticas ni a los tejidos y se distribuye por todo el agua corporal (A) es mayor que el de un fármaco confinado al compartimiento vascular (B); al aumentar el tamaño del individuo aumenta el volumen de distribución real y disminuye la concentración plasmática (C); cuando el fármaco se une mucho a proteínas plasmáticas aumenta la concentración plasmática total, dando la impresión de que su volumen de distribución es pequeño (D); cuando el fármaco se une mucho a los tejidos, disminuye la concentración plasmática total, dando la impresión de que su volumen de distribución es grande (E). Obsérvese que si el fármaco se uniese mucho a las proteínas plasmáticas y a los tejidos, su volumen de distribución se parecería al volumen real de A.

cién nacido es del 85 % y en el adulto es del 65 %, lo que determina que en algunos casos sea mejor expresar la dosis por unidad de superficie corporal que por unidad de peso.

Por otra parte, la *unión a las proteínas del plasma* aumenta la concentración plasmática total del fármaco, la que se mide habitualmente, dando la impresión de que el fármaco se ha distribuido en un volumen menor del real. Por ejemplo, un fármaco con un volumen de distribución real de unos 40 l (0,6 l/kg) que se una fuertemente a las proteínas plasmáticas dará la impresión de distribuirse en tan sólo 7 l (0,1 l/kg).

Por el contrario, la *unión a los tejidos* producirá bajas concentraciones en plasma, dando la impresión de que el fármaco se ha distribuido en un volumen mayor del real. Por ejemplo, el gran volumen de distribución de la digoxina de unos 400 l (6 l/kg) se debe a su fuerte fijación a los tejidos (fig. 4-13). Cuando el fármaco se une simultáneamente a las proteínas del plasma y a los tejidos, habrá una influencia contrapuesta, de forma que el volumen de

distribución de un fármaco puede ser similar al volumen real (unos 0,5 l/kg) tanto porque no se fije ni a las proteínas plasmáticas ni a los tejidos como sucede con la etosuximida, como porque se una por igual a ambas como sucede con la fenitoína (fig. 4-13).

En los fármacos con distribución monocompartimental se considera un único volumen aparente de distribución (V_d) que se obtiene dividiendo la cantidad absorbida ($D \cdot f$) entre la concentración en el tiempo cero (C_p^0).

$$V_d = \frac{D \cdot f}{C_p^0}$$

El volumen aparente de distribución se utiliza para calcular la dosis inicial que debe administrarse para alcanzar con rapidez niveles terapéuticos en situaciones urgentes.

Cuando la distribución es bicompartimental, existe un volumen aparente de distribución del compartimiento central y un volumen total o volumen en equilibrio. El *volumen central* se calcula, como en el modelo monocompartimental, a partir de la concentración inicial:

$$V_c = \frac{D \cdot f}{C_p^0}$$

El *volumen en equilibrio* (V_{ss}) depende del volumen sanguíneo (V_s), del volumen tisular (V_t) y de la fracción libre sanguínea (f_{ls}) y tisular (f_{lt}):

$$V_{ss} = V_s + (V_t \cdot \frac{f_{ls}}{f_{lt}})$$

Con frecuencia se utiliza en su lugar el volumen de distribución durante la fase β , que se calcula a partir del aclaramiento (Cl) o del área bajo la curva (AUC) y la constante de disposición β que se comenta más adelante:

$$V_\beta = \frac{Cl}{\beta} = \frac{D \cdot f}{AUC \cdot \beta}$$

El volumen central se utiliza para calcular la dosis inicial en los fármacos que actúan en el compartimiento central (p. ej., tiopental, diazepam o lidocaína), mientras que el volumen en equilibrio se utiliza para calcular la dosis inicial de los fármacos que actúan en el compartimiento periférico (p. ej., digoxina).

3.3. Factores que alteran la distribución

Los factores que alteran el volumen de distribución influyen sobre la concentración máxima que se alcanza tras una dosis única o una dosis inicial, por lo que deberá aumentarse ésta cuando haya factores que aumenten el volumen de distribución y reducirla cuando lo disminuyan. Por el contrario, los cambios en el volumen de distribución no afectan el nivel estable que se alcanza tras dosis múltiples ni, por lo tanto, las dosis de mantenimiento (v. cap. 6). Los factores que alteran el volumen de distribución pueden ser fisiológicos, patológicos y iatrogénicos (v. caps. 7, 8 y 10).

a) *Factores que alteran el volumen real.* Las variaciones de peso influyen en el volumen de distribución total, pero no alteran el volu-

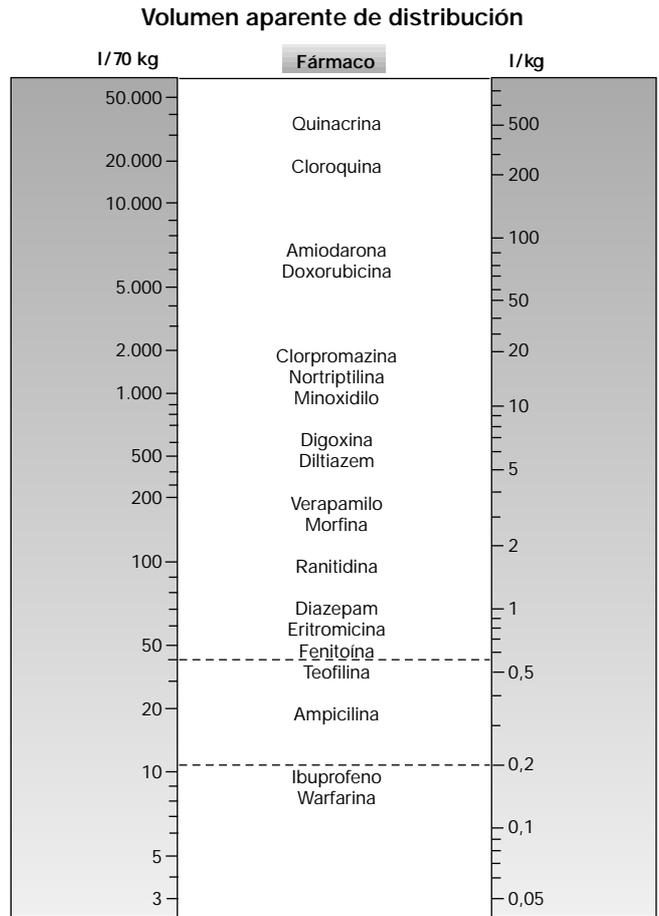


Fig. 4-13. Volumen aparente de distribución de algunos fármacos. Con líneas discontinuas se indica el volumen real del plasma (unos 3 l), el líquido intersticial (unos 12 l) y el agua intracelular (unos 40 l). Obsérvese que el volumen de distribución de algunos fármacos es mucho mayor que el real debido a su fuerte fijación a los tejidos.

men/kg. Los edemas y los derrames pleurales y ascíticos aumentan el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles y reducen el de los liposolubles. Por el contrario, la obesidad reduce el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles y aumenta el de los liposolubles. La insuficiencia cardíaca reduce el fármaco que llega a los tejidos y, por lo tanto, el volumen de distribución de los fármacos tanto hidrosolubles como liposolubles. La acidosis aumenta el acceso al SNC y al interior de las células de los ácidos débiles (lo que aumenta su volumen de distribución) y reduce el de las bases débiles. Diversas circunstancias patológicas pueden alterar el acceso de los fármacos a áreas concretas, como sucede cuando hay inflamación de las meninges, en un absceso, en la artrosis u osteomielitis y en la enfermedad renal.

b) *Factores que alteran la unión a las proteínas plasmáticas.* Diversos factores fisiológicos (recién nacido o anciano), patológicos (hipoalbuminemia o hiperbilirrubinemia) y numerosas interacciones pueden alterar la unión de los fármacos a las proteínas del plasma, pero no todos afectan por igual las diversas proteínas (tabla 4-5). Por ejemplo, en la uremia suele estar reducida la albúmina, pero puede estar aumentada la α -glucoproteína. Además, puede estar alterada la capacidad funcional de la proteína, como sucede en la uremia en la que disminuye la capacidad de la albúmina para fijar los fármacos. Para que la influencia de estos factores sea relevante se precisa que:

Tabla 4-5. Factores fisiológicos y patológicos que alteran las proteínas plasmáticas

Disminuyen	Aumentan
<i>Albumina</i>	
Abscesos hepáticos	Ejercicio
Cirrosis hepática	¿Enfermedades neurológicas?
Cirugía	Esquizofrenia
Edad (neonato o anciano)	Hipotiroidismo
Embarazo	Neurosis
Enfermedades gastro-intestinales	Paranoia
Fibrosis quística	Psicosis
Histoplasmosis	Tumores benignos
Insuficiencia renal	
Lepra	
Malnutrición grave	
Mieloma múltiple	
Neoplasias malignas	
Neumonía bacteriana	
Pancreatitis aguda	
Quemaduras	
Síndrome nefrótico	
Traumatismos	
<i>α-Glucoproteína</i>	
Anticonceptivos orales	Artritis reumatoidea
Feto	Cirugía
Síndrome nefrótico	Edad (anciano)
	Enfermedad celíaca
	Enfermedad de Crohn
	Estrés
	Infarto de miocardio
	Insuficiencia renal
	Traumatismos
<i>Lipoproteínas</i>	
¿Enfermedad hepática?	Diabetes
Hipertiroidismo	¿Enfermedad hepática?
Traumatismos	Hipotiroidismo
	Síndrome nefrótico

1) El factor afecte la proteína a la que se fija el fármaco. Por ejemplo, en la uremia está reducida la unión de los fármacos que se fijan a la albúmina, pero no la de los fármacos que se fijan a la α -glucoproteína.

2) El factor afecte el mismo lugar de fijación. Por ejemplo, el valproato desplaza a la fenitoína porque ambos se unen al sitio I, pero no al diazepam que se une al sitio II. Cuando dos fármacos se fijan al mismo lugar de la albúmina, se comportará como desplazante no el que tenga mayor afinidad, sino el que tenga mayor producto de concentración libre por la afinidad. Por ello suelen comportarse como desplazantes los fármacos, como el ácido valproico o la fenilbutazona, cuya unión a la albúmina se satura a dosis terapéuticas, mientras que son desplazados la warfarina o la fenitoína cuyas concentraciones habituales están muy lejos de la de saturación (tabla 4-4). También explica por qué las sulfamidas con baja afinidad desplazan a la bilirrubina con alta afinidad por el sitio I de la albúmina.

3) Que la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas sea mayor del 80 %. Debe tenerse en cuenta que la cantidad de un fármaco que hay en el plasma, respecto al total, es de:

- 7 % si no se une nada a las proteínas del plasma.
- 12 % si se une en el 50 %.
- 19 % si se une en el 70 %.
- 26 % si se une en el 80 %.
- 42 % si se une en el 90 %.
- 59 % si se une en el 95 %.
- 88 % si se une en el 99 %.

y que el aumento de la concentración libre en los tejidos al aumentar al doble la concentración libre en plasma sería:

De 1 a 1,8 si pasa la unión a proteínas del plasma del 99 al 98 % y la concentración libre en plasma del 1 al 2 %.

De 1 a 1,4 si pasa la unión a proteínas del 95 al 90 % y la concentración libre del 5 al 10 %.

De 1 a 1,3 si pasa la unión a proteínas del 90 al 80 % y la concentración libre del 10 al 20 %.

De 1 a 1,14 si pasa la unión a proteínas del 80 al 60 % y la concentración libre del 20 al 40 %.

De 1 a 1,11 si pasa la unión a proteínas del 70 al 40 % y la concentración libre del 30 al 60 %.

De 1 a 1,06 si pasa la unión a proteínas del 50 al 0 % y la concentración libre del 50 al 100 %.

4) Que el volumen de distribución del fármaco sea pequeño (menor de 0,15 l/kg).

Las consecuencias de una disminución en la unión a las proteínas plasmáticas sobre el volumen de distribución dependerá de su fijación a los tejidos: no cambia cuando se une poco a los tejidos y el volumen de distribución del fármaco es pequeño ($< 0,15$ l/kg) y aumenta cuando es grande ($> 1,5$ l/kg) y no disminuye simultáneamente la unión a los tejidos (v. ecuación de V_{ss}). Las consecuencias sobre el aclaramiento y las concentraciones total y libre dependen del tipo de eliminación y se comentan en el apartado sobre factores que alteran la eliminación.

c) *Factores que alteran la unión a los tejidos.* Cuando el fármaco se une fuertemente a las proteínas plasmáticas y a los tejidos, la disminución en la unión a las proteínas plasmáticas sin cambios en su fijación tisular aumenta el volumen de distribución (como ya se ha comentado anteriormente), pero cuando disminuye simultáneamente la fijación a las proteínas del plasma y a los tejidos, puede no haber cambio en el volumen de distribución.

V. ELIMINACIÓN

La concentración activa del fármaco en el organismo humano disminuye como consecuencia de dos mecanismos: la metabolización y la excreción. Los fármacos liposolubles, aunque se filtren por el riñón, se reabsorben y deben metabolizarse (principalmente en el hígado) a metabolitos más polares. Estos metabolitos, junto con los fármacos hidrosolubles, se excretan principalmente por el riñón y la bilis. La mayoría de los fármacos se eliminan, en mayor o menor proporción, por ambos mecanismos. Las características de eliminación de un fármaco son importantes en el momento de elegir el fármaco adecuado en función de la duración del efecto y del número de tomas deseadas, así como para valorar los factores que pueden alterarlas.

La eliminación de un fármaco condiciona el tiempo que tarda en alcanzarse y en desaparecer su efecto cuando se administran dosis múltiples y, por lo tanto, el número de tomas diarias que deben administrarse para evitar fluctuaciones excesivas de sus concentraciones plasmáticas. Las diferencias en la eliminación son la causa principal de la variabilidad individual en la respuesta a un fármaco y condicionan la necesidad de ajustar la dosis de mantenimiento cuando haya factores que la alteren.

1. Metabolismo

La mayor parte de los fármacos se metabolizan en el organismo humano a metabolitos, que pueden ser activos o inactivos. La velocidad con que se metaboliza cada fármaco, la variedad de sus metabolitos y su concentración dependen del patrón metabólico genéticamente establecido de cada individuo y de la influencia de numerosos factores fisiológicos, patológicos y yatrogénicos que condicionan notables diferencias de unos individuos a otros. De hecho, las diferencias en el metabolismo de los fármacos es el factor que más contribuye a que dosis iguales den lugar a niveles plasmáticos distintos en diferentes individuos. Los procesos metabólicos y los principales factores que los alteran se explican en el capítulo siguiente.

2. Excreción

Los fármacos se excretan, por orden decreciente de importancia, por vía urinaria, vía biliar-entérica, sudor, saliva, leche y epitelios descamados. La excreción tiene interés en cuanto a que se trata de uno de los mecanismos por los que se eliminan del organismo los fármacos y sus metabolitos (excreción renal y biliar) y también por la posibilidad de tratar enfermedades localizadas en dichos órganos de excreción (p. ej., infecciones urinarias). Indirectamente tiene interés para valorar el riesgo que pueda representar la excreción por la leche para el lactante y para estudiar la cinética de algunos fármacos mediante las determinaciones salivares de antiepilépticos, antipirina o teofilina.

2.1. Excreción renal

Es la vía más importante de excreción de los fármacos, siendo particularmente relevante cuando se eliminan de forma exclusiva o preferente por esta vía, en forma inalterada o como metabolitos activos. Por el contrario, es poco importante en los fármacos que se eliminan principalmente por metabolismo, aun cuando una parte sustancial de sus metabolitos inactivos se eliminen por el riñón. La cantidad final de un fármaco que se excreta por la orina es la resultante de la filtración glomerular y de la secreción tubular, menos la reabsorción tubular.

La *filtración glomerular* se produce en los capilares del glomérulo renal, que poseen abundantes poros interce-

lulares por donde pasan todas las moléculas, excepto las de gran tamaño y las unidas a las proteínas plasmáticas. Como consecuencia, la filtración aumenta cuando disminuye la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas. La filtración glomerular, expresada por el aclaramiento de inulina, es de 10 ml/min en el niño de un mes y medio y de 130 ml/min en el adulto.

La *secreción tubular* puede ser activa o pasiva. El transporte activo utiliza proteínas transportadoras de sustancias endógenas. Hay un sistema de transporte activo para aniones orgánicos (p. ej., penicilina, probenecida, salicilatos o ácido úrico) que pueden competir entre sí y otro para cationes orgánicos que compiten igualmente entre sí. La secreción pasiva se realiza en la parte más proximal del túbulo renal a favor de un gradiente de concentración. La suma de la filtración renal y de la secreción tubular, expresadas mediante el aclaramiento de ácido paraaminohipúrico, es de 25 ml/min en el niño de un mes y medio y de 650 ml/min en el adulto.

La *reabsorción tubular* se produce principalmente por difusión pasiva cuando la reabsorción de agua en el túbulo proximal aumenta la concentración de fármaco en su luz, invirtiendo el gradiente de concentración. La reabsorción pasiva depende de la liposolubilidad del fármaco y, por lo tanto, del pH de la orina que condiciona el grado de ionización. La alcalinización de la orina aumenta la eliminación de ácidos débiles, como barbitúricos o salicilatos, mientras que la orina ácida favorece la eliminación de bases débiles, como las anfetaminas o quinidina (fig. 4-3). La relación entre concentración urinaria (C_u) y plasmática (C_p) puede deducirse de la fórmula de Henderson-Hasselbach a partir del pH plasmático (pH_p) y urinario (pH_u) y del pK_a del fármaco.

Para ácidos:

$$C_u/C_p = \frac{1 + 10^{(\text{pH}_u - \text{pK}_a)}}{1 + 10^{(\text{pH}_p - \text{pK}_a)}}$$

y para bases:

$$C_u/C_p = \frac{1 + 10^{(\text{pK}_a - \text{pH}_u)}}{1 + 10^{(\text{pK}_a - \text{pH}_p)}}$$

La reabsorción tubular puede llevarse a cabo también por transporte activo ya que los mecanismos de transporte son bidireccionales. Por ejemplo, en el caso del ácido úrico, su secreción activa es inhibida por los salicilatos a dosis bajas, mientras que su reabsorción activa es inhibida por los salicilatos a dosis altas.

2.2. Excreción biliar e intestinal: circulación enterohepática

Excreción biliar. Sigue en importancia a la excreción urinaria y está muy relacionada con los procesos de bio-

Tabla 4-6. Ejemplos de fármacos con excreción biliar significativa

Acebutolol	5-Fluorouracilo
Ampicilina	Hidrocortisona
Carbenoxolona	Indometacina
Cefamandol	Metronidazol
Cefoperazona	Nafcilina
Cloranfenicol	Pivampicilina
Clortetraciclina	Practolol
Desmetilclortetraciclina	Rifampicina
Digitoxina	Terbutalina
Digoxina	Testosterona
Doxiciclina	Vincristina
Estradiol	

transformación. Se produce principalmente por secreción activa con sistemas de transporte diferentes para sustancias ácidas, básicas y neutras. Se eliminan principalmente por la bilis (tabla 4-6):

- Sustancias con elevado peso molecular (al menos de 325 ± 50). La conjugación hepática, al añadir radicales, eleva el peso molecular, facilitando la excreción biliar.
- Sustancias con grupos polares, tanto aniones como cationes, que pueden ser del fármaco (principalmente, amonio cuaternario) o de los radicales suministrados por el metabolismo (glucuronatos o sulfatos).
- Compuestos no ionizables con una simetría de grupos lipófilos e hidrófilos que favorece la secreción biliar (p. ej., digitoxina, digoxina y algunas hormonas).
- Algunos compuestos organometálicos.

La excreción biliar de algunos fármacos, como ampicilina y rifampicina, puede ser útil en infecciones del tracto biliar y la de digoxina y oxazepam compensa en parte la disminución de la excreción renal en enfermos renales.

Excreción intestinal. Los fármacos pueden pasar directamente de la sangre a la luz intestinal, por difusión pasiva, en partes distales en que el gradiente de concentración y la diferencia de pH lo favorezcan.

Circulación enterohepática. Los fármacos eliminados a la luz intestinal en forma activa a través de la bilis o del epitelio intestinal pueden reabsorberse pasivamente en el intestino a favor de un gradiente de concentración. También los metabolitos pueden contribuir a esta reabsorción de fármaco mediante la acción de la flora intestinal. Por ejemplo, ciertas bacterias poseen glucuronidasas que liberan el fármaco original de su conjugado con ácido glucurónico. Estos procesos dan origen a una circulación enterohepática en que parte del fármaco que pasa a la luz intestinal es reabsorbido, lo que retrasa la caída de las concentraciones plasmáticas y prolonga la duración del efecto. En caso de intoxicación, puede acelerarse la eliminación de los fármacos con circulación en-

terohepática, administrando carbón activado por vía oral, con el fin de atrapar en la luz intestinal el fármaco que pase a ella con la bilis o desde la sangre y eliminarlo con las heces.

2.3. Otras vías de excreción

La *excreción a la leche* puede hacer que los fármacos lleguen al lactante y originen reacciones idiosincrásicas y tóxicas (v. cap. 7). Los fármacos pasan a la leche sobre todo por difusión pasiva, por lo cual el cociente leche/plasma será tanto mayor cuanto mayor sea su liposolubilidad y menor sea su grado de ionización y unión a proteínas plasmáticas. La relación entre las concentraciones en la leche (C_l) y en el plasma (C_p) puede deducirse de la fórmula de Henderson-Hasselbach a partir del pH de la leche (pH_l) y del plasma (pH_p) y del pK_a del fármaco.

Para ácidos:

$$C_l/C_p = \frac{1 + 10^{(pH_l - pK_a)}}{1 + 10^{(pH_p - pK_a)}}$$

y para bases:

$$C_l/C_p = \frac{1 + 10^{(pK_a - pH_l)}}{1 + 10^{(pK_a - pH_p)}}$$

Dado que el pH de la leche es ligeramente más ácido que el de la sangre materna, el cociente leche/plasma será mayor para los fármacos básicos, similar para los neutros y menor para los ácidos.

La concentración en la leche depende también de la unión del fármaco a las proteínas y lípidos de la leche, y algunos fármacos pasan a la leche mediante transporte activo.

La *excreción salival* es poco importante desde el punto de vista cuantitativo y, además, la mayor parte del fármaco excretado por la saliva pasa al tubo digestivo, desde donde puede reabsorberse de nuevo. Los fármacos pasan a la saliva principalmente por difusión pasiva, por lo que la concentración salival es similar a la concentración libre del fármaco en el plasma. Este hecho permite valorar de una forma incruenta la velocidad de eliminación de fármacos como la antipirina o la cafeína, que sirven para valorar la función hepática. También permite monitorizar indirectamente las concentraciones libres de algunos fármacos, como la fenitoína, la carbamazepina o la teofilina.

No obstante, debe tenerse en cuenta que hay fármacos, que pasan a la saliva por transporte activo, en los que la concentración salival es mayor que la plasmática (p. ej., el litio) y otros cuyo paso a la saliva depende críticamente del pH salival (p. ej., el fenobarbital). Además, la concentración salival de los fármacos puede variar con el flujo salival, el volumen de saliva obtenido, el momento de ob-

tención de las muestras y el método utilizado para obtener la muestra de saliva.

La eliminación por *diálisis peritoneal* y *hemodiálisis* es importante para ajustar la dosis de algunos fármacos en los enfermos renales sometidos a diálisis, así como para acelerar la eliminación de algunos fármacos en caso de intoxicación. Las características de la eliminación por diálisis se comentan en el capítulo 8.

3. Cinética de eliminación

La cinética de eliminación cuantifica la velocidad con que los fármacos se eliminan del organismo. La cinética de eliminación se expresa mediante dos constantes farmacocinéticas: el aclaramiento y la constante de eliminación.

3.1. Constante de eliminación

La *constante de eliminación* (K_e) indica la probabilidad de que una molécula de un fármaco se elimine del organismo de una forma global, es decir, incluyendo los distintos mecanismos, como metabolismo, excreción renal o excreción biliar. Por ejemplo, una K_e de $0,02 \text{ h}^{-1}$ indica que aproximadamente el 2 % de las moléculas de un fármaco se eliminan en 1 hora, mientras que si la constante de eliminación es de $0,20 \text{ h}^{-1}$ indica que se elimina aproximadamente el 20 %.

La *semivida de eliminación* ($t_{1/2e}$) es el tiempo que tarda la concentración plasmática de un fármaco en reducirse a la mitad y es la inversa de la constante de eliminación:

$$t_{1/2e} = 0,693/K_e$$

Así pues, cuanto más rápida sea la eliminación del fármaco, mayor será la constante de eliminación y más pequeña será su semivida de eliminación.

3.2. Tipos de cinética de eliminación

La cinética de eliminación puede ser de orden 1 y de orden 0.

a) *Cinética de eliminación de orden 1* (o de primer orden). La velocidad de eliminación (o disminución de la concentración plasmática por unidad de tiempo) es mayor cuando las concentraciones plasmáticas son altas que cuando son bajas. Dado que las moléculas del fármaco que se encuentran en el organismo están en solución (y, por lo tanto, disponibles para la eliminación), la mayor parte de los mecanismos de eliminación (como la difusión pasiva, la filtración y el metabolismo, y la secreción activa cuando no está saturada) son de orden 1. En esta cinética, el descenso de las concentraciones plasmáticas es exponencial en una representación numérica y rectilíneo en una representación semilogarítmica, siendo la

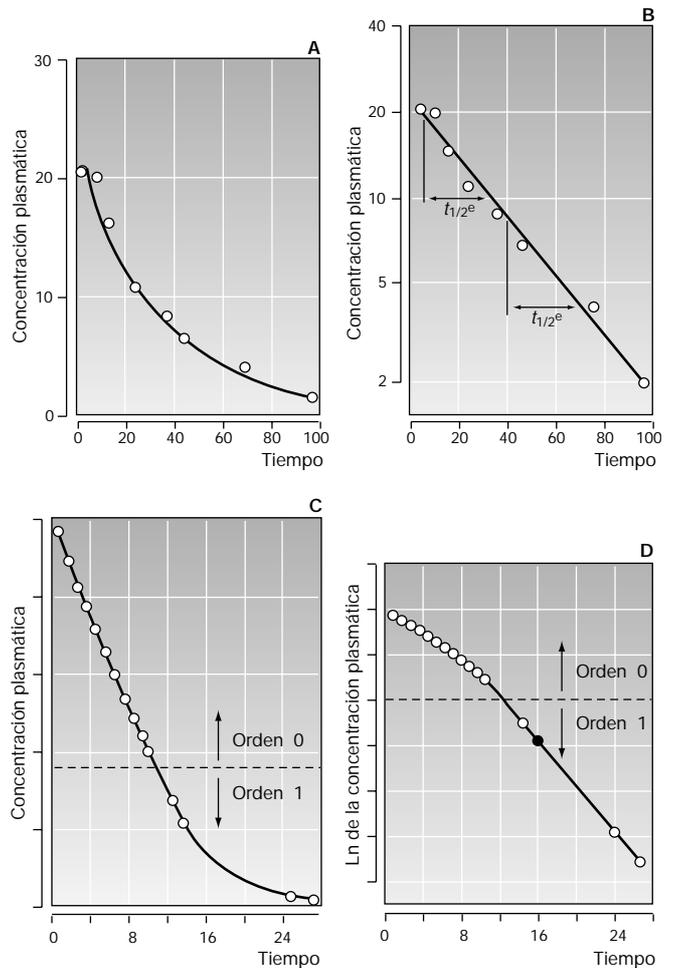


Fig. 4-14. Cinética de eliminación de orden 1 (A y B) y de orden 0 (C y D) en representación numérica (A y C) y semilogarítmica (B y D). La semivida de eliminación ($t_{1/2e}$), es decir, el tiempo que tarda en reducirse la concentración plasmática a la mitad, permanece constante en la cinética de orden 1, pero varía con el tiempo en la orden 0. Obsérvese que la cinética de orden 0 pasa a orden 1 cuando la concentración plasmática baja por debajo de la de saturación del mecanismo de eliminación.

constante de eliminación la pendiente de dicha recta (fig. 4-14).

$$C_p = C_p^0 \cdot e^{-K_e \cdot t}$$

y la constante de eliminación puede calcularse a partir de dos concentraciones plasmáticas cualesquiera:

$$K_e = \frac{\ln C_{p2} - \ln C_{p1}}{t_2 - t_1}$$

b) *Cinética de eliminación de orden 0.* El número de moléculas que se elimina por unidad de tiempo permanece constante. Esta cinética se observa cuando el mecanismo de eliminación, sea por metabolismo o por excre-

ción renal, es saturable y las concentraciones plasmáticas alcanzan valores que saturan estos mecanismos. En la cinética de orden 0, el descenso de los niveles plasmáticos es lineal en una representación numérica y se mantendrá hasta que la concentración plasmática del fármaco descienda por debajo de la de saturación, en cuyo momento pasará a ser de orden 1 (fig. 4-14). En este tipo de cinética mixta, denominada de Michaelis-Menten, que se comenta con más detalle en el capítulo siguiente, el descenso de las concentraciones plasmáticas con el tiempo depende de la dosis máxima del proceso ($D_{m\acute{a}x}$) y de la constante de metabolismo o concentración para la que el proceso se encuentra saturado en el 50 % (K_m):

$$-\frac{dC_p}{dt} = \frac{D_{m\acute{a}x} \cdot C_p}{K_m + C_p}$$

3.3. Constantes de disposición

En el *modelo monocompartimental*, el descenso de los niveles plasmáticos tras una administración intravenosa depende de la constante de eliminación (fig. 4-10).

En el *modelo bicompartimental*, el descenso de las concentraciones plasmáticas tras una administración intravenosa depende tanto de los procesos de distribución como de eliminación que se consideran conjuntamente como procesos de disposición. Este descenso es biexponencial con dos constantes de disposición α y β , que dependen de los procesos de distribución del compartimiento central al periférico (K_{12}), de retorno del compartimiento periférico al central (K_{21}) y de eliminación (K_e). La caída rápida α depende principalmente del paso de los fármacos del compartimiento central al periférico (fase distributiva), pero también del retorno y de la constante de eliminación. La caída lenta β se inicia cuando se ha establecido el equilibrio entre el compartimiento central y periférico (fase posdistributiva) y depende principalmente de los procesos de eliminación (aunque también intervienen el paso de los fármacos a los tejidos y su retorno), cumpliéndose que:

$$\alpha + \beta = K_{12} + K_{21} + K_e$$

La constante de disposición β y su inversa, la semivida de eliminación B , desempeñan el papel de K_e en el modelo monocompartimental, rigiendo el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable o en desaparecer los efectos (fig. 4-10). Como ya se ha descrito en el apartado sobre modelos compartimentales, puede haber una disociación entre niveles y efectos durante la fase α cuando el lugar de acción se encuentra en el compartimiento periférico.

En el *modelo tricompartmental*, la caída de las concentraciones plasmáticas es de tipo triexponencial, es decir, además de las fases de disposición α y β , hay una tercera fase de disposición ultralenta (denominada π o γ), que depende principalmente del retorno del compartimiento periférico profundo al central. Esta intensa fijación tisular es la responsable de que, cuando se inicia el tratamiento, se alcance el efecto máximo más tarde que el nivel estable y que, cuando se suprime, dure el efecto más que las concentraciones plasmáticas.

3.4. Aclaramiento

El aclaramiento (Cl) de un fármaco por un órgano indica la capacidad de ese órgano para eliminarlo. Se expresa mediante el número de mililitros de plasma que el órgano aclara (es decir, de los que elimina totalmente el fármaco) en la unidad de tiempo. Habitualmente, no

es posible calcular el aclaramiento de cada uno de los órganos que contribuyen a eliminar el fármaco del organismo, por lo que es más práctico estimar el aclaramiento corporal total (Cl) a partir de la dosis absorbida ($D \cdot f$) y del área bajo la curva (AUC) de concentraciones plasmáticas:

$$Cl = \frac{D \cdot f}{AUC}$$

El aclaramiento es una constante no compartimental, es decir, independiente del comportamiento monocompartimental, bicompartimental o tricompartmental del fármaco.

a) *Aclaramiento hepático* (Cl_H). Depende del flujo sanguíneo hepático (Q_H), de la fracción libre del fármaco en sangre (F_{ls}) y de la capacidad metabólica del hepatocito o aclaramiento intrínseco (Cl_i).

$$Cl_H = \frac{Q_H \cdot F_{ls} \cdot Cl_i}{Q_H + (F_{ls} \cdot Cl_i)}$$

En función de su fracción de extracción hepática y de su unión a las proteínas plasmáticas, los fármacos pueden clasificarse en tres grupos (fig. 4-15 y tabla 4-7):

1) *Fármacos dependientes del flujo sanguíneo hepático*. Tienen una alta fracción de extracción hepática, mayor de 0,8 (tabla 4-8), por lo que el aclaramiento intrínseco es mucho mayor que el flujo sanguíneo hepático, por lo que:

$$Cl_H = Q_H$$

Por lo tanto, su aclaramiento hepático depende críticamente del flujo sanguíneo hepático y es relativamente independiente de los cambios en la capacidad metabólica y en la unión a las proteínas del plasma, por lo que se los denomina de *eliminación no restrictiva*. Debe tenerse en cuenta que aunque sólo el fármaco libre pasa al hepatocito, el tiempo que tarda en liberarse nuevo fármaco desde las proteínas del plasma es de unos pocos milisegundos, reponiendo continuamente el fármaco que se va metabolizando.

2) *Fármacos dependientes de la capacidad metabólica*. Tienen una baja fracción de extracción (menor de 0,2), por lo que el aclaramiento intrínseco es mucho menor que el flujo sanguíneo hepático, y una pobre unión a las proteínas del plasma (menor del 20 %), por lo que:

$$Cl_H = Cl_i$$

Por lo tanto, su aclaramiento hepático depende de la capacidad metabólica del hepatocito, pero es relativamente independiente de los cambios en el flujo sanguíneo hepático y en la unión a las proteínas plasmáticas.

3) *Fármacos dependientes de la capacidad metabólica y de la unión a las proteínas plasmáticas*. Tienen una baja fracción de extracción y una alta unión a proteínas (mayor del 80 %), por lo que:

$$Cl_H = F_{ls} \cdot Cl_i$$

Por lo tanto, su aclaramiento hepático depende de los cambios en la capacidad metabólica y de la mayor o menor unión a las proteínas plasmáticas, por lo que se les denomina de *eliminación restrictiva*.

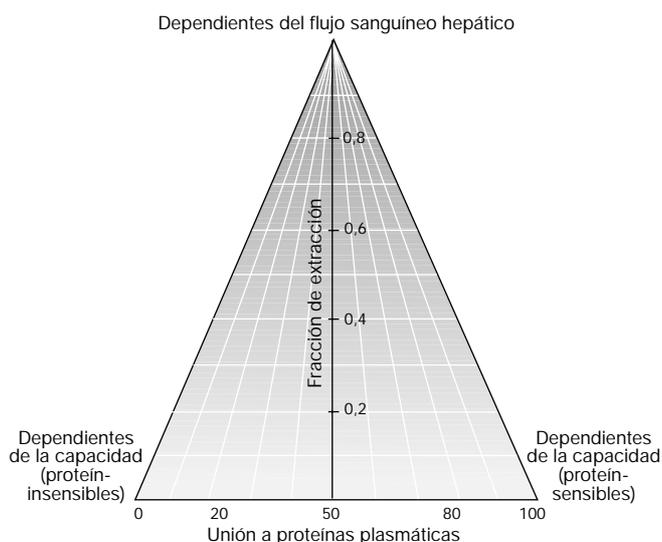


Fig. 4-15. Clasificación de los fármacos en función de su fracción de extracción y de su unión a las proteínas plasmáticas. Las características de los tres grupos que se describen en el texto son aplicables a los fármacos que se eliminan exclusivamente por metabolismo hepático y quedan próximos a los vértices del triángulo.

Tabla 4-7. Ejemplos de fármacos cuyo metabolismo depende del flujo sanguíneo hepático, de la capacidad metabólica y de la unión a proteínas del plasma

Fármaco	Fracción de extracción hepática	Unión a proteínas del plasma
<i>Dependientes del flujo sanguíneo hepático</i>		
Clormetiazol	0,90	64
Labetalol	0,70	50
Lidocaína	0,70	45-80
Pentazocina	0,80	60-70
Petidina	0,50	65-75
Propranolol	0,64	93
<i>Dependientes de la capacidad metabólica</i>		
Amilobarbital	0,03	61
Antipirina	0,07	10
Cloranfenicol	0,28	60-80
Paracetamol	0,43	< 5
Teofilina	0,09	50-60
Tiopental	0,28	72-86
<i>Dependientes de la capacidad metabólica y de la unión a proteínas</i>		
Clindamicina	0,23	93
Clorpromazina	0,22	98
Diazepam	0,03	98
Digitoxina	0,005	97
Fenitoína	0,03	90
Quinidina	0,27	82-9
Tolbutamida	0,02	95

Tabla 4-8. Ejemplos de fármacos con fracción de extracción hepática o renal baja, intermedia y alta

Baja (< 0,3)	Intermedia (de 0,3 a 0,7)	Alta (> 0,7)
<i>Hepática</i>		
Ácido salicílico	Ácido acetilsalicílico	Alprenolol
Ácido valproico	Codeína	Cocaína
Carbamazepina	Nifedipino	Lidocaína
Diazepam	Nortriptilina	Morfina
Fenitoína	Quinidina	Nicotina
Fenobarbital		Nitroglicerina
Indometazina		Pentazocina
Naproxeno		Petidina
Nitrazepam		Propoxifeno
Procainamida		Propranolol
Teofilina		Verapamilo
Warfarina		
<i>Renal</i>		
Amoxicilina	Amilorida	Glucurónidos (muchos)
Atenolol	Cefalotina	Hipuratos
Cefazolina	Cimetidina	Penicilinas (algunas)
Ciprofloxacina	Ranitidina	Sulfatos (muchos)
Digoxina		
Furosemida		
Gentamicina		
Litio		
Tetraciclina		

b) *Aclaramiento renal (Cl_R)*. Se calcula a partir de la orina recogida durante un período mayor de 5 semividas de eliminación del fármaco, dividiendo la cantidad de fármaco eliminada por la orina (concentración del fármaco en la orina por el volumen de orina) por la concentración plasmática media durante ese período (C_p) y por el tiempo durante el cual se ha recogido la orina (t):

$$Cl_R = \frac{C_u \cdot V_u}{C_p \cdot t}$$

A su vez, la concentración plasmática media durante ese período se calcula dividiendo el área bajo la curva entre el tiempo de recogida de la orina, por lo que:

$$Cl_R = \frac{C_u \cdot V_u}{AUC}$$

La cantidad de fármaco eliminada en la orina es la suma de la cantidad filtrada más la cantidad segregada, menos la cantidad reabsorbida. La cantidad filtrada depende de la unión a proteínas, pero la secreción tubular activa no.

Por ello, al igual que en el aclaramiento hepático, los fármacos con una alta fracción de extracción renal son relativamente insensibles a los cambios en la unión a las proteínas plasmáticas, es decir, tienen eliminación no restrictiva, mientras que los que se eliminan solamente por filtración dependen de la mayor o menor unión a las proteínas del plasma, es decir, tienen eliminación restrictiva (tabla 4-8). En este caso, puede calcularse el aclaramiento renal del fármaco libre:

$$Cl_R \text{ libre} = \frac{C_u \cdot V_u}{AUC \text{ libre}}$$

Si conocemos el aclaramiento total del fármaco y su aclaramiento renal, podemos valorar la importancia del aclaramiento extrarrenal restando ambos:

$$Cl \text{ extrarrenal} = Cl \text{ total} - Cl_R$$

Y dado que la mayoría de los fármacos se eliminan por metabolismo y excreción renal, el aclaramiento extrarrenal nos permite estimar de forma indirecta el aclaramiento hepático:

$$Cl_H = Cl \text{ total} - Cl_R$$

3.5. Relación entre constante de eliminación, aclaramiento y volumen de distribución

La velocidad de eliminación de un fármaco depende de la capacidad excretora de los órganos de excreción y de la concentración en el plasma que accede a estos órganos. A su vez, para una misma cantidad de fármaco en el organismo, la concentración plasmática depende del volumen aparente de distribución. Por ello, la constante de eliminación puede considerarse la resultante secundaria de dos procesos primarios: la capacidad de eliminación del organismo, expresada por el aclaramiento, y

Tabla 4-9. Relación entre aclaramiento, volumen de distribución, constante de eliminación y semivida de eliminación

Aclaramiento	Fármaco distribuido en		
	Agua plasmática (3 l)	Agua extracelular (12 l)	Agua corporal total (40 l)
Reabsorción parcial (p. ej., 30 ml/min)	0,01 min ⁻¹ (69 min)	0,0025 min ⁻¹ (277 min)	0,00073 min ⁻¹ (947 min)
Filtración glomerular (130 ml/min)	0,043 min ⁻¹ (16 min)	0,011 min ⁻¹ (64 min)	0,0032 min ⁻¹ (219 min)
Secreción tubular (p. ej., 650 ml/min)	0,22 min ⁻¹ (3 min)	0,054 min ⁻¹ (13 min)	0,016 min ⁻¹ (44 min)

Las cifras son los valores de K_e . Los valores entre paréntesis corresponden a la semivida de eliminación.

la distribución del fármaco, expresada por su volumen aparente de distribución:

$$K_e = Cl/V_d$$

y también:

$$t_{1/2e} = 0,693 \cdot V_d/Cl$$

Por lo tanto, la constante de eliminación de un fármaco aumenta con el aclaramiento y disminuye con el volumen de distribución, sucediendo lo contrario con la semivida de eliminación (tabla 4-9).

Si se conoce la constante de eliminación y el volumen aparente de distribución de un fármaco, puede calcularse su aclaramiento:

$$Cl = K_e \cdot V_d$$

y en el modelo bicompartimental:

$$Cl = K_e \cdot V_c$$

y también:

$$Cl = \beta \cdot V_{ss}$$

Sin embargo, no debe confundirse esta relación matemática con una relación de causalidad ya que el aclaramiento no depende de la constante de eliminación y del volumen de distribución, sino que es la constante de eliminación, la que depende del aclaramiento y del volumen de distribución.

3.6. Factores que alteran la eliminación

En la tabla 4-10 se resumen los factores individuales, ambientales, patológicos y yatrogénicos que pueden influir en la eliminación de los fármacos, que se comentan con más detalle en los capítulos 7 y 8.

Los factores que reducen la función renal y/o hepática, sea por inmadurez, involución, enfermedad o interacciones, reducen el aclaramiento de los fármacos y por ello se alcanzan niveles estables más altos que pueden ser tóxicos. Para evitarlo deberán utilizarse dosis de mantenimiento menores y/o intervalos de administración más prolongados.

La influencia de estos factores sobre la constante de eliminación depende de que afecten o no simultáneamente el volumen de distribución: si no lo alteran, la reducción del aclaramiento se acompaña de una disminución proporcional de la constante de eliminación, pero si alteran el volumen de distribución, los cambios en la semivida de eliminación serán la resultante de los cambios en el aclaramiento y en el volumen de distribución. Por ejemplo, en la insuficiencia renal moderada, en que no varía el volumen de distribución de la digoxina, la disminución del aclaramiento renal de digoxina se acompaña de un alargamiento de su semivida de eliminación. Sin embargo, en la insuficiencia cardíaca, en que también está reducido el volumen de distribución, la disminución del aclaramiento se acompaña tan sólo de un ligero aumento de sus semividas de eliminación (p. ej., de la lidocaína o la procainamida).

Una reducción en la unión a proteínas repercutirá en el aclaramiento de un fármaco y, por lo tanto, en sus concentraciones plasmáticas en función de sus características de distribución y eliminación:

Tabla 4-10. Factores que alteran la eliminación de los fármacos

1. <i>Características individuales</i>
Dotación genética
Sexo
Edad
Recién nacido prematuro y a término
Niño
Anciano
Hábitos dietéticos
Otros hábitos
Ejercicio físico
Ingesta de alcohol
Hábito de fumar
Embarazo
2. <i>Factores ambientales</i>
Ritmos circadianos
Exposición ambiental
3. <i>Factores patológicos</i>
Obesidad
Enfermedad renal
Enfermedad hepática
Insuficiencia cardíaca
Enfermedad tiroidea
Alteraciones en la unión a proteínas de fármacos con eliminación restrictiva
4. <i>Interacciones</i>
Inducción enzimática
Inhibición enzimática
Competición por el transporte activo renal
Cambios del pH urinario

a) *Consecuencias sobre el aclaramiento y la concentración plasmática total:* no cambian si la fracción de extracción es alta (eliminación no restrictiva). Cuando es baja, aumenta el aclaramiento y disminuye la concentración total del fármaco en plasma (eliminación restrictiva).

b) *Consecuencias sobre el aclaramiento libre, la concentración plasmática libre y los efectos:* sólo son relevantes cuando el fármaco se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (> 80 %) y tiene un volumen de distribución pequeño (< 0,15 l/kg), ya que cuando es grande (> 1,5 l/kg), los cambios en la unión a las proteínas plasmáticas influyen poco en su concentración tisular. En los fármacos con baja fracción de extracción (tabla 4-4) se observa un efecto mayor tras dosis únicas, mientras que en los fármacos con una alta fracción de extracción se observa un efecto mayor tras la administración de dosis múltiples por vía intravenosa.

Cuando se administran dosis múltiples de un fármaco con baja fracción de extracción, como fenitoína, tolbutamida o warfarina, la disminución de la unión a las proteínas plasmáticas produce un aumento inicial de la concentración libre (lo que puede originar efectos secundarios transitorios), que vuelve a su valor basal en el nuevo equilibrio (fig. 4-16), por lo que no es preciso reducir la dosis de mantenimiento. Sin embargo, cuando el factor que reduce la unión a proteínas de un fármaco con baja fracción de extracción inhibe al mismo tiempo su metabolismo (p. ej., en la interacción del valproato o la fenilbutazona con la fenitoína o la warfarina), se produce un aumento estable de la concentración libre similar a la descrita en la figura 4-16 para los fármacos con eliminación no restrictiva que puede producir toxicidad.

Asimismo, una disminución en la unión a las proteínas plasmáticas puede aumentar el volumen de distribución y, por lo tanto, reducir la

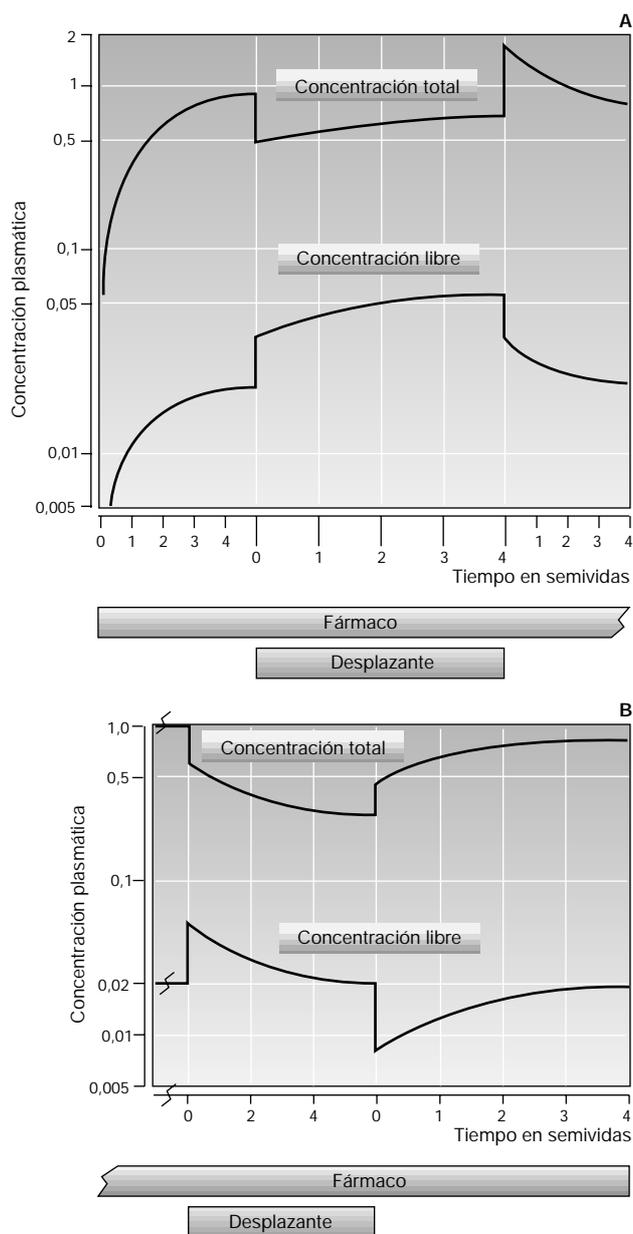


Fig. 4-16. Curso temporal de las concentraciones plasmáticas totales y libres de un fármaco con una alta fracción de extracción (A) y una baja fracción de extracción (B), administrados en infusión continua, bajo la acción de un agente que los desplaza de su unión a las proteínas plasmáticas. Obsérvese que en el de baja fracción de extracción la concentración libre aumenta inicialmente, pero vuelve a su valor basal en el nuevo equilibrio, mientras que en el de alta fracción de extracción permanece elevada.

constante de eliminación, aunque no haya cambios en el aclaramiento del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

Armijo JA. Principios de farmacocinética clínica. En: Flórez J, Martínez Lage JM, eds. *Neurofarmacología fundamental y clínica*. Pamplona: EUNSA, 1983; 63-108.

- Benet LZ, Massoud N, Gambertoglio JG, eds. *Pharmacokinetic basis for drug treatment*. Nueva York: Raven Press, 1984.
- Evans WE, Schentag JJ, Kusko WJ. *Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring*, 3.^a ed. Vancouver: Applied Therapeutics, 1992.
- Gillespie WR. Noncompartmental versus compartmental modelling in clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokin* 1991; 20: 253-262.
- Ludden TM. Nonlinear pharmacokinetics: Clinical implications. *Clin Pharmacokin* 1991; 20: 429-446.
- Ritschel WA. *Handbook of basic pharmacokinetics including clinical applications*, 3.^a ed. Hamilton: Drug Intelligence, 1986.
- Rowland M, Sheiner LB, Steimer JL. *Variability in drug therapy: Description, estimation and control*. Nueva York: Raven Press, 1985.
- Rowland M, Tozer TN. *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and applications*, 3.^a ed. Filadelfia: Lea and Febiger, 1995.
- Wagner JG: *Farmacocinética clínica*. Barcelona: Reverté, 1983.
- Winter ME. *Farmacocinética clínica básica*, 2.^a ed. Madrid: Díaz de Santos, 1994.