

MANUAL

Farmacocinética

J.P. LABAUNE

MASSON 

MANUAL DE
FARMACOCINÉTICA

MANUAL DE
FARMACOCINÉTICA

por

JEAN-PIERRE LABAUNE

*Docteur en Pharmacie
Laboratoires ANPHAR-ROLLAND*

Versión española de

JORGE CAMARASA GARCÍA

*Catedrático de Farmacología
Universidad de Barcelona*

ELENA ESCUBEDO RAFA

*Profesor Titular de Farmacología
Universidad de Barcelona*



masson,s.a.

1991

MASSON, S.A.
Balmes, 151 - 08008 Barcelona
MASSON, S.A.
120, Bd. Saint-Germain - 75280 Paris Cedex 06
MASSON ITALIA EDITORI, S.p.A.
Via Statuto, 2 - 20121 Milán

Traducido con la ayuda del
Ministerio de Cultura francés

Título original de la obra: PHARMACOCINÉTIQUE
© MASSON, S.A., París

© para la edición española: Masson, S.A., Barcelona

Primera edición: marzo 1991

ISBN: 84-311-0552-6
Depósito Legal: B. 6.523-1991

Printed in Spain

Impreso en España

Tandemgraf – Alarcón 40-42 – Sant Adrià de Besòs (Barcelona)

Reservados todos los derechos. Este libro no puede ser reproducido en parte o totalmente, ni memorizado en sistemas de archivo, o transmitido en cualquier forma o medio, electrónico, mecánico, fotocopia o cualquier otro sin previo y expreso permiso por escrito del editor.

PRÓLOGO A LA EDICIÓN ESPAÑOLA

La incorporación de nuestro país a la Comunidad Económica Europea ha supuesto la necesaria adaptación de un sinfín de preceptos legales, de acuerdo con las directrices comunitarias. Esta adaptación ha incidido no sólo en el terreno político, social y económico, sino también en el ámbito académico de cada uno de los países miembros.

Al igual que ha ocurrido en Francia, la Universidad Española, una vez superada la fase de transformación de sus órganos de gobierno y gestión, se halla inmersa en estos momentos en la elaboración de los distintos planes de estudio que han de conformar cada uno de los currículos.

Es en este marco general que los planes de estudio, correspondientes a las licenciaturas y diplomaturas que conforman lo que hoy en día denominamos «ciencias de la salud» (Medicina, Farmacia, Veterinaria, Odontología, Podología, etc.), contemplan una lógica potenciación de la Farmacología así como de sus materias relacionadas (Bioquímica, Fisiología, Química Farmacéutica, etc.).

Nadie duda de que la Farmacología, tanto en su aspecto fundamental como en el experimental o clínico, es una ciencia compleja y un claro ejemplo de participación multidisciplinaria encaminada a elevar el índice de salud de la población con la ayuda de los fármacos disponibles en la actualidad.

La Farmacocinética, como parte integrante de la Farmacología, es y debe seguir siendo un eslabón básico para conseguir lo que se denomina, quizá de manera eufemística, «éxito terapéutico». La trascendencia clínica de un conocimiento exacto de la farmacocinética de un fármaco es obvia. Tanto la correcta pauta de administración como evitar posibles efectos secundarios o tóxicos se conseguirán sólo teniendo en cuenta los parámetros farmacocinéticos.

El Dr. Labaune, de reconocido prestigio en este ámbito, ha conseguido condensar en pocas páginas y con un criterio eminentemente práctico, los diversos factores que condicionan la cinética de un fármaco en el organismo. La inclusión de un capítulo de autoevaluación, así como la realización de ejercicios y/o problemas, puede ser de gran utilidad para el conjunto de los estudiantes que cursen la Farmacología en sus respectivos estudios.

Cabe finalmente felicitar a editorial Masson, S.A., por el esfuerzo emprendido con esta obra, que sin duda tendrá la continuidad de otras colecciones de manuales que ya gozan de gran aceptación.

J. CAMARASA
E. ESCUBEDO

PRÓLOGO A LA EDICIÓN FRANCESA

La reforma de los estudios de Farmacia prosigue inexorablemente. La colección de *Abrégés de Pharmacie*, de la que ya se han editado varios títulos, se inscribe en la línea de dicha renovación pedagógica.

Los sucesivos *Manuales* publicados han integrado las nuevas directrices y adoptado sus temas a los nuevos programas e, incluso, por sí mismos representan una innovación que puede servir al ámbito académico.

Los *Manuales* están dirigidos a los estudiantes que cursan sus estudios para la obtención del Diploma de Doctor en Farmacia. Son concisos, manejables, económicos y expresan de forma resumida los temarios. Se benefician de la experiencia didáctica de sus autores, cuya fama es de sobras conocida.

Estos autores han hecho el esfuerzo de condensar sus cursos en pocas páginas. Han sabido diferenciar lo esencial de lo accesorio y descartar lo efímero de lo duradero, conservando lo más importante de cada materia.

Año tras año, la colección va cubriendo el conjunto de las materias de Farmacia.

Concebidos para los estudiantes, estos *Manuales* se ponen al día a medida que las necesidades del progreso científico, la evolución de la profesión farmacéutica o la adopción de nuevos conceptos pedagógicos así lo exigen. Están en la línea de la colección de *Précis de Pharmacie* que dirigió nuestro maestro, el malogrado Profesor M. M. Janot, y aportan su originalidad a la biblioteca del estudiante de Farmacia de los años ochenta.

Ya sean tratados de primero o de segundo ciclo, su conocimiento es imprescindible para abordar los estudios de tercer ciclo.

La versatilidad que hemos escogido para esta colección es la causa principal del éxito obtenido y justifica la esperanza que hemos puesto en ella.

YVES COHEN

*Decano Honorario de la Facultad
de Ciencias Farmacéuticas y Biológicas,
Vicepresidente de la Universidad
de Paris-Sud (Paris XI)*

ÍNDICE DE MATERIAS

Introducción	9
------------------------	---

PRIMERA PARTE

PRINCIPIOS GENERALES DE FARMACOCINÉTICA

1. Trayecto del fármaco en el organismo hacia la circulación general. Concepto de absorción, efecto de primer paso y biodisponibilidad	13
1.1. Primera etapa: paso de la barrera gastrointestinal o proceso de absorción	13
1.2. Segunda etapa: interacción con los enzimas de la mucosa intestinal o efecto de primer paso intestinal	22
1.3. Tercera etapa: interacción con los enzimas hepáticos o efecto de primer paso hepático	24
1.4. Cuarta etapa: interacción con los enzimas pulmonares o efecto de primer paso pulmonar	26
1.5. Circulación general: concepto de biodisponibilidad	28
1.6. Otras vías de administración	30
2. El fármaco después de su llegada a la circulación general. Conceptos de distribución y aclaramiento	32
2.1. Distribución	32
2.2. Eliminación	40
3. Particularidades farmacocinéticas	50
3.1. Concepto de metabolito activo	50
3.2. Concepto de farmacocinética no lineal	50
4. Ejemplo de las características farmacocinéticas de algunos fármacos	53
4.1. Principales parámetros farmacocinéticos	53
4.2. Ejemplos	53

SEGUNDA PARTE

FARMACOCINÉTICA EN LA PRÁCTICA DIARIA

1. Farmacocinética y dosis administrada	59
1.1. Concepto	59
1.2. Influencia de la dosis administrada	59
1.3. Adecuación de la posología	60
2. Farmacocinética y frecuencia de administración	61
2.1. Concepto	61
2.2. Influencia de la frecuencia de administración	62
2.3. Adaptación de la frecuencia de administración	63
3. Farmacocinética y calidad de vida	64
3.1. Alimentación	64

3.2. Alcohol	67
3.3. Tabaco	68
4. Farmacocinética y edad	71
4.1. Absorción	71
4.2. Distribución	72
4.3. Excreción renal	73
4.4. Metabolismo	76
4.5. Consecuencias clínicas	78
5. Farmacocinética y embarazo	81
5.1. Modificación de la absorción	81
5.2. Modificación de la distribución	81
5.3. Modificación de la excreción renal	82
5.4. Modificación del metabolismo	82
5.5. Consecuencias clínicas	82
6. Farmacocinética y factores genéticos	83
6.1. Procesos implicados	83
6.2. Consecuencias clínicas	83
6.3. Ejemplos	84
7. Farmacocinética e insuficiencia renal	86
7.1. Modificaciones fisiológicas e incidencia farmacocinética	86
7.2. Consecuencias clínicas y adaptación farmacocinética	86
7.3. Ejemplos	94
7.4. Influencia sobre otros parámetros farmacocinéticos	94
8. Farmacocinética e insuficiencia hepática	96
8.1. Modificaciones fisiológicas e incidencia farmacocinética	96
8.2. Consecuencias clínicas	97
9. Farmacocinética y otros estados patológicos	99
9.1. Influencia sobre la absorción	99
9.2. Influencia sobre la distribución	100
9.3. Influencia sobre el metabolismo	101
10. Farmacocinética e interacciones medicamentosas	103
10.1. Modificación de la absorción	103
10.2. Modificación de la distribución	106
10.3. Modificación de la excreción renal	108
10.4. Modificación del metabolismo	110

TERCERA PARTE

CONCEPTOS A RECORDAR. EJEMPLO: CIMETIDINA

Absorción	117
Efecto de primer paso	118
Biodisponibilidad	119
Unión a proteínas	119
Distribución en los tejidos	120
Aclaramiento renal	121
Aclaramiento hepático	122

Perfil farmacocinético	124
Farmacocinética y formas de administración	124
Farmacocinética y calidad de vida	126
Farmacocinética y edad	126
Farmacocinética e insuficiencia renal	128
Farmacocinética e insuficiencia hepática	130
Farmacocinética e interacciones medicamentosas	130

CUARTA PARTE AUTOEVALUACIÓN EN FARMACOCINÉTICA

Categoría principiantes	135
<i>Respuestas</i>	139
Categoría <i>amateurs</i>	141
<i>Respuestas</i>	144
Categoría profesionales	147
<i>Respuestas</i>	150

QUINTA PARTE PARA SABER MÁS

ANEXO. Cómo interpretar una cinética plasmática y calcular los parámetros farmacocinéticos por medio de un ejemplo	159
1. Tras administración intravenosa	159
1.1. Ficha técnica	159
1.2. Determinación de la ecuación de la curva	159
1.3. Cálculo del área bajo la curva	162
1.4. Cálculo de los parámetros farmacocinéticos primarios	163
1.5. Cálculo de otros parámetros	164
2. Tras administración oral	166
2.1. Resultados	166
2.2. Ecuación de la curva	166
2.3. Vida media de absorción	166
2.4. Área bajo la curva	167
3. Tras administración oral e intravenosa	168
3.1. Coeficiente de absorción	168
3.2. Efecto de primer paso	168
3.3. Biodisponibilidad	168
Problema	169
<i>Solución</i>	169
GLOSARIO	171
LÉXICO	173
BIBLIOGRAFÍA	176
ÍNDICE ALFABÉTICO	179

INTRODUCCIÓN

La elección de un fármaco es específica de un estado patológico. De todas formas, esta relación patología-fármaco no es suficiente para prescribir de manera correcta dicho fármaco. Es necesario determinar correctamente la dosis a administrar y su frecuencia de administración. Esta determinación se efectúa en base al perfil farmacocinético del producto.

La farmacocinética es la ciencia que estudia la acción que ejerce el organismo sobre el fármaco y da respuesta a las siguientes preguntas.

1. ¿Qué cantidad de fármaco llega a la circulación sistémica y a la biofase?

Tomemos como ejemplo un fármaco administrado por vía oral. Para ejercer su efecto terapéutico, el fármaco debe llegar a la biofase. Es indispensable que llegue a la circulación general. Los obstáculos que encuentra hasta alcanzar dicha circulación son numerosos: mucosa intestinal, hígado, corazón, pulmones. El estudio farmacocinético permite conocer la cantidad de la dosis administrada que se mantiene intacta tras franquear estos obstáculos. Es, pues, comprensible que el efecto terapéutico no será el mismo si tras la administración oral de 100 mg llegan 20 u 80 mg a la circulación sistémica y a la biofase.

2. ¿Cómo se distribuye el fármaco en los órganos y tejidos?

Una vez que el fármaco ha llegado a la circulación general, se une a diversos constituyentes del organismo. El estudio farmacocinético permite conocer las características de esta unión a los hematíes, las proteínas plasmáticas y los distintos órganos. Existe una relación directa entre la actividad de un fármaco y su distribución general en el organismo.

3. ¿Cómo se elimina el fármaco?

Desde el primer contacto con el fármaco, el organismo pone en marcha diversos procesos de eliminación, cuya intensidad y naturaleza es objeto de estudio de la farmacocinética. Para entender adecuadamente el efecto de un fármaco, es preciso conocer estos procesos que influyen sobre todo en la duración de acción del fármaco. Estas etapas se cuantifican mediante parámetros farmacocinéticos específicos:

— La biodisponibilidad, que expresa la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica.

— El volumen de distribución, que traduce la importancia de la distribución del fármaco en el conjunto del organismo.

- El aclaramiento, que expresa la velocidad y la naturaleza de la eliminación.
- La vida media, que indica la velocidad de desaparición del fármaco del organismo.

El conocimiento de estos parámetros y del perfil farmacocinético debe formar parte de la práctica diaria. Hay que tener en cuenta numerosos factores:

- La posología de un fármaco, en tratamientos crónicos, con el fin de precisar la frecuencia de administración para obtener y mantener un efecto terapéutico sin que se manifiesten efectos tóxicos.
- La alimentación y, en general, la forma de vida, cuya influencia sobre los procesos farmacocinéticos es indiscutible.
- El estado fisiológico del individuo, la edad y el sexo para prever su influencia sobre las características farmacocinéticas y la acción del fármaco.
- El estado patológico del enfermo, temporal, permanente o asociado a otros, para prever igualmente su influencia.
- Las asociaciones medicamentosas, con el fin de prever las modificaciones de los procesos farmacocinéticos y de la actividad.

En los siguientes capítulos se tratan todos estos factores. Su lectura permitirá hallar respuesta a las preguntas que deben formularse, tanto médicos como farmacéuticos, ante la prescripción y dispensación de un fármaco:

- ¿Es adecuada la frecuencia de administración?
- ¿El medicamento debe tomarse o no durante las comidas?
- ¿El consumo de alcohol y/o tabaco puede influir en la farmacocinética y en el efecto del producto?
- ¿Debe tenerse en cuenta la edad del enfermo?
- ¿El estado patológico puede modificar el perfil farmacocinético del compuesto?
- ¿La insuficiencia renal o hepática condicionará el paso del fármaco por el organismo o su actividad?
- ¿El medicamento prescrito se puede asociar a otros sin que se modifiquen su perfil farmacocinético y su actividad así como el comportamiento de los otros medicamentos?

La respuesta a estas preguntas debe aportar una prescripción y dispensación más segura y de mayor calidad.

PRIMERA PARTE

**Principios generales
de farmacocinética**

1. TRAYECTO DEL FÁRMACO EN EL ORGANISMO HACIA LA CIRCULACIÓN GENERAL

Concepto de absorción, efecto de primer paso y biodisponibilidad

1.1. PRIMERA ETAPA: PASO DE LA BARRERA GASTROINTESTINAL O PROCESO DE ABSORCIÓN

1.1.1. Obstáculo a franquear: la membrana gastrointestinal

La membrana gastrointestinal es de naturaleza altamente lipídica. Está formada por una bicapa lipídica, cuyos polos hidrófobos se dirigen hacia el interior y los hidrófilos hacia el exterior. Esta bicapa está recubierta en forma superficial por una monocapa proteica. La membrana gastrointestinal no es totalmente continua, pues se halla interrumpida por la presencia de poros acuosos que permiten el paso de pequeñas moléculas como el agua o la urea.

Estas características son esenciales para comprender la absorción gastrointestinal de los fármacos.

1.1.2. Condiciones de paso

a) PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DEL FÁRMACO

* *Hidrosolubilidad*

Es necesario que el fármaco se halle disuelto en el tracto digestivo para que pueda absorberse. Por esta razón, el fármaco debe ser algo hidrosoluble. Toda fracción no disuelta no puede atravesar la membrana gastrointestinal.

* *Naturaleza química, pKa y grado de ionización*

Los fármacos son ácidos o bases. En el tracto gastrointestinal existen en forma ionizada y no ionizada. La relación entre estas dos formas depende del pH del medio y del pKa del fármaco. El pKa es el valor del pH en el cual la fracción ionizada es igual a la no ionizada. El grado de ionización es un factor determinante de la absorción, ya que **sólo la fracción no ionizada del fármaco puede ser absorbida.**

* *Coefficiente de partición*

El coeficiente de partición indica la liposolubilidad de la forma no ionizada del fármaco. Cuanto mayor sea éste, mayor será la liposolubilidad del fármaco. Es muy importante el valor de este coeficiente, ya que **sólo la forma liposoluble del fármaco puede ser absorbida.**

* *Peso molecular*

La difusión de las moléculas depende de su movimiento browniano y está ligada a la agitación molecular. Esta es tanto mayor cuanto menor es el peso molecular del compuesto. Las posibilidades de una difusión rápida disminuyen a medida que aumenta el peso molecular.

b) CARACTERÍSTICAS DEL MEDIO

La absorción puede estar condicionada por el grado de vascularización y el pH de los distintos órganos del tracto digestivo.

** Estómago*

A priori, este órgano parecería ser poco apto para la absorción de los fármacos. Su vascularización es escasa. El pH del medio gástrico suele estar entre 1 y 3,5, siendo el intervalo de 1 a 2,5 el más frecuente.

** Intestino delgado*

Constituido por el duodeno, el yeyuno y el íleon, presenta una superficie de absorción de unos 300 m². Su longitud es de 4 a 5 m. La mucosa intestinal se caracteriza por presentar unas vellosidades muy vascularizadas, cuya sangre se vierte en el sistema porta, transportando así las sustancias absorbidas hacia el hígado y la circulación general. El pH del medio varía desde 5-6 en el duodeno hasta 8 en el íleon distal.

1.1.3. Mecanismos de paso

Hay tres mecanismos posibles:

- difusión pasiva,
- difusión facilitada,
- transporte activo.

a) DIFUSIÓN PASIVA

Es el mecanismo de transporte más común.

** Características*

– La difusión del fármaco se realiza siempre desde la zona de mayor concentración a la de menor concentración a favor del gradiente.

– Este proceso a favor del gradiente no requiere aporte de energía.

– No presenta carácter específico. Es independiente del fármaco.

– No es saturable.

– No pueden existir fenómenos de inhibición competitiva.

La difusión pasiva depende de la hidrosolubilidad, de la liposolubilidad y de la fracción no ionizada del fármaco.

En estas características se basa la difusión de los fármacos por efecto del pH.

** Difusión de los fármacos por efecto del pH*

El intervalo de pH del tracto gastrointestinal se sitúa entre 1 y 8. En función de este valor de pH, la relación entre la forma ionizada y no ionizada del fármaco depende de su pKa. Estos datos deben permitir, teóricamente, conocer el grado de absorción de un fármaco en el estómago o el duodeno.

Así, por ejemplo:

– Los ácidos débiles, cuyo pK_a es superior a 7,5, estarán esencialmente no ionizados, cualquiera que sea el valor del pH gastrointestinal; la absorción es pues independiente del pH.

– En los ácidos cuyo pK_a esté comprendido entre 2,5 y 7,5, la fracción no ionizada varía considerablemente con el pH; el grado de absorción está en función del pH.

– Para los ácidos fuertes, cuyo pK_a es inferior a 2,5, su difusión depende teóricamente del pH, pero la fracción no ionizada es tan baja que la absorción es siempre limitada.

– Para las bases muy débiles, la absorción es independiente del pH, ya que su pK_a es inferior a 5.

– El intervalo crítico para el cual la absorción de las bases depende del pH se sitúa entre valores de pK_a de 5 a 11; a un pH bajo (medio gástrico), estos fármacos se hallan casi exclusivamente en forma ionizada y su absorción es muy baja; dicha absorción aumenta en medio básico.

En la tabla I.1. se proporciona una lista de algunos fármacos ácidos y básicos, así como el valor de su pK_a .

b) DIFUSIÓN FACILITADA (fig. I.1)

La difusión facilitada se caracteriza por las siguientes propiedades:

– El paso se realiza siempre a favor de gradiente de concentración pero a una velocidad superior a la de la difusión pasiva.

– La velocidad no es proporcional al gradiente de concentración.

– El paso está facilitado por la unión transitoria del fármaco a un transportador que puede saturarse.

– Es posible la presencia de fenómenos de inhibición competitiva.

– En general se desconoce la naturaleza del transportador.

– El aporte energético sólo es necesario para mantener la organización celular.

Tabla 11. *pKa* de algunos fármacos

Ácidos		
$pK_a < 2,5$	$2,5 < pK_a < 7,5$	$pK_a > 7,5$
Cromoglicato sódico	Acido acetilsalicílico	Amobarbital
Dapsona	Acido etacrínico	Clorotiazida
	Acido nalidíxido	Diazóxido
	Acido valproico	Fenitoína
	Ampicilina	Hexobarbital
	Cefalexina	Secobarbital
	Cefalotina	
	Clofibrato	
	Dicumarol	
	Fenobarbital	
	Furosemida	
	Indometacina	
	Metotrexato	
	Naproxeno	
	Oxifenbutazona	
	Penicilina	
	Sulfadiazina	
	Sulfpirazona	
Bases		
$pK_a < 5,0$	$5,0 < pK_a < 11,0$	$pK_a > 11,0$
Antipirina	Alprenolol	Guanetidina
Clordiazepóxido	Amitriptilina	
Diazepam	Clorpromazina	
	Cimetidina	
	Clonidina	
	Desipramina	
	Eritromicina	
	Gentamicina	
	Haloperidol	
	Imipramina	
	Lidocaina	
	Metoprolol	
	Nortriptilina	
	Oxprenolol	
	Petidina	
	Pindolol	
	Procainamida	
	Propoxifeno	
	Propranolol	
	Teofilina	
	Trimetoprima	

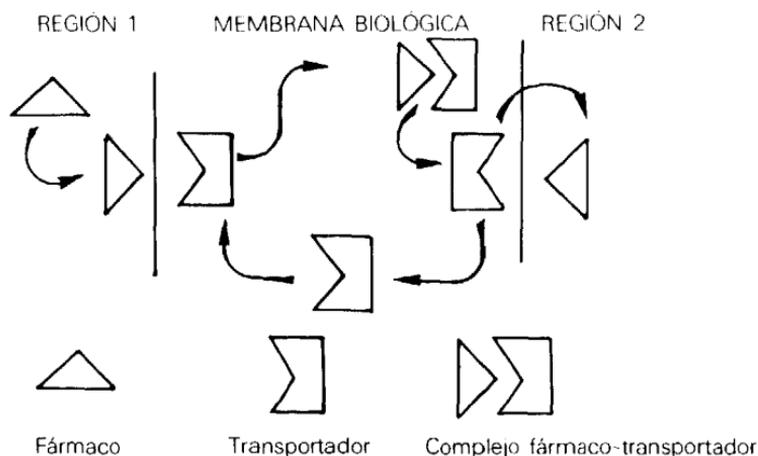


FIG. 1.1. Mecanismo de difusión de un fármaco a través de la membrana gastrointestinal por transporte activo o difusión facilitada. Según J. Weppierre, *Abrégé de pharmacodynamie générale*. Masson, 1977.

c) TRANSPORTE ACTIVO (fig. 1.1)

Se denomina transporte activo el paso de una sustancia a través de una membrana en contra del gradiente de concentración.

Las características principales de este proceso son las siguientes:

- Existe un transportador, componente de la membrana, capaz de formar un complejo con la molécula transportada; la formación de este complejo se produciría sobre una de las superficies de la membrana, y su disociación, en la otra, tras la cual se liberaría la sustancia transportada.

- El paso del fármaco se realiza desde la zona de menor concentración a la de mayor concentración.

- Se requiere un aporte de energía generada por el ATP.

- El transportador puede saturarse a partir de una concentración «umbral» de la molécula.

- Es específico de cada sustancia.

- Cuando dos sustancias son transportadas por el mismo sistema transportador, puede desarrollarse un fenómeno de inhibición competitiva.

- Este proceso puede inhibirse de forma no competitiva por aquellas sustancias que actúen sobre el metabolismo celular generador de energía.

La metildopa y la levodopa constituyen ejemplos de fármacos que son absorbidos mediante un sistema de transporte activo.

1.1.4. Moduladores

El fenómeno de la absorción puede descomponerse en varias fases (fig. 1.2).

Se pueden distinguir siete etapas. ¿La velocidad de absorción del fármaco depende de una o de varias de estas etapas? Dicho de otro modo, ¿cuáles son los factores que modulan esta absorción?

Haremos hincapié en tres de estos factores:

- la disolución,
- el vaciado gástrico,
- el flujo sanguíneo intestinal.

a) DISOLUCIÓN

Una sustancia sólo puede absorberse en forma disuelta. La disolución de un compuesto es un factor limitante de la absorción. Un buen ejemplo lo constituye el ácido acetilsalicílico, que es un ácido débil. Según la teoría de la difusión por efecto del pH, este fármaco debe absorberse mejor en el estómago que en el intestino delgado. En la práctica ocurre lo contrario. En efecto, en un medio ácido, el ácido acetilsalicílico es poco soluble. Su absorción mejora en solución neutra tamponada o alcalina.



FIG. 1.2. Diferentes etapas de la absorción oral de un fármaco.

La absorción de los fármacos está condicionada por la baja hidrosolubilidad de las formas no ionizadas. Un ejemplo de estos fenómenos se representa en la figura 1.3. La curva *a* corresponde al caso en el que la disolución del fármaco es más rápida que la velocidad de penetración en el organismo; la mayor parte del fármaco está disuelto antes que una cantidad apreciable de él haya sido absorbida; en estas condiciones, el paso a través de la membrana constituye el elemento modulador. La curva *b* corresponde al caso más frecuente, en que la disolución es lenta y la cantidad disuelta del fármaco es absorbida inmediatamente; la velocidad de absorción no puede ser superior a la velocidad de disolución, y ésta se convierte en el elemento modulador.

Podemos establecer tres normas de carácter general:

- La absorción de un fármaco es superior cuando éste se halla en solución que cuando está en forma sólida.

- La absorción de un fármaco es superior cuando éste se encuentra en forma de sal sódica o potásica que cuando se halla en forma de ácido libre.

- La reducción del tamaño de las partículas sólidas o de la forma cristalina mejora la absorción.

Estos tres factores contribuyen a facilitar la disolución del fármaco.

b) VACIADO GÁSTRICO

El vaciado gástrico permite el paso de las sustancias presentes en el estómago hacia el duodeno a través del píloro. En general, los fármacos se absorben mejor en el intestino que en el estómago. El vaciado gástrico es un modulador de la absorción, ya que rige la velocidad de llegada del fármaco al duodeno.

El vaciado gástrico depende del sistema hormonal, del sistema nervioso central, del volumen, de la composición, de la viscosidad, del pH y de la temperatura del contenido gástrico. Asimismo, está influido por los siguientes factores:

- la ingesta de alimentos, sobre todo las comidas ricas en grasas, que lo retardan;

- el ejercicio físico, el dolor o alteraciones emocionales que lo inhiben;

- la posición corporal: el decúbito lateral derecho lo aumenta;

- los fármacos: algunos lo disminuyen (anfetaminas, morfina, anticolinérgicos), otros lo aumentan (metoclopramida).

Por tanto, todo factor que disminuya o aumente el vaciado gástrico disminuirá o aumentará la velocidad global de absorción de los fármacos. La interferencia puede ser también indirecta. Por ejemplo, fármacos como la levodopa, la metildigoxina o la penicilina son metabolizados o degradados en el estómago. Si disminuye el vaciado gástrico y, en consecuencia, se prolonga el tiempo de permanencia en el estómago, disminuye la cantidad de estos fármacos disponible por el organismo.

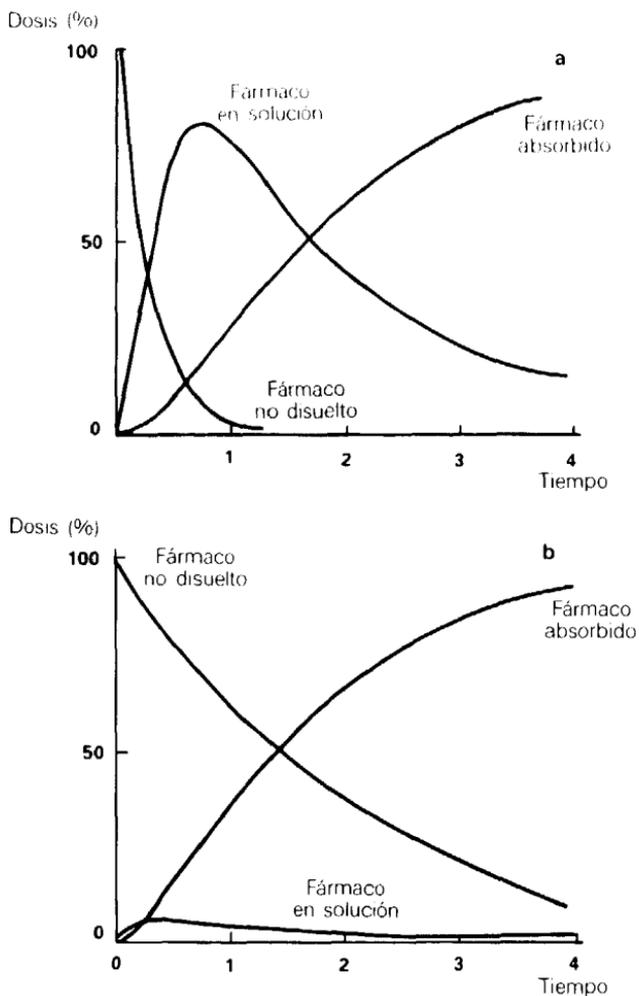


FIG. 1.3. Cinética de absorción. *a)* Factor limitante: paso a través de la membrana. *b)* Factor limitante: velocidad de disolución. En: *Clinical Pharmacokinetics*, M. Rowland y T. N. Tozer, Lea and Febiger, 1980.

c) FLUJO SANGUÍNEO

Después de atravesar el epitelio intestinal, el fármaco pasa a la circulación sanguínea. Los fármacos muy liposolubles penetran muy rápidamente y alcanzan muy pronto el equilibrio entre la sangre y el sitio de absorción. En estas condiciones el flujo sanguíneo es el elemento mo-

dulador de la absorción. Por el contrario, la velocidad de absorción de fármacos poco permeables puede ser independiente del flujo sanguíneo.

Una modificación de este flujo puede tener las siguientes consecuencias:

– Si disminuye, se reduce asimismo la extracción del fármaco absorbido y se modifica el gradiente de concentración entre la luz intestinal y la serosa.

– Si aumenta, se acrecienta la absorción de las sustancias muy permeables; este fenómeno se observa en el individuo acostado; se contrarresta por la disminución de la motilidad gastrointestinal y por el aumento del tiempo de vaciado gástrico cuando el individuo está acostado sobre el lado izquierdo.

Además, cabe tener en cuenta la influencia potencial de los fármacos vasodilatadores y vasoconstrictores.

1.1.5. Parámetro farmacocinético

Es el coeficiente de absorción, *f*.

Este coeficiente expresa la fracción o el porcentaje de la dosis administrada que es absorbida en la mucosa gastrointestinal.

Si se expresa como fracción, este parámetro puede tomar todos los valores posibles entre 0 (absorción nula, fármacos de acción local) y 1 (absorción total). En la tabla I.2 se muestran ejemplos teóricos correspondientes a cuatro moléculas ficticias.

TABLA I.2. *Fármacos A, B, C y D. Coeficiente de absorción y cantidad que atraviesa la barrera gastrointestinal*

	Fármaco A	Fármaco B	Fármaco C	Fármaco D
Dosis administrada (mg)	100	100	100	100
Coeficiente de absorción (<i>f</i>)	1	1	0.8	0.3
Cantidad absorbida (mg)	100	100	80	30

Los fármacos A y B se absorben completamente. Toda la dosis administrada atraviesa la barrera gastrointestinal. El fármaco C sufre una ligera pérdida (20 %). El fármaco D se absorbe poco (30 %).

Aparte de la cantidad absorbida del fármaco, es interesante conocer la velocidad a la cual se produce dicha absorción. En efecto, la velocidad condiciona el tiempo en el que se obtendrá la concentración plasmática máxima.

1.1.6. Punto de llegada

La absorción del fármaco determina su llegada al interior de la mucosa intestinal (fig. I.4).

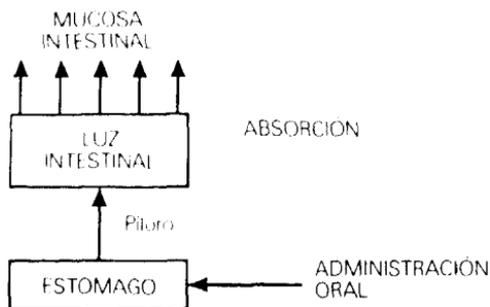


FIG. 1.4. *Primera fase* paso a través de la barrera intestinal o proceso de absorción.

1.2. SEGUNDA ETAPA: INTERACCIÓN CON LOS ENZIMAS DE LA MUCOSA INTESTINAL O EFECTO DE PRIMER PASO INTESTINAL

1.2.1. Definición del efecto de primer paso

El efecto de primer paso consiste en una pérdida del fármaco por metabolismo debido a los enzimas de un órgano, desde el primer contacto del fármaco con dicho órgano. El compuesto se transforma en uno o varios productos denominados metabolitos.

1.2.2. Obstáculo a franquear: los enzimas intestinales

Las reacciones enzimáticas pueden producirse en la mucosa intestinal antes de que el compuesto inicial haya alcanzado la circulación general. Existe, pues, la posibilidad de pérdida de fármaco en dicha localización.

1.2.3. Finalidad y consecuencias: ejemplos

Este «ataque» del fármaco en el intestino tiene por finalidad su transformación en compuestos más hidrosolubles y más fácilmente eliminables por la orina o la bilis. Bajo la hipótesis de que sólo el producto administrado es activo, toda pérdida conducirá a un menor efecto terapéutico. Supongamos que se administran 100 mg de un fármaco. Si 40 mg son metabolizados por los enzimas intestinales, sólo 60 mg llegarán a la circulación general y ejercerán su efecto. En otras palabras, si se quiere obtener la actividad farmacológica o terapéutica de 60 mg del compuesto, será necesario administrar 100 mg.

En la tabla 1.3 se muestran algunos ejemplos de fármacos que sufren un efecto de primer paso intestinal.

TABLA 1.3. Principales fármacos que sufren un efecto de primer paso intestinal

Alfametilodopa	Hidrocortisona	Propoxifeno
Clorpromazina	Isoprenalina	Salicilamida
Dexametasona	Metoclopramida	Sulfamidas
Fenacetina	Pentazocina	Terbutalina
Flurazepam	Petidina	

1.2.4. Parámetro farmacocinético

Es el coeficiente de extracción intestinal, EI.

Este coeficiente expresa la fracción de fármaco extraída por efecto de primer paso intestinal y que no llega a la circulación general. Puede tomar todos los valores entre 0 (extracción intestinal nula) y 1 (extracción intestinal total).

En la tabla 1.4 se muestran dos ejemplos teóricos de cuatro moléculas ficticias.

TABLA 1.4. Fármacos A, B, C y D. cantidad que llega a la vena porta

	Fármaco A	Fármaco B	Fármaco C	Fármaco D
Dosis administrada (mg)	100	100	100	100
Coefficiente de absorción (f)	1	1	0,8	0,3
Cantidad absorbida (mg)	100	100	80	30
Coefficiente de extracción intestinal (EI)	0	0,2	0,2	0
Fracción no metabolizada en intestino (fi)	1	0,8	0,8	1
Fracción de la dosis administrada que llega intacta a la vena porta ($f \times fi$)	1	0,8	0,64	0,3
Cantidad de fármaco que llega a la vena porta (mg)	100	80	64	30

La fracción administrada que llega intacta a la vena porta es igual al producto $f \times fi$. La extracción intestinal EI ($EI = 1 - f$) sólo se produce sobre la fracción absorbida del fármaco.

Los fármacos A y D no son metabolizados por enzimas intestinales.

Los fármacos B y C sufren un ligero efecto de primer paso intestinal.

1.2.5. Punto de llegada

Después de ser absorbido y de atravesar la mucosa intestinal, el fármaco pasa a la circulación portal hacia el hígado (fig. 1.5).

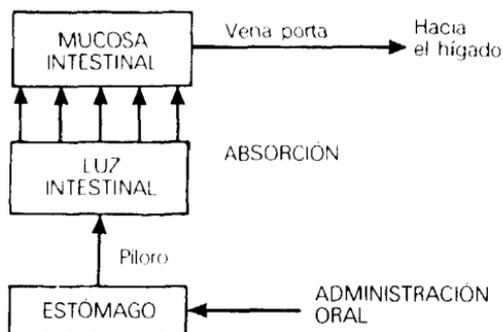


FIG. 1.5 Segunda fase interacción con los enzimas de la mucosa intestinal. Efecto de primer paso intestinal

1.3. TERCERA ETAPA: INTERACCIÓN CON LOS ENZIMAS HEPÁTICOS O EFECTO DE PRIMER PASO HEPÁTICO

1.3.1. Obstáculo a franquear: los enzimas hepáticos

El hígado constituye una verdadera «fábrica de metabolitos» debido a la importancia de los enzimas presentes, así como a la intensidad de su efecto. Si se tiene en cuenta el riesgo de biotransformación y de pérdida de fármaco por metabolismo, cabe considerar al hígado como el obstáculo principal que encuentra el fármaco en su trayecto hacia la biofase.

1.3.2. Finalidad y consecuencias

En el hígado, al igual que ocurría en el intestino, el efecto de primer paso tiene como consecuencia la pérdida parcial del fármaco inicial y del efecto terapéutico.

En la tabla I.5 se indican los principales fármacos que sufren un efecto de primer paso hepático.

TABLA I.5. Principales fármacos que sufren un efecto de primer paso hepático

Ácido acetilsalicílico	Imipramina	Oxifenbutazona
Alprenolol	Isoprenalina	Pentazocina
Cortisona	Lidocaína	Pindolol
Desipramina	Metoprolol	Propoxifeno
Fluorouracilo	Morfina	Propranolol
Hexobarbital	Oxprenolol	Salicilamida

TABLA 1.6. Fármacos A, B, C y D. cantidad que llega a las venas suprahepáticas

	Fármaco A	Fármaco B	Fármaco C	Fármaco D
Dosis administrada (mg)	100	100	100	100
Coefficiente de absorción (f)	1	1	0,8	0,3
Cantidad absorbida (mg)	100	100	80	30
Coefficiente de extracción intestinal (EI)	0	0,2	0,2	0
Fracción no metabolizada en intestino (fi)	1	0,8	0,8	1
Fracción de dosis administrada que llega a la vena porta ($f \times fi$)	1	0,8	0,64	0,3
Cantidad que llega a la vena porta (mg)	100	80	64	30
Coefficiente de extracción hepático (EH)	0	0,8	0,2	0,4
Fracción no metabolizada en hígado (fH)	1	0,2	0,8	0,6
Fracción de dosis administrada que llega intacta a las venas suprahepáticas ($f \times fi \times fH$)	1	0,16	0,51	0,18
Cantidad de fármaco que llega intacto a las venas suprahepáticas (mg)	100	16	51	18

La fracción de dosis administrada que llega intacta a las venas suprahepáticas es igual al producto $f \times fi \times fH$. La extracción hepática sólo se produce sobre la fracción de fármaco que llega al hígado ($f \times fi$). El fármaco A no sufre extracción hepática. El fármaco B presenta un notable efecto de primer paso hepático. El fármaco C sufre un ligero efecto de primer paso hepático.

1.3.3. Parámetro farmacocinético

Es el coeficiente de extracción hepático, EH.

Este coeficiente expresa la fracción de fármaco absorbido, que no ha sufrido metabolismo intestinal, extraída por el hígado y sustraída, por tanto, a la circulación general. Puede tomar todos los valores comprendidos entre 0 (extracción hepática nula) y 1 (extracción total).

En la tabla 1.6 se muestran los ejemplos teóricos correspondientes a cuatro moléculas ficticias.

1.3.4. Punto de llegada

Después de pasar por el hígado, el fármaco llega a las venas suprahepáticas en dirección al corazón y los pulmones (fig. 1.6).

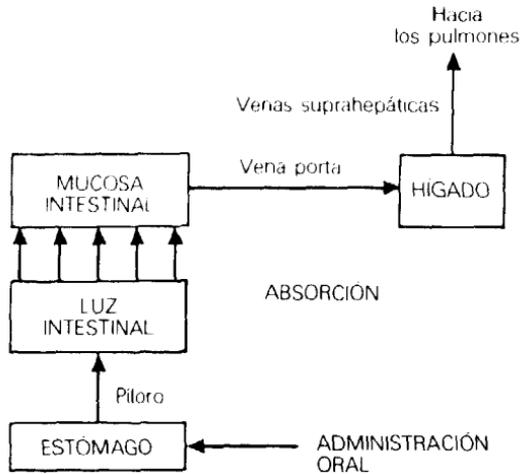


FIG. 1.6. Tercera fase interacción con los enzimas hepáticos o efecto de primer paso hepático.

1.4. CUARTA ETAPA: INTERACCIÓN CON LOS ENZIMAS PULMONARES O EFECTO DE PRIMER PASO PULMONAR

1.4.1. Obstáculo a franquear: los enzimas pulmonares

Aparte de su función respiratoria, los pulmones intervienen en el metabolismo de numerosas sustancias endógenas, como las aminas biógenas, las prostaglandinas o la angiotensina. Esta capacidad de depuración se manifiesta también frente a sustancias exógenas como los fármacos, que se explica por la actividad de los enzimas pulmonares. En general se trata de reacciones de oxidación. Su intensidad es menor que en el hígado. Pueden, asimismo, producirse otras reacciones (reducción, hidrólisis, etc.).

1.4.2. Finalidad y consecuencias

Los pulmones constituyen el último lugar de pérdida potencial de un fármaco antes de que éste llegue a la circulación general. Los pulmones tienen una afinidad importante por ciertos fármacos. Esta afinidad

TABLA 1.7. Principales fármacos que sufren un efecto de primer paso pulmonar

Clorpromazina	Mescalina	Salicilamida
Imipramina	Metadona	
Isoprenalina	Nortriptilina	

puede favorecer las transformaciones metabólicas. En la tabla I.7 se indican algunos fármacos que sufren metabolismo pulmonar. Estos fármacos sufren un efecto de primer paso pulmonar después de su administración intravenosa.

1.4.3. Parámetro farmacocinético

Es el coeficiente de extracción pulmonar, EP.

Corresponde a la fracción del fármaco absorbido, que no ha sufrido metabolismo intestinal ni hepático, extraído por los pulmones y que, por tanto, no llega a la circulación general. Puede tomar todos los valores comprendidos entre 0 (extracción nula) y 1 (extracción total).

En la tabla I.8 se muestra un ejemplo teórico de cuatro moléculas ficticias.

Tabla 18. *Fármacos A, B, C y D: cantidad que llega a la circulación sistémica*

	Fármaco A	Fármaco B	Fármaco C	Fármaco D
Dosis administrada (mg)	100	100	100	100
Coefficiente de absorción (f)	1	1	0,8	0,3
Cantidad absorbida (mg)	100	100	80	30
Coefficiente de extracción intestinal (EI)	0	0,2	0,2	0
Fracción no metabolizada en intestino (fi)	1	0,8	0,8	1
Fracción de dosis administrada que llega a la vena porta ($f \times fi$)	1	0,8	0,64	0,3
Cantidad que llega a la vena porta (mg)	100	80	64	30
Coefficiente de extracción hepática (EH)	0	0,8	0,2	0,45
Fracción no metabolizada en hígado (fH)	1	0,2	0,8	0,6
Fracción de dosis administrada que llega intacta a las venas suprahepáticas ($f \times fi \times fH$)	1	0,16	0,51	0,18
Cantidad de fármaco que llega intacto a las venas suprahepáticas (mg)	100	16	51	18
Coefficiente de extracción pulmonar (EP)	0	0,3	0,2	0,1
Fracción no metabolizada en pulmón (fP)	1	0,7	0,8	0,9
Fracción de dosis administrada que llega intacta a la circulación sistémica ($f \times fi \times fH \times fP$)	1	0,11	0,41	0,16
Cantidad de fármaco que llega intacto a la circulación sistémica (mg)	100	11	41	16

La fracción de dosis administrada que llega intacta a la circulación sistémica es igual al producto $f \times fi \times fH \times fP$. La extracción pulmonar sólo se produce sobre la fracción de dosis de fármaco que llega a los pulmones ($f \times fi \times fH \times fP$). El fármaco A es el único de los cuatro que no sufre metabolismo pulmonar.

1.4.4. Punto de llegada

Después del paso por los pulmones, el fármaco llega a la circulación general y puede alcanzar los sitios de acción (fig. 1.7).

1.5. CIRCULACIÓN GENERAL: CONCEPTO DE BIODISPONIBILIDAD

1.5.1. Definición

La biodisponibilidad de un fármaco es la fracción o porcentaje de él que, después de su administración, alcanza la circulación general.

Es uno de los principales parámetros farmacocinéticos.

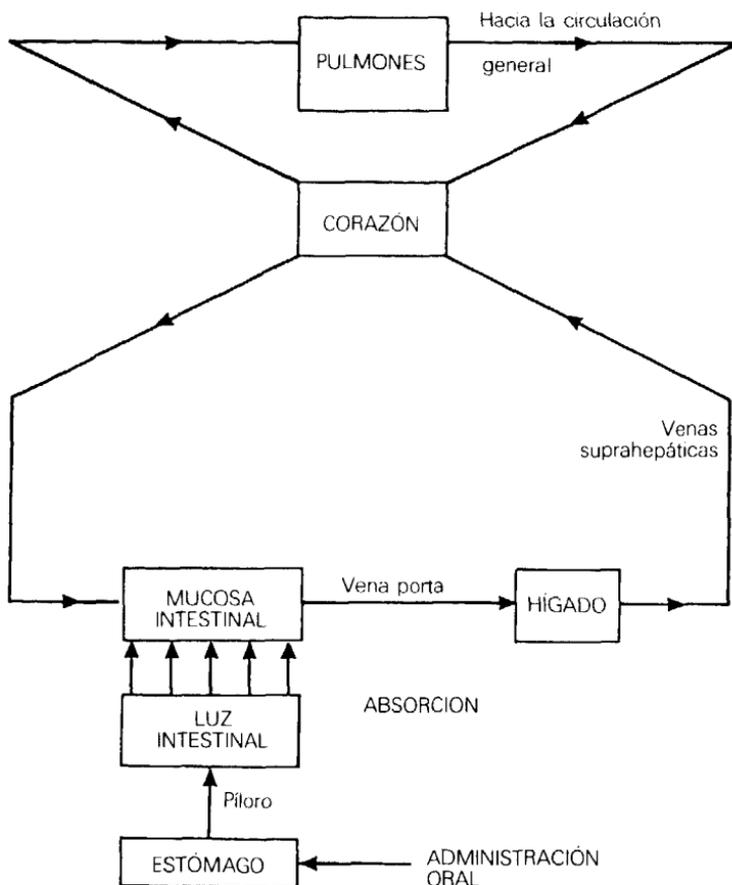


Fig. 1.7. Cuarta fase: interacción con los enzimas pulmonares o efecto de primer paso pulmonar.

1.5.2. Componentes

La biodisponibilidad está condicionada por dos factores:

- la cantidad absorbida,
- la cantidad eliminada por los distintos efectos de primer paso.

De la importancia de estos dos factores depende la cantidad de fármaco que llega intacto a la circulación general. Se expresa por la relación:

$$F = f \times F'$$

donde f es el coeficiente de absorción, y F' es la fracción del fármaco administrado que no ha sufrido efectos de primer paso.

Puede tomar todos los valores comprendidos entre 0 (biodisponibilidad nula) y 1 (biodisponibilidad total).

En la tabla I.9 se indican los valores de biodisponibilidad de cuatro moléculas ficticias.

TABLA I.9. Biodisponibilidad de los fármacos A, B, C y D

	Fármaco A	Fármaco B	Fármaco C	Fármaco D
Dosis administrada (mg)	100	100	100	100
Coefficiente de absorción (f)	1	1	0,8	0,3
Coefficiente de extracción intestinal (EI)	0	0,2	0,2	0
Fracción no metabolizada en intestino (fi)	1	0,8	0,8	1
Coefficiente de extracción hepática (EH)	0	0,8	0,2	0,4
Fracción no metabolizada en hígado (fH)	1	0,2	0,8	0,6
Coefficiente de extracción pulmonar (EP)	0	0,3	0,2	0,1
Fracción no metabolizada en pulmón (fP)	1	0,7	0,8	0,9
Biodisponibilidad ($f \times fi \times fH \times fP$)	1	0,11	0,41	0,16
Cantidad de fármaco que llega intacto a la circulación sistémica (mg)	100	11	41	16

La biodisponibilidad del fármaco A es del 100 %. El fármaco B presenta una biodisponibilidad muy baja debido a que se metaboliza extensamente a nivel hepático. El fármaco C tiene una biodisponibilidad media ya que sufre pequeñas pérdidas a distintos niveles. El fármaco D tiene una biodisponibilidad baja debido a su escasa absorción.

1.5.3. Interés

La biodisponibilidad determina directamente:

- el valor de las concentraciones plasmáticas y, en particular, el de la concentración máxima;

– el tiempo necesario para su obtención después de ser administrado.

1.6. OTRAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La figura 1.8 muestra las consideraciones siguientes:

– Tras la administración intraarterial, el fármaco se encuentra ya en la circulación general; en consecuencia, su biodisponibilidad es total, pues no atraviesa ninguna zona de pérdida antes de llegar a los sitios de acción.

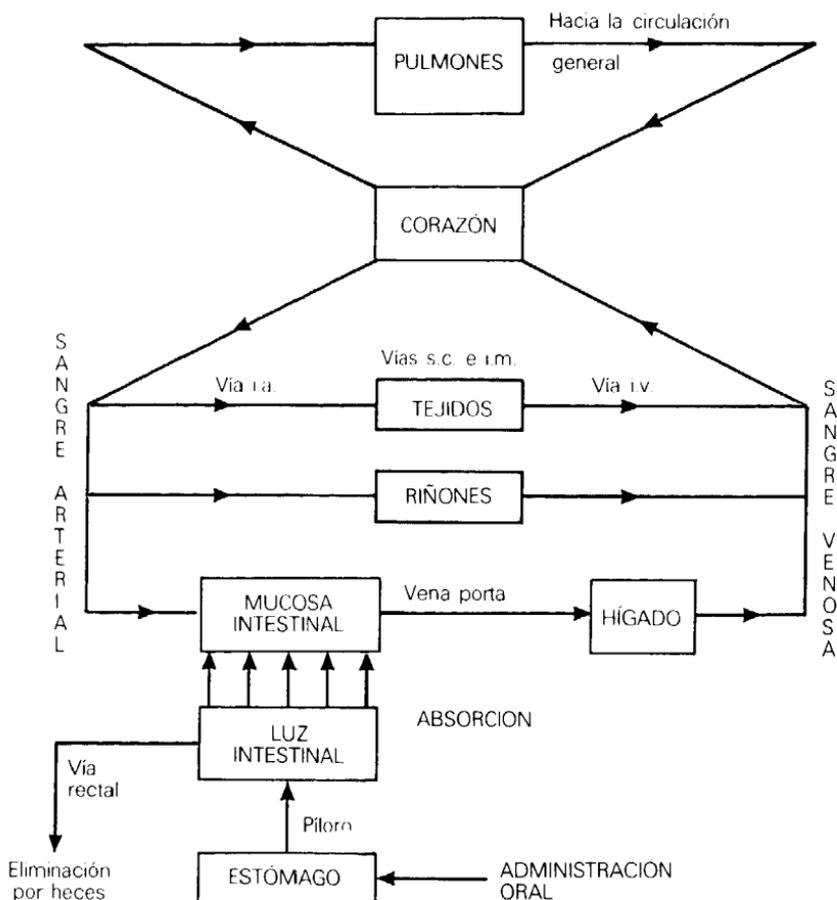


Fig. 1.8. Ruta seguida por el fármaco en el organismo tras su administración por distintas vías.

– Tras la administración intravenosa, el fármaco pasa por los pulmones antes de llegar a la circulación general; puede existir una pérdida por metabolismo y, por tanto, la biodisponibilidad puede no ser total.

– Tras la administración intramuscular o subcutánea, la situación es idéntica a la explicada para la administración intravenosa.

– Tras la administración rectal, una parte del fármaco llega directamente a la vena cava, evitando el paso por el hígado, pero no por los pulmones; otra parte llega al hígado, donde puede sufrir un efecto de primer paso al igual que tras su administración por vía oral; sin embargo, la biodisponibilidad de un fármaco es, en general, superior tras la administración rectal comparada con su administración oral.

2. EL FÁRMACO DESPUÉS DE SU LLEGADA A LA CIRCULACIÓN GENERAL

Conceptos de distribución y aclaramiento

Una vez en la circulación general, el fármaco tiene el mismo comportamiento independientemente de la vía por la que se haya administrado.

2.1. DISTRIBUCIÓN

2.1.1. Proteínas plasmáticas

La sangre se comporta como un vehículo de los fármacos:

- mediante los hematíes;
- pero, sobre todo, mediante las proteínas circulantes (albúmina, alfa-1-glicoproteína ácida, lipoproteínas, gammaglobulinas).

La fijación proteica es el resultado de la interacción del fármaco con las proteínas plasmáticas circulantes. El fármaco establece un contacto directo con las proteínas. Éstas tienen la capacidad de fijar tanto las sustancias endógenas como los fármacos.

Se forma un complejo **fármaco-proteína** y, como consecuencia, en el organismo existe el fármaco en forma libre y en forma unida a proteínas.

a) NATURALEZA DE LAS PROTEÍNAS

Sólo citaremos aquellas que intervienen en la fijación de fármacos.

- La albúmina es la más abundante en plasma (50-60%); su papel es fundamental en el fenómeno de la unión a proteínas; presenta una cantidad importante de sitios a los que se pueden unir sustancias ionizadas como los fármacos.

- El orosomucoide o alfa-1-glicoproteína ácida es la menos abundante.

- Las globulinas constituyen un grupo importante de proteínas fijadoras de fármacos.

- Las lipoproteínas son moléculas de gran tamaño que contienen una cantidad importante de lípidos.

Así pues, las posibilidades de fijación de los fármacos en la sangre circulante son múltiples.

b) CARACTERÍSTICAS

Definir las características de la unión fármaco-proteína, consiste, en primer lugar, en saber el porcentaje de fármaco unido; este porcentaje puede variar entre 0 y 100.

Deben conocerse otras propiedades:

- el número de sitios de unión,
- el valor de la constante de afinidad.

Se denomina:

- sitio de unión, al lugar de la proteína que actúa como receptor de las sustancias, tanto exógenas como endógenas;
- constante de afinidad, al coeficiente que expresa la afinidad del fármaco por la proteína plasmática.

c) FINALIDAD Y CONSECUENCIAS

Se puede establecer una clasificación de los fármacos según su unión a proteínas.

** Clasificación general*

El porcentaje de unión permite establecer una clasificación de los fármacos en tres grandes categorías:

- fármacos que se unen mucho a proteínas,
- fármacos con una tasa de unión media,
- fármacos que se unen poco a las proteínas.

En la tabla I.10 se muestran ejemplos de fármacos de cada una de las categorías. Se considera que una sustancia se une mucho a las proteínas cuando su porcentaje de unión sobrepasa el 75%. Es necesario asimismo en este caso definir otros parámetros, así como la naturaleza de la proteína que participa en la unión.

TABLA I.10. *Clasificación de algunos fármacos según su unión a proteínas*

Unión elevada		
Ácido tienílico	Digitoxina	Naproxeno
Clofibrato	Eritromicina	Nortriptilina
Clorotiazida	Fenitoína	Probenecida
Clorpromazina	Furosemida	Propranolol
Dexametasona	Imipramina	Rifampicina
Dicumarol	Indometacina	Tolbutamida
Unión media		
Ácido acetilsalicílico	Fenobarbital	Petidina
Betametasona	Guanetidina	Teofilina
Cloranfenicol	Metotrexato	
Estreptomicina	Penicilina G	
Unión escasa		
Alopurinol	Digoxina	Oxitetraciclina
Ampicilina	Gentamicina	Paracetamol
Cefalexina	Isoniazida	

De esta forma, cabe distinguir entre:

- la unión de fármacos de tipo «ácido débil»,
- la unión de fármacos de tipo «base débil» o no ionizables.

** Unión de los fármacos tipo «ácido débil»*

Las características principales son:

- la proteína transportadora es casi exclusivamente la albúmina,
- la unión es reversible,
- la afinidad es, en general, elevada,
- el número de sitios de unión es, por el contrario, bajo,
- es posible la saturación,
- puede haber fenómenos de interacción.

A esta categoría pertenecen diversos grupos terapéuticos:

- antivitaminicos K
- antiinflamatorios no esteroideos,
- glucocorticoides,
- diuréticos,
- hipoglucemiantes,
- barbitúricos,
- hipocolesteremiantes.

** Unión de los fármacos tipo «base débil»*

Las características principales son:

- las proteínas transportadoras son:

- la albúmina, pero sobre todo,
- las lipoproteínas,
- la alfa-1-glicoproteína ácida,
- las gammaglobulinas.

En comparación con la albúmina:

- la unión es reversible,
- la afinidad es, en general, baja,
- por el contrario, el número de sitios es elevado,
- es poco probable un fenómeno de saturación,
- son poco probables las interacciones.

Para muchas sustancias básicas, la alfa-1-glicoproteína ácida es la proteína fijadora por excelencia. Así pues, existe una correlación entre la unión a proteínas del propranolol, el alprenolol, la lidocaína, la metadona y la quinidina, por una parte y, las concentraciones de alfa-1-glicoproteína ácida, por otra.

El número de fármacos que presentan este tipo de unión es importante. Los principales se muestran en la tabla I.11.

Este tipo de unión es esencial, ya que es el que presentan los bloqueantes beta, muchos antidepresivos y la quinidina.

Otras moléculas proteicas intervienen en la fijación de sustancias de tipo básico. La tabla I.12 muestra algunos ejemplos de fármacos que se unen a las lipoproteínas y gammaglobulinas.

TABLA I.11. Ejemplos de fármacos con carácter básico que se unen a la alfa-1-glicoproteína ácida

Alprenolol	Nadolol	Quinidina
Dipiridamol	Oxprenolol	Sotalol
Imipramina	Pindolol	Timolol
Lidocaína	Prazosina	Verapamil
Metoprolol	Propranolol	

Tabla 112. Ejemplos de algunos fármacos que se unen a lipoproteínas y gammaglobulinas

Clorpromazina Imipramina	Metadona Propranolol	Quinidina Tetraciclina
-----------------------------	-------------------------	---------------------------

* Implicaciones

Debido a la unión a las proteínas, una fracción del fármaco estará en forma libre, y otra fracción se hallará unida:

— **Sólo la forma libre se considera activa; sólo esta forma difunde hacia los tejidos.**

— **La fracción unida puede asimilarse a una forma de transporte o de almacenamiento de los fármacos en el plasma; este complejo es farmacológicamente inactivo e incapaz de difundir.**

La fracción unida a las proteínas no es absolutamente inactiva; las formas libre y unida del fármaco están en un equilibrio reversible. A medida que desaparece la fracción libre por difusión hacia los tejidos o por eliminación, se produce una disociación proporcional de la forma unida. La inactivación farmacológica del compuesto es, pues, temporal.

d) PARÁMETRO FARMACOCINÉTICO

La unión a proteínas se expresa como porcentaje o fracción del fármaco unido, f_u .

La fijación puede ocurrir también en los hematíes. La interacción de los hematíes y los fármacos puede producirse en la membrana celular o en determinados componentes intracelulares, como la hemoglobina y la anhidrasa carbónica. La importancia de la unión fármaco-hematíe se refleja mediante el cociente eritroplasmático. Éste corresponde a la relación entre la cantidad de fármaco presente en los hematíes y la cantidad en plasma, por cada mililitro de sangre. Cuando este cociente es igual a 1 significa que las concentraciones de fármaco en el plasma y en los hematíes son iguales. En estas condiciones, un valor superior a 1 indica que la unión a los hematíes es muy elevada. Es el caso de la promazina, la clorpromazina, el propranolol, el fenobarbital, la pentazocina y la fenitoína.

2.1.2. Órganos

a) CARACTERÍSTICAS

* Definición

La distribución tisular es el proceso de reparto del fármaco en el conjunto de los órganos y tejidos. La cantidad de fármaco capaz de distribuirse depende, de hecho, de la biodisponibilidad.

* Factores que condicionan la distribución

La distribución de los fármacos en los órganos está condicionada por cuatro factores:

— la unión a proteínas de la molécula,

- las características fisicoquímicas del compuesto,
- la irrigación de los órganos,
- la particular afinidad de los tejidos.

Unión a proteínas. Debe considerarse esta unión en el plasma y en los tejidos.

- Unión a proteínas plasmáticas: sólo la fracción libre de un fármaco difunde a los tejidos. El grado de unión a las proteínas condiciona la distribución tisular. Por ejemplo, muchas sustancias de tipo «ácido débil» (tolbutamida, warfarina, ácido salicílico) se unen mucho a la albúmina y tienen una distribución tisular limitada. En este caso, el fármaco se halla esencialmente distribuido por el torrente circulatorio.

- Unión a proteínas tisulares: la distribución depende también de la afinidad del fármaco por las proteínas de los tejidos. Esta característica se representa en la figura I.9. Puede observarse un fenómeno de competición por la unión del fármaco entre las proteínas plasmáticas y los tejidos. La capacidad de fijación de los tejidos es a veces superior de la del plasma. La explicación radica en:

- una elevada afinidad por las proteínas tisulares,
- una afinidad por los ácidos nucleicos,
- una afinidad por las grasas, en el caso de compuestos muy liposolubles.

En consecuencia, una sustancia que se une mucho a las proteínas plasmáticas puede también distribuirse ampliamente en los órganos.

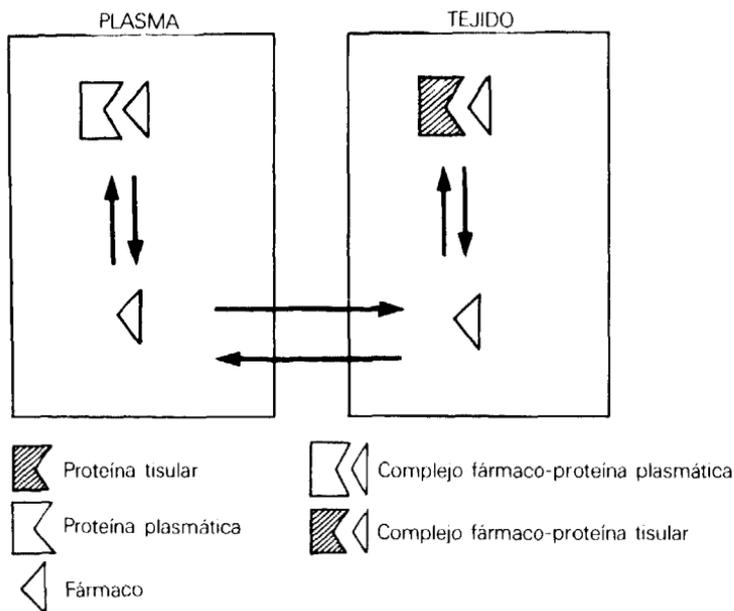


FIG. I.9. Unión de un fármaco a las proteínas plasmáticas y tisulares.

Esta circunstancia se da con los fármacos que se unen mucho a la alfa-1-glicoproteína ácida, como la imipramida o el propranolol.

Características fisicoquímicas del compuesto. La distribución de un fármaco depende de su pKa y de su coeficiente de partición. En efecto, la captación por los tejidos implica el paso de barreras lipídicas constituyentes de las membranas tisulares. Si bien es necesaria cierta hidrosolubilidad del compuesto para que pueda disolverse en el medio acuoso intracelular y extracelular, la liposolubilidad es el elemento esencial que permite el paso a través de las barreras. En consecuencia, la difusión a través de una membrana lipídica constituye el primer elemento modulador de la distribución tisular de un fármaco.

Irrigación de los órganos. El obstáculo de la membrana no existe para las sustancias de peso molecular bajo y para aquellas altamente liposolubles. En este caso, la difusión a través de la membrana no es un factor limitante.

Deben distinguirse dos categorías de órganos:

- bien perfundidos (hígado, riñones, corazón, pulmones y encéfalo);
- poco perfundidos (piel, músculo esquelético, grasa).

En la tabla I.13 se indica el flujo sanguíneo y la velocidad de perfusión de distintos órganos y tejidos.

Existe una correlación entre la velocidad de perfusión y la velocidad de distribución en los tejidos. Los órganos bien perfundidos captan las sustancias con mayor facilidad que los poco perfundidos.

La irrigación de los tejidos es el segundo elemento modulador de la distribución tisular de los fármacos.

Afinidad particular de los órganos.

- Tropismo por el sitio de acción: los fármacos pueden mostrar preferencia por unirse en las regiones donde van a ejercer su actividad farmacológica. Así ocurre con los fármacos antiinflamatorios, que tienen afinidad particular por la zona o foco inflamatorio. Sin embargo, es difícil establecer tal relación de modo general.

- Órganos con actividad metabólica y excretora: la mayoría de los fármacos se concentran notablemente en el hígado y los riñones. Así, los diuréticos muestran siempre una fuerte afinidad por estos últimos.

- Reacciones químicas entre fármacos y constituyentes del organismo: las tetraciclinas se unen al hueso por quelación del calcio. Este

TABLA I.13 *Flujo y perfusión sanguínea de los principales órganos*

Órganos o tejidos	Flujo sanguíneo (ml/min)	Perfusión (ml/min/100 g)
Hígado	1 350	80
Riñón	1 100	400
Corazón	200	60
Pulmón	5 000	1 000
Cerebro	700	50
Músculo	750	2,5
Piel	300	2,4
Grasa	200	3,0

proceso es responsable, en particular, de la coloración amarillenta de los dientes que aparece cuando se administra uno de estos antibióticos a un niño en edad de dentición. Asimismo, los tejidos grasos pueden fijar sustancias liposolubles.

En resumen, un fármaco se distribuirá mejor si:

- se une poco a las proteínas plasmáticas,
- muestra una fuerte afinidad por las proteínas tisulares,
- es bastante liposoluble.

b) MECANISMOS ESPECIALES

* *Distribución en el sistema nervioso central*

Aunque algunos fármacos se distribuyen adecuadamente en los tejidos, no todos alcanzan el sistema nervioso central ni el cerebro. Ello implica la existencia de un obstáculo especial que no todos los fármacos pueden franquear: la barrera hematoencefálica. Esta barrera separa la sangre de la célula cerebral. Debido a la estructura particular de esta barrera, su franqueo es más selectivo que el paso a través de una simple membrana lipídica. En general este paso se lleva a cabo por difusión pasiva. Las características fisicoquímicas del fármaco poseen una influencia considerable en cuanto a la distribución en el sistema nervioso central. Esta difusión es tanto mayor cuanto:

- menor sea el peso molecular de la sustancia,
- más liposoluble sea,
- esté menos ionizada.

* *Difusión fetoplacentaria*

El paso de los fármacos de la madre al feto requiere el franqueo de la barrera placentaria. Éste se lleva a cabo por los mismos mecanismos citados en la absorción. En la tabla I.14 se resumen los principales factores que determinan la difusión placentaria. Tras dicha difusión, el fármaco llega al feto por la vena umbilical y se distribuye.

TABLA I.14. *Principales factores que afectan al paso de los fármacos a través de la placenta*

Factor	Importancia
<i>Fármaco</i>	
Liposolubilidad	Determinante
Grado de ionización	Variable
Peso molecular	<ul style="list-style-type: none"> - < 500 el paso es libre - Entre 500 y 1 000 el paso es más dificultoso - > 1 000 no se produce difusión
Unión a proteínas	A menor fijación, mayor rapidez de difusión
<i>Placenta</i>	
Flujo sanguíneo	Afecta al paso de los fármacos liposolubles; la irrigación es el factor limitante
Maduración	Durante el embarazo disminuye el espesor, pero aumenta la superficie de intercambio y se facilita la difusión

c) PARAMETRO FARMACOCINÉTICO

El parámetro farmacocinético lo constituye el volumen de distribución, *V*. Se define como la relación entre la cantidad de fármaco presente en el organismo y su concentración plasmática. Se expresa en litros.

Para valorar la distribución de un fármaco según su volumen de distribución, deben tenerse en cuenta los distintos compartimientos fisiológicos. En la tabla I.15 se muestran los valores de dichos compartimientos. Según esta tabla, el valor del volumen de distribución de los fármacos estaría comprendido entre 4 l (volumen plasmático) y 42 l (volumen total). El primer valor correspondería a un fármaco que se distribuyera sólo en el plasma, y el segundo, al que se distribuyera en la totalidad del sistema acuoso. Realmente, el volumen de distribución puede presentar valores muy superiores al correspondiente al volumen acuoso total del organismo. La distribución tisular de los fármacos es, por lo general, superior a la plasmática; dado que, por definición, el volumen de distribución es el volumen teórico en el cual se repartiría el fármaco para alcanzar las concentraciones plasmáticas observadas, en la mayoría de los casos no puede ser muy superior al volumen fisiológico total. Es evidente, pues, la interpretación limitada de este parámetro; por lo general no tiene una correspondencia fisiológica. Es por ello que no puede afirmarse categóricamente que el fármaco se reparta en el seno de los compartimientos correspondientes al valor del volumen de distribución obtenido. En consecuencia, el valor del volumen de distribución no debe interpretarse en forma de valor absoluto. Indica sólo la magnitud de la distribución. Lo único que puede afirmarse es que cuanto mayor sea este volumen, mayor será la distribución del fármaco en el organismo, sin prejuzgar la distribución particular en cada órgano.

TABLA I.15. Principales compartimientos fisiológicos del organismo humano

Compartimiento	Volumen (l)
Agua extracelular	9-13
— Plasma	2,8-4,2
— Líquidos intersticiales	6,2-8,8
Agua intracelular	21-35
Agua total	30-42

d) EJEMPLOS

En la tabla I.16 se indican los valores del volumen de distribución de algunos fármacos, expresados en litros y para un peso de 70 kg. Para cada uno de ellos se muestra el porcentaje de unión a proteínas, a fin de correlacionar la fijación proteica y el volumen de distribución. Así, puede observarse que una fijación proteica elevada es una condición necesaria para un volumen de distribución bajo, pero no una condición suficiente, ya que muchos compuestos con una tasa de unión a proteínas elevada tienen asimismo un elevado volumen de distribución.

TABLA 116 Valores del volumen de distribución de algunos fármacos

Volumen de distribución	Fármacos	Unión a proteínas
< 10 l (0.5 l/kg)	Acido acetilsalicílico	50-70
	Carbenoxolona	98
	Clofibrato	97
	Naproxeno	97
	Probenecida	90
	Tolbutamida	95
	Warfarina	97
Entre 10 y 50 l (0.15-0.75 l/kg)	Acido nalidixico	90
	Acido valproico	85
	Amoxicilina	20
	Clordiazepóxido	90
	Eritromicina	80-90
	Furosemida	95
	Gentamicina	20-30
	Hidralazina	87
	Indometacina	95
	Penicilina G	40-60
Teofilina	20-50	
Entre 50 y 200 l (0.75-3 l/kg)	Acebutolol	30-40
	Diazepam	95
	Fenitoína	90
	Fenobarbital	40-60
	Lidocaína	60-65
	Litio	0
	Morfina	20-35
	Oxazepam	87
	Paracetamol	20-40
	Pindolol	40-55
	Procainamida	15
Quinidina	90	
Entre 200 y 1000 l (3-15 l/kg)	Alprenolol	85
	Pentazocina	55-75
	Petidina	45-65
	Propranolol	93
Entre 1000 y 5000 l (15-75 l/kg)	Clorpromazina	95
	Desipramina	75-90
	Haloperidol	92
	Imipramina	85-90
	Nortriptilina	90-95
	Ouabaina	10-20
> 5000 l (75 l/kg)	Cloroquina	
	Quinacrina	

Es el caso de los antidepresivos tricíclicos y de algunos neurolépticos (clorpromazina, haloperidol).

2.2. ELIMINACIÓN

Una vez que el fármaco ha alcanzado la circulación general y se ha distribuido, tiende a abandonar el organismo, el cual pone en marcha los mecanismos de la eliminación.

Existen dos posibilidades:

- Eliminación directa del fármaco por mecanismos de excreción:
 - renales,
 - biliares.
 - Transformación del fármaco en otras sustancias denominadas metabolitos, más hidrosolubles y que se eliminan con mayor facilidad.
- Esta «autodepuración» del organismo se cuantifica mediante el parámetro de aclaramiento.

2.2.1. Aclaramiento de un órgano

Todo órgano posee una vía de entrada (flujo arterial) y otra de salida (flujo venoso). Si la concentración venosa de fármaco es menor que la arterial, indica que el órgano ha eliminado parte del fármaco. Esta capacidad depuradora del órgano corresponde al denominado proceso de aclaramiento. **En general, el aclaramiento sanguíneo o plasmático de un fármaco llevado a cabo por un órgano se define como el volumen sanguíneo o plasmático totalmente depurado de fármaco por unidad de tiempo.**

En la figura 1.10 se esquematizan las características del fármaco y del órgano que entran en juego en este proceso.

El fármaco se caracteriza por:

- La concentración a la que llega al órgano (C_a , concentración arterial).
- La concentración a la que sale del órgano (C_v , concentración venosa).
- La cantidad que llega al órgano y que, por definición, toma el valor 1.

El órgano se define por:

- Su flujo de perfusión sanguínea, Q .

A partir de estos valores se definen los siguientes parámetros:

- Velocidad a la que el fármaco llega al órgano, QC_a .
- Velocidad a la que el fármaco abandona el órgano, QC_v .
- Velocidad a la que el órgano extrae el fármaco, $Q(C_a - C_v)$.
- Coeficiente de extracción del fármaco por este órgano, $E = (C_a - C_v)/C_a$.

De este modo, la interacción fármaco-órgano se expresa en términos de aclaramiento (Cl), según la ecuación:

$$Cl_{org} = Q \frac{C_a - C_v}{C_a} = QE$$

Por tanto, el aclaramiento de un fármaco llevado a cabo por un órgano puede compararse con un coeficiente de depuración plasmática que depende a la vez del flujo de perfusión sanguínea del órgano y de su coeficiente de extracción. Este parámetro se expresa en ml/min.

2.2.2. Aclaramiento total

La depuración de un fármaco, por el organismo, ¿puede llevarla a cabo un solo órgano? En la mayoría de los casos, no. En realidad, las

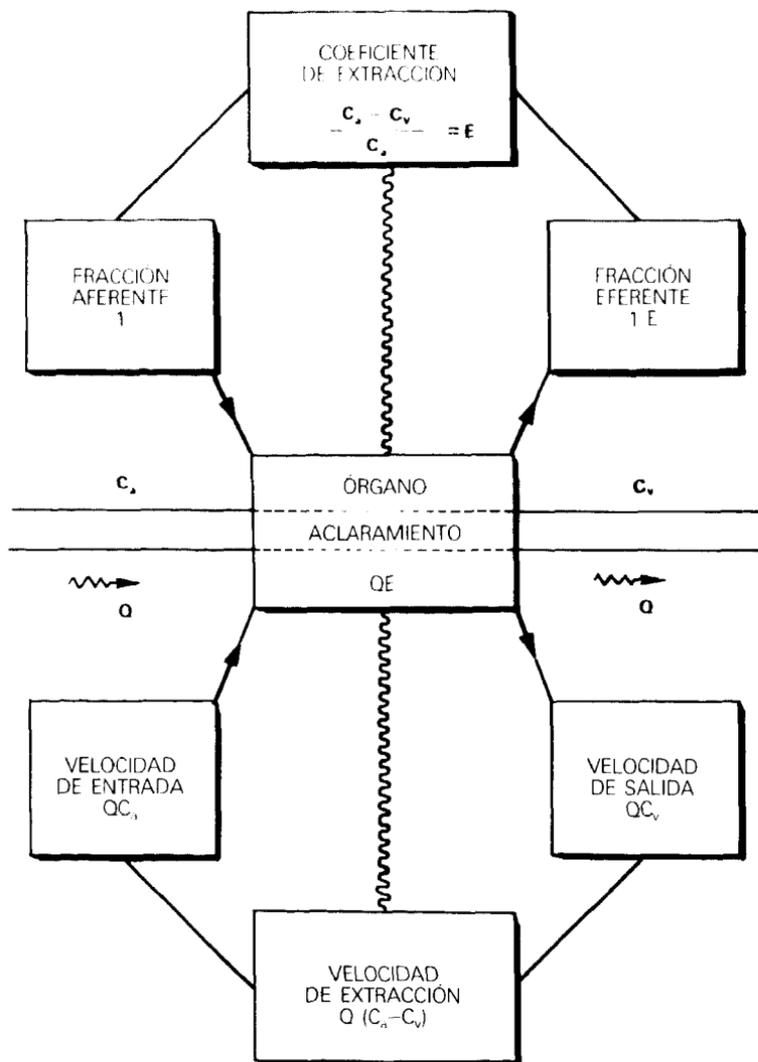


Fig. 110. Esquema general del mecanismo de aclaramiento en un órgano.

posibilidades son múltiples; deben tenerse en cuenta dos mecanismos:

– la eliminación de la sustancia por mecanismos de excreción, esencialmente por vía renal y también biliar,

– la desaparición del fármaco por biotransformación llevada a cabo en los pulmones, el intestino, el hígado u otros órganos.

Un fármaco suele ser objeto de diversos procesos de depuración. El aclaramiento total corresponde, pues, al conjunto de los aclaramientos parciales (renal, hepático, intestinal, pulmonar).

Si, de modo esquemático, se distinguen:

- un aclaramiento renal y
- un aclaramiento extrarrenal,

el valor del aclaramiento total es la suma de los aclaramientos renal y extrarrenal.

El aclaramiento extrarrenal es el resultado:

– del aclaramiento hepático, que comprende los valores del aclaramiento biliar (referente a la excreción del fármaco por la bilis) y el aclaramiento metabólico hepático (referente a la biotransformación del compuesto llevada a cabo por los hepatocitos);

– de los distintos aclaramientos metabólicos debidos a la biotransformación que ocurre en los pulmones, el intestino u otros órganos.

2.2.3. Aclaramiento renal

a) MECANISMO

La figura I.11 representa esquemáticamente la estructura de la unidad funcional del riñón: la nefrona. La formación de la orina se lleva a cabo por tres mecanismos:

– **la filtración glomerular**, que permite la difusión de moléculas de bajo peso molecular, excluyendo las proteínas, en particular la albúmina;

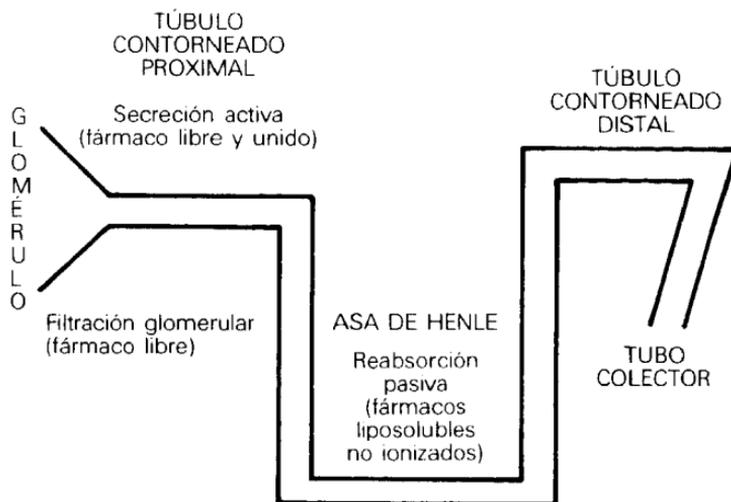


FIG. I.11. Estructura de la nefrona y mecanismos de excreción renal de los fármacos.

— **la secreción tubular**, que permite el paso directo de las moléculas desde el interior celular hasta la luz del túbulo, donde se forma la orina;

— **la reabsorción tubular**, que permite a las sustancias filtradas abandonar la orina para volver al interior celular.

Los mecanismos de excreción de los fármacos son idénticos a los que rigen la excreción de sustancias endógenas. Un fármaco puede pues ser filtrado por el glomérulo, secretado o reabsorbido.

** Filtración glomerular*

Los fármacos de peso molecular relativamente bajo filtran a través del glomérulo y aparecen en la orina primitiva. Sin embargo, una determinada fracción de fármaco se halla unida a las proteínas plasmáticas; el complejo fármaco-proteína tiene un peso molecular elevado. Sólo la fracción libre del fármaco puede ser filtrada.

La unión a las proteínas plasmáticas constituye un elemento modulador de la eliminación renal de los fármacos.

** Secreción tubular*

Para los fármacos, así como para las sustancias endógenas, la secreción tubular implica, normalmente, un proceso de transporte activo, que requiere aporte de energía y que es saturable.

La secreción se produce en el túbulo contorneado proximal. Este proceso lo sufren las fracciones ionizadas e hidrosolubles de los fármacos y se realiza según dos mecanismos distintos:

— uno permite la secreción de los ácidos débiles, como el ácido acetilsalicílico, las penicilinas, las sulfamidas antibacterianas, las sulfamidas diuréticas, etc.;

— el otro implica el transporte de bases débiles, como la tolazolina o el hexametonio.

Por otra parte, este proceso favorece la eliminación de la fracción de fármaco unido a las proteínas plasmáticas.

Dos fármacos distintos pueden secretarse por el mismo sistema de transporte activo. Cuando estos dos compuestos llegan a la nefrona compiten por el transportador común. El ejemplo más conocido es el de la probenecida. Esta sustancia se elimina por secreción activa e inhibe de forma competitiva la secreción tubular de otros compuestos ácidos como las penicilinas.

** Reabsorción tubular*

Ciertos fármacos presentes en la orina primitiva, después de la filtración glomerular, no aparecen en la orina definitiva o bien están en menor cantidad.

Esto se explica por la existencia de un proceso de reabsorción tubular.

Este mecanismo:

— interviene sobre las formas no ionizadas y liposolubles de los fármacos;

— normalmente se produce por difusión pasiva en los túbulos distal y proximal;

— de forma excepcional puede llevarse a cabo por un mecanismo

activo en el túbulo proximal para aquellos fármacos cuya estructura es semejante a la de compuestos endógenos (por ejemplo, la alfametildopa).

Diversos factores influyen en la eliminación renal de los fármacos:

– la unión a las proteínas plasmáticas condicionará la filtración glomerular;

– la importancia relativa de las formas ionizada y no ionizada del fármaco condicionará los procesos de secreción y de reabsorción; ahora bien, el estado iónico del fármaco depende de las propiedades fisicoquímicas del compuesto y del valor del pH del medio en el que éste se encuentra, es decir, la orina.

b) INFLUENCIA DEL pH URINARIO

Influye en el proceso de reabsorción tubular. En efecto, está regido:

– por el coeficiente de partición del compuesto,

– por la fracción no ionizada de fármaco presente en la orina.

Esta última depende del valor del pKa del compuesto y del pH de la orina, que puede variar entre 4,5 y 7,5. Esta variación depende del momento del día, de la alimentación, de ciertos estados patológicos y del efecto de algunos fármacos. El proceso de reabsorción tiende a disminuir a medida que el pH aumenta.

Estas observaciones pueden tener consecuencias importantes.

En una intoxicación por fenobarbital (ácido débil) la primera medida es alcalinizar la orina a fin de que la mayor parte del compuesto esté ionizado, no se reabsorba y, por tanto, se elimine más rápidamente.

La interacción pH urinario-propiedades fisicoquímicas del fármaco permite clasificar los fármacos según su sensibilidad a las variaciones de dicho pH.

Para los ácidos:

– La influencia del pH urinario es nula para las sustancias cuyo pKa es igual o inferior a 2; se hallan casi totalmente ionizadas, cualquiera que sea el valor del pH y no se reabsorben.

– Los compuestos cuyo pKa es superior a 8 (ácidos muy débiles) se hallan en su mayor parte en forma no ionizada a los valores frecuentes del pH urinario y, por tanto, sufren un proceso de reabsorción intensa y permanente, lo que implica un aclaramiento renal bajo.

– La influencia del pH es de suma importancia para las sustancias cuyo pKa se sitúa entre 3 y 7,5; el aclaramiento renal depende, pues, del pH ya que se producen cambios en la reabsorción.

Para las bases:

– Los compuestos cuyo pKa es superior a 12 (bases fuertes) siempre están en forma ionizada, cualquiera que sea el valor del pH; la reabsorción de estos productos es escasa o nula.

– Las bases muy débiles ($pK_a < 6$) y no polares se encuentran en su mayor parte en forma no ionizada a los valores del pH urinario y son reabsorbidas; su aclaramiento renal es bajo.

– Las bases débiles y polares no se reabsorben.

– La influencia del pH es determinante para los compuestos cuyo

pK_a está comprendido entre 6 y 12; la reabsorción puede variar desde cero hasta un valor elevado según sea el pH.

Por último, aquellos compuestos cuya reabsorción varía según el valor del pH son igualmente sensibles a las variaciones del flujo urinario.

c) PARAMETRO FARMACOCINETICO

Es el aclaramiento renal. Se expresa como unidad de flujo (por ejemplo, ml/min, algunas veces expresado en relación con el peso corporal: ml/min/kg). Cuando la sustancia es eliminada totalmente por orina, el aclaramiento renal coincide con el aclaramiento total. Cuanto mayor sea la cantidad de sustancia eliminada por la orina, más se aproximará su aclaramiento renal al aclaramiento total, teniendo en cuenta que el aclaramiento renal es siempre una parte del total.

2.2.3. Aclaramiento hepático

a) CARACTERÍSTICAS

El aclaramiento hepático es el volumen de sangre hepática totalmente depurado de fármaco por unidad de tiempo. Se trata, por definición, de un aclaramiento de órgano aplicado al caso particular del hígado.

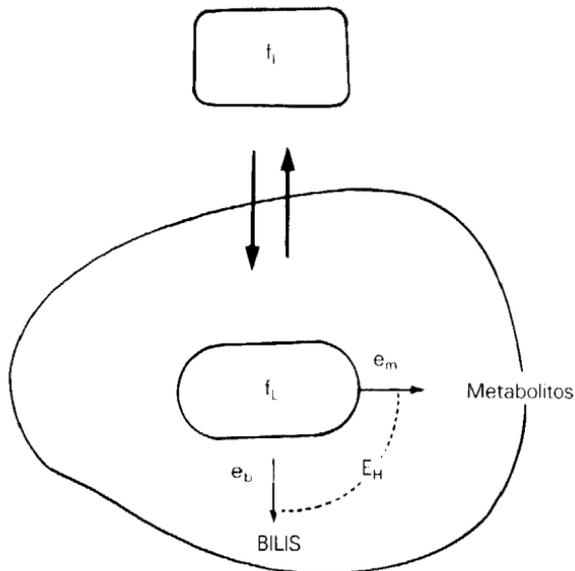


FIG. 1.12. Funciones del hígado en el proceso de aclaramiento hepático. f_l : fracción libre del fármaco, e_m : fracción metabolizada; e_b : fracción excretada por bilis; E_H : coeficiente de extracción hepática.

La figura I.10 puede extrapolarse a la función hepática. Sin embargo, cabe hacer algunas precisiones, teniendo en cuenta que en el hígado intervienen dos fenómenos complementarios:

- el primero es la actividad metabólica,
- el segundo es la secreción biliar.

La figura I.12 ilustra este mecanismo.

Varios factores pueden influir en el aclaramiento hepático de un fármaco:

- **la unión a las proteínas plasmáticas, ya que sólo la fracción libre llega al hepatocito,**
- **el flujo sanguíneo hepático,**
- **la actividad enzimática de los hepatocitos,**
- **las características fisicoquímicas del compuesto que determinarán la posible excreción biliar.**

b) ACTIVIDAD METABÓLICA HEPÁTICA

La capacidad del hígado para transformar el fármaco en distintos metabolitos es, precisamente, la causa del aclaramiento metabólico hepático.

c) SECRECIÓN BILIAR

La secreción biliar de los fármacos depende de sus características fisicoquímicas.

** Características del compuesto*

Tres elementos son determinantes:

- la estructura química,
- la polaridad,
- el peso molecular.

La eliminación biliar es tanto más importante cuanto más polar sea el compuesto y mayor el número de funciones ionizables. Hay excepciones ya que, por ejemplo, los glucósidos cardiotónicos que no tienen funciones ionizables son excretados por vía biliar. Otra característica es el peso molecular. Para algunos animales, como la rata, es posible establecer un valor límite del peso molecular, por encima del cual no se produce la eliminación del compuesto. Las variaciones interespecíficas son importantes y es difícil en el hombre establecer ese nivel umbral.

** Mecanismo de secreción*

El paso de fármacos a la bilis puede producirse por difusión pasiva; sin embargo, para las sustancias cuya concentración biliar es superior a la plasmática, el paso ocurre por transporte activo.

Existe una gran similitud entre este mecanismo y el que se halla implicado en la excreción urinaria de los fármacos. Este proceso:

- requiere un aporte de energía,
- puede saturarse,
- pueden existir fenómenos de competitividad.

La especificidad del proceso es, sin embargo, mayor en la vía biliar que en la renal. Se han descrito tres tipos de transporte activo:

- uno para los ácidos orgánicos,
- otro para las bases orgánicas,
- y un tercero para las sustancias orgánicas neutras.

Los fármacos secretados por la bilis pueden sufrir un ciclo entero-hepático según el mecanismo siguiente:

- la bilis se vierte al duodeno,
- las sustancias excretadas se vierten de nuevo a la luz intestinal,
- allí pueden ser de nuevo absorbidas directamente o tras hidrólisis, sobre todo en el caso de conjugados,
- alcanzan de nuevo el hígado por la vena porta y luego la circulación general.

d) PARÁMETRO FARMACOCINÉTICO

Es el aclaramiento hepático. Se expresa en unidades de flujo (por ejemplo, ml/min, a veces expresado en relación con el peso corporal: ml/min/kg). Resulta de la suma del aclaramiento metabólico hepático y del aclaramiento biliar. Es siempre una fracción del aclaramiento total. Cuanto más próximo sea su valor al del aclaramiento total, mayor será la cantidad de sustancia extraída por el hígado, es decir, tanto más será biotransformado el fármaco y menor será la cantidad inicial de éste que llegue a la circulación general.

2.2.4. Vida media

La vida media es un parámetro farmacocinético que no puede relacionarse con un único proceso fisiológico como en el caso de la absorción (paso de la mucosa intestinal), la distribución tisular (difusión a los órganos) o el aclaramiento (eliminación por los órganos). La vida media de un fármaco depende a la vez de sus características de distribución y de eliminación. Dicho de otra manera, este parámetro depende tanto del volumen de distribución como del aclaramiento total. La vida media es el parámetro que mejor define el perfil farmacocinético de un fármaco.

a) DEFINICION E IMPLICACIONES

La vida media es el intervalo de tiempo necesario para que la concentración X de fármaco se reduzca a la mitad ($X/2$). Esta vida media se expresa en unidades de tiempo.

Se expresa según la siguiente relación:

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \cdot V}{CI}$$

donde V es el volumen de distribución y CI es el aclaramiento sanguíneo total.

Esta igualdad muestra cómo la vida media depende del aclaramiento plasmático y del volumen de distribución. Puede observarse que para el mismo valor del cociente V/CI , se obtiene un valor constante de vida media.

Dados los compuestos A y B:

A tiene un aclaramiento de 50 litros/hora y un volumen de distribución de 500 litros;

B tiene un aclaramiento de 5 litros/hora y un volumen de distribución de 50 litros.

A y B muestran un mismo valor de vida media: 6,93 horas.

Este ejemplo demuestra que dos compuestos pueden tener la misma vida media aunque, de hecho, posean propiedades farmacocinéticas distintas, expresadas por el valor del volumen de distribución y el del aclaramiento.

Hasta aquí se han descrito, de forma correlativa, los diversos procesos farmacocinéticos. En la realidad, estos procesos no se encadenan sino que se superponen. Antes de que toda la dosis de fármaco administrado haya atravesado la mucosa intestinal, una fracción del mismo ya se ha absorbido, se ha repartido por todo el organismo y se ha eliminado.

3. PARTICULARIDADES FARMACOCINÉTICAS

3.1. CONCEPTO DE METABOLITO ACTIVO

Por acción de los enzimas intestinales, hepáticos y/o pulmonares, el fármaco puede sufrir una biotransformación en compuestos denominados metabolitos. Éstos presentan dos características principales:

- son más hidrosolubles que el compuesto inicial y se eliminan más fácilmente,

- no presentan actividad farmacológica o terapéutica.

Existen, sin embargo, excepciones que conducen a la aparición de metabolitos activos. Podemos destacar tres casos:

- el metabolito es el responsable de la acción en su totalidad,

- la acción del metabolito se suma a la del producto administrado,

- el metabolito es el responsable de los efectos indeseables.

En la tabla I.17 se muestran algunos ejemplos significativos.

3.2. CONCEPTO DE FARMACOCINÉTICA NO LINEAL

En la gran mayoría de los casos, las propiedades farmacocinéticas de un fármaco son independientes de la dosis administrada. En este supuesto, la farmacocinética se denomina lineal. Aquellos fármacos cuyos parámetros farmacocinéticos varían en función de la dosis administrada se dice que presentan una farmacocinética no lineal. Esta no linealidad puede deberse a una modificación de los procesos de absorción, a un efecto de primer paso, de distribución y/o de eliminación.

Las causas de no linealidad son múltiples.

** En relación con la absorción y el efecto de primer paso*

- poca solubilidad del producto administrado, lo que determina una menor fracción disuelta a medida que aumenta la dosis;

- modificación del vaciado gástrico, que condicionará la velocidad de llegada del producto al sitio de absorción;

- saturación del sistema enzimático intestinal y/o hepático responsable del efecto de primer paso;

- saturación del sistema de transporte activo responsable de la absorción intestinal.

** En relación con la distribución*

- saturación de la unión a las proteínas plasmáticas a concentraciones elevadas del fármaco;

- saturación de la fijación a los tejidos.

** En relación con la excreción renal*

- saturación del proceso de secreción o de reabsorción activa en la nefrona;

- saturación de la unión a proteínas plasmáticas y aumento de la filtración glomerular renal;

- modificación del pH urinario debido a cantidades crecientes del fármaco y/o de sus metabolitos.

TABLA I.17. Ejemplos de algunos fármacos cuyos metabolitos son activos

Fármaco	Metabolito	Observaciones
Alprenolol	4-hidroxiaprenolol	El metabolito presenta una actividad bloqueante beta idéntica a la del fármaco original
Metoprolol	Hidroximetoprolol	El metabolito es 10 veces menos activo y se acumula en caso de insuficiencia renal. Se requiere una adaptación posológica
Propranolol	4-hidroxi propranolol	La actividad del metabolito es idéntica a la del fármaco original
Propoxifeno	Norpropoxifeno	La actividad del metabolito es idéntica a la del fármaco original y es cardiotoxico
Petidina	Norpetidina	El metabolito es 2 veces menos activo que el fármaco original. Potencia la transmisión neuromuscular. En la insuficiencia renal se requiere una adaptación posológica
Lidocaína	Monoetilglicilnexitidida Glicinexitidida	Ambos metabolitos son menos activos que el fármaco original y son tóxicos a dosis elevadas
Amitriptilina	Nortriptilina	El metabolito es más activo como inhibidor de la captación de noradrenalina que el fármaco original
Verapamil	Norverapamil	La actividad del metabolito es idéntica a la del producto inicial
Encainida	O-desmetilencainida	El metabolito es el responsable de la actividad antiarrítmica. A dosis iguales, el efecto es mayor tras administración oral que tras administración intravenosa

* *En relación con la excreción biliar*

- saturación del mecanismo de excreción biliar por transporte activo;
- importancia variable del ciclo enterohepático.

* *En relación con el metabolismo*

- saturación de los sistemas enzimáticos al aumentar la dosis;
- inducción enzimática por acción del fármaco o de algún metabolito;
- inhibición enzimática por efecto de un metabolito.

En la tabla I.18 se muestran algunos ejemplos significativos.

Tabla 118 Ejemplos de farmacocinética no lineal

Causa de la no linealidad	Fármaco
<ul style="list-style-type: none"> • En la absorción <ul style="list-style-type: none"> - inhibición de un sistema de transporte activo • En el efecto de primer paso <ul style="list-style-type: none"> - saturación enzimática 	Clorotiazida Lorcaamida Midazolam Propranolol Salicilamida
<ul style="list-style-type: none"> • En la unión a proteínas <ul style="list-style-type: none"> - saturación de los sitios de unión 	Diflunisal Disopiramida Penicilamina Quinidina
<ul style="list-style-type: none"> • En la distribución tisular <ul style="list-style-type: none"> - saturación de la captación 	Difenhidramina Disopiramida Metotrexato Quinidina Warfarina
<ul style="list-style-type: none"> • En la excreción renal <ul style="list-style-type: none"> - saturación de los sistemas de transporte activo 	Ácido valproico Eritromicina Pindolol Teofilina
<ul style="list-style-type: none"> • En el metabolismo <ul style="list-style-type: none"> - saturación de los sistemas enzimáticos 	Carbamazepina Desipramina Diazepam Diflunisal Fenitoína Metoclopramida Paracetamol Propranolol Rifampicina

4. EJEMPLO DE LAS CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE ALGUNOS FÁRMACOS

4.1. PRINCIPALES PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

El perfil farmacocinético de un fármaco está definido por los parámetros descritos en las páginas anteriores (aclaramiento total, volumen de distribución, vida media, biodisponibilidad, etc.).

El aclaramiento plasmático total y el volumen de distribución son los dos parámetros más importantes. En este sentido, se trata de parámetros farmacocinéticos primarios, cuyo valor condicionará el de los denominados secundarios, como la vida media. Tras la administración oral, el principal parámetro es la biodisponibilidad, que determinará la cantidad de fármaco que llega a la circulación general.

4.2. EJEMPLOS

A continuación se indican las propiedades farmacocinéticas de algunos fármacos. Los valores corresponden a la media de los obtenidos en el hombre.

Ranitidina

Aclaramiento plasmático total (l/kg/h)	0,600
Volumen de distribución (l/kg)	1,500
Vida media (horas)	2,5
Aclaramiento renal (l/kg/h)	0,420
Aclaramiento metabólico (l/kg/h)	0,180
Unión a proteínas (%)	15
Biodisponibilidad (%)	60
Efecto de primer paso (%)	20
Tiempo de máxima absorción (horas)	2,0
Concentración máxima tras 150 mg (ng/ml)	500

Imipramina

Aclaramiento plasmático total (l/kg/h)	1,0
Volumen de distribución (l/kg)	18,0
Vida media (horas)	14,5
Aclaramiento renal (l/kg/h)	0,01
Aclaramiento metabólico (l/kg/h)	0,99
Unión a proteínas (%)	90
Biodisponibilidad (%)	35
Efecto de primer paso (%)	65
Tiempo de máxima absorción (horas)	2,2
Concentración máxima tras 50 mg (ng/ml)	20

Furosemida

Aclaramiento plasmático total (l/kg/h)	0,140
Volumen de distribución (l/kg)	0,35
Vida media (horas)	1,0
Aclaramiento renal (l/kg/h)	0,100
Aclaramiento metabólico (l/kg/h)	0,040
Unión a proteínas (%)	95
Biodisponibilidad (%)	60
Efecto de primer paso (%)	10
Tiempo de máxima absorción (horas)	1,0
Concentración máxima tras 40 mg (ng/ml)	1 000

Captopril

Aclaramiento plasmático total (l/kg/h)	0,285
Volumen de distribución (l/kg)	0,7
Vida media (horas)	1,7
Aclaramiento renal (l/kg/h)	0,108
Aclaramiento metabólico (l/kg/h)	0,177
Unión a proteínas (%)	25
Biodisponibilidad (%)	60
Efecto de primer paso (%)	15
Tiempo de máxima absorción (horas)	0,9
Concentración máxima tras 100 mg (ng/ml)	800
tras 10 mg (ng/ml)	70

Diazepam

Aclaramiento plasmático total (l/kg/h)	25
Volumen de distribución (l/kg)	1,5
Vida media (horas)	50
Aclaramiento renal (l/kg/h)	1
Aclaramiento metabólico (l/kg/h)	24
Unión a proteínas (%)	98
Biodisponibilidad (%)	90
Efecto de primer paso (%)	10
Tiempo de máxima absorción (horas)	1,5
Concentración máxima tras 10 mg (ng/ml)	300

Diltiazem

Aclaramiento plasmático total (l/kg/h)	0,70
Volumen de distribución (l/kg)	4,60
Vida media (horas)	4,45
Aclaramiento renal (l/kg/h)	0,03
Aclaramiento metabólico (l/kg/h)	0,67
Unión a proteínas (%)	80
Biodisponibilidad (%)	38
Efecto de primer paso (%)	54
Tiempo de máxima absorción (horas)	3
Concentración máxima tras 60 mg (ng/ml)	70

Ketoprofeno

Aclaramiento plasmático total (l/kg/h)	0,075
Volumen de distribución (l/kg)	0,11
Vida media (horas)	1,5
Aclaramiento renal (l/kg/h)	0,007
Aclaramiento metabólico (l/kg/h)	0,068
Unión a proteínas (%)	99
Biodisponibilidad (%)	85
Efecto de primer paso (%)	10
Tiempo de máxima absorción (horas)	1
Concentración máxima tras 50 mg (ng/ml)	462

Metoprolol

Aclaramiento plasmático total (l/kg/h)	1,0
Volumen de distribución (l/kg)	5,6
Vida media (horas)	6
Aclaramiento renal (l/kg/h)	0,1
Aclaramiento metabólico (l/kg/h)	0,9
Unión a proteínas (%)	12
Biodisponibilidad (%)	50
Efecto de primer paso (%)	45
Tiempo de máxima absorción (horas)	1
Concentración máxima tras 70 mg (ng/ml)	4,8

Prazosina

Aclaramiento plasmático total (l/kg/h)	0,181
Volumen de distribución (l/kg)	0,6
Vida media (horas)	2,9
Aclaramiento renal (l/kg/h)	0,018
Aclaramiento metabólico (l/kg/h)	0,163
Unión a proteínas (%)	97
Biodisponibilidad (%)	57
Efecto de primer paso (%)	0,27
Tiempo de máxima absorción (horas)	2
Concentración máxima tras 70 mg (ng/ml)	36

Fenitoína

Aclaramiento plasmático total (l/kg/h)	0,022
Volumen de distribución (l/kg)	0,52
Vida media (horas)	16,8
Aclaramiento renal (l/kg/h)	0,001
Aclaramiento metabólico (l/kg/h)	0,021
Unión a proteínas (%)	90
Biodisponibilidad (%)	>90
Efecto de primer paso (%)	<10
Tiempo de máxima absorción (horas)	8
Concentración máxima tras 100 mg (ng/ml)	10-15

SEGUNDA PARTE

**Farmacocinética
en la práctica diaria**

1. FARMACOCINÉTICA Y DOSIS ADMINISTRADA

1.1. CONCEPTO

El efecto farmacológico o terapéutico de un fármaco guarda mayor relación con el valor de su concentración plasmática que con la cantidad total presente en el organismo.

Partiendo de este principio podemos definir:

- un nivel terapéutico (concentración mínima) por debajo del cual no se aprecia actividad;
- un nivel superior o tóxico (concentración máxima) por encima del cual aparecen los efectos indeseables;
- una zona intermedia, denominada intervalo terapéutico, en la cual las concentraciones son a la vez activas y no tóxicas.

1.2. INFLUENCIA DE LA DOSIS ADMINISTRADA

Consideremos las tres cinéticas de la figura II.1. Las tres son las resultantes de la administración oral de un compuesto a tres dosis distintas.

La curva 1 corresponde al caso en el que nunca se alcanzan concentraciones terapéuticas; es el fracaso terapéutico. La dosis es demasiado baja.

La curva 2 representa el ejemplo ideal en el que rápidamente se alcanza el nivel terapéutico pero nunca el nivel tóxico, manteniéndose durante un buen tiempo dentro del intervalo terapéutico. La dosis es, en este caso, correcta.

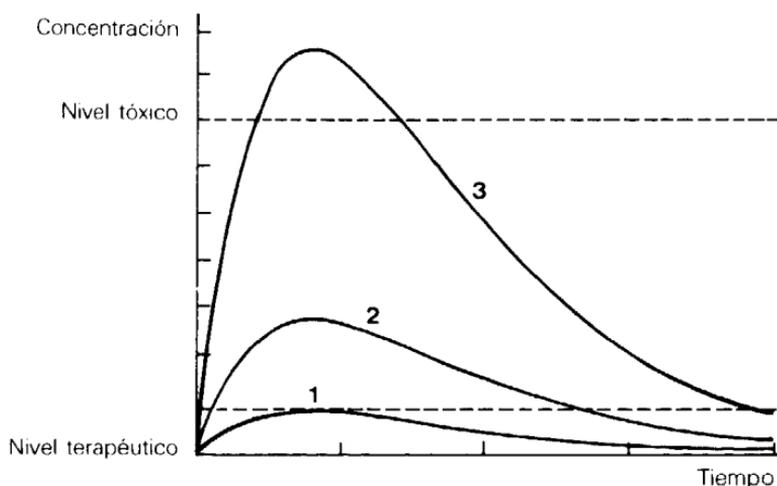


FIG. II.1. Cinética plasmática de un fármaco administrado a tres dosis distintas.
Curva 1: 10 mg; curva 2: 30 mg; curva 3: 100 mg.

La curva 3 representa una situación en la que la concentración sobrepasa el límite superior y se alcanzan concentraciones tóxicas. La dosis es demasiado elevada.

En la tabla II.1 se indican los intervalos terapéuticos de algunos fármacos, así como su concentración tóxica. La importancia de la relación entre la concentración activa y la tóxica es variable. Esta relación se denomina índice terapéutico. Así, existen fármacos con un índice terapéutico elevado o bajo. Para estos últimos, las formas de administración (y en particular la dosis) deben ajustarse lo más posible a fin de que las concentraciones plasmáticas permanezcan dentro del intervalo terapéutico. Es el caso de la lidocaína, la procainamida, el litio, la fenitoína, la digoxina y la teofilina.

TABLA II.1 Concentraciones terapéuticas y tóxicas de algunos fármacos

Fármaco	Concentración terapéutica	Concentración Tóxica
Ácido acetilsalicílico	20-100 $\mu\text{g/ml}$	150-200 $\mu\text{g/ml}$
Clordiazepóxido	1-3 $\mu\text{g/ml}$	10 $\mu\text{g/ml}$
Clorpromazina	200-500 $\mu\text{g/ml}$	3 $\mu\text{g/ml}$
Digoxina	0.9-2 ng/ml	3-5 ng/ml
Estreptomicina	5 $\mu\text{g/ml}$	30 $\mu\text{g/ml}$
Fenilbutazona	50-80 $\mu\text{g/ml}$	150 $\mu\text{g/ml}$
Fenitoína	10-15 $\mu\text{g/ml}$	20 $\mu\text{g/ml}$
Fenobarbital	20-30 $\mu\text{g/ml}$	40-60 $\mu\text{g/ml}$
Gentamicina	2 $\mu\text{g/ml}$	10 $\mu\text{g/ml}$
Imipramina	50-100 ng/ml	700 $\mu\text{g/ml}$
Isoniazida	1-3 $\mu\text{g/ml}$	5 $\mu\text{g/ml}$
Lidocaína	1.5-4 $\mu\text{g/ml}$	10 $\mu\text{g/ml}$
Litio	4-8 $\mu\text{g/ml}$	15 $\mu\text{g/ml}$
Meprobamato	10 $\mu\text{g/ml}$	15 $\mu\text{g/ml}$
Nortriptilina	50-140 ng/ml	5 $\mu\text{g/ml}$
Ouabaina	0.5 ng/ml	3 ng/ml
Perhexilina	0.5-2 $\mu\text{g/ml}$	4 $\mu\text{g/ml}$
Procainamida	4-8 $\mu\text{g/ml}$	10 $\mu\text{g/ml}$
Propranolol	20-50 ng/ml	
Quinidina	2-5 $\mu\text{g/ml}$	8 $\mu\text{g/ml}$

1.3. ADECUACIÓN DE LA POSOLOGÍA

Una posología apta para un grupo de individuos puede no serlo para otro grupo determinado. Muchos son los factores que explican este fenómeno, los cuales se describirán en las páginas siguientes. Cabe citar por ahora que:

- la alimentación modifica la absorción de una sustancia y, en consecuencia, la cantidad absorbida y las concentraciones plasmáticas;
- ciertas variables fisiológicas evolucionan con la edad y modifican los parámetros farmacocinéticos;
- los estados patológicos, como la insuficiencia hepática o renal, modifican las condiciones de eliminación de las sustancias;
- las interacciones medicamentosas modifican los parámetros farmacocinéticos.

2. FARMACOCINÉTICA Y FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN

2.1. CONCEPTO

Muchas veces los fármacos se administran de forma crónica o en dosis repetidas. Los objetivos son los mismos que para la administración en dosis única:

- obtener una rápida eficacia terapéutica,
- mantener una concentración plasmática activa y constante dentro del intervalo terapéutico,
- evitar los fenómenos de acumulación que puedan ocasionar la aparición de efectos tóxicos.

Partiendo de la base de que la dosis es la correcta, la frecuencia de administración es el elemento clave para conseguir los objetivos mencionados. Este ritmo se fija de forma que, en un momento dado, la cantidad de sustancia inyectada o absorbida después de cada administración sea igual a la cantidad eliminada en cada intervalo de dosificación. Así, el aporte de fármaco debido a una nueva administración sustituye y equilibra de forma regular la pérdida de producto de la administración anterior. La concentración plasmática es constante y oscila entre dos valores, máximo y mínimo, como muestra la figura II.2 en el caso de la administración oral. Esta situación se corresponde con el estado de equilibrio.

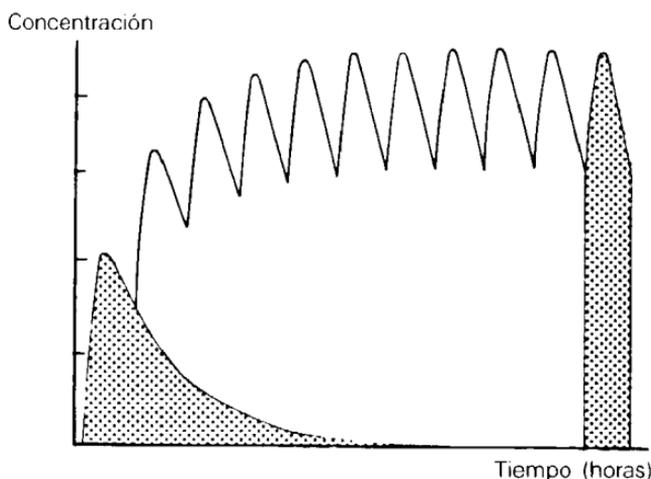


Fig. II.2. Concentraciones plasmáticas tras administración oral repetida. Obtención del estado de equilibrio. En el equilibrio, el área bajo la curva en el intervalo de administración es igual al área extrapolada al infinito tras administración de dosis única.

2.2. INFLUENCIA DE LA FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN

En la figura II.3 se muestran los efectos que deben evitarse, así como los objetivos a alcanzar. Corresponde a la cinética de un mismo fármaco a distintas frecuencias de administración.

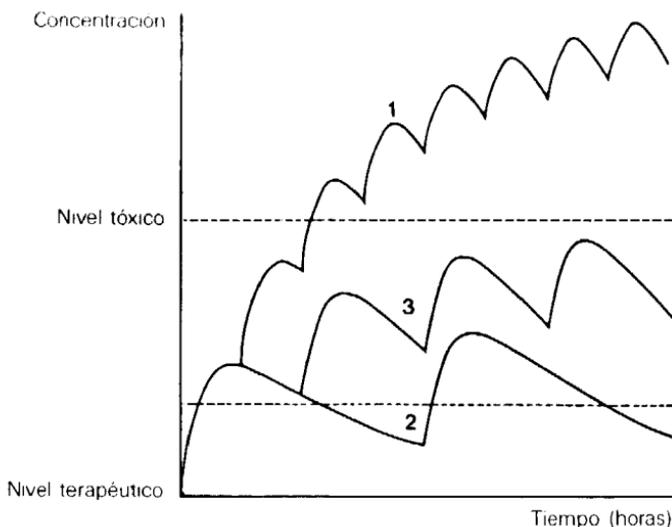


FIG. II.3. Evolución de la concentración plasmática de un fármaco según distintas pautas posológicas. Frecuencia de administración. Curva 1: $0,5t_{1/2}$; curva 2: $2t_{1/2}$; curva 3: $1t_{1/2}$.

La curva 1 sobrepasa muy rápidamente las concentraciones tóxicas. Las administraciones son demasiado frecuentes.

La curva 2 alcanza enseguida el nivel terapéutico; sin embargo, la concentración desciende por debajo de dicho nivel antes de la siguiente administración; se obtiene un efecto denominado de balanceo, en el que se alternan fases de actividad e inactividad terapéutica.

La curva 3 representa un efecto ideal. Se alcanza y sobrepasa pronto el nivel terapéutico y las concentraciones plasmáticas se mantienen dentro del intervalo terapéutico, sin alcanzar el nivel tóxico. La frecuencia de administración es correcta.

El cálculo de la frecuencia de administración se realiza a partir de los parámetros farmacocinéticos. El más importante de todos ellos es la vida media. Una norma general puede ser la de que el intervalo entre dos administraciones del fármaco debe ser lo más próximo al valor de su vida media. Es el caso de la curva 3. Para las curvas 1 y 2, el intervalo de administración tiene, respectivamente, los valores de la mitad y del doble de la vida media del compuesto.

2.3. ADAPTACIÓN DE LA FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN

Al igual que ocurre con la dosis, una frecuencia apta para un grupo de individuos puede no serlo obligatoriamente para otro grupo. Cualquier factor que implique una modificación de las propiedades farmacocinéticas de una sustancia puede determinar la necesidad de una readaptación de las condiciones de administración, en particular de la frecuencia.

3. FARMACOCINÉTICA Y CALIDAD DE VIDA

3.1. ALIMENTACIÓN

3.1.1. Parámetros implicados

La ingesta simultánea de alimentos y medicamentos puede conducir a una modificación de las propiedades farmacocinéticas de estos últimos. Pueden modificarse dos procesos:

- la absorción,
- el efecto de primer paso.

En otras palabras, la ingesta de alimentos condicionará, primordialmente, la biodisponibilidad.

3.1.2. Modificación de la absorción

La ingesta alimentaria implica modificaciones fisiológicas como:

- la disminución de la velocidad de vaciado gástrico,
- la estimulación de la secreción biliar.

Estas modificaciones pueden influir en la absorción; por ejemplo; el vaciado gástrico es un elemento modulador de la absorción; su retraso provoca, en general, una disminución de la velocidad de absorción.

A pesar de esto, es difícil prever la influencia de la alimentación en la absorción. De hecho, es muy variable. En la tabla II.2 se enumeran

Tabla II.2 *Influencia de la dieta en la absorción oral de algunos fármacos*

Fármacos en los que la absorción está			
Disminuida	Retardada	Aumentada	Inalterada
Ácido acetilsalicílico	Ácido acetilsalicílico	Canrenona	Ácido acetilsalicílico
Amoxicilina	Ácido valproico	Carbamazepina	Amoxicilina
Ampicilina	Alclofenaco	Clorotiazida	Ampicilina
Atenolol	Amoxicilina	Diazepam	Antipirina
Captopril	Cefradina	Dicumarol	Cefradina
Cefalexina	Cefazolina	Fenitoína	Clorpropamida
Dimeclociclina	Cimetidina	Griseofulvina	Eritromicina
Doxiciclina	Diclofenaco	Hidralazina	Espiramicina
Eritromicina	Digoxina	Hidroclorotiazida	Etambutol
Fenacetina	Furosemda	Labetaolol	Glibenclamida
Isoniazida	Glipizida	Lito	Hidralazina
Ketoconazol	Indoprofeno	Metoxaleno	Indoprofeno
Levodopa	Metronidazol	Metoprolol	Oxazepam
Lincomicina	Nitrofurantoina	Nitrofurantoina	Oxprenolol
Nafcilina	Paracetamol	Pivampicilina	Pivampicilina
Oxitetraciclina	Piroxicam	Propoxifeno	Prednisona
Penicilamina	Quinidina	Propranolol	Ranitidina
Penicilina V	Sulfadiazina	Riboflavina	Teofilina
Propantelina	Sulfanilamida		Tolbutamida
Rifampicina	Sulfisoxazol		
Sotalol	Teofilina		
Tetraciclina			
Warfarina			

varios fármacos cuya absorción se reduce, se retrasa, aumenta o no se modifica por la presencia de alimentos.

La naturaleza de los alimentos es importante. Pueden existir fenómenos de quelación. El ejemplo más conocido es el de la formación de complejos entre las tetraciclinas y los metales pesados. Se forma un complejo inactivo entre las tetraciclinas y el aluminio o el calcio que no puede atravesar las membranas biológicas. En consecuencia, la administración de tetraciclinas con leche, productos lácteos o protectores gástricos a base de aluminio determina la ausencia casi total del efecto terapéutico.

3.1.3. Modificación del efecto de primer paso

La influencia de la alimentación sobre el efecto de primer paso puede deberse a:

- una disminución del vaciado gástrico, lo que provoca un mayor tiempo de permanencia de los productos en el estómago, donde pueden ser degradados,
- la naturaleza de los componentes alimentarios capaces de modi-

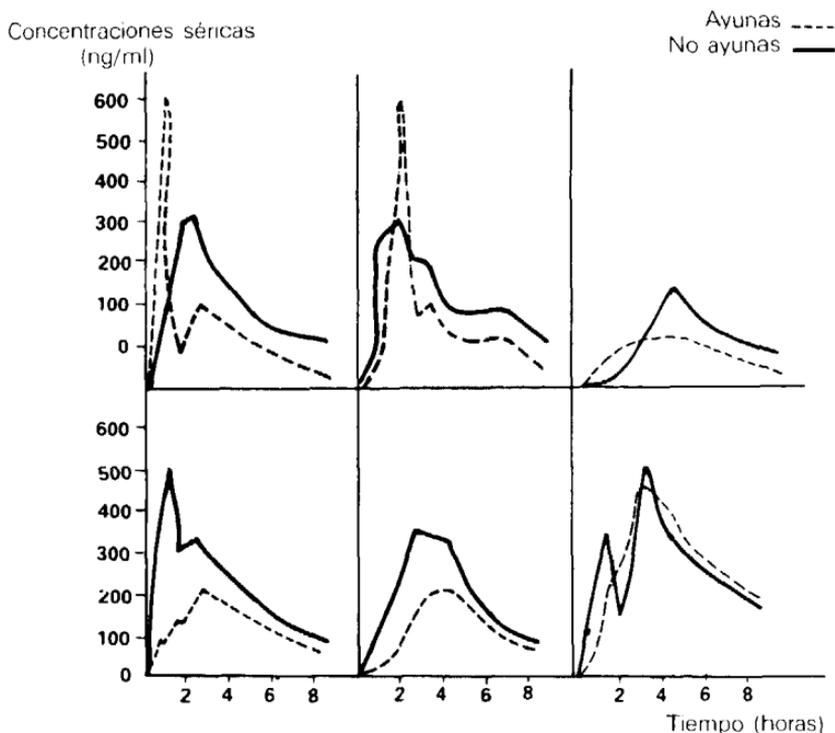


FIG. II.4. Influencia del ayuno en las concentraciones séricas de propranolol en 3 voluntarios sanos tras administración oral de 80 mg de fármaco. Según A. Melander, *Clinical Pharmacokinetics*, 3, 337-351, 1978.

ficar, por inducción o inhibición enzimáticas, los procesos metabólicos de los fármacos en el intestino o el hígado,

– un aumento del flujo sanguíneo esplénico, que disminuye el efecto de primer paso hepático.

Podemos citar algunos ejemplos:

– La figura II.4 representa la cinética del propranolol en varios sujetos, tras su administración antes, después o durante las comidas; de forma general, a pesar de las importantes variaciones individuales, puede apreciarse un aumento de las concentraciones séricas del fármaco cuando éste se ingiere durante las comidas. Se mejora su biodisponibilidad. Sabiendo que la absorción de este fármaco es idéntica en el sujeto en ayunas o no, la modificación observada sólo puede explicarse por una disminución del efecto de primer paso. Sin embargo, las variaciones individuales dificultan la cuantificación del fenómeno.

– La biodisponibilidad del labetalol es más elevada (36 %) cuando el fármaco es administrado después de las comidas que cuando se ingiere en ayunas (26 %). Esta diferencia se debe a un menor efecto de primer paso hepático.

– La administración de fenacetina durante las comidas disminuye la biodisponibilidad del compuesto. Algunas sustancias tienen la propiedad de acelerar el proceso de oxidación de la fenacetina. Esto ocurre sobre todo cuando se consume carne asada; la presencia de hidrocarburos policíclicos explicaría el proceso de inducción enzimática.

3.1.4. Consecuencias clínicas

En el caso de la modificación de la absorción, las consecuencias clínicas no suelen ser «espectaculares». Sin embargo, pueden presentarse

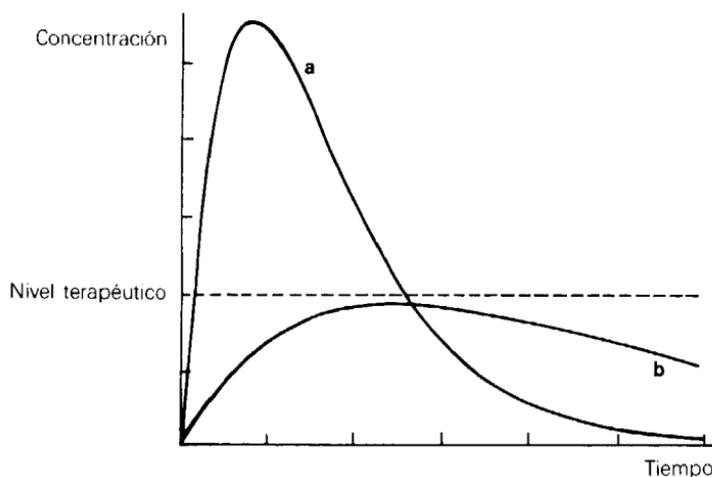


Fig. II.5. Cinética plasmática de un fármaco administrado por vía oral en un individuo en ayunas (a) y no en ayunas (b).

casos extremos. Pongamos el siguiente ejemplo teórico. Se trata de una molécula con actividad analgésica cuyo efecto terapéutico debe lograrse enseguida. En consecuencia, el nivel terapéutico debe alcanzarse y sobrepasarse rápidamente. La curva *a* (fig. II.5) representa la cinética del compuesto en el individuo en ayunas. Las condiciones exigidas al producto se mantienen. La curva *b* muestra la cinética en el individuo que toma el fármaco durante las comidas. Se observa que la velocidad de absorción es mucho más lenta y que no se alcanza el nivel terapéutico. Es el fracaso terapéutico.

Las consecuencias pueden ser más notorias en el caso de una disminución del efecto de primer paso, que requiere readaptar la posología.

3.2. ALCOHOL

3.2.1. Influencia en los parámetros fisiológicos

El alcohol modifica muchos procesos farmacocinéticos debido a su influencia sobre ciertas variables fisiológicas.

La absorción se modifica poco; depende del volumen ingerido y de la ingesta simultánea o no de alimentos.

La unión a las proteínas puede modificarse debido a una disminución de la concentración de albúmina por inhibición de la síntesis proteica a causa de un daño hepático.

La influencia del alcohol se manifiesta sobre todo en el metabolismo. Debe distinguirse el efecto producido por la ingesta de una sola toma de alcohol o del causado por la ingesta crónica. La toma única conduce generalmente a un aumento de la vida media de los fármacos debido a un efecto de inhibición enzimática. Por el contrario, la ingesta crónica induce una proliferación del conjunto de los sistemas celulares responsables del metabolismo. En consecuencia, se produce una disminución de la vida media de la mayor parte de los fármacos. En la tabla II.3 se muestran algunos ejemplos.

TABLA II.3 Efecto de la ingesta aguda o crónica de alcohol en la farmacocinética de algunos fármacos

Ingesta aguda	
Fármaco	Efecto
Meprobamato	Vida media aumentada
Pentobarbital	Vida media aumentada
Tolbutamida	Vida media aumentada
Ingesta crónica	
Antipirina	Vida media disminuida
Fenitoína	Vida media disminuida
Meprobamato	Vida media disminuida
Pentobarbital	Vida media disminuida
Tolbutamida	Vida media disminuida
Warfarina	Vida media disminuida

3.2.2. Consecuencias clínicas

Son distintas según las propiedades farmacocinéticas de los fármacos. Los compuestos más sensibles a la acción del alcohol son aquellos cuyo efecto de primer paso es poco importante y su unión a proteínas es elevada. Estos fármacos son muy sensibles a la inducción o inhibición enzimáticas. Es el caso, por ejemplo, de las benzodiazepinas, la fenitoina, la tolbutamina, y la warfarina.

3.3. TABACO

3.3.1. Influencia en los parámetros fisiológicos

Los compuestos presentes en el tabaco pueden producir efectos de inducción o de inhibición enzimática.

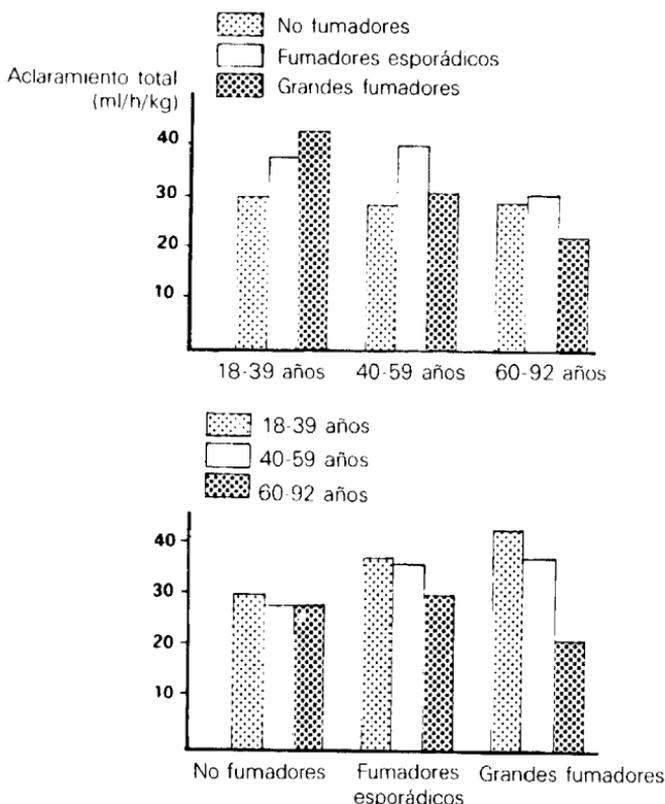


FIG. II.6. Estudio de la influencia del consumo de tabaco y de la edad en el aclaramiento total de antipirina. Según R. E. Vestal y cols., *Clin. Pharmacol. Ther.* 18, 425-432, 1975.

Por otra parte, el tabaquismo es la causa de:

- un aumento en la secreción de corticosteroides, los cuales pueden acelerar el metabolismo;
- una liberación de ácidos grasos debida a la nicotina, que pueden desplazar a ciertos fármacos de sus sitios de unión:
 - hipoalbuminemia;
 - una disminución de la urea, del ácido úrico y de la creatinina plasmática, que pone de manifiesto una disfunción renal.

3.3.2. Ejemplos

Se ha estudiado de forma paralela la influencia de la edad y del consumo de tabaco en la farmacocinética de la antipirina. Como muestra la figura II.6, el aclaramiento total está aumentado en los fumadores jóvenes o de mediana edad, debido a una mayor tasa de metabolismo. Por el contrario, en los ancianos no existe diferencia alguna entre los fumadores y los no fumadores.

Es interesante el caso de la teofilina debido a su estrecho índice terapéutico. En general, el aclaramiento total es más elevado y variable en los fumadores que en los no fumadores. En los sujetos que han dejado de fumar, a los 3 meses su aclaramiento total varía muy poco.

El consumo de tabaco aumenta el aclaramiento de fenacetina e imipramina. Por el contrario, no se observa diferencia alguna en el caso del diazepam o la fenitoína.

La tabla II.4 muestra algunos datos al respecto.

TABLA II.4. *Influencia del consumo de tabaco en el aclaramiento total de algunos fármacos*

Aclaramiento aumentado	Aclaramiento inalterado
Antipirina	Diazepam
Fenacetina	Etanol
Imipramina	Fenitoína
Nicotina	Nortriptilina
Pentazocina	Petidina
Teofilina	Warfarina

3.3.3. Consecuencias clínicas

En los «grandes fumadores» resulta difícil establecer unas reglas precisas de comportamiento terapéutico. Dado que la influencia principal radica en los procesos de biotransformación, cabría esperar que las sustancias cuyo efecto de primer paso hepático es bajo fueran muy sensibles a la acción del tabaco, al contrario de aquellas cuyo efecto de extracción hepática es elevado. Por ejemplo, la pentazocina, un compuesto cuya extracción hepática es elevada, presenta un aclaramiento aumentado en el fumador, mientras que la warfarina, que sufre poco el efecto de primer paso, no sufre alteración alguna en su aclaramiento.

Sin embargo, parece que los fármacos poco extraídos en el hígado

y escasamente unidos a las proteínas son sensibles a la influencia del tabaco.

El problema «fármaco-fumador» es difícil de resolver:

— ¿Cuándo debe considerarse el consumo de tabaco como factor determinante capaz de alterar las propiedades farmacocinéticas de un fármaco?

— ¿Debe sistemáticamente aumentarse la dosis en estas personas?

Dado que la respuesta es, con gran probabilidad, negativa, se debe alertar al fumador contra una posible ineficacia terapéutica, tomando entonces las medidas oportunas (aumento de la dosis o dejar de fumar) si tal situación se presenta.

4. FARMACOCINÉTICA Y EDAD

La edad es un factor esencial en la variación de los parámetros farmacocinéticos de los fármacos. Deben distinguirse varios periodos correspondientes a distintos comportamientos fisiológicos:

- el nacimiento,
- la infancia,
- la edad adulta,
- la vejez.

4.1. ABSORCIÓN

4.1.1. Características fisiológicas

Niño	Anciano
<ul style="list-style-type: none">- pH gástrico comprendido entre 6 y 8 (entre 1 y 3 a las 24 horas); los valores del adulto se alcanzan a los 3 años.- Vaciado gástrico entre 6 y 8 horas en el recién nacido; los valores del adulto se alcanzan entre los 6 y los 8 meses.	<ul style="list-style-type: none">- pH gástrico aumentado.- Disminución del número de células activas para el proceso de absorción.- Enlentecimiento del vaciado gástrico y de la motilidad intestinal.- Disminución del flujo sanguíneo intestinal.

4.1.2. Principales parámetros farmacocinéticos implicados

La absorción de los fármacos es sensible a las variaciones de pH del tracto gastrointestinal y al vaciado gástrico.

Estos factores están modificados en el recién nacido, el niño de corta edad y en el anciano. Puede existir una variación:

- de la velocidad de absorción,
- de la cantidad total absorbida,
- de la biodisponibilidad.

4.1.3. Ejemplos

Niño	Anciano
<p>La absorción de penicilina G, ampicilina y nafcilina se halla aumentada debido a su menor degradación gástrica.</p> <p>La absorción de rifampicina, gentamicina, fenitoína y paracetamol está disminuida debido a un enlentecimiento del vaciado gástrico.</p> <p>La absorción de diazepam o sulfamidas no se modifica.</p> <p>Estas variaciones se manifiestan sobre todo en el recién nacido y, en menor grado, en el lactante o el niño.</p>	<p>La absorción de paracetamol, indometacina y ácido acetilsalicílico no se modifica.</p> <p>Las concentraciones plasmáticas de amobarbital, petidina, y propranolol están aumentadas.</p> <p>Estas modificaciones no se relacionan con la absorción; las diferencias se explican por una disminución de la velocidad de eliminación en relación con la excreción renal o el metabolismo.</p> <p>Estos últimos ejemplos muestran la</p>

complejidad de interpretación de los resultados

Una modificación plasmática no siempre se debe a variaciones en la absorción pero sí del volumen de distribución y/o del aclaramiento

En general, la absorción de los fármacos no está alterada en el anciano.

4.2. DISTRIBUCIÓN

4.2.1. Modificaciones fisiológicas

Niño	Anciano
<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la albúmina en el recién nacido y tasas normales en el lactante y en el niño. - Aumento de las concentraciones de bilirrubina y de ácidos grasos; los valores normales se alcanzan al 10.^o mes. <p>Mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variación importante de los compartimientos del organismo; el contenido total de agua es superior en el recién nacido que en el niño o el adulto; lo mismo ocurre con la relación agua extracelular/agua intracelular (tabla II.5). 	<ul style="list-style-type: none"> - Igual concentración total de proteínas pero distinto patrón; la albúmina está disminuida y las gammaglobulinas aumentadas. - Variación de los compartimientos del organismo. <ul style="list-style-type: none"> • a los 20 años el agua total representa el 15 % del peso, mientras que a los 80 sólo el 10 % • entre los 18 y los 85 años la grasa aumenta del 18 al 36 % en el varón y del 33 al 48 % en la mujer; a edades superiores la tendencia es inversa. • paralelamente disminuye la masa muscular. - Variación del peso de los órganos (aumento o disminución). <ul style="list-style-type: none"> Disminución del flujo sanguíneo cardíaco, renal y hepático.

4.2.2. Principales parámetros farmacocinéticos implicados

Las modificaciones relacionadas con la albúmina implican variaciones de la unión a proteínas, mientras que los cambios en los diferentes compartimientos del organismo se traducen en variaciones en el volumen de distribución.

4.2.3. Ejemplos

Niño	Anciano
<ul style="list-style-type: none"> - Unión a proteínas: la tasa de fijación está disminuida en el recién nacido (tabla II.6) para las sustancias que se comportan como «ácido débil» (fenobarbital o fenitoína) y para los compuestos básicos como la imipramina o el diazepam. 	<ul style="list-style-type: none"> - Unión a proteínas: se ha descrito una disminución de la unión para la peptidina, la fenitoína, la warfarina y tolbutamida. Para el diazepam o el clordiazepóxido no se ha citado variación alguna (tabla II.7).

La modificación de las tasas circulantes de ciertos autacoides con una elevada afinidad por las proteínas (bilirrubina y ácidos grasos) puede provocar fenómenos de competición por los sitios de unión. Los salicilatos o la fenitoina pueden desplazar a la bilirrubina de sus sitios de unión y ocasionar un fenómeno de toxicidad al no degradarse.

– Volumen de distribución, en general es más elevado en el recién nacido y en el niño (tabla II.8). El diazepam es una excepción, explicable por una disminución de la unión a proteínas.

– Volumen de distribución, no se ha descrito variación alguna para el paracetamol, la gentamicina, la warfarina o el clordiazepóxido.

Por el contrario, existe un aumento significativo para el diazepam, el nitrazepam y la lidocaina (tabla II.9). Los estudios más completos se han realizado con el diazepam. Existe una correlación entre el valor del volumen de distribución y la edad del sujeto. Este parámetro aumenta con la edad, como muestra la figura II.7.

4.3. EXCRECIÓN RENAL

4.3.1. Modificaciones fisiológicas

Niño	Anciano
– El pH urinario es menor en el niño que en el adulto, y muy bajo en el recién nacido, pero puede considerarse alto en relación con el pH plasmático.	– La filtración glomerular desciende a razón de 1 ml/min/m ² de superficie corporal entre los 20 y los 90 años. A los 70 años se observa una disminución del 35% en relación con los valores del adulto.
– Al nacer, la filtración glomerular es de 3 ml/min; los valores del adulto se alcanzan a los 6-7 meses; hasta ese momento ni la reabsorción ni la secreción son eficaces.	– La función tubular se modifica igualmente; disminuyen la reabsorción y la secreción.
	– Disminuye el flujo renal.

TABLA II.5. Valores de los distintos compartimentos en el recién nacido, el niño y el adulto

	Recién nacido	Niño	Adulto
Peso (g)	3 400	10 800	70 000
Agua total			
%	78	60	58
ml	2 650	6 500	41 000
Agua extracelular			
%	45	27	17
ml	1 530	2 900	12 000
Plasma			
%	4.5	4.5	4.5
ml	140	430	3 000
Agua intracelular			
%	34	35	40
ml	1 160	3 800	28 400

TABLA II.6. Fármacos cuya unión a proteínas está disminuida en el recién nacido

Ampicilina	Digoxina	Imipramina	Salicilato
Desipramina	Fenitoina	Nafcilina	Sulfafurazol
Diazepam	Fenobarbital	Pentobarbital	Sulfametoxipirazina

TABLA II 7. Alteración de la unión a proteínas de algunos fármacos en el anciano

Disminución	Aumento	Inalterada	
Acetazolamida	Amitriptilina	Alprazolam	Metoprolol
Acido valproico	Clorpromazina	Amitriptilina	Midazolam
Carbenoxolona	Disopiramida	Atropina	Nadolol
Ceftriaxona	Halopendol	Brotizolam	Nortriptilina
Clormetiazol	Lidocaina	Canrenona	Oxazepam
Desipramina	Nortriptilina	Clobazam	Oxprenolol
Desmetildiazepam	Propranolol	Clordiazepóxido	Penicilinas
Diazepam		Desipramina	Piroxicam
Diflunisal		Diazepam	Propranolol
Etomidato		Disopiramida	Quinidina
Fenitoína		Fenitoína	Triazolam
Flufenazina		Fenobarbital	Vincomicina
Lorazepam		Furosemida	Warfarina
Naproxeno		Haloperidol	
Nitrazepam		Ibuprofeno	
Petidina		Imipramina	
Temazepam		Lorazepam	
Teofilina		Maprotilina	
Tolbutamida			
Triazolam			
Warfarina			

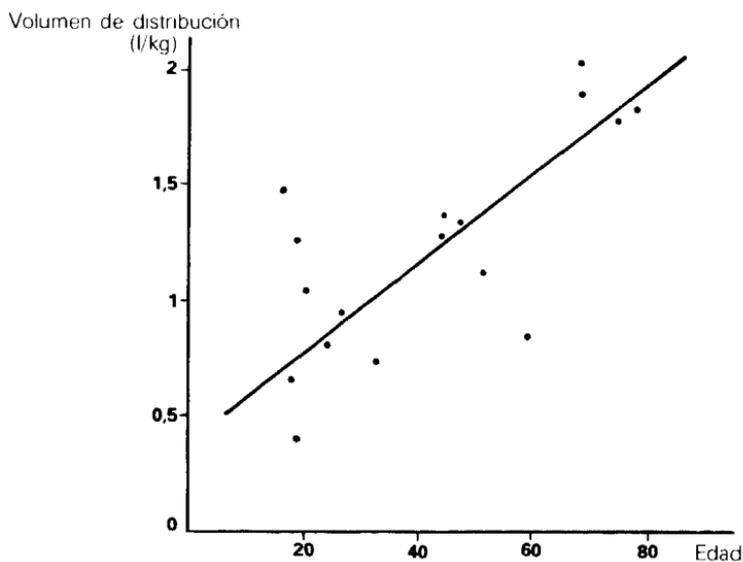


FIG. II.7. Correlación entre el volumen de distribución del diazepam y la edad. Según U. Klotz y cols., J. Clin. Invest. 55, 347-359, 1975.

TABLA II.8 *Modificación del volumen de distribución de algunos fármacos en el recién nacido*

Aumento		Disminución
Digoxina	Salicilato	Diazepam
Fenitoína	Sulfafurazol	
Fenobarbital	Sulfametoxipirazina	

TABLA II.9 *Modificación del volumen de distribución de algunos fármacos en el anciano*

Aumentado	Inalterado	Disminuido
Diazepam	Antipirina	Doxiciclina
Lidocaína	Clordiazepóxido	Propicilina
Nitrazepam	Gentamicina	
	Paracetamol	
	Sulfametizol	
	Warfarina	

4.3.2. Principales parámetros farmacocinéticos implicados

Las variaciones de la filtración glomerular, la reabsorción y la secreción influyen en:

- el aclaramiento renal,
- el mecanismo de eliminación,
- la vida media.

En el anciano, las variaciones fisiológicas de estos tres procesos permiten pensar que la excreción urinaria de los fármacos está alterada, con independencia de que exista una insuficiencia renal.

4.3.3. Ejemplos

Niño	Anciano
<p>– Los fármacos que se eliminan por filtración glomerular, como la gentamicina, la estreptomina o la kanamicina, y los que sufren un proceso de secreción (penicilinas) se excretan más lentamente en el recién nacido que en el niño o el adulto (tabla II.10).</p> <p>De forma general, la excreción urinaria es más rápida en el niño. Por otra parte, el bajo valor del pH urinario favorece la reabsorción de las sustancias «ácido débil», lo que provoca un aumento de la vida media.</p>	<p>– Los ejemplos más interesantes corresponden a los fármacos cuya excreción renal es predominante; su eliminación es más lenta en el anciano (tabla II.11). En la figura II.8 se muestra el ejemplo de la furosemida, en el que se comprueba un aumento de la concentración plasmática, una disminución de la cantidad eliminada por orina y un aumento de la vida media. Se debe a una reducción de la secreción tubular al disminuir el flujo sanguíneo renal.</p> <p>– Otros fármacos se eliminan más lentamente debido a una menor secreción tubular.</p>

4.4. METABOLISMO

4.4.1. Modificaciones fisiológicas

Niño	Anciano
La actividad metabólica del organismo es deficiente hasta el primer mes.	- La tasa hepática disminuye con la edad.
En el niño de 1 a 8 años, la tasa metabólica es superior a la del adulto.	- La actividad enzimática se reduce, sobre todo la que afecta a los principales enzimas del hígado.
El peso del hígado es proporcionalmente superior en el niño que en el adulto.	

TABLA II.10. *Fármacos cuya excreción renal está retardada en el recién nacido*

Ampicilina	Estreptomicina	Oxacilina
Cefazolina	Gentamicina	Penicilina
Digoxina	Kanamicina	Sulfonamida

TABLA II.11. *Fármacos cuya excreción renal está retardada en el anciano*

Ampicilina	Furosemida	Sulfametizol
Bencilpenicilina	Gentamicina	Teofilina
Cimetidina	Kanamicina	Vincomicina
Digoxina	Propicilina	
Fenobarbital	Ranitidina	

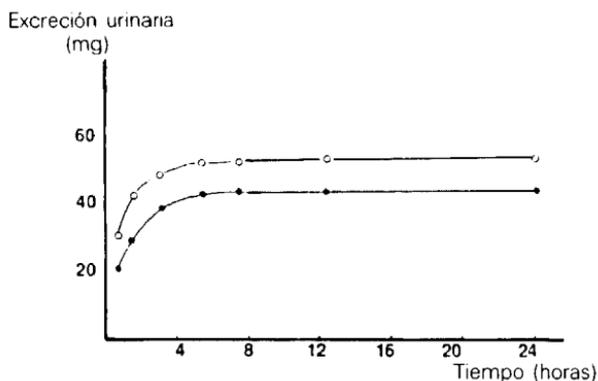


FIG. II.8. Excreción urinaria media de furosemida tras administración intravenosa de 80 mg en individuos jóvenes (○—○) o ancianos (●—●). Según F. Andreasen y cols., Br. J. Clin. Pharmacol. 16, 391-397, 1983.

4.4.2. Principales parámetros farmacocinéticos implicados

La alteración de los procesos de biotransformación determina una modificación:

- del aclaramiento metabólico y, en particular, hepático,
- del aclaramiento total,
- de la eliminación,
- de la vida media.

4.4.3. Ejemplos

Niño	Anciano
<p>- En la tabla II.12 se muestra la evolución de la transformación metabólica en el niño de aquellos fármacos cuyo aclaramiento metabólico es predominante. En todos ellos la biotransformación es menor. La aparición de metabolitos más polares y más fácilmente eliminables está retrasada. Este fenómeno se potencia ya que la función renal es inmadura.</p>	<p>- En la tabla II.13 se indica la evolución del aclaramiento metabólico de algunos fármacos. En todos ellos el aclaramiento está disminuido debido a una menor actividad enzimática. A modo de ejemplo, el clobazam, que se transforma en N-desmetilclobazam, presenta un aclaramiento disminuido y una vida media aumentada. Administrado de forma crónica, se acumulan el fármaco y su metabolito. Se requiere una readaptación posológica (fig. II.9)</p> <p>Para las sustancias de elevada extracción hepática, la obtención de concentraciones plasmáticas más elevadas se debe a un menor efecto de primer paso.</p>

TABLA II.12. *Fármacos cuyo metabolismo está disminuido en el recién nacido*

Ácido nalidíxico	Digoxina	Nortriptilina
Aminopirina	Fenitoína	Paracetamol
Amobarbital	Fenobarbital	Salicilato
Diazepam	Indometacina	Tolbutamida

TABLA II.13. *Variación del metabolismo de algunos fármacos en el anciano*

Aumentado		Inalterado
Ácido valproico	Diazepam	Indometacina
Aminopirina	Imipramina	Paracetamol
Antipirina	Labetalol	
Clobazam	Warfarina	

Concentración plasmática

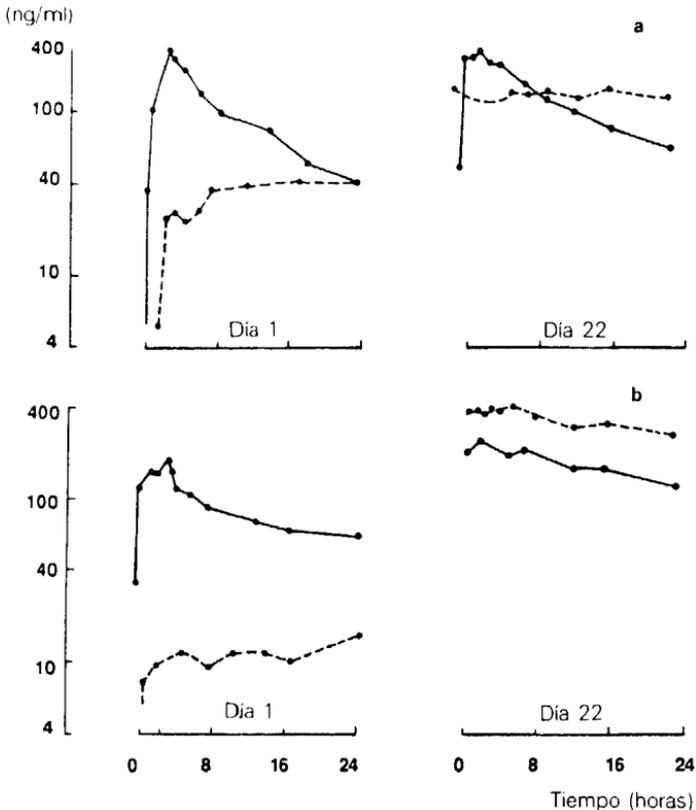


FIG. 11.9. Concentraciones plasmáticas de clobazam (●—●) y de desmetilclobazam (●- -●) tras la primera dosis (día 1) y la última dosis (día 22) en una administración crónica en el individuo joven (a) o en el anciano (b). Según J. J. Green-Blatt, *Clin. Pharmacokin.* 8, 83-94, 1983.

4.5. CONSECUENCIAS CLÍNICAS

Niño	Anciano
<p>Puede requerirse una adaptación posológica respecto al adulto. Cabe tener en cuenta unas normas generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La evolución del organismo del recién nacido es tan rápida que no es posible definir un factor de corrección 	<p>El uso de fármacos en el anciano debe ser prudente. En la tabla 11.14 se indican los fármacos para los que se requiere o no una adaptación posológica. En caso de ser necesaria puede aplicarse la fórmula:</p>

constante respecto al adulto; lo mejor es monitorizar el fármaco administrado, aunque esto es sólo posible en el medio hospitalario.

• En el niño, la adaptación posológica debe tener en cuenta el peso y la superficie corporal. Esto se realiza por medio del monograma de la figura II.10. Se calcula la dosis del niño (D_n) a administrar según la relación:

$$D_n = \frac{\text{peso en kg}^{0.7}}{70} \times D_a$$

donde D_a es la dosis del adulto.

$$D_v = \frac{(140 - \text{edad}) (\text{peso en kg})}{1660} \times D_a$$

donde D_a es la dosis del adulto y D_v es la dosis del anciano. El valor de 1660 es una constante que tiene en cuenta la función renal y la superficie corporal.

Como norma general:

- Prescribir el mínimo de medicamentos.
- Asegurarse de que no existe una patología que afecte al aclaramiento renal o extrarrenal del fármaco.
- Explicar al paciente la pauta de tratamiento a fin de minimizar los errores.

TABLA II.14. *Modificación de la pauta posológica de algunos fármacos en el anciano*

Requieren modificación	No requieren modificación
Ácido valproico	Ácido acetilsalicílico
Amitriptilina	Atenolol
Ampicilina	Captopril
Cimetidina	Ceftriaxona
Clobazam	Desipramina
Clordiazepóxido	Diclofenaco
Desmetildiazepam	Haloperidol
Diazepam	Ketanserina
Fenitoína	Lidocaína
Furosemida	Lorazepam
Gentamicina	Metoprolol
Imipramina	Nitrazepam
Labetalol	Oxazepam
Naproxeno	Paracetamol
Petidina	Piroxicam
Teofilina	Pirprofeno
Vincomicina	Prazosina
	Propranolol
	Ranitidina
	Sulindaco

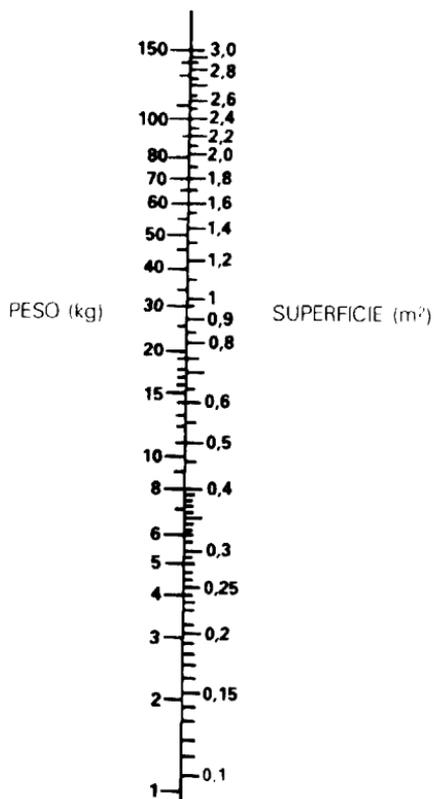


FIG. II.10. Normograma que relaciona la superficie con el peso corporal. Según M. Rowland y T. N. Tozer, en *Clinical Pharmacokinetics*. Lea and Febinger, 1980.

5. FARMACOCINÉTICA Y EMBARAZO

No debe olvidarse el riesgo que entraña el consumo de fármacos por parte de la mujer embarazada. Asimismo, una gran cantidad de fármacos pueden atravesar la barrera placentaria en mayor o menor medida. Es, pues, fundamental conocer desde el punto de vista farmacocinético el comportamiento de los fármacos en la mujer embarazada. Por razones evidentes, son pocos los estudios llevados a cabo.

5.1. MODIFICACIÓN DE LA ABSORCIÓN

5.1.1. Modificaciones fisiológicas

- La secreción ácida gástrica disminuye un 40 % durante los dos primeros trimestres del embarazo, por lo que aumenta el pH gástrico.
- La secreción de moco está aumentada ya que la actividad péptica se halla reducida.
- El vaciado gástrico aumenta un 30-50 %; por el contrario, la motilidad intestinal se reduce debido a los elevados niveles plasmáticos de progesterona.
- El flujo sanguíneo intestinal está aumentado.

5.1.2. Parámetros farmacocinéticos implicados y ejemplos

Las modificaciones fisiológicas descritas deben, en teoría, implicar unas variaciones del proceso de absorción de los fármacos. En los pocos estudios llevados a cabo sobre el tema se ha comprobado que ni la absorción de ampicilina ni la de paracetamol se modifican durante el embarazo.

5.2. MODIFICACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN

5.2.1. Variaciones fisiológicas

- La tasa de albúmina disminuye; al final del embarazo es del orden de 25 g/l, mientras que el valor fisiológico normal es de alrededor de 40 g/l.
- Es fundamental la evolución de los compartimientos del organismo:
 - la presencia del feto tras la barrera placentaria origina un «compartimiento nuevo»;
 - el volumen plasmático aumenta un 50 %, siendo el máximo entre la 30.^a y la 34.^a semanas de gestación;
 - el agua total aumenta unos 8 l, de los cuales el 80 % es extracelular y el 20 % intracelular; el 60 % de este aumento se debe al feto, la placenta, el útero y el líquido amniótico, mientras que el 40 % restante corresponde a otros órganos.
- El flujo sanguíneo total aumenta un 30 %, con un máximo entre la 30.^a y la 34.^a semanas de gestación:
 - aumenta el flujo cardíaco;
 - el flujo renal aumenta un 50 % al final del primer trimestre;

- el flujo uterino alcanza un máximo de 600 a 700 ml/min, de los cuales el 80 % está destinado a la placenta y el 20 % al miometrio;
- el flujo pulmonar aumenta de forma paralela al cardíaco;
- el flujo hepático no se modifica.

5.2.2. Parámetros farmacocinéticos implicados y ejemplos

La existencia de la placenta y del feto determina que el fármaco tenga un nuevo sitio de distribución. Por esta razón, resulta difícil comparar, de forma directa, el volumen de distribución de la mujer embarazada respecto de la no gestante.

La hipoalbuminemia que se observa puede implicar una menor unión a proteínas de los fármacos (sobre todo los ácidos débiles). Así, los salicilatos presentan una menor tasa de fijación. Esto incidiría en la distribución del compuesto, incluida la difusión fetoplacentaria.

5.3. MODIFICACIÓN DE LA EXCRECIÓN RENAL

Durante el embarazo aumenta el aclaramiento de la creatinina alrededor de un 50 %, lo que implica una mayor velocidad de filtración glomerular.

En la mujer embarazada aumentará la velocidad de eliminación y disminuirá la vida media de los compuestos cuyo aclaramiento sea fundamentalmente renal.

5.4. MODIFICACIÓN DEL METABOLISMO

El embarazo se acompaña de un aumento en la producción de hormonas esteroideas. La progesterona estimula la actividad enzimática microsomal y, por tanto, aumenta el aclaramiento metabólico de los fármacos. Sin embargo, tanto la progesterona como el estradiol serían capaces de inhibir de forma competitiva las oxidaciones microsomales de compuestos como la etilmorfina o el hexobarbital. Esto provocaría, sobre todo, un retraso de su eliminación.

Estos ejemplos son muy aislados y, en consecuencia, no puede establecerse de forma exacta y general las modificaciones del metabolismo de los fármacos en la mujer embarazada.

5.5. CONSECUENCIAS CLÍNICAS

Son difíciles de evaluar, dado que el embarazo es un proceso en evolución que requiere constantes adaptaciones de la medicación en cada período. Es necesario recordar que el fármaco administrado podrá actuar tanto sobre la madre como sobre el feto. Es por esto que toda prescripción de fármacos durante el embarazo debe hacerse de forma muy prudente y, sobre todo, hay que estar alerta frente a una posible automedicación.

6. FARMACOCINÉTICA Y FACTORES GENÉTICOS

La influencia de los factores genéticos en la farmacocinética y en el metabolismo de los fármacos no se conoce aún por completo, pero es objeto actualmente de diversos estudios cuyos resultados tendrán gran trascendencia futura.

6.1. PROCESOS IMPLICADOS

Los factores genéticos ejercen su influencia, sobre todo, en los procesos de biotransformación de algunos fármacos. Se distingue:

- un conjunto de individuos que metabolizan los fármacos de forma rápida e intensa; son los metabolizadores rápidos;
- un conjunto de individuos que metabolizan los fármacos débil y lentamente; son los metabolizadores lentos.

Este segundo grupo de individuos constituye una excepción más que una regla.

Los parámetros farmacocinéticos más sensibles a estas variaciones son:

* *En la sustancia administrada*

- el aclaramiento plasmático total,
- la biodisponibilidad (por modificación del efecto de primer paso),
- la vida media,
- el valor de la absorción máxima tras la administración oral,
- el tiempo necesario para obtener la concentración plasmática máxima.

* *En el metabolito*

- la velocidad de formación,
- la cantidad total formada,
- la concentración plasmática máxima,
- el tiempo necesario para obtener dicha concentración.

6.2. CONSECUENCIAS CLÍNICAS

Las consecuencias clínicas dependen de que el compuesto administrado sea activo por sí mismo o por mediación de un metabolito. Nos limitaremos aquí a comentar las consecuencias en el caso del metabolizador lento, ya que el metabolizador rápido constituye la situación más común para la que están adaptadas la dosis y la frecuencia de administración habituales.

* *Fármaco activo en la forma administrada*

En el metabolizador lento, el aclaramiento plasmático total del compuesto disminuye al mismo tiempo que aumenta la vida media y la concentración plasmática máxima. En consecuencia, la actividad terapéutica puede acentuarse y prolongarse. Es necesario reducir la dosis y/o la frecuencia de administración.

*** Metabolito activo**

La concentración máxima del metabolito es menor y tarda más en aparecer. En consecuencia, la actividad se retarda y disminuye. Es necesario incrementar la dosis.

Los factores genéticos pueden también influir en los efectos secundarios. En el metabolizador lento, estos efectos indeseables pueden reducirse si se deben a los metabolitos, pero acentuarse si son causados por el producto inicial.

6.3. EJEMPLOS

Los factores genéticos tienen una importancia notable en el metabolismo de la fenacetina, la fenitoína, la isoniazida, el metoprolol o el timolol. En la figura II.11 se muestra la farmacocinética de estos dos últimos fármacos en dos individuos cuyo metabolismo es intenso o débil. En los metabolizadores lentos, las concentraciones plasmáticas del fármaco intacto son claramente mayores que en los metabolizadores rápidos. Las consecuencias clínicas son las siguientes:

- deben administrarse dosis menores y a menor frecuencia,
- hay mayor sensibilidad para los efectos indeseables.

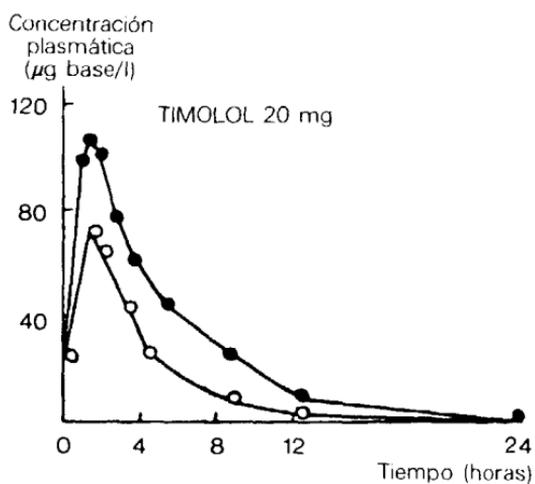
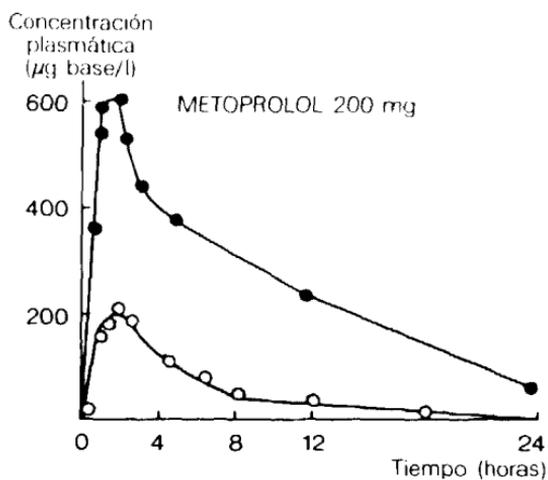


Fig. II.11. Concentraciones plasmáticas medias de metoprolol (200 mg por vía oral) y de timolol (20 mg por vía oral) en individuos metabolizadores rápidos (○—○) o lentos (●—●). Según M. S. Lennard y cols., Clin. Pharmacokin., 11, 1-17, 1986.

7. FARMACOCINÉTICA E INSUFICIENCIA RENAL

La posible influencia de la insuficiencia renal en la excreción de los fármacos y su relativa frecuencia son suficientes para justificar los numerosos estudios encaminados a precisar el comportamiento farmacocinético de los fármacos en este estado patológico.

La influencia esencial de la insuficiencia renal se produce en el aclaramiento renal de los fármacos.

7.1. MODIFICACIONES FISIOLÓGICAS E INCIDENCIA FARMACOCINÉTICA

La insuficiencia renal modifica esencialmente la filtración glomerular, cuyo valor está disminuido. Los riñones muestran una eficacia menor. El aclaramiento de creatinina alcanza valores iguales o inferiores a 10 ml/min en los casos más graves, siendo el valor fisiológico de 120 ml/min. La secreción tubular también está modificada. Estos dos mecanismos son fundamentales para la excreción renal de los fármacos.

Estas variaciones fisiológicas alteran principalmente la eliminación de los fármacos en los que el aclaramiento renal es predominante (tabla II.15). En general, existe una correlación entre la vida media de los fármacos y el valor del aclaramiento de creatinina. Cuanto menor sea éste, mayor es la vida media del fármaco, debido a que disminuye la capacidad de depuración de los riñones (fig. II.12). Esta alteración reviste un interés especial a partir de valores de aclaramiento de creatinina de 50 ml/min. Por el contrario, en los fármacos cuyo aclaramiento predominante es el metabólico, las variaciones en la filtración glomerular no producen alteración alguna. En la figura II.13 se compara el comportamiento de fármacos que se eliminan esencialmente por la orina (tetraciclina y gentamicina) con otros que se eliminan sobre todo por metabolización (doxiciclina y rifampicina). Estos dos últimos se eliminan en la misma proporción tanto si la función renal es normal como si no lo es.

Sin embargo, el caso de los fármacos eliminados por metabolismo debe reconsiderarse en relación con los metabolitos formados. Si éstos son activos o tóxicos, su acumulación en el individuo con insuficiencia renal puede tener importantes consecuencias.

7.2. CONSECUENCIAS CLÍNICAS Y ADAPTACIÓN FARMACOCINÉTICA

La administración de fármacos con aclaramiento renal predominante en el individuo con insuficiencia renal requiere una adaptación posológica. Ésta se lleva a cabo a partir de la siguiente información:

— la gravedad de la insuficiencia renal, expresada como fracción del valor normal;

TABLA II 15. *Fármacos cuyo aclaramiento es principalmente renal*

Acetazolamida	Clorpropamida	Lincomicina	Sulfipirazona
Alopurinol	Cimetidina	Metotrexato	Sulfonamidas
Aminoglucósidos	Diazóxido	Metildopa	Tetraciclina
Anfetamina	Diuréticos tiazídicos	Penicilinas	Tubocurarina
Amilorida	Etambutol	Polimixina B	Vincamicina
Ampicilina	Furosemida	Procainamida	
Atropina	Hexametonio	Quinidina	
Cefalosporinas		Ranitidina	

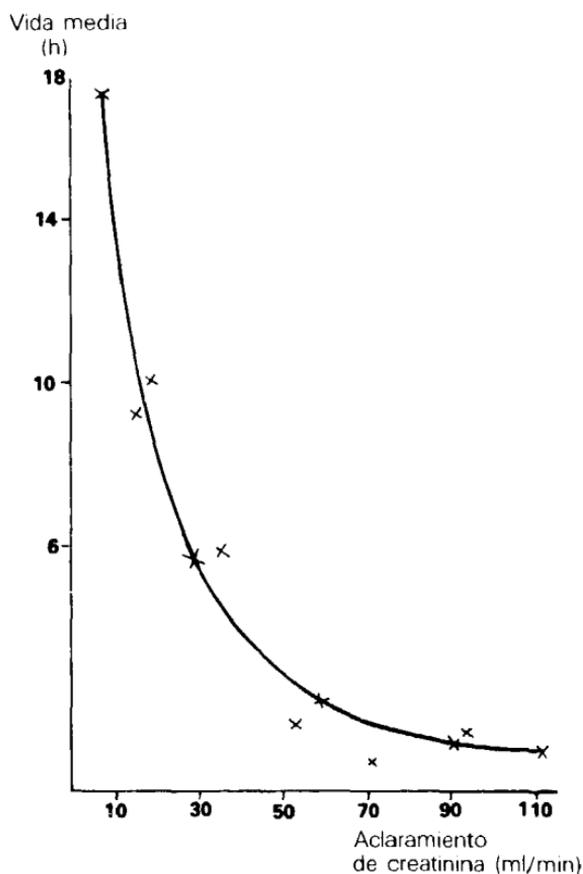


FIG. II.12. Relación entre la vida media plasmática de la carbenicilina y la función renal tras administración intravenosa de 2 g del fármaco. Según J. Hoffman y cols., Am. Intern. Med. 73, 173-178, 1970.

— la fracción de dosis intacta eliminada por la orina, en ausencia de patología renal.

A partir de estos datos, puede calcularse un factor de ajuste posológico, utilizando gráficas de corrección denominadas nomogramas. La figura II.14 muestra el nomograma de Bjornsson, cuya utilización es sencilla:

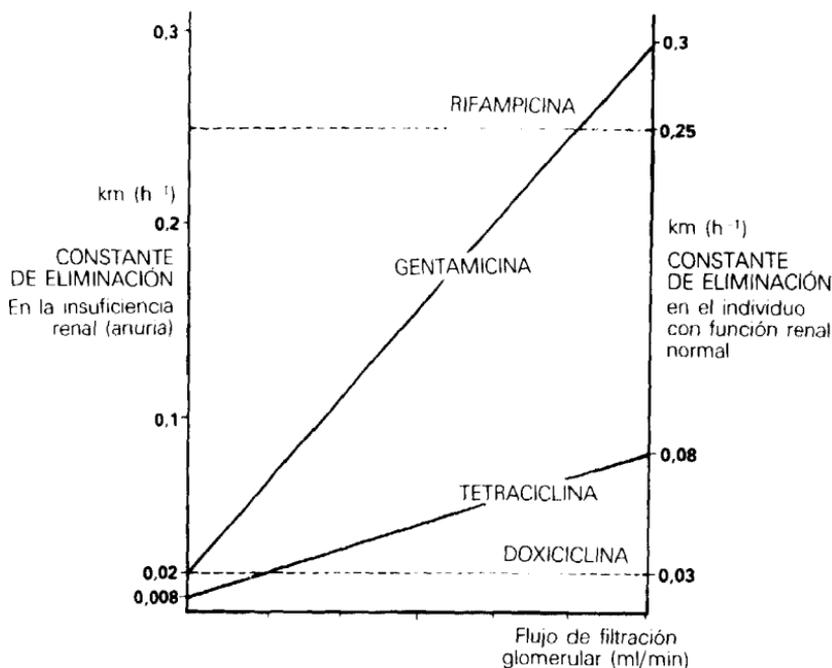


Fig. II.13. Relación entre la constante de velocidad de eliminación y la velocidad de filtración glomerular de rifampicina, gentamicina, doxiciclina y tetraciclina. Según J. Fabre y L. Balant, Clin. Pharmacokin, 1, 99-120, 1976.

- en abscisas se representa el valor de la función renal del individuo (fracción del valor fisiológico del aclaramiento de creatinina);
- en la escala de la izquierda se indica la fracción, f_e , de fármaco administrado que se elimina intacto por la orina;
- la escala de la derecha corresponde al factor de ajuste.

El factor de ajuste se obtiene por la intersección de la diagonal trazada a partir del valor de f_e y de la perpendicular al eje de las abscisas que tiene por origen el valor de la función renal.

Además de este ejemplo, existen numerosas posibilidades para adaptar la posología:

– obtener la misma concentración máxima en el individuo normal y en el que padece insuficiencia renal;

– conseguir que la cantidad de fármaco en el organismo sea la misma en los dos casos, en un intervalo de tiempo determinado.

Según el método que se quiera adoptar, son posibles distintas estrategias:

- aumentar el intervalo de administración sin modificar la dosis;
- reducir la dosis sin alterar la frecuencia de administración;
- ajustar la dosis y la frecuencia de administración a fin de disminuir la velocidad de llegada del fármaco al organismo.

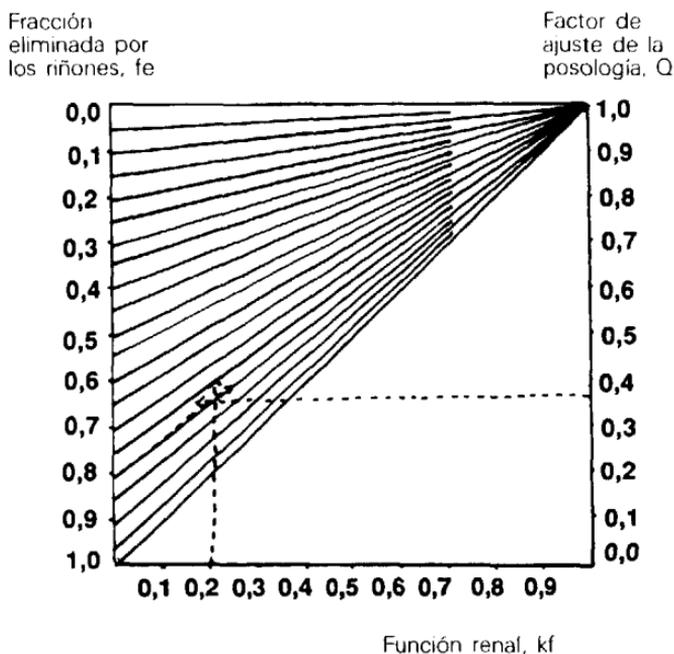


FIG. II.14. Nomograma de Bjorsson. Evaluación del factor de ajuste de la dosis. Según T. D. Bjorsson, Clin. Pharmacokin. 11, 164-170, 1986.

Ejemplo:

- Fracción de la dosis del fármaco que se excreta intacta por orina (fe): 0,28
- Función renal (kf): 0,20
- Factor de ajuste (FA_j): 0,36

Este factor de ajuste puede utilizarse de distinta forma:

1. Modificación de la dosis: $D' = D \times FA_j$
donde D es la dosis administrada en un individuo con función renal normal.
2. Modificación de la frecuencia de administración: $Frec.IR = Frec.N/FA_j$
donde Frec.N es la frecuencia de administración en un individuo con función renal normal y Frec.IR es la frecuencia de administración en el paciente con insuficiencia renal.
3. Modificación de la dosis y de la frecuencia de administración: $D' = D \times FA_j/r$ y $Frec.IR = Frec.N/r$
donde r es la relación entre la frecuencia de administración habitual en un individuo sano y la frecuencia de administración en el paciente con insuficiencia renal.

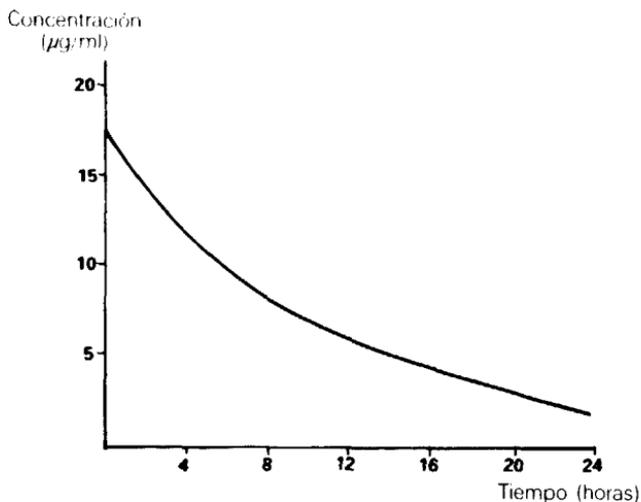


FIG. II.15 Simulación de la cinética plasmática tras la administración intravenosa de 100 mg en un voluntario sano.

Tomemos como ejemplo un fármaco cuya cinética, tras la administración por vía intravenosa de 100 mg en el individuo sano, se representa en la figura II.15. La vida media del fármaco es de 8 horas. El

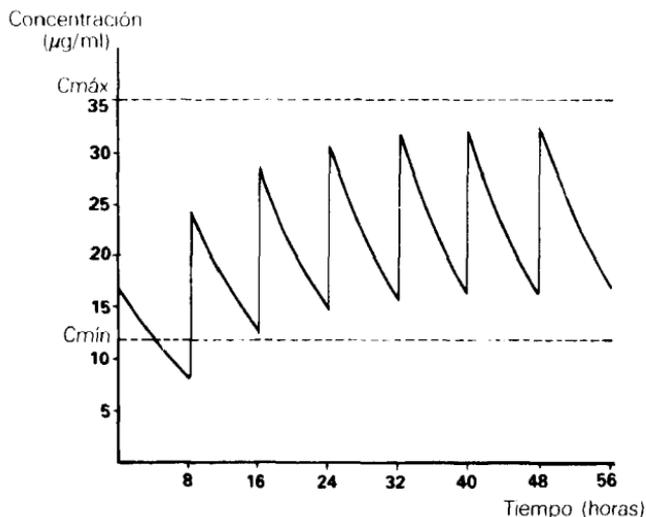


FIG. II.16. Simulación de la cinética plasmática tras la administración intravenosa repetida de 100 mg cada 8 horas en un voluntario sano.

intervalo terapéutico está comprendido entre 12 y 35 $\mu\text{g/ml}$. La frecuencia de administración habitual es de 3 inyecciones cada 24 horas. La figura II.16 muestra la cinética obtenida tras inyecciones repetidas. A partir de la segunda administración, las concentraciones plasmáticas se hallan siempre comprendidas en el intervalo terapéutico. Se alcanza prácticamente el estado de equilibrio desde la quinta o la sexta administración.

Consideremos la administración del mismo fármaco en un individuo con insuficiencia renal. En relación con el sujeto cuya función renal es normal, la velocidad de eliminación, expresada en función del aclaramiento renal, es 4 veces menor. Siendo los otros parámetros farmacocinéticos constantes, en particular el volumen de distribución, la vida media del fármaco se multiplica por 4 y es igual a 32 horas.

La adaptación posológica puede llevarse a cabo de distintas formas:

1. Disminuyendo la frecuencia de administración sin modificar la dosis.

Condiciones de administración: dosis, 100 mg; frecuencia de administración, cada 32 horas.

La cinética obtenida (fig. II.17) es superponible a la anterior, la única diferencia radica en el tiempo necesario para obtener idénticas situaciones. Esta estrategia es aplicable a fármacos con un valor intermedio de vida media y que no requieren una dosis de ataque.

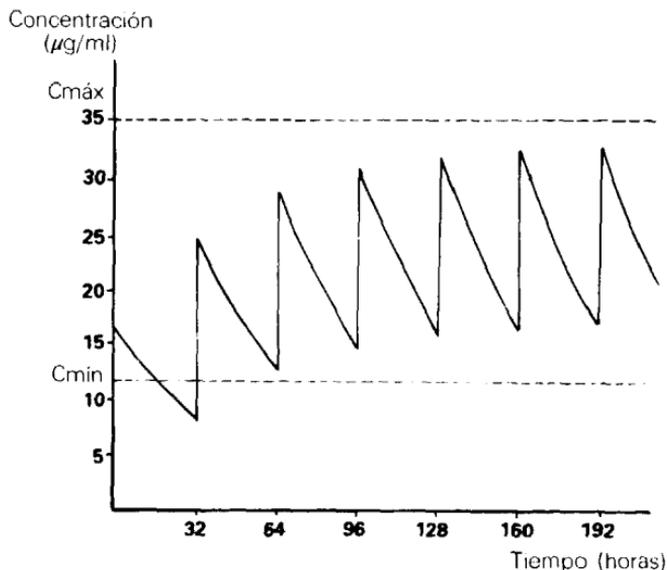


FIG. II.17. Simulación de la cinética plasmática tras la administración intravenosa repetida de 100 mg cada 32 horas en un paciente con insuficiencia renal.

2. Reducir la dosis sin modificar el intervalo de administración. Esta estrategia consiste en obtener en el organismo, durante el intervalo de administración, la misma cantidad de fármaco que la observada en condiciones normales.

La vida media está incrementada 4 veces, las condiciones de administración deben ser las siguientes: dosis, 25 mg; frecuencia de administración, cada 8 horas.

En la figura II.18 se muestra la cinética obtenida. El nivel terapéutico sólo se alcanza tras la tercera administración, 24 horas después del inicio del tratamiento. Además, es necesario esperar 32 horas para que las concentraciones permanezcan dentro del intervalo terapéutico. Este ejemplo demuestra las limitaciones de la estrategia escogida. El riesgo es el de no obtener una eficacia terapéutica que puede perdurar de forma indefinida en el caso de fármacos que se absorben rápidamente (extrapolación a la vía oral) y con una vida media corta.

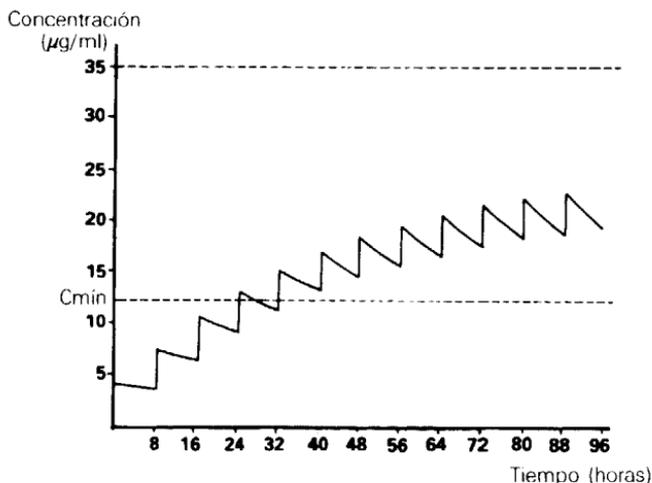


FIG. II.18 Simulación de la cinética plasmática tras la administración intravenosa repetida de 25 mg cada 8 horas en un paciente con insuficiencia renal.

3. Reducir la dosis y la frecuencia de administración a fin de disminuir X veces la velocidad de aporte de una sustancia. En el ejemplo que nos ocupa, la velocidad de aporte debe disminuirse 4 veces. En el sujeto con función renal normal, la velocidad de administración es de 12,5 mg/h (100 mg cada 8 horas). En el individuo con insuficiencia renal debe ser del orden de 3 mg/h.

Las condiciones de administración deben ser las siguientes: dosis, 50 mg; frecuencia de administración, cada 16 horas.

En la figura II.19 se muestra la cinética obtenida. El nivel terapéu-

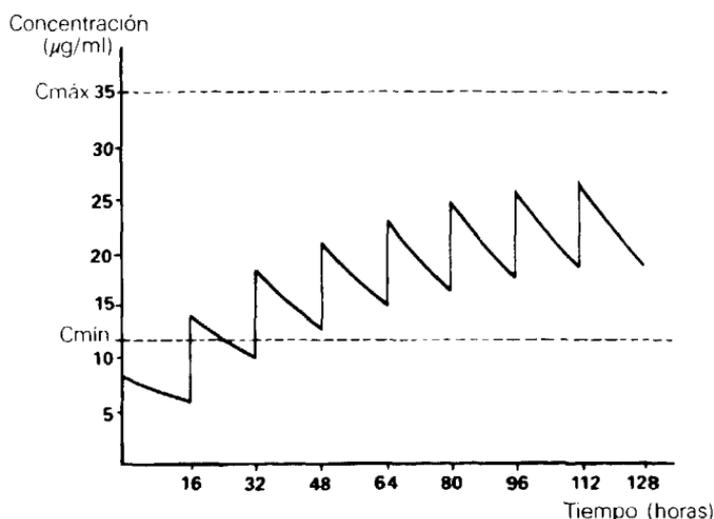


FIG. II.19 Simulación de la cinética plasmática tras la administración intravenosa repetida de 50 mg cada 16 horas en un paciente con insuficiencia renal

tico sólo se alcanza tras 16 horas y las concentraciones permanecen dentro del intervalo terapéutico a partir de las 32 horas. Esta estrategia sólo mejora un poco la situación anterior y en la práctica es difícilmente realizable.

El ejemplo expuesto implica escoger, como mejor solución, el mantenimiento de la dosis y una disminución de la frecuencia de administración. No conviene generalizar. Cada fármaco constituye un caso particular teniendo en cuenta sus propiedades farmacocinéticas.

La utilización de nomogramas para la adaptación posológica en el paciente con insuficiencia renal es de gran ayuda. Sin embargo, su utilización requiere determinados supuestos:

- los metabolitos deben ser farmacológicamente inactivos y no tóxicos;
- las variaciones individuales del metabolismo o del efecto farmacológico no se tienen en cuenta; sólo se consideran los valores medios;
- no se produce modificación alguna en la distribución o el metabolismo debido a la insuficiencia renal, como la acumulación de metabolitos o de productos endógenos que desplacen el fármaco de sus sitios de unión a proteínas;
- el gasto cardíaco, la función hepática y todos los otros parámetros fisiológicos capaces de afectar a las propiedades farmacocinéticas se consideran normales;
- la función renal presenta un valor relativamente constante en el tiempo;

– la farmacocinética del compuesto es lineal para el metabolismo y la excreción renal;

– hay una relación directa entre el aclaramiento renal del fármaco y el del compuesto utilizado para valorar la función renal.

Estos supuestos raramente se cumplen en su totalidad, y no conviene utilizar a la ligera los nomogramas y, en todo caso, deben tenerse en cuenta las siguientes reglas:

– saber que las modificaciones esenciales se producen con valores de aclaramiento de creatinina inferiores a 50 ml/min;

– siempre que sea posible, deben utilizarse fármacos cuya farmacocinética no esté influida por la insuficiencia renal y cuyo índice terapéutico sea elevado;

– si éste no es el caso, utilizar adecuadamente los nomogramas para adaptar la posología;

– en los casos más delicados, monitorizar las concentraciones plasmáticas del fármaco.

7.3. EJEMPLOS

En la tabla II.16 se presenta una lista de fármacos que requieren, o no, una adaptación de la posología en la insuficiencia renal.

7.4. INFLUENCIA SOBRE OTROS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

La insuficiencia renal influye en la distribución de los fármacos debido a una variación en la fijación proteica. En efecto, este estado patológico determina:

Tabla II.16 *Modificación de la pauta posológica de algunos fármacos en la insuficiencia renal*

No requieren modificación		Requieren modificación	
Brotizolam	Mepindolol	Acebutolol	Metotrexato
Cefoperazona	Metoprolol	Alopurinol	Metoclopramida
Ciclosporina	Minoxidil	Amikacina	Mexiletina
Ciclosfosfamida	Naproxeno	Amitriptilina	Mezlocilina
Diazepam	Nortriptilina	Atenolol	Morfina
Diltiazem	Oxprenolol	Bufuralol	Nadolol
Doxiciclina	Penicilinas	Bumetanida	Netilmicina
Eritromicina	Pindolol	Captopril	Penicilamina
Indometacina	Rifampicina	Cefalexina	Petidina
Labetalol	Timolol	Cefaloridina	Procainamida
Lorazepam	Verapamil	Cefazolina	Quinidina
		Cefotaxima	Ranitidina
		Cimetidina	Sisomicina
		Clofibrato	Tetraciclina
		Clopropamida	Tobramicina
		Dibekacina	Zopiclona
		Disopiramida	

— una hipoalbuminemia debida a una pérdida urinaria de proteínas, a una disminución de la síntesis proteica y a una menor absorción intestinal de los aminoácidos;

— una disminución de la afinidad de la albúmina debida a una modificación conformacional, a la acidosis metabólica y/o al aumento de los ácidos grasos que ocuparían los sitios de unión.

El porcentaje de fijación proteica de los fármacos está, generalmente, reducido en la insuficiencia renal, como muestra la tabla II.17.

TABLA II.17. *Variación de la unión a proteínas de algunos fármacos en la insuficiencia renal*

Unión reducida		Unión inalterada (según los autores)
Bencilpenicilina	Morfina	Clorpromazina
Clofibrato	Papaverina	Dapsona
Cloranfenicol	Pentobarbital	Desipramina
Desmetildiazepam	Prazosina	Lidocaína
Diazepam	Propranolol	Propranolol
Diazóxido	Salicilato	Trimetoprima
Dicloxacilina	Triamtereno	
Fenitoína		
Fenobarbital		
Indometacina		

En el caso de los compuestos que se unen a la alfa-1-glicoproteína ácida, se observa, a veces, un aumento de la fijación; en efecto, en la insuficiencia renal, aumentan las tasas de esta proteína. Los fármacos implicados pueden ser, por ejemplo, la quinidina, el propranolol, la clorpromazina, la desipramina o la lidocaína.

8. FARMACOCINÉTICA E INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Se produce insuficiencia hepática en diversos estados patológicos: cirrosis, hepatitis vírica o alcohólica.

8.1. MODIFICACIONES FISIOLÓGICAS E INCIDENCIA FARMACOCINÉTICA

En la tabla II.18 se resumen las principales modificaciones fisiológicas de cada uno de estos estados patológicos. Las variaciones son distintas según la enfermedad de que se trate.

TABLA II.18 *Principales modificaciones fisiológicas debidas a una patología hepática*

Patología	Flujo sanguíneo hepático	Masa celular	Función hepatocitaria
Cirrosis			
- Moderada	-	0 o +	0
-- Grave	--	--	--
Inflamación aguda			
- Hepatitis vírica	0 o +	0 o -	-
- Hepatitis alcohólica	0 o --	+ , 0 o -	--

Se modifican dos parámetros:

- el flujo sanguíneo hepático,
- la actividad enzimática debido a variaciones de la masa celular y de la función hepatocitaria.

Se trata, de hecho, de dos elementos determinantes del comportamiento farmacocinético del fármaco:

- el primero condiciona el aclaramiento hepático de los compuestos con un elevado coeficiente de extracción hepática;
- el segundo asegura la biotransformación e influye en el aclaramiento hepático de los compuestos que se extraen poco y que se eliminan fundamentalmente por metabolismo.

La importancia del flujo sanguíneo hepático es determinante en los procesos cirróticos. Los fármacos más sensibles son aquellos cuyo coeficiente de extracción hepático es elevado. Es el caso del propranolol, la pentazocina, la petidina o el propoxifeno, cuyo aclaramiento hepático está disminuido.

Una actividad enzimática baja implica una disminución del aclaramiento metabólico.

La insuficiencia hepática se acompaña, asimismo, de una hipoalbuminemia y de una disminución de los sitios de unión. La explicación reside en la disminución de la síntesis hepática de proteínas. Incluso

en ausencia de hipoalbuminemia, la unión puede estar modificada por cambios conformacionales de la albúmina o por la existencia de sustancias endógenas de naturaleza inhibidora. En la tabla II.19 se indican los fármacos cuya fijación proteica está disminuida en la insuficiencia hepática. Esta disminución ocasiona un aumento paralelo del volumen de distribución y, a igualdad de aclaramiento, de la vida media. Como, de forma general, se modifica también el aclaramiento, la variación de la vida media no es constante y depende de la importancia relativa de las modificaciones del volumen de distribución y del aclaramiento metabólico.

Tabla II.19 Variación de la unión a proteínas de algunos fármacos en la insuficiencia hepática

Unión reducida	Unión inalterada	
Amobarbital	Propranolol	Lidocaina
Diazepam	Quinidina	Petidina
Fenitoína	Tiopental	
Morfina	Tolbutamida	

8.2. CONSECUENCIAS CLÍNICAS

Tres modificaciones son determinantes:

- **disminución del aclaramiento total,**
- **aumento del volumen de distribución,**
- **aumento de la vida media.**

Estas modificaciones son suficientemente importantes para que deba adaptarse la posología en el sujeto con insuficiencia hepática. A veces, los comportamientos individuales tienen una importancia capital y disminuyen notablemente las diferencias. Además, desde el punto de vista clínico, la naturaleza de la insuficiencia hepática es compleja y difícil de evaluar mediante parámetros fisiológicos universalmente aceptados, ya que se trata de estados patológicos diversos. Todos estos fenómenos explican la dificultad de una adaptación posológica en la insuficiencia hepática. En la tabla II.20 se indica el comportamiento a seguir con algunos fármacos. En ausencia de indicaciones precisas, todo fármaco debe prescribirse con precaución.

En la figura II.20 se ilustra el ejemplo de la nitrendipina, cuyas concentraciones plasmáticas son muy superiores en el sujeto con insuficiencia hepática que en el individuo sano, debido a un menor efecto de primer paso hepático.

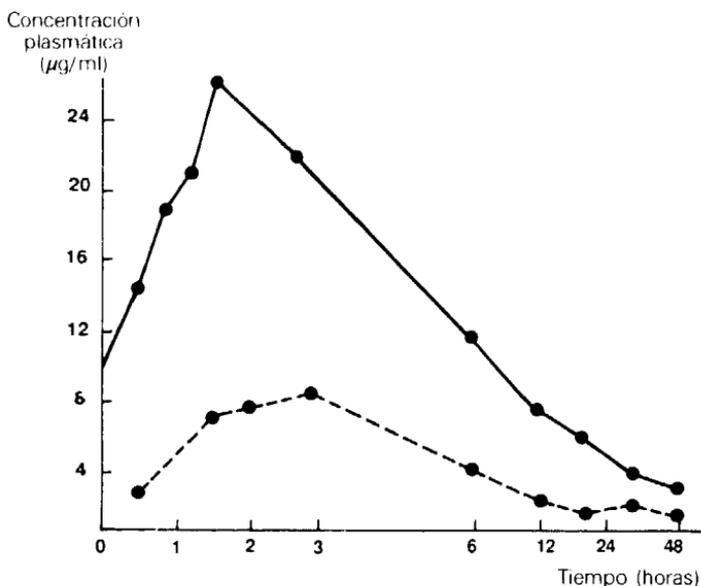


FIG. II.20. Concentraciones plasmáticas medias de nitrendipina tras su administración oral en el individuo sano (● - - ●) y en el paciente con insuficiencia renal (● - - ●). Según K. C. Lasseter, J. Cardiovasc. Pharmacol. 6, S977, 1984.

TABLA II.20. *Modificación de la pauta posológica de algunos fármacos en la insuficiencia hepática*

No requieren modificación		Requieren modificación	
Ácido valproico	Prednisolona	Ceftriaxona	Nifedipina
Digoxina	Prednisona	Cimetidina	Nitrazepam
Furosemida	Ranitidina	Ciclofosfamida	Nitrendipina
Ibuprofeno	Temazepam	Guanabenz	Pefloxazina
Lorazepam	Tolbutamida	Lidocaina	Sulindaco
Oxazepam		Metoprolol	Triamtereno
		Mexiletina	Verapamil

9. FARMACOCINÉTICA Y OTROS ESTADOS PATOLÓGICOS

Además de la insuficiencia renal o hepática, existen otros estados patológicos que pueden modificar el comportamiento farmacocinético de un fármaco.

9.1. INFLUENCIA SOBRE LA ABSORCIÓN

Las modificaciones están relacionadas con la velocidad de vaciado gástrico, que es un factor modulador de la absorción (tabla II.21). La mayoría de los estados patológicos ocasionan una reducción de la velocidad de vaciado gástrico. La velocidad de absorción del ácido acetilsalicílico, del paracetamol y del ácido tolfenámico disminuye en la migraña, y la de la mexiletina y de la disopiramida en el infarto de miocardio. Además de su influencia en el vaciado gástrico, la insuficiencia cardíaca es uno de los estados patológicos de mayor impacto sobre la absorción, ya que se asocia a:

- una disminución del flujo sanguíneo esplácnico,
- una disminución de la motilidad intestinal,
- una alteración del pH gastrointestinal.

Todos estos factores influyen en el paso a través de la membrana gastrointestinal.

La variación del flujo sanguíneo esplácnico es esencial para aquellos fármacos cuya absorción depende de dicho flujo. Por ejemplo, se observa un entretencimiento de la absorción en el caso de la procainamida.

A su vez, el hipotiroidismo determina un incremento del tiempo del tránsito intestinal, mientras que el hipertiroidismo lo disminuye.

TABLA II.21. *Influencia del estado patológico en el vaciamiento gástrico*

Patología	Vaciado gástrico
Cálculos biliares	•
Laparatomía	•
Traumatismo/dolor	•
Infarto de miocardio	•
Úlcera gástrica	•
Úlcera duodenal	•
Coma hepático	•
Enfermedad de Crohn	•
Enfermedad celiaca	•
Hipercalcemia	•
Mixedema	•
Migraña	•
Estenosis pilórica	•
Oclusión intestinal	•

9.2. INFLUENCIA SOBRE LA DISTRIBUCIÓN

9.2.1. Unión a proteínas

Muchos estados patológicos causan hipoalbuminemia:

- quemaduras,
- cáncer,
- insuficiencia cardíaca,
- hipertiroidismo,
- estados inflamatorios,
- traumatismos diversos.

En este sentido, producen el mismo efecto la malnutrición, el estrés y cualquier intervención quirúrgica o la inmovilización.

La hiperalbuminemia sólo se ha descrito en la esquizofrenia y el hipotiroidismo.

Los estudios más extensos se han llevado a cabo en relación con la insuficiencia cardíaca y los estados de malnutrición, los cuales determinan una disminución de la unión a proteínas.

Estas observaciones se refieren sobre todo a los fármacos de tipo «ácido débil».

En la tabla II.22 se resumen las alteraciones observadas en cuanto a los fármacos con carácter básico. La influencia de los estados patológicos se explica, probablemente, por un aumento paralelo de la concentración de alfa-1-glicoproteína ácida. Las hiperlipoproteinemias se manifiestan sobre todo en los individuos obesos.

Estas variaciones constituyen el origen de ciertas modificaciones clínicas:

- Una disminución de la unión que se acompaña de un aumento del volumen de distribución y de un incremento de la velocidad de eliminación. Ya sea por el metabolismo o la excreción renales.
- Un aumento de la unión que implica fenómenos diversos.

Tabla II.22. *Influencia del estado patológico en la unión a proteínas de algunos fármacos de carácter básico*

Fármaco	Patología	Alteración de la unión a proteínas
Clorpromazina	Artritis reumatoide	Aumento
	Enfermedad de Crohn	Aumento
Imipramina	Hiperlipoproteinemia	Aumento
Pentazocina	Neurocirugía	Aumento
Propranolol	Artritis reumatoide	Aumento
	Enfermedad de Crohn	Aumento
Quinidina	Insuficiencia respiratoria crónica	Aumento
	Postoperatorio	Aumento

9.2.2. Volumen de distribución

El volumen de distribución está condicionado por la tasa de unión a las proteínas y la perfusión de los órganos. De forma general, todas las enfermedades cardiovasculares modifican el flujo sanguíneo de los órganos y, por tanto, pueden modificar dicho volumen. Sin embargo, es la obesidad la que ocasiona variaciones más importantes.

La obesidad afecta a los distintos compartimientos del organismo:

- Disminuye el porcentaje de agua total y de masa muscular en relación al peso total.

- Aumenta considerablemente la grasa.

Estas variaciones determinan modificaciones de la distribución de los fármacos. Para el diazepam se observa un aumento significativo del volumen de distribución. Este aumento explica el incremento de la vida media, ya que el aclaramiento no varía de forma significativa. La importancia de las lipoproteínas en el obeso implica a menudo una modificación de la fijación proteica.

9.3. INFLUENCIA SOBRE EL METABOLISMO

La biotransformación de los fármacos no está limitada al hígado. Pueden estar implicados otros órganos (el intestino, por su flora y su mucosa, los pulmones). Cualquier estado patológico en uno de estos órganos puede ser la causa de una modificación del metabolismo. En el intestino, una variación de la flora o la aparición de una flora anormal, constituye una posibilidad de un metabolismo distinto. En los pulmones, las patologías implican a menudo cambios en el aclaramiento y en la vida media. La explicación no reside sólo en una modificación del metabolismo. En el asma se ha descrito una disminución del 33 % de la vida media de la tolbutamida y del 75 % del aclaramiento de la teofilina.

El metabolismo depende también de las tasas hormonales. Existen estudios sobre la influencia de las enfermedades tiroideas. El hipotiroidismo implica una disminución del metabolismo de la antipirina y de ciertos bloqueantes beta. Por el contrario, el hipertiroidismo determina una estimulación del metabolismo. Cabe tener en cuenta la influencia de la obesidad.

Muchas modificaciones fisiológicas debidas a la obesidad pueden alterar los procesos metabólicos.

El metabolismo es muy sensible a los estados cirróticos o a la infiltración de grasa que pueden acompañar la obesidad; por otra parte, ciertas patologías asociadas (diabetes) o el régimen dietético modifican los sistemas de biotransformación. Las variaciones del volumen sanguíneo y del flujo hepático modifican la farmacocinética de las sustancias que son extensamente extraídas por el hígado. Tomemos el ejemplo de la transformación del diazepam en un metabolito activo, el desmetildiazepam. En la figura II.21 se muestran los resultados obtenidos en una mujer obesa y en una normal. La velocidad de formación del metabolito es mayor en la mujer normal, siendo sus concentraciones plasmáticas más elevadas. Por otra parte, hay un aumento de la vida

media del fármaco inicial, ya que se incrementa el volumen de distribución. Asimismo, se han descrito aumentos del aclaramiento total para el paracetamol y la cimetidina.

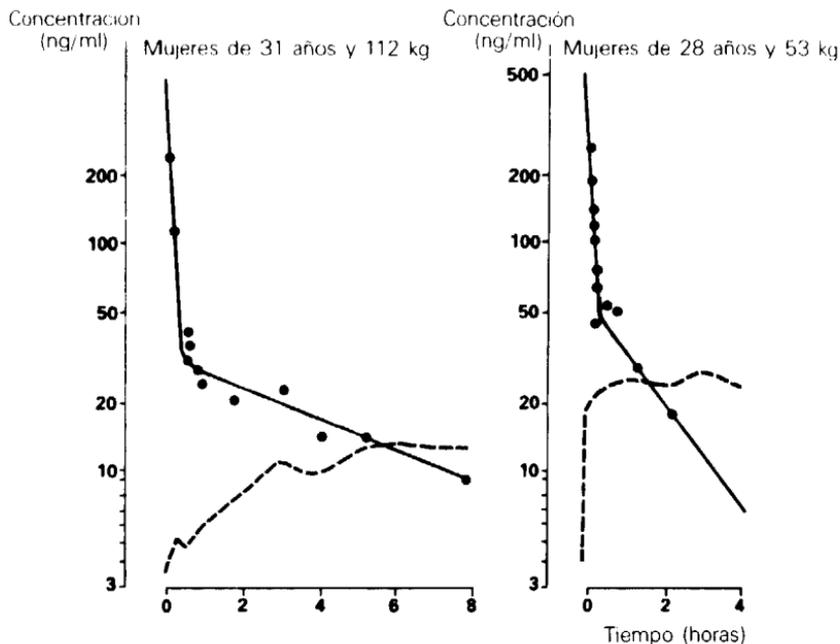


FIG. II.21. Cinética plasmática del diazepam (—) y de su metabolito activo, el desmetildiazepam (- - -), en una mujer de peso normal y en una obesa. Según D. R. Abernethy y cols., *Clin. Pharmacokin*, 7, 108, 1982.

10. FARMACOCINÉTICA E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La terapéutica implica, generalmente, una polimedición susceptible de provocar fenómenos de interacción. Éstos son complejos, ya que intervienen varios factores.

Nos limitaremos a las interacciones de naturaleza farmacocinética.

Si tenemos en cuenta el tránsito del fármaco en el organismo (desde su administración hasta su eliminación total), es preciso destacar 4 etapas:

- la absorción tras la administración oral del compuesto,
- la distribución, en particular en las proteínas plasmáticas,
- el metabolismo, esencialmente el hepático,
- la excreción urinaria.

Cualquier modificación de uno u otro de estos procesos por un fármaco puede inducir una variación de la farmacocinética de otro fármaco. Las consecuencias clínicas son diversas:

- aumento o disminución del efecto terapéutico,
- aparición de un mayor número de efectos indeseables,
- aparición de efectos tóxicos.

10.1. MODIFICACIÓN DE LA ABSORCIÓN

Tres factores modulan la absorción:

- la disolución del compuesto según sus propiedades fisicoquímicas y el pH del medio en que se encuentra,
- el vaciado gástrico,
- el flujo sanguíneo intestinal.

Estos procesos pueden ser modificados por algunos fármacos.

Interacciones medicamentosas. Modificación de la biodisponibilidad (Absorción y efecto de primer paso)

Fármacos cuya absorción se modifica	Fármacos responsables de la modificación	Modificación observada	Mecanismo de la interacción	Consecuencias terapéuticas
1. En relación con las características del fármaco				
<ul style="list-style-type: none">• Antiinflamatorios no esteroideos. Antivitaminicos K• Penicilinas• Tetraciclinas	Antiácidos	Disminución de la absorción	Todos estos fármacos ácidos débiles tienen un pKa entre 2,5 y 7,5. Su absorción es dependiente del pH. Los antiácidos aumentan el pH.	Posibilidad de ineficacia terapéutica. Aumento eventual de la dosis.

*Interacciones medicamentosas. Modificación de la biodisponibilidad
(Absorción y efecto de primer paso) (cont.)*

Fármacos cuya absorción se modifica	Fármacos responsables de la modificación	Modificación observada	Mecanismo de la interacción	Consecuencias terapéuticas
Tetraciclinas	Cimetidina	Disminución de la absorción	Aumento del pH gástrico por efecto de inhibición de la secreción gástrica.	Riesgo de no alcanzar el nivel umbral. Posible ineficacia terapéutica.
Midazolam	Ranitidina	Aumento de la biodisponibilidad	Incremento del pH gástrico por efecto inhibidor de la secreción gástrica	Aumento del efecto. Posible disminución de la dosis.
Penicilinas	Antiácidos o anti-H ² (cimetidina o ranitidina)	Aumento de la absorción	La hidrólisis gástrica disminuye al aumentar el pH	Mayor biodisponibilidad. Aumento del efecto
Cimetidina Diflunisal	Antiácidos	Importante disminución de la biodisponibilidad	Formación de un complejo no absorbible	Ineficacia terapéutica. Contraindicación absoluta
Diflunisal	Hidróxido de Mg	Aumento de los niveles plasmáticos	Efecto tampón que permite una mejor disolución	Aumento del efecto. Eventual disminución de la dosis
Propranolol	Hidróxido de Al	Menor biodisponibilidad	Menor absorción (formación de complejo)	Menor efecto. Evitar la asociación
Tetraciclinas. Fentoina	Iones Ca, Mg, Fe y Al (presentes en los antiácidos)	Disminución de la absorción	Formación de complejos	Ineficacia terapéutica. Contraindicación absoluta
Warfarina Antiinflamatorios no esteroideos Sulfamidas	Colestiramina	Importante disminución de la absorción	Formación de complejo	Riesgo de ineficacia terapéutica. Evitar la asociación
Digoxina	Caolín	Disminución de la absorción	Formación de complejo	Riesgo de ineficacia terapéutica.

**Interacciones medicamentosas. Modificación de la biodisponibilidad
(Absorción y efecto de primer paso) (cont.)**

Fármacos cuya absorción se modifica	Fármacos responsables de la modificación	Modificación observada	Mecanismo de la interacción	Consecuencias terapéuticas
Ácido acetilsalicílico	Antiácidos	Mayor eliminación renal	Alcalinización de la orina	Menor duración del efecto. Se requiere aumentar la dosis. Riesgo de intoxicación al finalizar el tratamiento con antiácidos a dosis altas de AAS

2. En relación con el vaciado gástrico

Todos los fármacos	Metoclopramida Reserpina Bicarbonato sódico	Aumento de la velocidad de absorción y algunas veces la cantidad absorbida	Aumento del vaciado gástrico	Acción más rápida. Biodisponibilidad y efecto en ocasiones aumentados
Todos los fármacos	Anticolinérgicos Atropina Antidepresivos tricíclicos Fenitoína Hidróxido de Al o Mg	Disminución de la velocidad de absorción y/o de la cantidad absorbida	Entretardamiento del vaciado gástrico	Retraso en el efecto terapéutico. Riesgo de ineficacia terapéutica
Eritromicina	Teofilina	Disminución de la concentración plasmática	Menor absorción	Riesgo de fracaso terapéutico. Debe aumentarse la dosis
Mexiletina Paracetamol	Metoclopramida	Se obtiene antes el máximo de absorción	Aumento del vaciado gástrico	Aparición más rápida del efecto
Cimetidina	Metoclopramida	Menor biodisponibilidad	Aumento del vaciado gástrico pero menor absorción	Necesidad de aumentar la dosis
Paracetamol	Propantelina Atropina	Menor velocidad de absorción. Igual cantidad absorbida	Entretardamiento del vaciado gástrico	Efecto más tardío

**Interacciones medicamentosas. Modificación de la biodisponibilidad
(Absorción y efecto de primer paso) (cont.)**

Fármacos cuya absorción se modifica	Fármacos responsables de la modificación	Modificación observada	Mecanismo de la interacción	Consecuencias terapéuticas
Quinina	Sales de Al	Disminución de la velocidad de absorción y de la cantidad absorbida	Entretorcimiento del vaciado gástrico	Riesgo de ineficacia terapéutica. Evitar la asociación.
3. En relación con el efecto de primer paso				
Lidocaína	Propranolol Metoprolol	Disminución del aclaramiento y del efecto de primer paso	Disminución del flujo sanguíneo cardíaco y hepático, por lo que disminuye la extracción	Aumento del efecto. Riesgo de toxicidad debido a su bajo índice terapéutico
Propranolol	Hidralazina	Aumento de las concentraciones plasmáticas y de la biodisponibilidad	Aumento del flujo sanguíneo esplácnico. Disminución del efecto de primer paso hepático	Aumento del efecto. Se debe disminuir la dosis

10.2. MODIFICACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN

La interacción atañe esencialmente a la variación de la fijación proteica de los fármacos a nivel plasmático o tisular.

Recordemos los principios siguientes:

– **Sólo la fracción libre del fármaco es farmacológicamente activa.**

– **Sólo la fracción libre es capaz de distribuirse en los tejidos.**

La interacción medicamentosa ocurre, por lo general, cuando se administran de forma simultánea o sucesiva dos fármacos con una alta afinidad por las proteínas plasmáticas.

Pueden intervenir varios fenómenos:

– Una inhibición competitiva, cuando los dos fármacos tienen los mismos sitios de unión; el que tenga mayor afinidad se unirá o desplazará al otro de sus sitios de unión, aumentando así la concentración libre plasmática de este último.

– Una inhibición no competitiva debida a un cambio conformacional de la albúmina, causado por uno de los fármacos administrados (es el caso del ácido acetilsalicílico y de otros ácidos débiles).

Interacciones medicamentosas. Modificación de la distribución

Fármacos cuya distribución se modifica	Fármacos responsables de la modificación	Modificación observada	Mecanismo de la interacción	Consecuencias terapéuticas
1. Interacciones en el plasma				
Warfarina	Sulfipirazona	Aumento de la fracción libre. Disminución del aclaramiento	Desplazamiento de la warfarina de sus sitios de unión. Inhibición enzimática	Aumento de la actividad terapéutica. Riesgo de accidente hemorrágico. Debe disminuirse la dosis
Tolbutamida	Sulfafenazol	Aumento de la fracción libre. Aumento del volumen de distribución	Desplazamiento de la tolbutamida de sus sitios de unión	Aumento del efecto hipoglucemiante. Se requiere una adaptación posológica
Diazepam	Ácido valproico	Aumento de la fracción libre. Disminución del aclaramiento	Desplazamiento del diazepam de sus sitios de unión. Inhibición enzimática	Aumento del efecto terapéutico. Se requiere una adaptación posológica
2. Interacciones en los tejidos				
Digoxina	Quinidina	Menor fijación tisular. Mayores concentraciones plasmáticas	Competición entre la digoxina y la quinidina	Mayor efecto. Debe disminuirse la dosis

Las consecuencias del desplazamiento de una sustancia de sus sitios de unión por otra varían según las características farmacocinéticas del fármaco en cuestión.

Intervienen dos propiedades:

- la naturaleza de la fijación proteica,
- el coeficiente de extracción hepática.

Respecto a la fijación proteica, las sustancias más sensibles a los procesos de desplazamiento son aquellas que tienen las características siguientes:

- **unión elevada (> 90%) a las proteínas plasmáticas y esencialmente a la albúmina;**
- **carácter «ácido débil»;**
- **alta afinidad por las proteínas;**
- **número limitado de sitios de unión;**
- **bajo volumen de distribución.**

Respecto a la extracción hepática, los fármacos más sensibles son aquellos que son extensamente extraídos. Así, para esos compuestos se observa, por un efecto de desplazamiento, un aumento del aclaramiento de la fracción libre. Si se considera que sólo la fracción libre es activa, la trascendencia clínica es evidente. Una mayor eliminación conduce a un menor efecto.

Un aumento de la fracción libre no implica necesariamente un aumento proporcional de la concentración de la forma libre. Se observa un incremento de la difusión en los tejidos y del volumen de distribución. Por otra parte, la eliminación está aumentada ya que la filtración glomerular y, en ciertos casos, el metabolismo hepático afectan sólo a la fracción libre.

El desplazamiento induce, pues, la variación de varios procesos, los cuales pueden tener efectos opuestos sobre la farmacocinética del compuesto.

En general, se admite que el efecto terapéutico de la sustancia desplazada está aumentado.

¿Qué reglas generales deben tenerse en cuenta cuando se administran dos sustancias que puedan originar este tipo de interacción?

Si la modificación del efecto terapéutico es sólo transitoria, puede parecer inútil modificar la dosis de la sustancia desplazada.

Sin embargo, de forma general, debe modificarse la posología. Esta actitud es especialmente importante en el caso de los anticoagulantes. La elección de una nueva dosis es delicada, ya que una disminución excesiva puede conducir a la ausencia del efecto terapéutico, pero una disminución insuficiente puede ocasionar accidentes hemorrágicos. Una posible solución sería, por ejemplo, seguir la evolución de un parámetro fisiológico, en este caso la tasa de protrombina, y adaptar la dosis en función de los valores obtenidos. Esta pauta puede seguirse también con otros fármacos.

10.3. MODIFICACIÓN DE LA EXCRECIÓN RENAL

La excreción renal de los fármacos está regida por tres procesos:

- la **filtración glomerular**,
- la **reabsorción tubular**,
- la **secreción tubular**.

Si bien la filtración glomerular no es afectada por interacciones medicamentosas, no puede decirse lo mismo de los otros dos procesos.

* *Reabsorción*

Sólo la forma no ionizada de un fármaco se reabsorbe en los túbulos renales. Las proporciones relativas de las formas ionizada y no ionizada dependen de las propiedades fisicoquímicas del compuesto y del pH del medio. Dado que ciertos fármacos son capaces de modificar el pH urinario, existe la posibilidad de interacción. Así, la eliminación de los ácidos débiles está aumentada en el caso de alcalinización de la orina, en particular si su pK_a está comprendido entre 3 y 7,5. Por el contrario, la acidificación favorece la excreción urinaria de las bases, sobre todo de aquellas cuyo pK_a varía entre 6 y 12.

*** Secreción**

La secreción tubular de los fármacos se lleva a cabo, generalmente, por medio de un sistema de transporte activo. Se conocen dos sistemas distintos, uno para los ácidos débiles y otro para las bases débiles. Dos fármacos que utilicen el mismo sistema de transporte activo para su secreción tubular pueden competir entre sí.

Interacciones medicamentosas. Modificación de la excreción urinaria

Fármacos cuya excreción urinaria se modifica	Fármacos responsables de la modificación	Modificación observada	Mecanismo de la interacción	Consecuencias terapéuticas
1. Modificación de la filtración glomerular				
Fármacos muy unidos a proteínas	Todos los fármacos que pueden desplazar a otro de sus sitios de unión	Aumento del aclaramiento renal	Aumento de la fracción libre y de la filtración glomerular	Efecto menos duradero
2. Modificación de la reabsorción tubular				
Fármacos cuyo aclaramiento renal es elevado	Diuréticos tiazídicos Acetazolamida Antiácidos	Disminución de la reabsorción tubular	Aumento del pH urinario y disminución de la forma no ionizada	Eliminación más rápida. Efecto menos duradero
3. Modificación de la secreción tubular				
Fármacos con un proceso activo de secreción tubular	Fármacos con un proceso activo de secreción tubular	Disminución de la secreción tubular. Disminución del aclaramiento renal	Competición de ambos fármacos por el mismo sistema de transporte activo	Eliminación retardada. Prolongación del efecto
Penicilinas Procainamida	Probenecida Sulfpirazona Ácido acetilsalicílico Indometacina Sulfafenazol Cimetidina Ranitidina	Incremento de la vida media	Competición por los sitios de secreción tubular	Prolongación del efecto. Disminución eventual de la dosis
Digoxina	Quinidina	Disminución del aclaramiento renal	Competición por los sitios de eliminación renal	La dosis de digoxina debe reducirse a la mitad

10.4. MODIFICACIÓN DEL METABOLISMO

Muchos fármacos son eliminados en su mayor parte por metabolismo. Las biotransformaciones son en general de índole hepática, pero también pueden ser intestinales y pulmonares.

La actividad enzimática del hígado es un parámetro esencial en el tránsito del fármaco en el organismo. **Ahora bien, puede variar por acción de ciertos compuestos que se clasifican en dos categorías: la primera comprende los inductores capaces de estimular la actividad enzimática, y la segunda los inhibidores capaces de disminuir dicha actividad.** En el último decenio se han descrito fármacos inductores e inhibidores enzimáticos. Por consiguiente, estos fármacos pueden intervenir en el metabolismo de otros, acelerándolo o bien retardándolo.

TABLA II 23 *Principales fármacos inductores enzimáticos*

Antidepresivos tricíclicos	Carbamazepina	Griseofulvina
Antipirina	Clorpromazina	Meprobamato
Barbitúricos	Fenitoína	Rifampicina
	Glutetimida	

TABLA II 24 *Principales fármacos inhibidores enzimáticos*

Ácido valproico	Eritromicina	Propranolol
Cloranfenicol	Fenprocumón	Sulfadiazina
Clorpromazina	Furosemida	Sulfafenazol
Cimetidina	Imipramina	Sulfametizol
Clofibrato	Isoniazida	Sulfametoxazol
Dicumarol	Nortriptilina	Sulfipirazona
Disulfiram	Oxifenbutazona	Trimetoprima

Interacciones medicamentosas. Modificación del metabolismo

Fármacos cuyo metabolismo se modifica	Fármacos responsables de la modificación	Modificación observada	Mecanismo de la interacción	Consecuencias terapéuticas
1. Modificación por inducción enzimática				
Caso general				
Fármacos con aclaramiento metabólico elevado	Todos los inductores enzimáticos (tabla II.23)	Aumento del aclaramiento metabólico	Estimulación de la biotransformación	Eliminación más rápida. Efecto menos duradero. Posibilidad de ineficacia terapéutica

Interacciones medicamentosas. Modificación del metabolismo

Fármacos cuyo metabolismo se modifica	Fármacos responsables de la modificación *	Modificaciones observadas Mecanismo de la interacción Consecuencias terapéuticas
Ejemplos y comentarios		
Warfarna Otros anticoagulantes	Barbitúricos Fenitoína Primidona Carbamazepina Rifampicina	Disminución del efecto anticoagulante Riesgo de accidente cardiovascular Se requiere adaptación posológica bajo estricto control clínico
Fenitoína Lidocaina Antipirina Digoxina Desipramida Disopiramida Diuréticos tiazídicos Metoprolol Propranolol Quinidina	Fenobarbital	Menor efecto terapéutico. Se requiere aumentar la dosis excepto para aquellos fármacos que posean uno o varios metabolitos activos, como el metoprolol o la quinidina. La lidocaina produce toxicidad por la formación aumentada de metabolitos.
Teofilina	Fenitoína Fenobarbital Carbamazepina Rifampicina Isoniazida Sulfonpirazona	Menor efecto terapéutico. La adaptación posológica (aumento de la dosis) debe llevarse a cabo con prudencia debido al bajo índice terapéutico del fármaco. En general la posología se incrementa un 40 o 50 %
Tolbutamida Metoprolol Propranolol	Rifampicina	Disminuye la actividad hipoglucemiante (tolbutamida) y bloqueante beta (propranolol). Se requiere una adaptación posológica. La formación de metabolitos activos en el metoprolol hace inútil el aumento de la dosis
Anticonceptivos	Rifampicina Barbitúricos Fenitoína Carbamazepina	Riesgo de embarazo. Contraindicación absoluta
Disopiramida Petidina Propranolol Ciclosporina	Fenitoína	Menor efecto terapéutico. Aumento de la dosis. Posibilidad de rechazo en el caso de la ciclosporina

<i>Interacciones medicamentosas. Modificación del metabolismo (cont.)</i>				
Fármacos cuyo metabolismo se modifica	Fármacos responsables de la modificación	Modificación observada	Mecanismo de la interacción	Consecuencias terapéuticas
2. Modificación por inhibición enzimática				
Caso general				
Todos los fármacos con aclaramiento metabólico elevado	Todos los inhibidores enzimáticos (tabla II.24)	Disminución del aclaramiento metabólico	Inhibición de la biotransformación	Prolongación del efecto. Aparición de fenómenos tóxicos
Ejemplos y comentarios				
Warfarina	Oxifenbutazona	Aumento de la actividad. Riesgo de accidentes hemorrágicos. Menor metabolismo y desplazamiento de los sitios de unión a proteínas		
Tolbutamida	Dicumarol Sulfafenazol Cloranfenicol	Incremento de las concentraciones plasmáticas y del efecto hipoglucemiante. Se requiere disminuir la dosis		
Fenitoína	Cloranfenicol Viloxazina Clorpromazina Dicumarol Imipramina	Incremento del efecto anticonvulsivante. Posible aparición de efectos tóxicos. Debe controlarse estrictamente la posología debido al bajo índice terapéutico del fármaco		
Fenitoína	Sulfipirazona Tolbutamida Trimetoprima Ácido valproico	Evitar en lo posible esta asociación		
Warfarina Diazepam Clordiazepóxido Fenitoína Teofilina	Cimetidina	Mayor efecto terapéutico. Riesgo de accidente hemorrágico en el caso del anticoagulante. Riesgo de toxicidad en los compuestos con bajo índice terapéutico (fenitoína, teofilina)		
Propranolol Imipramina Labetalol Lidocaína 5-fluorouracilo	Cimetidina	Riesgo de toxicidad con el 5-fluorouracilo. Menor toxicidad de los metabolitos de la lidocaína. En todos los casos se requiere disminuir la posología bajo estricto control médico		
Warfarina Nifedipina Teofilina Midazolam	Ranitidina	Mayor efecto terapéutico. Riesgo de accidente hemorrágico con la warfarina. Debe realizarse un estricto control clínico en el caso de la teofilina debido a su bajo índice terapéutico		

Interacciones medicamentosas. Modificación del metabolismo (cont.)

Fármacos cuyo metabolismo se modifica	Fármacos responsables de la modificación	Modificaciones observadas Mecanismo de la interacción Consecuencias terapéuticas
Teofilina	Troleandomicina Eritromicina Propranolol Cimetidina	Riesgo de efectos tóxicos debido a su bajo índice terapéutico. La troleandomicina se une a los enzimas hepáticos y los inactiva
Fenobarbital Diazepam	Ácido valproico Cloranfenicol Dicumarol Furosemida	Mayor efecto terapéutico. Se requiere disminuir la dosis
Ciclosporina	Ketoconazol	Nefrotoxicidad. Evitar esta asociación

La sensibilidad de un fármaco a las modificaciones de la actividad enzimática varía según sus propiedades farmacocinéticas. Los compuestos que tienen un coeficiente de extracción hepática elevado son poco sensibles a los fenómenos de inducción o inhibición, al contrario de aquellos de bajo coeficiente.

En general, los metabolitos de un fármaco son farmacológicamente inactivos y poseen propiedades químicas que facilitan su eliminación. Así pues, la inducción enzimática puede disminuir la duración del efecto terapéutico o incluso anularlo si las concentraciones plasmáticas obtenidas no alcanzan el nivel terapéutico. En presencia de un metabolito activo, la inducción produce un incremento del efecto y puede incluso determinar la aparición de concentraciones excesivas.

La inhibición enzimática ocasiona un mantenimiento prolongado de la sustancia activa en el organismo. La eliminación retardada y el aumento de las concentraciones puede ocasionar la aparición de efectos tóxicos. La consecuencia clínica depende del índice terapéutico de la sustancia y es tanto más importante cuanto menor sea dicho índice.

Sin embargo, los inductores o inhibidores enzimáticos no son siempre la causa de interacciones medicamentosas de tipo farmacocinético. A continuación se muestran algunos ejemplos

Asociación medicamentosa. Ausencia de interacción

Fármaco administrado	Fármaco asociado
Teofilina	Ranitidina, nidexamicina, josamicina, amoxicilina, tetraciclina, cefalexina, metoprolol, antiácidos, metoclopramida
Tolbutamida, ácido acetilsalicílico, nado- lol, ampicilina, atenolol, oxazepam	Cimetidina
Diazepam, metoprolol, lorazepam	Ranitidina

Las posibilidades de interacción medicamentosa de tipo farmacocinético son, pues, múltiples. Antes de prescribir una asociación de fármacos, lo cual es frecuente, deben formularse las siguientes preguntas:

- ¿Puede modificarse la absorción?
- ¿Existe algún riesgo de desplazamiento de uno de los fármacos de su sitio de unión a proteínas?
- ¿Se afectará la excreción urinaria?
- ¿Incrementará, disminuirá o no se modificará el metabolismo?

No siempre es posible una respuesta concreta a estas preguntas. En efecto, las interacciones medicamentosas no son del todo conocidas. Sin embargo, un mejor conocimiento de estos problemas y la atención a ciertas precauciones de prescripción permitirán evitar incidentes indeseados y hasta entonces desconocidos.

TERCERA PARTE

Conceptos a recordar.
Ejemplo: cimetidina

ABSORCIÓN

Definición

Proceso por el cual el compuesto pasa de su lugar de administración a la circulación general.

En el caso de la administración oral, la absorción comprende asimismo el paso del fármaco a través de la barrera gastrointestinal para alcanzar la vena porta.

Condiciones

Los fármacos sólo se absorben tras su disolución en el tracto digestivo.

Únicamente se absorbe la fracción no ionizada y liposoluble del fármaco.

Mecanismo

La forma más corriente es la difusión. Este mecanismo no requiere aporte de energía y no es saturable.

Elementos moduladores

La disolución del fármaco, el vaciado gástrico y el flujo sanguíneo intestinal constituyen los tres factores moduladores de la absorción oral.

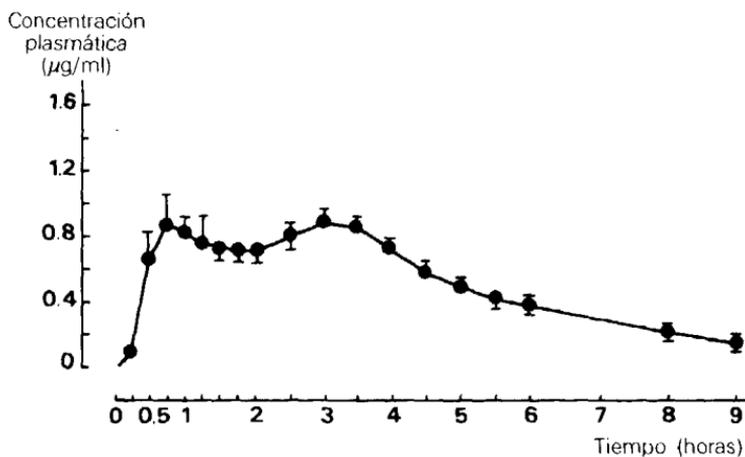


FIG. III.1. Cinética sanguínea de la cimetidina tras la administración oral de 200 mg en el hombre. Según A. Somogyi y R. Gugler, *Clin. Pharmacokin.*, 8, 463-495, 1983.

Parámetro farmacocinético

Es el coeficiente de absorción, f ; corresponde a la fracción o porcentaje de la dosis administrada que se absorbe a través de la mucosa intestinal. También es necesario conocer la velocidad de absorción. Esta velocidad determina el tiempo de aparición del máximo de absorción.

Ejemplo de la cimetidina

* *La cimetidina es una base débil de pK_a 6,8 y muy hidrosoluble.*

* *La absorción de este fármaco es:*

– *rápida, el máximo de absorción ocurre dentro de la hora siguiente a su administración; se produce un segundo máximo a las 3 horas que parece corresponder a su liberación de un sitio de fijación hepático (fig. III.1);*

– *importante, el coeficiente de absorción es del orden del 80 %;*

– *lineal, en un intervalo de dosis entre 200 y 800 mg.*

EFFECTO DE PRIMER PASO**Definición**

El efecto de primer paso consiste en la pérdida de fármaco por metabolismo, debido a la acción de los enzimas de un órgano, que ocurre desde el primer contacto del fármaco con dicho órgano.

Mecanismo

La acción enzimática se produce en diversos órganos: mucosa intestinal, hígado, pulmones.

El efecto de primer paso tras la administración oral de un compuesto puede ser de índole intestinal, hepática y/o pulmonar.

Consecuencias

Toda extracción, cualquiera que sea su naturaleza (intestinal, hepática, pulmonar), implica una pérdida parcial del fármaco inicial y, por tanto, de la actividad terapéutica.

El efecto de primer paso determina, en parte, la cantidad de fármaco administrado que llega a la circulación general y a los sitios de acción.

Parámetro farmacocinético

La extracción, en cada órgano, se expresa en forma de coeficiente de extracción:

- intestinal (EI)
- hepática (EH)
- pulmonar (EP)

Como resultado se obtiene una fracción de dosis absorbida, F' , que llega intacta a la circulación general.

Ejemplo de la cimetidina

La cimetidina es un fármaco que presenta escasa extracción. Su coeficiente de extracción hepática es aproximadamente de 0,25. El 75 % de la dosis absorbida llega a la circulación general.

BIODISPONIBILIDAD

Definición

La biodisponibilidad de un fármaco corresponde a la fracción o porcentaje de éste que, tras su administración, alcanza la circulación general.

Componentes

Dos factores condicionan la biodisponibilidad:

- la cantidad absorbida, f ;
- la cantidad eliminada por los diversos efectos de primer paso.

Interés

La biodisponibilidad determina directamente:

- la cantidad de fármaco que llega a los sitios de acción;
- el valor de las concentraciones plasmáticas, en particular, el de la concentración máxima;
- el tiempo necesario para obtener el máximo de absorción.

Parámetro farmacocinético

La biodisponibilidad, F , es uno de los parámetros farmacocinéticos más importantes.

Se expresa mediante la relación:

$$F = f \times F'$$

donde f es el coeficiente de absorción, y F' , la fracción de fármaco absorbida que escapa a los efectos de primer paso.

Ejemplo de la cimetidina

La biodisponibilidad de la cimetidina es del orden del 60 %. Es el resultado de:

- un coeficiente de absorción, f , cercano al 80 %;
- una fracción absorbida que escapa al efecto de primer paso hepático, F' , de alrededor del 75 %.

Este valor es constante en un intervalo de dosis entre 100 y 800 mg.

UNIÓN A PROTEÍNAS

Definición

La unión a proteínas es el resultado de la interacción del fármaco con las proteínas plasmáticas (albúmina, alfa-1-glicoproteína ácida, lipopro-

teína, globulinas). Estas proteínas son capaces de fijar los fármacos. Como resultado se forma un complejo fármaco-proteína.

Características

La unión a proteínas se caracteriza por:

- el porcentaje de unión,
- la afinidad,
- el número de sitios de unión.

Condiciones

La naturaleza fisicoquímica del fármaco es un elemento determinante:

- los «ácidos débiles ionizados» se unen esencialmente a la albúmina;
- las «bases débiles ionizadas» se fijan sobre todo a la alfa-1-glucoproteína ácida y las lipoproteínas.

Consecuencias

El fármaco coexiste en forma libre y unida. Sólo la forma libre es activa. Únicamente la forma libre difunde hacia los tejidos.

La forma unida puede compararse a una forma de transporte o de almacenamiento de los fármacos en la circulación. Este complejo es farmacológicamente inactivo, pero dicha inactividad sólo es temporal.

Parámetro farmacocinético

La unión a proteínas se expresa en porcentaje de unión o en fracción de fármaco en forma libre.

Ejemplo de la cimetidina

La cimetidina se une poco a las proteínas plasmáticas. Para una concentración circulante de 0,05 a 50 µg/ml, el porcentaje de unión está comprendido entre el 18 y el 26 %.

DISTRIBUCIÓN EN LOS TEJIDOS

Definición

La distribución tisular es el proceso de reparto del fármaco en el conjunto de los tejidos y órganos.

Condiciones

La distribución depende:

- de la unión a proteínas plasmáticas (sólo la forma libre difunde) y de la afinidad por las proteínas de los tejidos;
- de las características fisicoquímicas del compuesto: la difusión es tanto mayor cuanto más liposoluble sea el fármaco;
- de la irrigación de los órganos: los órganos bien perfundidos

extraen más fácilmente los fármacos que los poco perfundidos.

Un fármaco se distribuye tanto mejor si tiene:

- una débil unión a proteínas plasmáticas,
- una elevada afinidad por las proteínas tisulares,
- una elevada liposolubilidad.

Elementos moduladores

El paso a través de la membrana lipídica y la irrigación tisular constituyen los dos elementos moduladores de la distribución en los tejidos.

Parámetro farmacocinético

Volumen de distribución: es la relación entre la cantidad de fármaco presente en el organismo y su concentración plasmática.

Ejemplo de la cimetidina

* *La distribución es importante en el conjunto del organismo.*

* *El 70 % de la dosis administrada se detecta en el músculo esquelético, el 5-10 % en el hígado y el tracto digestivo, el 1-5 % en los riñones y pulmones y menos del 1 % en el páncreas y el corazón.*

* *Las concentraciones renales son 10-15 veces superiores a las plasmáticas, las concentraciones gástricas 5-10 veces, las hepáticas y pulmonares 2-5 veces y las cardíacas 1-2 veces. Las concentraciones cerebrales y en tejido adiposo son inferiores a las plasmáticas.*

* *El volumen de distribución es de 1-2 l/kg.*

ACLARAMIENTO RENAL

Definición

El aclaramiento renal traduce la capacidad del organismo para depurar el fármaco por vía renal.

Mecanismos

Para asegurar la excreción renal de los fármacos intervienen tres sistemas:

- la filtración glomerular,
- la secreción tubular,
- la reabsorción tubular.

Condiciones

Sólo la fracción libre de fármaco filtra a través del glomérulo.

La secreción tubular se lleva a cabo por mediación de dos sistemas de transporte activo: uno para los ácidos débiles y otro para las bases débiles.

La reabsorción tubular se produce sólo para la forma no ionizada y liposoluble del fármaco.

Elemento modulador

El valor del pH urinario desempeña un papel fundamental en la excreción renal de los fármacos, en particular de aquellos cuyo pKa determina una gran sensibilidad a las variaciones de pH.

Parámetro farmacocinético

El aclaramiento renal se expresa en unidades de flujo (por ejemplo, ml/min). Corresponde siempre a una fracción del aclaramiento total.

Ejemplo de la cimetidina

* *La cimetidina se elimina esencialmente por vía renal.*

* *El aclaramiento renal oscila entre 200 y 600 ml/min.*

* *La fracción de dosis administrada eliminada en forma intacta es superior al 70 % tras inyección intravenosa.*

* *El aclaramiento renal es independiente de la dosis administrada.*

ACLARAMIENTO HEPÁTICO**Definición**

El aclaramiento hepático expresa la capacidad del organismo para depurar el fármaco por acción del hígado. Corresponde al volumen sanguíneo hepático depurado totalmente de fármaco por unidad de tiempo.

Mecanismos

Este aclaramiento es el resultado de:

- la excreción biliar de los fármacos,
- la actividad metabólica de los hepatocitos.

Condiciones

La excreción biliar se lleva a cabo por transporte activo; existen tres sistemas: uno para los ácidos orgánicos, otro para las bases orgánicas y un tercero para los compuestos neutros.

La biotransformación es realizada por los enzimas.

Elementos moduladores

Existen numerosos factores que influyen en el aclaramiento hepático:

- la fijación a proteínas plasmáticas, ya que sólo la fracción libre alcanza el hepatocito,
- el flujo sanguíneo hepático,
- las características fisicoquímicas del compuesto.

Parámetro farmacocinético

El aclaramiento hepático se expresa en unidades de flujo (por ejemplo, ml/min).

Es siempre una fracción del aclaramiento total.

Ejemplo de la cimetidina

* El aclaramiento metabólico, comprendido entre 200 y 280 ml/min, representa el 25-40 % del aclaramiento total.

* La cimetidina da origen a tres metabolitos principales.

- la cimetidina sulfóxido (15 % en la orina),
- la 5-hidroximetilcimetidina (4 % en la orina),
- la cimetidina N'-glucurónico (24 % en la orina) (fig. III.2).

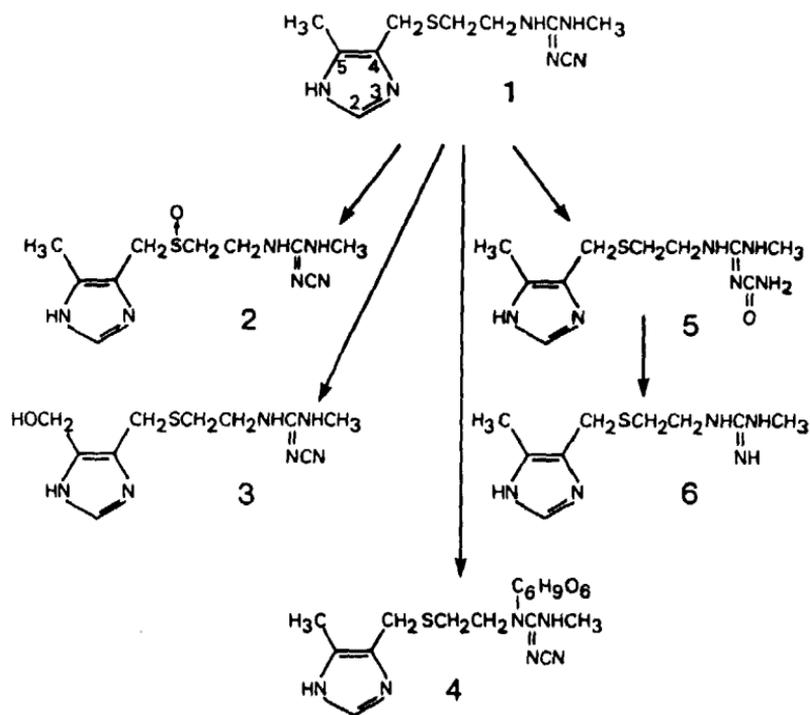


Fig. III.2. Esquema del metabolismo de la cimetidina en el hombre. Según S. C. Mitchell y cols., *Xenobiotica*, 12, 5, 1982.

1: cimetidina; 2: cimetidina sulfóxido; 3: 5-hidroximetilcimetidina; 4: cimetidina N'-glucurónico; 5: cimetidina guanilurea; 6: cimetidina guanidina.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Define las propiedades farmacocinéticas del fármaco.

Parámetros farmacocinéticos primarios

- * Aclaramiento total.
- * Volumen de distribución.

Parámetros farmacocinéticos secundarios

- * Vida media.
- * Aclaramiento hepático.
- * Aclaramiento renal.

Tras administración oral

- * Biodisponibilidad.
- * Coeficiente de absorción.
- * Efecto de primer paso.
- * Máximo de absorción.

<i>Cimetidina</i>	
Aclaramiento plasmático total (l/kg/h)	0,700
Volumen de distribución (l/kg)	1,5
Vida media (horas)	2
Aclaramiento renal (l/kg/h)	0,525
Aclaramiento metabólico (l/kg/h)	0,175
Unión a proteínas (%)	20
Biodisponibilidad (%)	60
Efecto de primer paso (%)	25
Tiempo de máxima absorción (horas)	45 min y 3 h
Concentración máxima tras 20 mg (ng/ml)	800

FARMACOCINÉTICA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN**Concepto**

El efecto farmacológico o terapéutico de un fármaco depende más del valor de las concentraciones plasmáticas que de la cantidad total de fármaco presente en el organismo.

Consecuencias

Se define:

- un nivel terapéutico (concentración plasmática mínima) por debajo del cual no se observa actividad alguna;
- un nivel superior (concentración máxima) por encima del cual aparecen los efectos tóxicos;

— un intervalo terapéutico en el cual las concentraciones plasmáticas son a la vez activas y no tóxicas.

Aplicación farmacocinética

El conocimiento integral de la dosis activa y la farmacocinética permitirá mantener las concentraciones plasmáticas de un fármaco dentro del intervalo terapéutico.

En el caso de compuestos con índice terapéutico bajo la posología debe precisarse con mayor exactitud.

La elección de la frecuencia de administración debe realizarse mediante un cálculo que integre los distintos parámetros farmacocinéticos. El principal parámetro a tener en cuenta es la vida media.

Como regla general se establece que el intervalo entre dos dosis sucesivas debe tener un valor próximo al de la vida media del compuesto.

Ejemplo de la cimetidina

* *La vida media de eliminación de la cimetidina, en los individuos con función renal normal, es de 2 horas.*

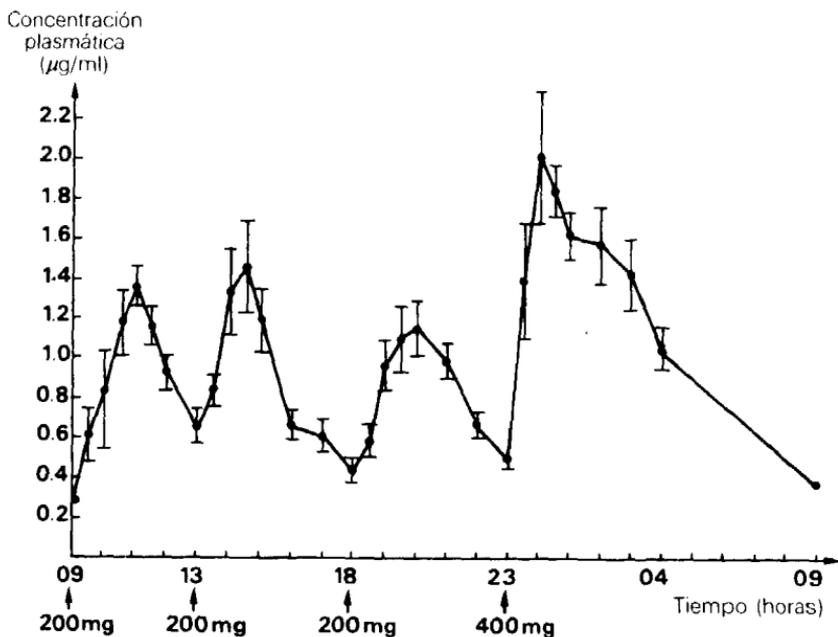


FIG. III.3. Concentraciones plasmáticas medias de cimetidina obtenidas durante 24 horas en enfermos que reciben dosis de 200 mg 3 veces al día y 400 mg al acostarse. Según G. Bodemar y cols., Clin. Pharmacokin. 6, 306-315, 1981.

* *Las concentraciones en el estado de equilibrio se obtienen a partir de la segunda dosis (200 mg 3 veces al día y 400 mg por la noche) (fig. III.3).*

* *La cinética de la cimetidina es lineal en la administración crónica.*

FARMACOCINÉTICA Y CALIDAD DE VIDA

Modificaciones fisiológicas

La alimentación retarda el vaciado gástrico y estimula la secreción biliar.

El alcohol influye en el sistema vascular.

El tabaquismo puede causar disfunción renal.

Modificaciones farmacocinéticas

La alimentación disminuye, retarda, incrementa o no modifica la absorción. Puede disminuir el efecto de primer paso hepático de aquellos fármacos que son altamente extraídos.

El alcohol, en una sola ingesta, inhibe el metabolismo y disminuye el aclaramiento hepático. Su ingesta crónica se asocia a menor fijación proteica y estimulación de la actividad enzimática, que originan un incremento del aclaramiento metabólico.

El tabaco incrementa o inhibe el metabolismo.

Consecuencias clínicas

La influencia de la alimentación puede obligar a una adaptación posológica en el caso de que la biodisponibilidad se modifique de forma importante.

Los compuestos más sensibles a la influencia del alcohol se caracterizan por tener una baja extracción hepática y una elevada unión a proteínas.

Los fármacos poco extraídos y poco unidos a proteínas son los más sensibles a la influencia del tabaco.

Ejemplo de la cimetidina

* *La alimentación no influye cuantitativamente en la absorción de la cimetidina.*

* *Se observan un ligero retraso en la aparición del máximo de absorción y la desaparición del segundo máximo (fig. III.4).*

* *Estas observaciones son importantes ya que, para una mayor eficacia, la cimetidina debe administrarse durante las comidas a fin de que el máximo de absorción coincida con el máximo de la secreción gástrica.*

FARMACOCINÉTICA Y EDAD

Modificaciones fisiológicas

* El pH y el vaciado gástrico varían con la edad.

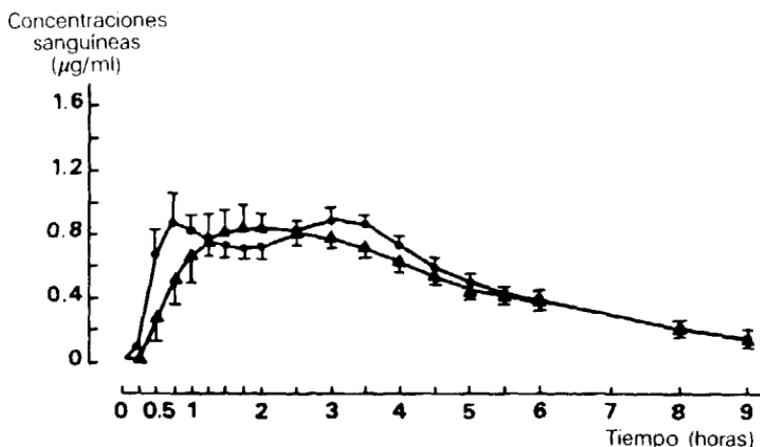


FIG. III.4. Cinética sanguínea tras la administración oral de cimetidina en el hombre durante las comidas (▲) y entre comidas (●). Según A. Somogyi i R. Gugler, Clin. Pharmacokin., 8, 463-465, 1983.

* Los compartimientos del organismo (agua total, agua intracelular y agua extracelular) difieren en el niño, el adulto y el anciano.

* La función renal tiende a disminuir con la edad.

* La actividad metabólica, elevada en el niño, disminuye en el anciano.

Modificaciones farmacocinéticas

Las variaciones farmacocinéticas principales son:

— la excreción renal, más rápida en el niño y más lenta en el anciano;

— el aclaramiento metabólico, más importante en el niño que en el anciano o el recién nacido.

Consecuencias clínicas

Pueden ser necesarias ciertas adaptaciones posológicas.

Los fármacos más sensibles son aquellos:

— en los que predomina el aclaramiento renal, cuya dosis debe disminuirse en el anciano y el recién nacido;

— que tienen una elevada extracción hepática, cuya dosis debe también disminuirse en el recién nacido y el anciano.

Ejemplo de la cimetidina

* La farmacocinética de la cimetidina varía mucho según la edad del individuo.

* El aclaramiento total disminuye con la edad. La disminución es del 50 % sobre los 30 y los 65 años, que se debe a un menor aclaramiento renal por degeneración progresiva de la función renal.

* El volumen de distribución también disminuye con la edad debido a una menor masa muscular (zona de mayor distribución del compuesto) y a un aumento del tejido adiposo (zona de baja distribución del fármaco).

* El aclaramiento total y el volumen de distribución varían en el mismo sentido y en proporción semejante; la vida media prácticamente no se modifica.

* La consecuencia de estas modificaciones se traduce en una mayor frecuencia de aparición de efectos secundarios en el anciano. Debe adaptarse la dosis a administrar. Se propone:

- 600 mg/día en el enfermo de 65 a 75 años;
- 400 mg/día en el enfermo mayor de 75 años;
- 200 mg/día en el enfermo mayor de 85 años.

FARMACOCINÉTICA E INSUFICIENCIA RENAL

Modificaciones fisiológicas

La insuficiencia renal modifica la excreción renal al disminuir la filtración glomerular y la secreción tubular.

Modificaciones farmacocinéticas

* La excreción renal de los fármacos disminuye en la insuficiencia renal.

* Existe una correlación entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento renal de los fármacos.

* La influencia de la insuficiencia renal es tanto mayor cuanto más importante sea la eliminación renal del fármaco.

* La vida media se prolonga.

* Pueden modificarse otros procesos farmacocinéticos (unión a proteínas, metabolismo).

Consecuencias clínicas

* Se prolonga el efecto terapéutico. En ciertos casos pueden observarse fenómenos de sobredosificación relacionados con el fármaco inicial y/o sus metabolitos.

* En general se requiere una adaptación posológica. Es esencial en los fármacos en los que predomina la excreción renal o en aquellos en que pueda acumularse un metabolito activo o tóxico.

* La mejor estrategia de adaptación del esquema terapéutico consiste en conservar la misma dosis que en el individuo con función renal normal pero aumentar el intervalo de las tomas.

Ejemplo de la cimetidina

* La cimetidina, eliminada esencialmente por vía renal, es sensible a la insuficiencia renal.

* Disminuye el aclaramiento total, que pasa de una media de 500 ml/min a 200 ml/min. Esta disminución se debe a un menor aclaramiento renal, cuyo valor varía de una media de 300 ml/min en el individuo con función renal normal a 30 ml/min en el paciente con insuficiencia renal.

* La absorción, el efecto de primer paso, el volumen de distribución y el aclaramiento metabólico no se modifican.

* La vida media se triplica, pasando de 2 horas en el individuo con función renal normal a 6 horas en el paciente con insuficiencia renal.

* La cimetidina sulfóxido tiene una cinética distinta. La relación cimetidina sulfóxido/cimetidina, que en condiciones normales es de 0,1 o 0,2, en la insuficiencia renal alcanza un valor de 2. La vida media del metabolito se incrementa en forma significativa (fig. III.5).

* Se requiere una adaptación posológica. A título indicativo se propone el siguiente esquema posológico:

Aclaramiento de creatinina

5-15 ml/min

15-30 ml/min

30-75 ml/min

Dosis

200 mg 2 veces/día

200 mg 3 veces/día

200 mg 4 veces/día

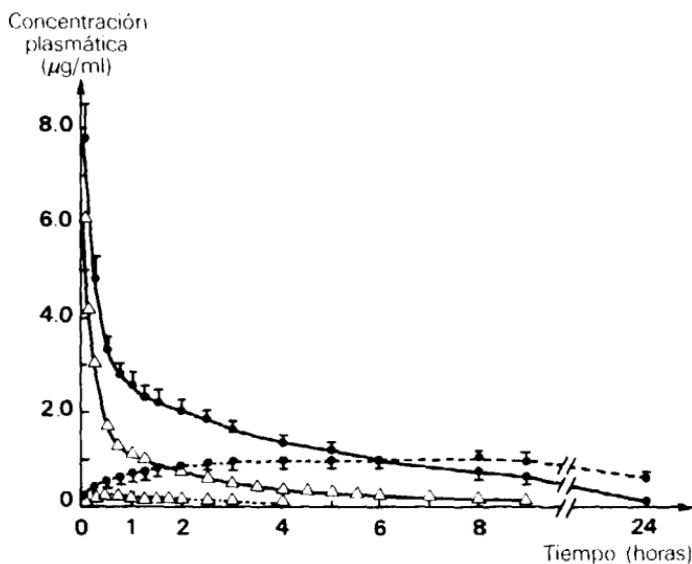


FIG. III.5. Concentraciones plasmáticas de cimetidina (—) y de cimetidina sulfóxido (---) en individuos con función renal normal (▲) o con insuficiencia renal (●) tras la administración intravenosa de 200 mg. Según R. Larsson y cols. Br. J. Clin. Pharmacol. 13, 163-170, 1982.

FARMACOCINÉTICA E INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Modificaciones fisiológicas

El funcionalismo hepático está alterado en cuanto a la síntesis proteica y a la actividad de los hepatocitos. Ambas funciones se hallan enlentecidas.

Modificaciones farmacocinéticas

* La insuficiencia hepática disminuye el aclaramiento hepático y el efecto de primer paso en el hígado.

* Es la causa de una menor fijación de los fármacos a las proteínas plasmáticas.

* Prolonga la vida media

* La influencia de la insuficiencia hepática es tanto mayor cuanto más importante sea la biotransformación del fármaco.

Consecuencias clínicas

* En general se prolonga el efecto terapéutico. Las dosis repetidas pueden determinar la aparición de fenómenos tóxicos.

* En determinados casos son útiles las adaptaciones posológicas. No existen reglas generales como en el caso de la insuficiencia renal.

Ejemplo de la cimetidina

* *Los parámetros farmacocinéticos de la cimetidina varían poco en la insuficiencia hepática. Se observan ciertas tendencias:*

– a la disminución del aclaramiento metabólico,

– al aumento de la biodisponibilidad,

– al incremento de las concentraciones plasmáticas,

– al aumento de la fracción intacta eliminada por la orina.

* *Las pequeñas variaciones observadas no justifican una modificación del esquema posológico en el paciente con insuficiencia hepática.*

* *Sin embargo, la conjunción de una insuficiencia hepática y una disminución de la función renal en el anciano requiere una adaptación de la dosis. Ésta debe realizarse en función del valor del aclaramiento de creatinina.*

FARMACOCINÉTICA E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las interacciones medicamentosas pueden ser de origen farmacocinético, debido a la posibilidad de que un fármaco modifique el perfil farmacocinético de otro y viceversa.

Modificaciones farmacocinéticas

Los cuatro grandes procesos que rigen el paso de un fármaco por el organismo pueden estar modificados.

* La absorción está influida por la variación del pH gastrointestinal, la formación de complejos, la quelación o la modificación del vaciado gástrico.

* La distribución varía por desplazamiento del fármaco de sus sitios de unión a proteínas. La interacción se produce a nivel plasmático o tisular.

* La excreción renal varía por inhibición de la secreción tubular de ciertos fármacos al competir por un mismo sistema de transporte activo.

* El metabolismo puede estar inducido o inhibido.

Consecuencias clínicas

Son variables:

- desaparición del efecto terapéutico,
- menor y/o distinta acción,
- aparición de efectos secundarios o fenómenos tóxicos.

Ciertas asociaciones están estrictamente contraindicadas, en tanto que otras requieren una adaptación posológica.

Ejemplo de la cimetidina

* *Modificación de la cinética de la cimetidina.*

Los hidróxidos de magnesio y aluminio, utilizados como antiácidos, disminuyen la absorción oral de la cimetidina. Debe evitarse la administración simultánea.

* *Modificaciones debidas a la cimetidina.*

La cimetidina es un potente inhibidor enzimático.

En este sentido, disminuye el aclaramiento metabólico de muchos fármacos y aumenta el efecto de:

- *anticoagulantes (riesgo de accidentes hemorrágicos),*
- *clorodiazepóxido y diazepam (riesgo de mayor somnolencia),*
- *labetalol, metoprolol y propranolol (mayor bradicardia),*
- *lidocaina (aparición de efectos tóxicos),*
- *nifedipina;*
- *fenitoína (fenómenos de sobredosificación),*
- *teofilina.*

En el caso de estos fármacos, se aconseja no asociarlos con cimetidina. Si su asociación es imprescindible, se requiere una adaptación posológica bajo estricto control clínico.

CUARTA PARTE

Autoevaluación en farmacocinética

AUTOEVALUACIÓN EN FARMACOCINÉTICA

Categoría principiantes

Las 100 afirmaciones siguientes deben contestarse como VERDADERO o FALSO. Cada respuesta acertada (soluciones en la pag. 139) vale 1 punto.

En la categoría siguiente se requerirán respuestas más precisas y razonadas.

1. La membrana gastrointestinal es esencialmente de naturaleza lipídica.
2. Un fármaco puede absorberse antes de haberse disuelto.
3. Para ser absorbido, un fármaco debe ser hidrosoluble y liposoluble.
4. La relación entre las formas ionizada y no ionizada de un fármaco depende exclusivamente de su pK_a .
5. Sólo se absorbe la fracción no ionizada y liposoluble de un fármaco.
6. El estómago es el principal sitio de absorción de los fármacos.
7. La difusión facilitada es el mecanismo de absorción más habitual de los fármacos.
8. Un sistema de transporte activo puede saturarse.
9. El vaciado gástrico no influye en modo alguno en la absorción.
10. El flujo sanguíneo no influye en modo alguno en la absorción de los fármacos liposolubles.
11. Tras la administración oral, un fármaco puede sufrir un efecto de primer paso intestinal.
12. Después de atravesar la mucosa intestinal, el fármaco llega a la vena porta.
13. Tras su inyección intravenosa, el fármaco sufre un efecto de primer paso hepático.
14. Al abandonar el hígado, el fármaco pasa a la circulación general.
15. Los pulmones no pueden ocasionar efecto de primer paso.
16. La absorción y el efecto de primer paso son los dos factores que condicionan la biodisponibilidad de un fármaco.
17. Tras la inyección intravenosa, la biodisponibilidad de un fármaco puede no ser total.
18. Los hematíes y las proteínas plasmáticas pueden constituir sitios de fijación de los fármacos.
19. El fármaco se halla en el plasma en forma libre y en forma unida.
20. Un fármaco «ácido débil» se une esencialmente a la alfa-1-glicoproteína ácida.
21. La afinidad de un fármaco «ácido débil» por las proteínas es elevada.
22. El número de sitios de unión para un fármaco «base débil» es reducido.
23. Sólo la forma libre de un fármaco es activa.
24. La fracción de fármaco unida a las proteínas plasmáticas constituye una forma de almacenamiento.
25. Existe un equilibrio reversible entre las formas libre y unida.

26. La distribución tisular de un fármaco depende exclusivamente de sus características fisicoquímicas.
27. Sólo la forma libre de un fármaco difunde hacia los tejidos.
28. La difusión a través de la membrana lipídica es el único elemento modulador de la distribución tisular de los fármacos.
29. La difusión de los fármacos a través de la barrera hematoencefálica es tanto más débil cuanto más liposoluble es el fármaco.
30. El paso de la barrera fetoplacentaria se realiza por los mismos mecanismos que la absorción a través de la membrana gastrointestinal.
31. El valor del volumen de distribución corresponde siempre al de un compartimiento fisiológico.
32. El volumen de distribución nunca sobrepasa el valor del agua total del organismo (42 l).
33. Un fármaco fuertemente unido a las proteínas plasmáticas puede asimismo tener un volumen de distribución elevado.
34. Tras su extracción hepática, el fármaco se halla a menor concentración en las venas suprahepáticas que en la arteria hepática.
35. El aclaramiento total de un fármaco corresponde al producto de los diferentes aclaramientos parciales.
36. La excreción renal de un fármaco se produce por filtración glomerular, reabsorción y/o secreción tubular.
37. La fracción de fármaco unido a proteínas plasmáticas puede filtrar a través del glomérulo.
38. La unión a las proteínas plasmáticas es un elemento modulador de la eliminación renal de los fármacos.
39. La secreción tubular de los fármacos se produce por difusión pasiva.
40. Sólo se secreta la fracción no ionizada del fármaco.
41. Sólo la forma ionizada e hidrosoluble del fármaco puede reabsorberse en los túbulos renales.
42. El pH de la orina modula la eliminación renal de ciertos fármacos.
43. El aclaramiento hepático depende exclusivamente de la actividad enzimática de los hepatocitos.
44. El paso de un fármaco a la bilis se realiza por difusión pasiva.
45. Los fármacos excretados por la bilis son sistemáticamente eliminados por las heces.
46. Cuanto más se asemeja el valor del aclaramiento hepático al del aclaramiento total, más elevada es la extracción hepática del fármaco.
47. La vida media es un parámetro farmacocinético primario.
48. Dos fármacos que posean el mismo valor de vida media no tienen necesariamente las mismas características farmacocinéticas.
49. Los metabolitos formados pueden ser activos y, en general, son más hidrosolubles que el producto inicial.
50. La farmacocinética de un fármaco puede variar según la dosis administrada.
51. La no linealidad de una cinética sólo se manifiesta en el caso de saturación de los sistemas enzimáticos.

52. El efecto de un fármaco depende más de la concentración plasmática que de la cantidad total presente en el organismo.
53. El manejo de un fármaco, desde el punto de vista farmacocinético, es tanto más fácil cuanto mayor es su índice terapéutico.
54. La frecuencia de administración de un fármaco se determina esencialmente en función de su vida media.
55. La biodisponibilidad de un fármaco rara vez se modifica por la alimentación.
56. La ingesta de comida determina una aceleración del vaciado gástrico.
57. La disminución de la velocidad de vaciado gástrico favorece la absorción de los fármacos.
58. La administración de un fármaco durante la comida puede disminuir su efecto de primer paso hepático.
59. La unión a proteínas y el metabolismo de los fármacos son los dos parámetros farmacocinéticos que pueden resultar afectados en el alcohólico crónico.
60. El alcohol posee un efecto distinto sobre los sistemas enzimáticos según que su ingesta sea única o crónica.
61. La ingesta crónica de alcohol produce una inhibición de los sistemas enzimáticos.
62. El tabaco no modifica el metabolismo de los fármacos.
63. La biodisponibilidad de un fármaco puede ser distinta en el niño.
64. La absorción de un fármaco siempre se halla modificada en el anciano.
65. En el niño y en el anciano, las variaciones del volumen de distribución se deben a las modificaciones de los compartimientos fisiológicos.
66. La unión de los fármacos a las proteínas está aumentada en el recién nacido.
67. La excreción renal de los fármacos es más lenta en el niño y más rápida en el anciano que en el adulto.
68. Existe una correlación entre el aclaramiento renal de los fármacos y el aclaramiento de creatinina en el anciano.
69. La función metabólica en el niño es más intensa que en el adulto.
70. El aclaramiento hepático de los fármacos es, en general, mayor en el anciano que en el adulto.
71. En la insuficiencia renal sólo está alterada la filtración glomerular.
72. La insuficiencia renal modifica del mismo modo la farmacocinética de los fármacos en los que predomina el aclaramiento renal que la de aquellos en los que predomina el aclaramiento metabólico.
73. Existe por lo general una correlación entre la vida media de los fármacos y el aclaramiento de creatinina.
74. La insuficiencia renal nunca altera la actividad terapéutica de un fármaco que se elimina esencialmente por metabolismo.
75. En el paciente con insuficiencia renal es indispensable efectuar una adaptación posológica de los fármacos cuyo aclaramiento sea predominantemente renal.
76. En la insuficiencia renal, la mejor estrategia de adaptación posoló-

- gica consiste en aumentar la dosis de fármaco y aumentar el tiempo entre las tomas.
77. La insuficiencia renal sólo modifica los parámetros farmacocinéticos de la excreción renal.
 78. El aclaramiento metabólico de los fármacos con elevada extracción hepática aumenta en la cirrosis.
 79. En la insuficiencia hepática se observan hipoalbuminemia y menor unión de los fármacos a las proteínas.
 80. La migraña disminuye la velocidad de absorción de los fármacos.
 81. La insuficiencia cardíaca no altera la farmacocinética de los fármacos.
 82. El volumen de distribución de los fármacos está aumentado en el obeso.
 83. La absorción de un antiinflamatorio no esteroideo es menor cuando se administra junto con un alcalinizante.
 84. La metoclopramida disminuye la velocidad de vaciado gástrico y la absorción de otros fármacos.
 85. Las interacciones medicamentosas afectan a todos los procesos farmacocinéticos.
 86. Las tetraciclinas deben administrarse siempre junto con leche.
 87. El desplazamiento recíproco de los fármacos en sus sitios de unión a las proteínas es una de las causas principales de interacción medicamentosa.
 88. La competición de los fármacos por los sitios de unión a las proteínas se produce exclusivamente a nivel plasmático y no en los tejidos.
 89. Los fármacos «ácido débil» son los más sensibles a los fenómenos de desplazamiento.
 90. La actividad terapéutica de una sustancia desplazada de sus sitios de unión a las proteínas plasmáticas es, en general, inferior.
 91. Los fármacos que modifican el pH urinario pueden originar variaciones del aclaramiento renal de otros fármacos.
 92. Los sistemas de transporte activo implicados en la secreción tubular de los fármacos son específicos para cada uno de ellos.
 93. Los fármacos pueden ser inductores o inhibidores enzimáticos.
 94. Los barbitúricos son inhibidores enzimáticos.
 95. La cimetidina es un inductor enzimático.
 96. La eficacia de los anticonceptivos puede anularse en un enfermo que tome rifampicina.
 97. La inducción enzimática debida a los fármacos disminuye o incluso anula el efecto terapéutico de otros.
 98. En presencia de un metabolito activo, la inducción enzimática disminuye el efecto terapéutico del fármaco inicial.
 99. La inhibición enzimática puede originar fenómenos tóxicos.
 100. Las consecuencias clínicas de una interacción medicamentosa dependen esencialmente del índice terapéutico del fármaco.

RESPUESTAS

1. Verdadero	26. Falso	51. Falso	76. Falso
2. Falso	27. Verdadero	52. Verdadero	77. Falso
3. Verdadero	28. Falso	53. Verdadero	78. Falso
4. Falso	29. Falso	54. Verdadero	79. Verdadero
5. Verdadero	30. Verdadero	55. Falso	80. Verdadero
6. Falso	31. Falso	56. Falso	81. Falso
7. Falso	32. Falso	57. Falso	82. Verdadero
8. Verdadero	33. Verdadero	58. Verdadero	83. Verdadero
9. Falso	34. Verdadero	59. Verdadero	84. Falso
10. Falso	35. Falso	60. Verdadero	85. Verdadero
11. Verdadero	36. Verdadero	61. Falso	86. Falso
12. Verdadero	37. Falso	62. Falso	87. Verdadero
13. Falso	38. Verdadero	63. Verdadero	88. Falso
14. Falso	39. Falso	64. Falso	89. Verdadero
15. Falso	40. Falso	65. Verdadero	90. Falso
16. Verdadero	41. Falso	66. Falso	91. Verdadero
17. Verdadero	42. Verdadero	67. Falso	92. Falso
18. Verdadero	43. Falso	68. Verdadero	93. Verdadero
19. Verdadero	44. Falso	69. Verdadero	94. Falso
20. Falso	45. Falso	70. Falso	95. Falso
21. Verdadero	46. Verdadero	71. Falso	96. Verdadero
22. Falso	47. Falso	72. Falso	97. Verdadero
23. Verdadero	48. Verdadero	73. Verdadero	98. Falso
24. Verdadero	49. Verdadero	74. Falso	99. Verdadero
25. Verdadero	50. Verdadero	75. Verdadero	100. Verdadero

De 80 a 100 puntos: ¡Bravo! puede Ud. pasar a la siguiente categoría.

De 60 a 79 puntos: ¡Buena puntuación! pero, antes de proseguir, sería aconsejable un repaso de los temas más importantes.

De 40 a 59 puntos: ¡No está tan mal! Insista en aquellos capítulos relativos a las preguntas contestadas erróneamente. Después realice de nuevo el test.

De 20 a 39 puntos: ¡Insuficiente! Vuelva a leer atentamente los capítulos anteriores.

Menos de 20 puntos: ¿Está seguro de que ha leído las páginas anteriores?

AUTOEVALUACIÓN EN FARMACOCINÉTICA**Categoría amateurs**

En este cuestionario las respuestas han de ser razonadas. La puntuación máxima es de 100. Si no se indica otra cosa, cada respuesta vale 1 punto (soluciones en la pág. 144).

1. ¿Cuál es la naturaleza de la membrana gastrointestinal?
2. ¿Cuáles son los dos factores de los que depende la relación entre la forma ionizada y no ionizada de un fármaco en un medio biológico? (2 puntos).
3. ¿Cuáles son las características de solubilidad de un fármaco para que éste se absorba?
4. ¿Cuáles son las características de la fracción de fármaco absorbido?
5. ¿Cuál es el principal lugar de absorción de los fármacos tras su administración oral?
6. ¿Cuál es el mecanismo más frecuente de paso de los fármacos (a través de la membrana gastrointestinal)?
7. ¿Cuál de estos dos mecanismos de paso de los fármacos a través de la membrana gastrointestinal requiere la mediación de un transportador?
 - la difusión pasiva
 - la difusión facilitada
8. ¿Cuáles son los tres factores moduladores de la absorción oral? (3 puntos).
9. ¿Qué efecto o efectos de primer paso puede sufrir un fármaco tras:
 - inyección intraarterial
 - inyección intravenosa
 - administración oral? (3 puntos).
10. Tras atravesar la mucosa intestinal, ¿a qué zona llega el fármaco?
11. Tras administración oral, ¿por qué órganos pasa el fármaco antes de alcanzar la circulación general? (2 puntos).
12. Clasifique estos tres órganos (hígado, corazón y pulmones) en función de su capacidad de biotransformar los fármacos (de mayor a menor).
13. ¿Cuáles son los factores que condicionan la biodisponibilidad de un fármaco?
14. ¿Por qué vía de administración la biodisponibilidad de un fármaco es siempre total?
15. ¿Cuáles son las proteínas plasmáticas que pueden fijar fármacos? (4 puntos).
16. ¿Cuál es la proteína a la que se unen principalmente los fármacos «ácido débil»?
17. ¿Cuál es la proteína a la que se unen sobre todo los fármacos «base débil»?
18. ¿Cuál es la forma activa del fármaco tras su distribución en las proteínas plasmáticas?
19. ¿La unión fármaco-proteína es de naturaleza reversible o irreversible?

20. ¿Cuál es la característica de la forma del fármaco que difunde a los tejidos?
21. ¿Cuáles son los dos elementos moduladores de la distribución tisular de los fármacos? (2 puntos).
22. El paso de la barrera hematoencefálica es más fácil:
 - para un fármaco liposoluble
 - para un fármaco hidrosoluble
23. ¿Cuáles son las diferencias entre la absorción de los fármacos a través de la membrana gastrointestinal y su difusión fetoplacentaria?
24. ¿Qué parámetro farmacocinético se utiliza para cuantificar la distribución en los tejidos de un fármaco?
25. ¿Qué parámetro farmacocinético define la depuración de un fármaco por el organismo?
26. Tras la extracción hepática, ¿cuál es la diferencia entre la concentración plasmática del fármaco en las venas suprahepáticas y su concentración en la arteria hepática?
27. ¿Cuáles son los componentes sanguíneos a los que se pueden unir los fármacos?
28. Cite los dos componentes del aclaramiento total.
29. ¿Qué procesos rigen la excreción renal de los fármacos? (3 puntos).
30. ¿En qué forma el fármaco filtra a través del glomérulo?
31. En los túbulos renales, ¿en qué forma el fármaco es:
 - reabsorbido
 - secretado?
32. ¿Qué debe hacerse en un paciente que presenta una intoxicación por fenobarbital?
33. ¿Por qué mecanismo se lleva a cabo la excreción biliar de los fármacos?
34. ¿Qué tipo de fármaco presenta una excreción biliar facilitada?
 - una sustancia hidrosoluble e ionizada
 - una sustancia liposoluble no ionizada
35. ¿Qué nombre recibe el proceso por el cual un fármaco, tras excreción biliar, reaparece en la circulación general?
36. ¿Qué puede decirse de un fármaco cuyo aclaramiento hepático tiene un valor próximo al del aclaramiento total?
37. Cite los parámetros farmacocinéticos primarios.
38. ¿De qué parámetros farmacocinéticos depende la vida media de un fármaco?
39. Desde el punto de vista farmacológico, ¿cuáles son las posibles características de un metabolito?
40. ¿Cómo se explica que, en general, un metabolito se excrete con mayor facilidad por orina que el fármaco inicial?
41. ¿Cuál es el calificativo que debe atribuirse a un fármaco cuya farmacocinética varía según la dosis administrada?
42. Cite tres procesos farmacocinéticos que puedan modificarse al variar la dosis de fármaco administrado. (3 puntos).
43. El efecto terapéutico de un fármaco, ¿depende más de su concen-

tración plasmática que de la cantidad total presente en el organismo?

44. ¿Cuál es el principal parámetro farmacocinético que permite establecer adecuadamente la frecuencia de administración?
45. ¿Cómo influye la alimentación en la absorción de los fármacos?
46. ¿Cómo influye la ingesta de comida en el vaciado gástrico?
47. ¿Cómo influye el aumento de la velocidad de vaciado gástrico en la absorción de un fármaco?
48. ¿Cuáles son los dos parámetros farmacocinéticos que se modifican en el alcohólico?
49. ¿Cuál es el proceso farmacocinético que puede modificarse en el fumador?
50. ¿Con qué parámetro fisiológico puede correlacionarse el aclaramiento renal de los fármacos en el anciano?
51. Cite dos procesos fisiológicos renales que se modifican en el anciano. (2 puntos).
52. Desde el punto de vista farmacocinético, ¿qué fármacos resultan más afectados por la insuficiencia renal?
53. ¿Cuál es la causa por la que debe readaptarse la posología de un fármaco que se elimina por metabolismo, en la insuficiencia renal?
54. ¿Cuál es la estrategia de adaptación posológica más indicada en el paciente con insuficiencia renal? (2 puntos).
55. Cite otros dos procesos farmacocinéticos que puedan modificarse en la insuficiencia renal. (2 puntos).
56. Desde el punto de vista farmacocinético, ¿qué fármacos resultan más afectados por la insuficiencia hepática?
57. ¿Cómo varía el aclaramiento hepático de un fármaco en la insuficiencia hepática?
58. ¿Cómo puede explicarse la menor unión a proteínas de los fármacos en el cirrótico?
59. ¿Cuál es la patología que puede modificar el vaciado gástrico y la absorción de los fármacos? (2 puntos).
60. ¿Cuál es el parámetro farmacocinético primario que se modifica en el obeso?
61. ¿Cuáles son los procesos farmacocinéticos implicados en las interacciones medicamentosas?
62. Cite un ejemplo de un fármaco que acelere el vaciado gástrico.
63. Cite un ejemplo de un fármaco que retarde el vaciado gástrico.
64. ¿Por qué razón no deben administrarse conjuntamente leche y tetraciclinas?
65. ¿Cómo puede explicarse la interacción medicamentosa de dos fármacos que presentan una unión elevada a las proteínas plasmáticas?
66. ¿Cuáles son los fármacos que resultarán más afectados por fenómenos de desplazamiento?
67. ¿Cómo varía la actividad de una sustancia que ha sido desplazada de sus sitios de unión a las proteínas?
68. ¿Qué efecto puede tener la probenecida sobre el aclaramiento renal de otros fármacos?

69. ¿Qué consecuencia tiene la administración conjunta de anticonceptivos y rifampicina?
70. ¿Cuál es la consecuencia clínica de un efecto inductor enzimático?
 - en el caso de un fármaco activo *per se*
 - en el caso de un fármaco activo por mediación de un metabolito. (2 puntos).
71. ¿Cuál puede ser el principal inconveniente de una inhibición enzimática en el efecto de un fármaco?
72. Cite dos ejemplos de fármacos de bajo índice terapéutico. (2 puntos).
73. Cite dos fármacos que sean activos a causa de sus metabolitos. (2 puntos).
74. Cite un fármaco cuya farmacocinética, a dosis terapéuticas, sea no lineal.
75. ¿Por qué la probenecida inhibe o disminuye la excreción renal de algunos fármacos?

RESPUESTAS

1. *La membrana gastrointestinal es de naturaleza lipoproteica.*
2. *Primer factor: pKa del fármaco; segundo factor: pH del medio.*
3. *Para que pueda absorberse, un fármaco debe ser a la vez hidrosoluble y liposoluble.*
4. *El fármaco se absorbe en forma no ionizada y liposoluble.*
5. *El duodeno.*
6. *Difusión pasiva.*
7. *Difusión facilitada.*
8. *Primer factor: la disolución del fármaco; segundo factor: el vaciado gástrico; tercer factor: el flujo sanguíneo intestinal.*
9. *Tras administración intraarterial: no hay efecto de primer paso; tras administración intravenosa: efecto de primer paso pulmonar; tras administración oral: efectos de primer paso intestinal, hepático y pulmonar.*
10. *Tras atravesar la mucosa intestinal, el fármaco llega a la vena porta.*
11. *Intestino, hígado, corazón y pulmones.*
12. *Hígado > pulmones > corazón.*
13. *La absorción y el efecto de primer paso.*
14. *La vía intraarterial.*
15. *La albúmina, la alfa-1-glicoproteína ácida, las lipoproteínas, las gammaglobulinas.*
16. *La albúmina.*
17. *La alfa-1-glicoproteína ácida.*
18. *La forma libre no unida a proteínas.*
19. *La unión fármaco-proteína es reversible.*
20. *La forma libre no unida a proteínas.*
21. *Primer factor: difusión a través de una membrana lipídica; segundo factor: irrigación de los órganos.*

22. *Un fármaco liposoluble.*
23. *Ninguna.*
24. *El volumen de distribución.*
25. *El aclaramiento total.*
26. *La concentración venosa es inferior a la arterial.*
27. *Las proteínas plasmáticas y los hematíes.*
28. *El aclaramiento renal y metabólico.*
29. *La filtración glomerular, la reabsorción tubular y la secreción tubular.*
30. *La forma libre no unida a proteínas plasmáticas.*
31. *A nivel tubular el fármaco es:*
 - *reabsorbido de forma no ionizada y liposoluble;*
 - *secretado en forma ionizada e hidrosoluble*
32. *Alcalinizar la orina.*
33. *Un mecanismo de transporte activo.*
34. *Una sustancia hidrosoluble e ionizada.*
35. *Ciclo enterohepático.*
36. *El fármaco sufre una elevada extracción hepática y es eliminado esencialmente por metabolismo.*
37. *El aclaramiento total y el volumen de distribución.*
38. *El aclaramiento total y el volumen de distribución.*
39. *Un metabolito puede ser:*
 - *activo,*
 - *la causa de efectos indeseables,*
 - *inactivo.*
40. *Un metabolito es, generalmente, más hidrosoluble que el fármaco inicial.*
41. *No lineal.*
42. *Absorción, distribución y metabolismo.*
43. *El efecto terapéutico de un fármaco está más relacionado con su concentración plasmática que con la cantidad total presente en el organismo.*
44. *La vida media.*
45. *La alimentación puede: disminuir, aumentar, retardar o no modificar la absorción.*
46. *La ingesta de comida disminuye la velocidad de vaciado gástrico.*
47. *La aceleración del vaciado gástrico aumenta la absorción de un fármaco.*
48. *El volumen de distribución y el aclaramiento metabólico, los cuales modifican la vida media.*
49. *El metabolismo.*
50. *El aclaramiento renal de creatinina.*
51. *La filtración glomerular y la secreción tubular.*
52. *Los fármacos que se eliminan fundamentalmente por vía renal.*
53. *Por la variación de la cinética del o de los metabolitos.*
54. *Mantener la dosis y aumentar el intervalo de las tomas.*
55. *Distribución y metabolismo.*
56. *Los fármacos de elevada extracción hepática.*
57. *En la insuficiencia hepática disminuye el aclaramiento por el hígado.*

58. *Por una disminución de la síntesis hepática de proteínas.*
59. *Los estados migrañosos.*
60. *El volumen de distribución.*
61. *Todos.*
62. *La metoclopramida.*
63. *Los anticolinérgicos.*
64. *Las tetraciclinas forman con el calcio de la leche un complejo que es farmacológicamente inactivo.*
65. *Un fármaco que presenta una unión elevada a las proteínas puede ser desplazado, en razón de una competitividad por los sitios de unión, por otro que igualmente se una mucho a proteínas.*
66. *Los fármacos tipo «ácido débil» y que se unen mucho a las proteínas plasmáticas.*
67. *Aumenta la actividad de una sustancia que ha sido desplazada de sus sitios de unión.*
68. *La probenecida puede disminuir el aclaramiento renal de otros fármacos.*
69. *Riesgo de embarazo.*
70. *Disminución del efecto terapéutico.*
Aparición de efectos indeseables o tóxicos.
71. *Aparición de efectos indeseables o tóxicos.*
72. *Véase tabla II.1.*
73. *Véase tabla I.17.*
74. *Véase tabla I.18.*
75. *Por competición en el sistema de transporte activo que permite la secreción tubular del fármaco en cuestión.*

Más de 90 puntos: ¡Bravo! Puede intentar pasa a la categoría siguiente.

De 70 a 89 puntos: ¡Está bien! Vuelva a leer las preguntas en las que ha fallado y pase a la categoría siguiente.

De 50 a 69 puntos: ¡No está mal! Vuelva a leer con atención las preguntas en las que ha fallado.

De 30 a 49 puntos: ¡Ha sobreestimado sus conocimientos! Vuelva a leer todo el cuestionario.

Menos de 20 puntos: Su puntuación en el test de la categoría anterior ha sido fruto quizá del azar.

AUTOEVALUACIÓN EN FARMACOCINÉTICA**Categoría profesionales**

Cuando no se indica otra cosa, cada pregunta vale 1 punto.

1. Defina el pKa de un fármaco.
2. ¿Qué puede deducirse del valor del coeficiente de partición?
3. Cite cuatro de las cinco características del proceso de difusión pasiva. (2 puntos).
4. Cite los tres factores de los que depende la difusión pasiva. (3 puntos).
5. Cite el grado de ionización y las condiciones de absorción de los siguientes fármacos:
 - Teofilina: ácido muy débil ($pK_a > 7,5$)
 - Warfarina: ácido débil ($2,5 < pK_a < 7,5$)
 - Cromoglicato sódico: ácido fuerte ($pK_a < 2,5$)
 - Oxazepam: base muy débil ($pK_a < 5$)
 - Lidocaína: base débil ($5 < pK_a < 11$)
 - Guanetidina: base fuerte ($pK_a > 11$) (3 puntos)
6. Cite tres características de la difusión facilitada. (3 puntos).
7. ¿Por qué el ácido acetilsalicílico se absorbe mejor en el duodeno que en el estómago, si sus características fisicoquímicas podrían sugerir lo contrario?
8. Defina el coeficiente de absorción.
9. Defina el efecto de primer paso.
10. ¿Cuáles son los distintos tipos de efecto de primer paso?
11. Un fármaco es administrado por vía oral a la dosis de 100 mg; en la vena porta sólo están presentes 60 mg. ¿Cuál es la explicación de la pérdida de esos 40 mg?
12. Un fármaco es administrado por vía intravenosa a la dosis de 100 mg; en la circulación general sólo hay 50 mg. ¿Cuál es la explicación de la pérdida de esos 50 mg?
13. Defina la biodisponibilidad de un fármaco administrado por vía oral.
14. Si un fármaco es activo a la dosis de 10 mg por vía intravenosa y su biodisponibilidad por vía oral es del 40%, ¿qué dosis de dicho fármaco debe administrarse por vía oral?
15. Un fármaco tiene un coeficiente de absorción de 0,7 y un coeficiente de extracción hepática de 0,6. ¿Cuál es su biodisponibilidad por vía oral?
16. Supóngase un fármaco A cuyas características son:
 - coeficiente de absorción, $f = 0,9$,
 - coeficiente de extracción intestinal, $EI = 0,2$,
 - coeficiente de extracción hepática, $EH = 0,5$,
 - coeficiente de extracción pulmonar, $EP = 0,5$.Calcule su biodisponibilidad tras la administración de 100 mg por vía oral. (6 puntos).
17. Cite los parámetros que definen las características de unión de un fármaco a las proteínas plasmáticas.

18. Cite las características de la unión de un fármaco «ácido débil» a las proteínas plasmáticas. (3 puntos).
19. Cite las características de la unión de un fármaco «base débil» a las proteínas plasmáticas. (3 puntos).
20. Cite dos grupos de fármacos que se unan preferentemente a la alfa-1-glicoproteína ácida.
21. ¿Qué es la relación eritroplasmática?
22. Dos fármacos, uno ácido y otro básico, se unen mucho a las proteínas plasmáticas. ¿Cuál de los dos se distribuirá mejor en el conjunto de los órganos?
23. Defina el volumen de distribución.
24. Si el volumen de distribución se correspondiera siempre con un compartimiento fisiológico ¿entre qué valores debería estar comprendido? ¿Por qué?
25. ¿Por qué el volumen de distribución puede tener valores muy superiores al del volumen de los compartimientos fisiológicos?
26. Cite los cuatro factores de los que depende la distribución tisular de los fármacos. (2 puntos).
27. ¿Qué es el aclaramiento?
28. Escriba la relación que define el aclaramiento de un órgano y defina cada uno de sus términos.
29. Supóngase que el 50 % de la dosis administrada de un fármaco es filtrado a través del glomérulo y que sólo el 10 % es excretado por orina. ¿A qué se debe la diferencia?
30. Supóngase que el 10 % de la dosis administrada de un fármaco es filtrada a través del glomérulo y que el 50 % es excretado por orina. ¿A qué se debe la diferencia?
31. Supóngase un fármaco que se une en más del 90 % a las proteínas plasmáticas y predomina el aclaramiento renal. ¿Qué puede decirse de su mecanismo de excreción renal?
32. ¿Por qué la probenecida disminuye o inhibe la excreción renal de algunos fármacos?
33. En caso de una intoxicación por fenobarbital debe alcalinizarse la orina. ¿Por qué?
34. Cite los dos elementos modulares de la excreción renal de los fármacos. (2 puntos).
35. ¿Cuáles son los sistemas de transporte implicados en la secreción tubular de los fármacos?
36. Cite los factores que afectan al aclaramiento hepático de los fármacos.
37. Un fármaco B tiene un aclaramiento total de 50 l/h y un volumen de distribución de 500 l. Un fármaco C tiene un aclaramiento total de 5 l/h y un volumen de distribución de 50 l. ¿Qué puede decirse de la vida media de estos dos fármacos?
38. Si un fármaco debe su actividad a un metabolito, ¿cómo explicaría que su efecto sea superior tras la administración oral que por vía intravenosa?
39. ¿Cuándo se dice que una farmacocinética es no lineal?
40. ¿Cuáles son las razones de una farmacocinética no lineal en el pro-

ceso de absorción o en el del efecto de primer paso? (4 puntos).

41. Cite dos fenómenos que puedan originar una farmacocinética no lineal en la excreción renal de los fármacos. (2 puntos).
42. ¿Por qué razón aumenta la biodisponibilidad de un fármaco que se extrae mucho a nivel hepático, cuando se aumenta la dosis administrada?
43. ¿Qué relación existe entre la farmacocinética de un fármaco y sus propiedades farmacológicas?
44. ¿Por qué razón los fármacos cuyo índice terapéutico es bajo son de difícil manejo desde el punto de vista farmacocinético?
45. ¿A qué se denomina intervalo terapéutico?
46. Tres fármacos, D, E y F se administran a una frecuencia de 1, 2 y 3 veces al día, respectivamente. ¿Qué puede decirse de su vida media?
47. Cite los motivos por los cuales la administración de un fármaco en medio de las comidas pueda originar un fracaso terapéutico. (2 puntos).
48. ¿Por qué las concentraciones plasmáticas de propranolol son superiores cuando el fármaco se toma junto con las comidas que cuando se administra alejado de éstas?
49. La cantidad total absorbida de un fármaco G es la misma si se toma en ayunas o durante las comidas. Sin embargo, cuando se administra durante la comida no aparece un efecto terapéutico. ¿Por qué?
50. Explique la relación que existe entre vaciado gástrico, alimentación y absorción de los fármacos.
51. Explique la influencia del alcohol en el metabolismo de los fármacos:
 - en ingesta única,
 - en ingesta crónica.
52. En el niño y de forma general, ¿cómo varían
 - la unión a proteínas,
 - el volumen de distribución,
 - la excreción renal,
 - el metabolismo hepático? (2 puntos).
53. ¿Cómo explicaría la variación del volumen de distribución de los fármacos en el niño?
54. En el anciano y de forma general ¿cómo varían
 - la absorción,
 - la unión a proteínas,
 - la excreción renal,
 - el metabolismo hepático? (2 puntos).
55. Si un fármaco tiene un aclaramiento renal predominante, ¿puede aconsejarse su administración más frecuente en el anciano en relación con el adulto?
56. Si un fármaco H se administra a la dosis de 100 mg cada 12 horas en el individuo con función renal normal, ¿cómo debe readaptarse la posología en un enfermo cuya función renal está disminuida un 75 %?

57. ¿Qué tipo de fármaco no requiere una adaptación de su posología en el paciente insuficiente renal?
58. ¿Qué tipo de fármaco requiere una adaptación de su posología en el paciente con insuficiencia hepática?
59. Un fármaco I tiene las siguientes características farmacocinéticas:
 - aclaramiento metabólico predominante,
 - formación de un metabolito activo,
 - excreción urinaria en dicho metabolito.
 ¿En qué casos o caso deberá readaptarse la posología de dicho fármaco?
60. ¿Cuál es la causa de las modificaciones farmacocinéticas que se observan en los estados migrañosos?

Comente desde el punto de vista farmacocinético y farmacológico las asociaciones medicamentosas siguientes:

61. Tetraciclinas y cimetidina.
62. Dos fármacos «ácido débil» que se unen mucho a proteínas plasmáticas.
63. Dos fármacos, uno de los cuales es un inductor enzimático.
64. Dos fármacos, uno de los cuales es un inhibidor enzimático.
65. Dos fármacos eliminados por vía renal, mediante un sistema de transporte activo.
66. Dos fármacos, uno de los cuales debe su actividad a un metabolito y el otro es un inductor enzimático.
67. Dos fármacos, uno de los cuales es un inhibidor enzimático y el otro presenta efectos indeseables debidos a un metabolito.
68. Cite tres fármacos inductores enzimáticos.
69. Cite tres fármacos inhibidores enzimáticos.
70. Un fármaco J tiene las características fisicoquímicas y farmacocinéticas siguientes:
 - ácido débil (pK_a 6),
 - unión elevada a las proteínas plasmáticas,
 - aclaramiento renal predominante.
 ¿Qué puede decirse de
 - su absorción,
 - su distribución,
 - su mecanismo de excreción renal,
 - los riesgos de interacción medicamentosa,
 - su sensibilidad a los estados patológicos? (5 puntos).

RESPUESTAS

1. El pK_a es el valor de pH en el cual la fracción de fármaco ionizado es igual a la de no ionizado.
2. La liposolubilidad.

3. *La difusión pasiva presenta las siguientes características:*
 - se produce a favor de un gradiente de concentración,
 - no requiere aporte de energía,
 - no tiene un carácter específico,
 - no es saturable,
 - no es la causa de fenómenos de competición.
4. *Primer factor: hidrosolubilidad; segundo factor: liposolubilidad; tercer factor: proporción de forma no ionizada.*
5. *Teofilina: se halla en forma no ionizada cualquiera que sea el valor del pH; la absorción es independiente del pH.*
Warfarina: la proporción de la forma ionizada varía con el pH, así como la absorción.
Cromoglicato sódico: la fracción no ionizada es muy baja con independencia del valor del pH; su absorción es baja.
Oxazepam: en su mayor parte se halla en forma no ionizada cualquiera que sea el valor del pH; la absorción es independiente del pH.
Lidocaina: la proporción de forma no ionizada varía con el pH, al igual que la absorción.
Guanetidina: predomina la forma ionizada independientemente del valor del pH; la absorción es muy limitada.
6. *El paso se realiza a favor de un gradiente de concentración pero a una velocidad superior a la de la difusión pasiva; interviene un transportador; pueden aparecer fenómenos de inhibición competitiva.*
7. *La disolución del ácido acetilsalicílico es mucho mejor en medio neutro-alkalino (como el duodeno) que en medio ácido (como el estómago).*
8. *El coeficiente de absorción es el porcentaje o fracción de dosis administrada que atraviesa la barrera gastrointestinal.*
9. *El efecto de primer paso consiste en la pérdida de fármaco por acción de los enzimas de un órgano al tomar contacto el fármaco con dicho órgano.*
10. *El efecto de primer paso puede producirse en tres localizaciones: intestino, hígado y pulmones.*
11. *La pérdida de fármaco se explica por un efecto de primer paso intestinal y/o por una absorción parcial.*
12. *La pérdida de fármaco se explica por un proceso de primer paso pulmonar.*
13. *La biodisponibilidad de un fármaco es la fracción o porcentaje de sustancia que, tras su administración, llega a la circulación general.*
14. *25 mg.*
Debe considerarse que la biodisponibilidad del fármaco es total tras su administración intravenosa. La cantidad que producirá el efecto terapéutico es, pues, igual a 10 mg. Para obtener un efecto igual tras la administración oral deben llegar a la circulación general 10 mg. Si la biodisponibilidad oral es del 40 %, la dosis a administrar debe ser:

$$10/0,4 = 25 \text{ mg}$$

15. *0,28 o 28 %.*

El coeficiente de extracción hepática es igual a 0,6 o 60 % y la canti-

dad que llega al hígado y escapa al efecto de primer paso es, por definición, de 0,4 o 40 %.

La biodisponibilidad, F , de un fármaco se obtiene de la relación:

$$F = f \times F'$$

f = coeficiente de absorción, es decir 0,7;

F' = fracción que llega intacta a la circulación general después de la absorción, es decir 0,4

$$F = 0,7 \times 0,4 = 0,28$$

16. 0,18 o 18 %.

La dosis administrada es de 100 mg.

El coeficiente de absorción es de 0,9 y la cantidad absorbida es, pues, de 90 mg.

Estos 90 mg llegan a la mucosa intestinal y sufren una extracción intestinal igual a 0,2 o 20 %; la cantidad extraída es, pues, igual a 18 mg ($90 \times 0,2$); por tanto, llegan a la vena porta 72 mg ($90 - 18$). Estos 72 mg llegan al hígado y sufren una extracción hepática de 0,5 o 50 %; la cantidad extraída es, pues, igual a 36 mg ($72 \times 0,5$); por consiguiente a las venas suprahepáticas llegan 36 mg. Estos 36 mg llegan a los pulmones y sufren una extracción pulmonar igual a 0,5 o 50 %; la cantidad extraída es igual a 18 mg ($36 \times 0,5$) y, en consecuencia, llegan 18 mg ($36 - 18$) a la circulación general. La biodisponibilidad es pues igual a 0,18 o 18 %.

17. Porcentaje de unión, afinidad y número de sitios de unión.
18. La unión es fundamentalmente a la albúmina, la afinidad es elevada, el número de sitios es bajo, es posible un fenómeno de saturación y puede haber interacciones medicamentosas por desplazamiento de los sitios de unión por parte de otra sustancia.
19. La unión se realiza en parte a la albúmina, pero sobre todo a las lipoproteínas, la alfa-1-glicoproteína ácida y las gammaglobulinas, la afinidad es baja, el número de sitios es elevado, es poco probable un fenómeno de saturación y son raros los fenómenos de desplazamiento.
20. Bloqueantes beta y antidepresivos tricíclicos.
21. La relación eritroplasmática es la relación entre la cantidad de fármaco presente en los hematíes y la presente a nivel plasmático en 1 ml de sangre.
22. El fármaco de carácter básico.
23. El volumen de distribución es la relación entre la cantidad de fármaco en el organismo y su concentración plasmática.
24. El volumen de distribución debería estar comprendido entre 4 y 42 l. 4 l es el valor del volumen plasmático y sería el correspondiente al fármaco que sólo se uniera a las proteínas circulantes. 42 l es el valor del agua total y sería el correspondiente al fármaco que se distribuyera en la totalidad de los líquidos del organismo.
25. El volumen calculado es el que permite igualar los valores de las concentraciones plasmática y tisular. En general, la concentración plasmática es muy inferior a la tisular; así pues, el valor del volumen de distribución puede sobrepasar ampliamente el valor del volumen de los diferentes compartimientos del organismo.

26. *Primer factor: unión a proteínas; segundo factor: características fisicoquímicas del compuesto; tercer factor: irrigación de los órganos; cuarto factor: afinidad particular por ciertos órganos.*
27. *El aclaramiento es la capacidad de depuración del fármaco por el organismo.*

$$28. Cl_{org} = \frac{Ca - Cv}{Ca} = QE$$

Q = flujo sanguíneo del órgano;

Ca = concentración del fármaco que llega al órgano (concentración arterial);

Cv = concentración de fármaco que abandona el órgano (concentración venosa);

E = coeficiente de extracción del órgano.

29. *El fármaco sufre un proceso de reabsorción tubular.*
30. *El fármaco sufre un proceso de secreción tubular.*
31. *La excreción renal se realiza por secreción tubular.*
32. *La probenecida retrasa la excreción renal de algunos fármacos al ocupar el sistema de transporte activo responsable de la secreción tubular de aquéllos.*
33. *La alcalinización de la orina aumenta la proporción de forma ionizada del fenobarbital y, en consecuencia, disminuye su reabsorción tubular y aumenta su eliminación.*
34. *Primer elemento modulador: unión a proteínas; segundo elemento modulador: proporción relativa de las formas ionizada y no ionizada del fármaco (puede responderse igualmente pKa del fármaco y pH urinario).*
35. *La secreción tubular se realiza por dos sistemas de transporte activo:*
 – *uno para los ácidos «débiles»,*
 – *otro para las bases «débiles».*
36. *Unión a proteínas plasmáticas, flujo sanguíneo hepático, actividad enzimática de los hepatocitos y características fisicoquímicas del compuesto.*
37. *Su vida media es idéntica ya que este parámetro depende de la relación entre el volumen de distribución y el aclaramiento y esta relación es la misma para ambos compuestos.*
38. *El fármaco sufre un efecto de primer paso intestinal y/o hepático intenso y el metabolismo formado es activo al contrario del fármaco administrado que no lo es o presenta una débil actividad.*
La administración oral favorece la aparición más rápida de concentraciones elevadas de la sustancia activa que la administración intravenosa. Es el caso de la encainida.
39. *La farmacocinética de un fármaco es no lineal cuando ésta varía con la dosis administrada, la concentración plasmática o con el tiempo.*
40. *Poca solubilidad del producto, modificación del vaciado gástrico, saturación de un sistema de transporte activo responsable de la absorción y saturación de un sistema enzimático intestinal y/o hepático responsable del efecto de primer paso.*

41. Saturación de un proceso de transporte activo de secreción o de reabsorción tubular, saturación de la unión a proteínas plasmáticas y aumento de la fracción libre que filtra a través del glomérulo y modificación del pH urinario.
42. Saturación del efecto de primer paso hepático.
43. El efecto farmacológico de un fármaco está relacionado esencialmente con su concentración plasmática, la cual depende de sus propiedades farmacocinéticas.
44. Los fármacos cuyo índice terapéutico es bajo tienen asimismo un estrecho intervalo terapéutico. En consecuencia, cualquier variación farmacocinética, aunque sea mínima, puede determinar que se sobrepasen las concentraciones tóxicas o que se alcance el nivel terapéutico mínimo.
45. El intervalo terapéutico es aquél en el que se encuentran las concentraciones plasmáticas activas y no tóxicas del fármaco.
46. La vida media del fármaco D es superior a la de E y éste tiene una vida media mayor que F.
47. Disminución de la cantidad absorbida y disminución de la velocidad de absorción.
48. El efecto de primer paso hepático está disminuido.
49. La velocidad de absorción está tan disminuida que no se alcanza el umbral terapéutico.
50. La alimentación disminuye el vaciado gástrico y, en consecuencia, la velocidad de llegada del fármaco al duodeno, lo cual puede influir en su absorción.
51. En ingesta única: inhibición del metabolismo; en ingesta crónica: inducción del metabolismo.
52. Unión a proteínas: disminución; volumen de distribución: aumento; excreción renal: aumento y metabolismo hepático: aumento.
53. La modificación del volumen de distribución en el niño se explica por la variación de la unión a proteínas y por la evolución de los distintos compartimientos del organismo.
54. Absorción: no se modifica; unión a proteínas: disminución; excreción renal: disminución y metabolismo hepático: disminución.
55. No.
Por el contrario, debe aconsejarse un mayor intervalo entre las tomas; existe una correlación entre el aclaramiento total de un fármaco y el aclaramiento de creatinina; dado que en el anciano el aclaramiento de creatinina disminuye, el aclaramiento renal de los fármacos tiende también a disminuir; la eliminación es menor y debe disminuirse el número de tomas.
56. El intervalo entre las tomas debe multiplicarse por 4 ya que la función renal es 4 veces menos efectiva que en el individuo adulto normal.
57. El fármaco sufre una intensa extracción hepática y los metabolitos no son activos ni causan efectos indeseables.
58. Fármacos que sufren un intenso proceso de extracción hepática.
59. En la insuficiencia hepática ya que predomina el aclaramiento hepático y se forma un metabolito activo.

- En la insuficiencia renal ya que el metabolito activo se excreta predominantemente por vía renal.*
60. *Disminución del vaciado gástrico.*
 61. *La cimetidina, por sus efectos anti- H_2 , aumenta el pH gástrico y dificulta la disolución de las tetraciclinas, las cuales, por tanto, se absorben menos.*
 62. *El segundo fármaco puede desplazar al primero de sus sitios de unión a las proteínas y aumentar la concentración de la forma libre y la actividad terapéutica, con el riesgo de que aparezcan efectos tóxicos.*
 63. *El inductor enzimático acelera la biotransformación del otro compuesto y disminuye su vida media, lo que puede producir un fracaso terapéutico si no se readapta la posología.*
 64. *El inhibidor enzimático reduce la biotransformación del otro compuesto y aumenta su vida media, lo que puede originar a la aparición de efectos tóxicos si no se readapta la posología.*
 65. *Los dos fármacos compiten por el mismo sistema de transporte activo; uno de ellos tendrá una eliminación renal más lenta y una vida media aumentada, lo que puede conducir a un efecto más duradero y, en ocasiones, a la aparición de efectos indeseables.*
 66. *El inductor enzimático aumenta la cantidad del metabolito activo formado, lo que puede producir un efecto más intenso y, eventualmente, la aparición de efectos indeseables.*
 67. *El inhibidor enzimático disminuye la cantidad de metabolito, que es el responsable de los efectos indeseables. Este hecho mejora la tolerancia del fármaco pero prolonga la actividad del fármaco inicial, lo que puede requerir una readaptación posológica.*
 68. *Véase tabla II.23.*
 69. *Véase tabla II.24.*
 70. *Absorción: tanto la absorción como la proporción de la forma no ionizada depende del pH del medio.*
Volumen de distribución: será bajo, en función del carácter «ácido débil» del fármaco y de su elevada unión a proteínas.
Mecanismo de eliminación renal: al ser tan elevada la unión a proteínas, el aclaramiento renal predominante sólo puede explicarse por la intervención de un mecanismo de secreción tubular y la participación de un sistema de transporte activo de «ácidos débiles».
Riesgos de interacción medicamentosa:
 – *posibilidad de desplazamiento del fármaco de sus sitios de unión por otro compuesto que también se una mucho a las proteínas;*
 – *posibilidad de competición con otro fármaco «ácido débil» por el sistema de transporte activo que permite la secreción tubular.*
Sensibilidad a los estados patológicos: fármaco sensible a la insuficiencia renal ya que su aclaramiento renal es predominante.

Más de 90 puntos: ¡Enhorabuena! La farmacocinética no tiene secretos para usted.

De 70 a 89 puntos: ¡Excelente resultado! Puede mejorar algún punto débil.

De 50 a 69 puntos: ¡Su preparación es buena! No estaría de más que volviera a leer algunas preguntas.

De 30 a 49 puntos: Ha sobreestimado su capacidad. Vuelva a empezar este cuestionario.

Menos de 20 puntos: Realice de nuevo el cuestionario de la categoría anterior. Vuelva a leer los capítulos correspondientes.

QUINTA PARTE

Para saber más

ANEXO

*Cómo interpretar una cinética plasmática
y calcular los parámetros farmacocinéticos
por medio de un ejemplo.*

1. TRAS ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

1.1. FICHA TÉCNICA

PRODUCTO: Farmacocinetina	CLASE: Estimulante de la materia gris
DOSIS: 10 mg	
SUJETO: J.P.L.	SEXO: V
EDAD: ?	PESO: 63 kg
Toma de la muestra	Concentración plasmática ($\mu\text{g/ml}$)
15 min	0,391
30 min	0,255
45 min	0,206
60 min	0,186
2 h	0,163
3 h	0,149
5 h	0,125
8 h	0,096
12 h	0,067
18 h	0,040
24 h	0,023

1.2. DETERMINACIÓN DE LA ECUACIÓN DE LA CURVA

1.2.1. Preámbulo

De forma general, los procesos que rigen el comportamiento farmacocinético del fármaco son de orden 1. Esto indica que la velocidad del proceso depende de la concentración de fármaco a un nivel determinado y varía paralelamente a dicha concentración.

Se deducen, pues, dos consecuencias importantes:

– La velocidad de eliminación del fármaco es proporcional a su concentración; cuanto más elevada sea dicha concentración, más cantidad de fármaco será eliminada por unidad de tiempo.

– El logaritmo de la concentración varía de forma lineal en función del tiempo.

1.2.2. La curva

La curva se descompone en una o varias rectas representativas de uno o varios fenómenos exponenciales que definen uno o varios procesos

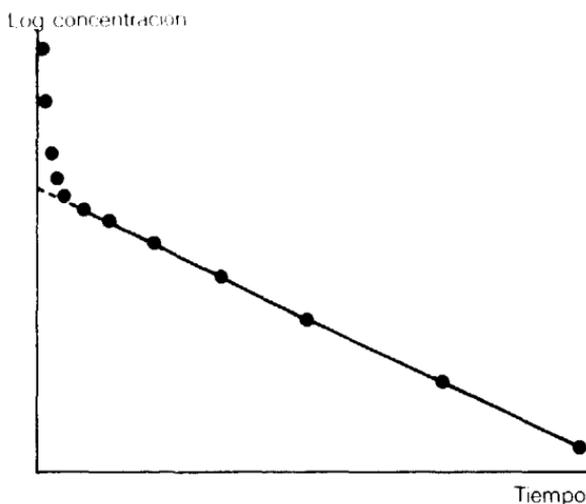


FIG. A.1. Representación semilogarítmica de una cinética plasmática. Obtención de un primer ajuste lineal.

de orden 1. La finalidad es encontrar una ecuación correspondiente a una exponencial de tipo:

$$C = A e^{-at}$$

o a una suma de exponenciales:

$$C = A e^{-at} + B e^{-bt}$$

(caso de una ecuación biexponencial)

donde

C = concentración plasmática en el tiempo, «t»

A, B = valores de las constantes de cada exponencial

a, b = constantes de velocidad de los dos procesos de orden 1 (expresadas como unidad de tiempo).

La descomposición de la curva se realiza siempre de derecha a izquierda en una representación de tipo semilogarítmico. Se traza una primera recta (en este caso entre las 2 y 24 horas) hasta su intersección con el eje de ordenadas (fig. A.1). La ordenada en el origen corresponde al valor del coeficiente B de la ecuación. La recta se caracteriza por su pendiente que vale $B/2,303$, donde B es la constante de velocidad de la fase de eliminación.

Puede establecerse la tabla siguiente:

Toma de la muestra	Concentración a partir de la recta extrapolada C_D	Concentración experimental C_E	Diferencia $C_E - C_D$
5 min	0.194	0.603	0.410
15 min	0.190	0.391	0.201
30 min	0.186	0.255	0.069
45 min	0.182	0.206	0.024
60 min	0.178	0.186	0.008
2 h	0.163	0.163	-
3 h	0.149	0.149	-
5 h	0.125	0.125	-
8 h	0.096	0.096	-
12 h	0.067	0.067	-
18 h	0.040	0.040	-
24 h	0.023	0.023	-

Para cada tiempo de toma de muestra, C_D representa la concentración obtenida a partir de la primera recta de regresión. La diferencia $C_E - C_D$ se representa en la gráfica semilogarítmica. Se obtiene una segunda recta (fig. A.2). La intersección de esta segunda recta con el eje de ordenadas corresponde al valor del coeficiente A de la ecuación; la pendiente es igual a $\alpha/2,303$ y permite conocer el valor de la constante de velocidad α del proceso de primer orden.

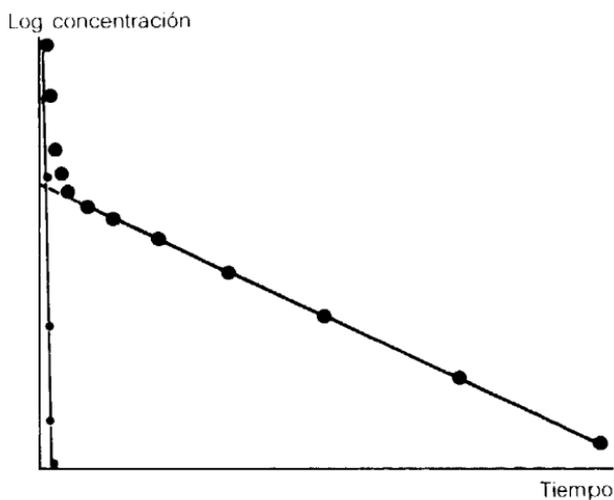


FIG. A.2. Representación semilogarítmica de una cinética plasmática. Obtención de un segundo ajuste lineal.

Se obtiene así la ecuación de la curva.
En nuestro ejemplo, puede escribirse:

$$C = 0,584 e^{-4,272t} + 0,194 e^{-0,088t} \quad (1)$$

La figura A.3 representa en coordenadas cartesianas la curva obtenida según la ecuación (1).

Este tratamiento de la curva se ha presentado con una finalidad pedagógica, ya que hoy en día existen métodos de ajuste que realizan automáticamente la descomposición de la curva y se evita toda esta serie de cálculos.

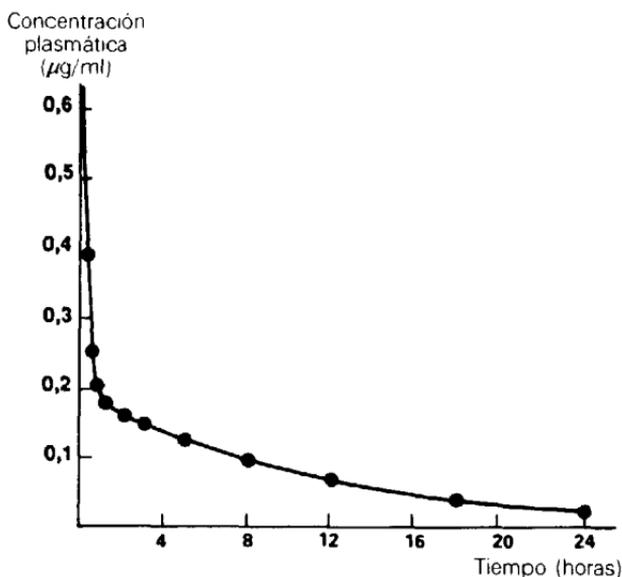


Fig. A.3. Cinética plasmática de un fármaco tras administración intravenosa y obtención de la ecuación de la curva ajustada.

1.3. CÁLCULO DEL ÁREA BAJO LA CURVA

El área bajo la curva (AUC) de las concentraciones plasmáticas entre los tiempos 0 e infinito se determina matemáticamente a partir de la ecuación exponencial:

-Si la curva es monoexponencial:

$$AUC_0^\infty = \frac{A}{\alpha}$$

Si la curva es biexponencial:

$$AUC_0^\infty = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

En nuestro ejemplo:

$$AUC_0^\infty = \frac{0,584}{4,272} + \frac{0,194}{0,088}$$

$$AUCC_0^\infty = 2,342 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$$

La unidad proviene de la unidad de tiempo (hora –los minutos se han convertido en horas– ejemplo: 5 minutos = 0,083 hora) y de la concentración ($\mu\text{g/ml}$).

1.4. CÁLCULO DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS PRIMARIOS

1.4.1. Aclaramiento total

A partir de los datos plasmáticos se obtiene el aclaramiento total Cl_p :

$$Cl_p = \frac{\text{dosis administrada}/AUC}{AUC}$$

En nuestro ejemplo:

$$Cl_p = \frac{10\,000 (\mu\text{g})}{2,342 (\mu\text{g} \times \text{h/ml})}$$

$$Cl_p = 4\,270 \text{ ml/h}$$

$$Cl_p = 71,2 \text{ ml/min}$$

$$Cl_p = 1,1 \text{ ml/min/kg}$$

(teniendo en cuenta el peso del individuo)

De forma general, es preferible calcular el aclaramiento sanguíneo total, Cl_s . Sin embargo, para ello es necesario conocer la relación, R , entre la concentración sanguínea y la concentración plasmática, lo cual no siempre es posible.

Si R es conocida, el aclaramiento sanguíneo total es la relación:

$$Cl_s = \frac{Cl_p}{R}$$

En nuestro ejemplo, supongamos $R = 0,85$

$$Cl_s = \frac{71,4}{0,85} = 84,0 \text{ ml/min}$$

Es interesante comparar este último valor con el del flujo sanguíneo hepático, Q_H (flujo sanguíneo medio en el hombre 1 500 ml/min). Veamos tres situaciones posibles:

- Si $Cl_s \lll Q_H$ (como en nuestro ejemplo) la extracción hepática es débil, hay un efecto de primer paso hepático muy limitado y la biodisponibilidad es alta.

- Si Cl_s es aproximadamente igual a Q_H

la extracción hepática es intensa, existe un efecto importante de primer paso hepático y la biodisponibilidad es baja.

• Si $Cl_s \gg \gg Q_H$

existe un metabolismo hepático y extrahepático (sobre todo por parte de enzimas pulmonares e intestinales).

Los parámetros siguientes se calculan a partir del Cl_p . Lo mismo puede decirse respecto al Cl_s .

1.4.2. Volumen de distribución

$$V_d = \frac{Cl_p}{\beta}$$

donde β es la constante de velocidad de la fase terminal de eliminación.

En nuestro ejemplo:

$$V_d = \frac{4\,270 \text{ (ml/h)}}{0,088 \text{ (h}^{-1}\text{)}}$$

$$V_d = 48\,523 \text{ ml}$$

$$V_d = 48,5 \text{ l}$$

$$V_d = 0,77 \text{ l/kg}$$

1.5. CÁLCULO DE OTROS PARÁMETROS

1.5.1. Aclaramiento renal

$$Cl_R = f_e \times Cl_p$$

donde f_e es la fracción de dosis administrada que se elimina por orina de forma intacta.

En nuestro ejemplo, supongamos f_e igual al 60 %

$$Cl_R = 0,6 \times 4\,270$$

$$Cl_R = 2\,562 \text{ ml/h}$$

1.5.2. Aclaramiento extrarrenal o metabólico

$$Cl_M = Cl_p - Cl_R$$

En nuestro ejemplo,

$$Cl_M = 4\,270 - 2\,562$$

$$Cl_M = 1\,708 \text{ ml/h}$$

1.5.3. Vida media

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \times V_d}{Cl_p}$$

En nuestro ejemplo,

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \times 48\,523 \text{ (ml)}}{4\,270 \text{ (ml/h)}}$$

$$t_{1/2} = 7,9 \text{ horas}$$

En el caso de una ecuación biexponencial, se obtienen, de hecho, dos vidas medias:

$$t_{1/2_a} = \frac{0,693}{\alpha} \quad \text{y} \quad t_{1/2_b} = \frac{0,693}{\beta}$$

¿Cuál escoger si, generalmente, se habla de LA vida media de un fármaco?

Es necesario conocer la proporción relativa de fármaco que es afectado por cada una de las exponenciales

Sabiendo que:

$$AUC_0^\infty = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

si

$$\frac{A}{\alpha} > \frac{B}{\beta}$$

el fármaco se elimina en su mayor parte por el proceso caracterizado por el valor de la vida media $t_{1/2} = 0,693/\alpha$;

si

$$\frac{A}{\alpha} < \frac{B}{\beta}$$

la vida media de la fase terminal de eliminación es la más importante.

En nuestro ejemplo,

$$\frac{A}{\alpha} = 0,137$$

$$t_{1/2_a} = \frac{0,693}{4,250} = 0,16 \text{ horas}$$

$$\frac{B}{\beta} = 2,204$$

$$t_{1/2_b} = \frac{0,693}{0,088} = 7,9 \text{ horas}$$

la $t_{1/2_b}$ es la más importante.

2. TRAS ADMINISTRACIÓN ORAL

El fármaco se administra al mismo individuo y a la misma dosis que por vía intravenosa.

2.1. RESULTADOS

Toma de la muestra	Concentración plasmática ($\mu\text{g/ml}$)
5 min	0,296
10 min	0,399
15 min	0,412
20 min	0,388
30 min	0,315
40 min	0,258
50 min	0,222
60 min	0,200
2 h	0,165
3 h	0,151
5 h	0,126
8 h	0,097
12 h	0,068
18 h	0,040
24 h	0,023

2.2. ECUACIÓN DE LA CURVA

Se determina de igual forma que para la vía intravenosa. La única diferencia reside en la existencia de una fase de absorción. La ecuación general es:

$$C = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t} - D e^{-k_r t}$$

donde k_r es la constante de velocidad de la fase de absorción.

En nuestro ejemplo, la ecuación obtenida es:

$$C = 1,419 e^{-4,178t} + 0,197 e^{-0,088t} - 1,616 e^{-7,015t} \quad (2)$$

La figura A.4 representa la curva cinética en coordenadas cartesianas de la ecuación (2).

2.3. VIDA MEDIA DE ABSORCIÓN

$$t_{1/2r} = \frac{0,693}{K_r}$$

$$t_{1/2r} = \frac{0,693}{7,015} = 0,1 \text{ hora, o sea, 6 minutos}$$

La mitad de la cantidad administrada se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal en 6 minutos.

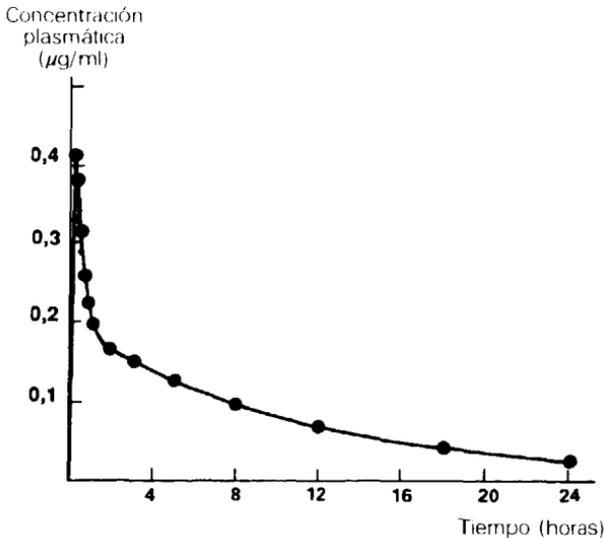


FIG. A.4. Cinética plasmática de un fármaco tras administración oral y obtención de la ecuación de la curva ajustada.

2.4. ÁREA BAJO LA CURVA

$$AUC_0^\infty = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} - \frac{D}{kr}$$

En nuestro ejemplo,

$$AUC_0^\infty = \frac{1,419}{4,178} + \frac{0,197}{0,088} - \frac{1,616}{7,015}$$

$$AUC_0^\infty = 2,349 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$$

3. TRAS ADMINISTRACIÓN ORAL E INTRAVENOSA

3.1. COEFICIENTE DE ABSORCIÓN

Este parámetro, f , sólo puede determinarse tras la administración oral e intravenosa del fármaco (normalmente radiactivo). En efecto, sólo así se pueden cuantificar en forma simultánea el fármaco inicial y los metabolitos. En estas condiciones:

$$f = \frac{\text{AUC}_{\text{Rt}} \text{ vía oral}}{\text{AUC}_{\text{Rt}} \text{ vía intravenosa}} \times \frac{\text{Dosis intravenosa}}{\text{Dosis oral}}$$

donde AUC_{Rt} representa el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas expresadas en radiactividad total.

En nuestro ejemplo, supongamos que la absorción es total y, en consecuencia, f es igual a 1.

3.2. EFECTO DE PRIMER PASO

$$F' = \frac{\text{AUC}_{\text{t}} \text{ vía oral}}{\text{AUC}_{\text{t}} \text{ vía intravenosa}} \times \frac{1}{f} \times \frac{\text{Dosis intravenosa}}{\text{Dosis oral}}$$

F' representa la fracción de dosis absorbida que alcanza la circulación general (en forma de fármaco inicial).

En nuestro ejemplo,

$$F' = \frac{2,349}{2,342} \times \frac{1}{1} \times \frac{10}{10}; F' = 1$$

No existe efecto de primer paso.

3.3. BIODISPONIBILIDAD

$$F = f \times F'$$

o bien

$$F = \frac{\text{AUC}_{\text{t}} \text{ vía oral}}{\text{AUC}_{\text{t}} \text{ vía intravenosa}} \times \frac{\text{Dosis intravenosa}}{\text{Dosis oral}}$$

En nuestro ejemplo,

$$F = 1 \times 1 = 1$$

o bien

$$F = \frac{2,349}{2,342} \times \frac{10}{10} = 1$$

La biodisponibilidad del fármaco es total. La totalidad de la dosis administrada llega a la circulación general y en forma de fármaco intacto.

PROBLEMA
(Solución abajo)

Un fármaco se administra por vía intravenosa a una dosis de 20 mg en un paciente que pesa 70 kg. Se conoce la cinética plasmática así como los niveles en orina.

Sabiendo que:

a) La ecuación de la curva es:

$$C = 0,310 e^{-6,109t} + 0,19 e^{-0,720t}$$

C se expresa en $\mu\text{g/ml}$ y t en horas.

b) La fracción de dosis administrada que se excreta como fármaco intacto en orina es igual a 0,01.

c) La relación concentración sanguínea/concentración plasmática (R) es igual a 0,80.

d) El flujo sanguíneo hepático del paciente es de 1 500 ml/min.

* *Calcular:*

- el área bajo la curva
- el aclaramiento plasmático total
- el aclaramiento sanguíneo total
- el aclaramiento renal en ml/min
- el aclaramiento metabólico en ml/min
- el volumen de distribución
- la vida media (comentar el resultado)

* *¿Qué puede decirse de la extracción hepática del fármaco y sus consecuencias?*

Se administra el mismo fármaco por vía oral al mismo paciente y a la misma dosis de 20 mg.

Sabiendo que la ecuación de la curva es:

$$C = 0,0025 e^{-0,720t} - 0,0025 e^{-7,015t}$$

calcular la biodisponibilidad del fármaco. ¿Qué puede decirse del efecto de primer paso sabiendo que el coeficiente de absorción f es igual a 1?

SOLUCIÓN

- $AUC_0^\infty = \frac{0,310}{6,109} + \frac{0,190}{0,720}$
- $AUC_0^\infty = 0,315 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$
- $Cl_p = \frac{20\,000}{0,315}$

$$Cl_p = 63\,492 \text{ ml/h} = 1\,058 \text{ ml/min} = 15,1 \text{ ml/min/kg}$$

$$\bullet Cl_s = \frac{63\,492}{0,80}$$

$$Cl_s = 79\,365 \text{ ml/h} = 1\,323 \text{ ml/min} = 18,9 \text{ ml/min/kg}$$

$$\bullet Cl_R = f_e \times Cl_s$$

$$Cl_R = 13,23 \text{ ml/min}$$

No es erróneo haber hecho la operación:

$Cl_R = f_e \times Cl_p$, pero es mejor emplear el valor del Cl_s cuando éste es conocido.

$$\bullet Cl_M = Cl_s - Cl_R$$

$$Cl_M = 1\,323 - 13,23 = 1\,309,77 \text{ ml/min}$$

$$\bullet Vd = Cl_s / \beta$$

$$Vd = 110,2 \text{ l}$$

$$\bullet t_{1/2\alpha} = \frac{0,693}{\alpha} = \frac{0,693}{6,109} = 0,11 \text{ hora, es decir, alrededor de 7 minutos}$$

$$\bullet t_{1/2\beta} = \frac{0,693}{\beta} = \frac{0,693 \times Vd}{Cl_s}$$

$$t_{1/2\beta} = 0,96 \text{ hora}$$

Existen dos vidas medias

Se aprecia que $\frac{A}{\alpha} \lll \frac{B}{\beta}$, en consecuencia, la vida media que afecta

a la mayor proporción de fármaco es la más importante ($t_{1/2\beta}$).

• La comparación de los valores del Cl_s (1 383 ml/min) y del flujo sanguíneo hepático (1 500 ml/min) muestra que son muy próximos.

La extracción hepática del fármaco es elevada. Existirá pues un importante efecto de primer paso, que conducirá a una baja biodisponibilidad.

VÍA ORAL

$$\bullet AUC_0^\infty = \frac{0,0025}{0,72} - \frac{0,0025}{7,015}$$

$$AUC_0^\infty = 0,0031 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$$

$$\bullet F = \frac{0,0031}{0,315} \times \frac{20}{20}$$

$$F = 0,01$$

La biodisponibilidad responde igualmente a la relación:

$$F = f \times F'$$

Si $f = 1$

$$F = F' = 0,01$$

La fracción de dosis administrada que alcanza la circulación general sólo es el 1%. El efecto de primer paso ($E = 1 - F'$) afecta al 99% de la dosis administrada, lo que confirma la intensidad de dicho efecto.

GLOSARIO

Absorción: proceso por el que el fármaco pasa de su sitio de administración a la circulación general.

Aclaramiento de un órgano: volumen sanguíneo o plasmático, en un órgano, que es totalmente depurado de fármaco por unidad de tiempo.

Aclaramiento hepático: volumen sanguíneo o plasmático, en el hígado, que es totalmente depurado de fármaco por unidad de tiempo.

Aclaramiento renal: volumen sanguíneo o plasmático, en el riñón, que es totalmente depurado de fármaco por unidad de tiempo.

Aclaramiento sanguíneo total: volumen sanguíneo totalmente depurado del fármaco por unidad de tiempo.

Biodisponibilidad: fracción o porcentaje de fármaco que tras ser administrado llega a la circulación general.

Biotransformación: transformación del fármaco en uno o más metabolitos por medio de reacciones bioquímicas.

Ciclo enterohepático: proceso por el que un fármaco que es eliminado por la bilis puede ser absorbido de nuevo al llegar al duodeno y volver a la circulación general.

Cociente eritroplasmático: relación entre la concentración de un fármaco presente en los hematíes y la presente en el plasma.

Coefficiente de absorción: fracción o porcentaje de dosis administrada de fármaco que es absorbida.

Coefficiente de extracción: fracción de fármaco extraída al pasar por un órgano y que no alcanza la circulación general.

Coefficiente de partición: relación, en el estado de equilibrio, de la concentración de una sustancia en un solvente polar y en el medio acuoso; indica la liposolubilidad del compuesto.

Constante de asociación: mide el grado de afinidad entre la proteína plasmática y la sustancia unida.

Distribución: proceso de reparto del fármaco en el conjunto de los órganos y tejidos.

Efecto de primer paso: proceso por el que el fármaco sufre un metabolismo y/o una eliminación al pasar por un órgano, antes de llegar a la circulación general.

Estado de equilibrio: se alcanza cuando se igualan la velocidad de llegada del fármaco al organismo y la velocidad de su eliminación.

Filtración glomerular: proceso de ultrafiltración del plasma a través de la pared capilar del glomérulo.

Fijación proteica: mecanismo que permite la unión de un fármaco a las proteínas plasmáticas.

Fraciones sanguíneas: conjunto de elementos constitutivos de la sangre; comprenden sobre todo los hematíes y las proteínas plasmáticas.

Hepatocito: célula hepática que puede captar los fármacos y someterlos a su biotransformación.

Índice terapéutico: relación entre la dosis tóxica y la dosis efectiva.

Inducción enzimática: aumento de la actividad de ciertas enzimas tisulares como consecuencia de la administración de un inductor.

Intervalo terapéutico: se halla comprendido entre la concentración mínima por debajo de la cual el fármaco es inactivo y la concentración máxima por encima de la cual aparecen los efectos adversos.

Metabolito: compuesto originado por la biotransformación de un fármaco a través de los sistemas enzimáticos del organismo.

Nefrona: unidad funcional del riñón constituida por el glomérulo y los túbulos.

pKa: pH en el que existe igual proporción de las formas ionizada y no ionizada del fármaco.

Proteínas: molécula compuesta de aminoácidos.

Reabsorción tubular: proceso por el que los compuestos filtrados a través del glomérulo no aparecen en la orina definitiva.

Resorción: véase absorción.

Secreción tubular: proceso que permite la aparición en la orina definitiva de una fracción no filtrada de fármaco.

Sitio de unión: sitio receptor de una sustancia exógena o endógena en la molécula proteica.

Vaciado gástrico: proceso por el que el contenido del estómago pasa al duodeno a través del píloro.

Vida media: intervalo de tiempo en el que una cantidad X de fármaco se reduce a X/2.

Volumen de distribución: relación entre la cantidad de fármaco presente en el organismo y su concentración plasmática en el estado de equilibrio.

LÉXICO

<i>Denominación común internacional</i>	<i>Nombre comercial</i>
Acebutolol	SECTRAL
Acetazolamina	EDEMOX
Ácido nalidíxico	WINTOMYLON
Ácido valproico	DEPAKINE
Alopurinol	ZYLORIC
Amilorida	AMERIDE
Amitriptilina	TRYPTIZOL
Amobarbital	PLACIDEL
Amoxicilina	CLAMOXYL
Ampicilina	BRITAPEN
Atenolol	BLOKIUM
Canrenona	ALDATENSE
Captopril	CESPLON
Carbamazepina	TEGRETOL
Cefalexina	CEFADINA
Cefalotina	KEFLIN
Cefazolina	CEFAZOLINA
Ceftriaxona	ROCEFALIN
Ciclosporina	SANDIMMUN
Cimetidina	TAGAMET
Clobazam	CLARMYL
Clofibrato	NEOATROMID
Clonidina	CATAPRESAN
Cloranfenicol	CLORANFENICOL
Clordiazepóxido	LIBRIUM
Clorpromazina	LARGACTIL
Cromoglicato sódico	FRENAL
Diazepam	VALIUM
Diazóxido	HYPERSTAT
Diclofenaco	VOLTAREN
Difenhidramina	BENADRYL
Diflunisal	DOLOBID
Diltiazem	MASDIL
Dipiridamol	PERSANTIN
Doxicilina	VIBRACINA
Eritromicina	PANTOMICINA
Espiramicina	ROVAMYCINE
Etambutol	MYAMBUTOL
Fenitoína	EPANUTIN
Fenobarbital	LUMINAL
Fluorouracilo	FLUOROURACIL
Furosemida	SEGURIL

Gentamicina	GEVRAMYCIN
Glibenclamida	DAONIL
Glipizida	GLIBENESE
Griseofulvina	FULCIN
Guanetidina	GUANITENSOL
Haloperidol	HALOPERIDOL
Hidroclorotiazida	HIDROSALURETIL
Ibuprofeno	NEOBRUFEN
Imipramina	TOFRANIL
Indometacina	INACID
Isoniazida	CEMIDON
Isoprenalina	METERDOS
Josamicina	JOSAMINA
Kanamicina	KANAMICINA
Ketoconazol	KETOISDIN
Ketoprofeno	KETOPROSIL
Labetalol	TRANDATE
Levodopa	CIDANDOPA
Lincomicina	LINCOCIN
Lorazepam	ORFIDAL
Maprotilina	LUDIOMIL
Meprobamato	ANSIOWAS
Metildopa	ALDOMET
Metoclopramida	PRIMPERAN
Metoprolol	LOPRESOR
Metrotexato	METHOTREXATE
Metronidazol	FLAGYL
Mexiletina	MEXITIL
Mezlocilina	BAYPEN
Nadolol	CORGARD
Naproxeno	NAPROSYN
Netilmicina	NETROCIN
Nifedipina	ADALAT
Nitrazepam	MOGADON
Nitrofurantoina	MICTUROL SIMPLE
Nortriptilina	MARTIMIL
Oxifenbutazona	TANDERIL
Oxprenolol	TRASICOR
Penicilamina	CUPRIDEN
Pentazocina	SOSEGON
Perhexilina	CORZEPIN
Petidina	DOLANTINA
Pindolol	VISKEN
Piroxicam	FELDENE
Pivampicilina	PIVACID
Prazosina	MINIPRES
Primidona	MYSOLINE
Propantelina	PROBANTHINE
Propranolol	SUMIAL

Quinidina	CARDIOQUINE
Ranitidina	ZANTAC
Sisomicina	SISOMINA
Sotalol	SOTAPOR
Sulfadiazina	SULFADIAZINA
Sulfametizol	TIOSULFAN
Sulfinpirazona	FALIZAL
Sulindaco	SULINDAL
Temazepam	TENSO
Terbutalina	TERBASMIN
Timolol	BLOCADREN
Tobramicina	TOBRAMICINA
Tolbutamida	RASTINON
Triamtereno	UROCAUDAL
Trimetoprima	TEDIPRIMA
Troleandomicina	TAO
Verapamil	MANIDON
Viloxazina	VIVARINT
Warfarina	ALDOCUMAR

BIBLIOGRAFÍA

Obras y publicaciones en lengua francesa

- BALANT, L., *L'absorption digestive des médicaments*. Cah. Médecine, 6, 30, 1917-1924, 1981.
- BALANT, L., *Approche physiologique de la clairance des médicaments* : Médecine et Hygiène.
- I. Modèle et définition*, 38, 3344-3349, 1980.
- II. Flux sanguin hépatique et activité enzymatique des hépatocytes*, 39, 957-962, 1981.
- III. Liaison aux protéines*, 41, 934-944, 1983.
- DAYER, P. et BALANT, L., *Pharmacocinétique et insuffisance hépatique*. Médecine et Hygiène, 38, 990-1001, 1980.
- FABRE, J., DAYER, P. et BALANT, L., *La diffusion et le métabolisme des médicaments dans l'insuffisance rénale*. La Revue du Praticien, XXX, 35, 2325-2331, 1981.
- HOUIN, G. et TILLEMENT, J.-P., *Fixation protéique plasmatique et pharmacocinétique des médicaments*. Médecine et Hygiène, 39, 913-921, 1981.
- HOUIN, G., BARRE, J. et TILLEMENT, J.-P., *Influence de la fixation protéique plasmatique et tissulaire sur le volume de distribution apparent des médicaments*. Thérapie, 39, 247-251, 1984.
- LABAUNE, J.-P., *Pharmacocinétique — Principes fondamentaux*. Masson, Paris, 1988.
- TILLEMENT J.-P. et ALBENGRES, E. *Les interactions médicamenteuses*. La revue de Médecine Thérapeutique, 26, 1623-1635, 1981.
- WEPIERRE, J. *Abrégé de Pharmacodynamie générale*. Masson, Paris, 1977.

Obras y publicaciones en lengua inglesa

- BJORNSSON, T.D., *Nomogram for drug dosage adjustment in patients with renal failure*. Clin. Pharmacokin., 11, 164-170, 1986..
- GIBALDI, M. and PRESCOTT, L. *Handbook of Clinical Pharmacokinetics*. ADIS Health Science Press, New-York, 1983.
- Mac KICHAN, J.J. *Pharmacokinetics consequences of drug displacement from blood and tissue proteins*. Clin. Pharmacokin., 9 (Suppl.1), 10-17, 1984.
- POND, S.M. and TOZER, T.N. *First-pass elimination : basic concepts and clinical consequences*. Clin. Pharmacokinetics, 9, 1-25, 1984.
- RAMSAY, L.E. and TUCKER, G.T. *Clinical pharmacology. Drugs and the elderly*, Br. Med. J., 282, 125-127, 1981.
- REIDENBERG, M.M. and DRAYER, D.E. *Alteration of drug binding in renal disease*. Clin. Pharmacokin., 9 (Suppl.1), 18-26, 1984.

- ROWLAND, M. and TOZER, T.N. *Clinical Pharmacokinetics*. Edit. Lea and Febiger, Philadelphia, 1980.
- TOZER, T.N. *Concept basic to pharmacokinetics*. Pharmacol. Ther., 12, 109-131, 1981.
- WELLING, P.G. *Interactions affecting drug absorption*. Clin. Pharmacokin. 9, 404-434, 1984.
- WILKINSON, G.R., *Plasma and tissue binding considerations in drug disposition*. Drug Metab. Rev., 14(3), 427-465, 1983.
- WILKINSON, G.R. and SHAND, D.G. *A physiological approach to hepatic drug clearance*. Clin. Pharmacol. Ther., 18, 4, 1975.
- WILLIAMS, R.L. and MAMELOCK, R.D. *Hepatic disease and drug pharmacokinetics*: Clin. Pharmacokin., 5, 528-547, 1980.

ÍNDICE ALFABÉTICO

Absorción

- farmacocinética no lineal, 50
- influencia de diversos estados patológicos, 99
- de la alimentación, 60, 64
- de la edad, 71
- del alcohol, 67
- interacciones medicamentosas, 103
- proceso, 13

Acetubutolol, 40, 94

Acetazolamida, 74, 87, 109

Ácido(s), 13, 15, 33, 44-45, 48, 109

- acetilsalicílico, 16, 18, 24, 33, 36, 40, 60, 64, 71, 79, 99, 105, 106, 109, 114
- etacrínico, 16
- grasos, 73
- nalidíxico, 16, 40, 77
- salicílico, 36
- tienílico, 33
- tolfenámico, 99
- valproico, 16, 40, 52, 64, 74, 77, 79, 98, 107, 110, 112-113

Aclaramiento, 32

- biliar, 43
- de la creatinina, 86
- de un órgano, 41
- extrarrenal, 43
- hepático, definición, 46
- influencia de la insuficiencia hepática, 96
- metabólico, 43, 48, 77, 82, 86, 97
- renal, 43, 46, 75, 82, 86
- total, 41, 46, 48, 77, 97

Adaptación posológica, 60, 77-78, 86, 91, 93, 97

Administración

- intraarterial, 30
- intramuscular, 31
- intravenosa, 31
- rectal, 31
- subcutánea, 31

Afinidad tisular, 36

Ajuste posológico, 77

Albúmina, 32, 34, 43, 72, 81, 95, 106-107

Alclofenaco, 64

Alcohol

- influencia en la absorción, 67
- influencia en la unión a proteínas, 67

Alfa-1-glicoproteína ácida, 32, 34, 37, 95, 100

Alfametildopa, 23, 45

Alimentación

- influencia en la absorción, 60, 64
- en la biodisponibilidad, 64
- en el efecto de primer paso, 65
- en el vaciado gástrico, 19, 65

Alopurinol, 33, 87, 94

Alprazolam, 74

Alprenolol, 16, 24, 33-34, 40, 51

Aluminio, 65, 104

Amikacina, 94

Amilorida, 87

Aminoglucósicos, 87

Aminopirina, 77

Amitriptilina, 16, 51, 74, 79, 94

Amobarbital, 16, 71, 77, 97

Amoxicilina, 40, 64, 114

Ampicilina, 16, 33, 64, 71, 73, 76, 79, 81, 87, 114

Anciano, 71-73, 75-78

Anfetamina, 19, 87

Antiácidos, 103, 105, 109, 114

Anticolinérgicos, 19, 105

Anticonceptivos, 111

Antidepresivos tricíclicos, 34, 40, 105, 110

Anti-H₂, 104

Antiinflamatorios no esteroideos, 34, 37, 103, 104

Antipirina, 16, 64, 68, 69, 75, 77, 101, 110-111

Antivitámicos K, 34, 103

Asma, 101

Atenolol, 64, 79, 94, 114

Atropina, 74, 87, 105-106

Barrera gastrointestinal, 13

- hematoencefálica, 38, 72
- placentaria, 38, 81

Bases, 13, 15, 34, 44, 45, 48, 109

Bencilpenicilina, 76, 95

Benzodiacepinas, 68

Betametasona, 33

Bicarbonato sódico, 105

Bilirrubina, 73

Biodisponibilidad, 13, 28-30, 35

- influencia de la alimentación, 64
- de la edad, 71
- interacciones medicamentosas, 103

- Bloqueantes beta, 101
 Brotizolam, 74, 94
 Bufuralol, 94
 Bumetanida, 94

 Calcio, 65, 104
 Cáncer, 100
 Canrenona, 64, 74
 Caolín, 105
 Captopril, 54, 64, 79, 94
 Características fisicoquímicas del fármaco
 -- influencia en la absorción, 13
 -- en la distribución, 35
 -- en la eliminación urinaria, 45
 -- en la excreción biliar, 47
 Carbamazepina, 52, 64, 110-111
 Carbenoxolona, 40, 74
 Cefalexina, 16, 33, 64, 94, 114
 Cefaloridina, 94
 Cefalosporinas, 87
 Cefalotina, 16
 Cefazolina, 64, 76, 94
 Cefoperazona, 94
 Cefotaxima, 94
 Cefradina, 64
 Ceftriaxona, 74, 79, 98
 Ciclo enterohepático, 48
 Ciclofosfamida, 94, 98
 Ciclosporina, 94, 111, 113
 Cimetidina, 16, 64, 76, 79, 87, 94, 98, 102, 104, 105
 Clobazam, 74, 77, 79
 Clofibrato, 16, 33, 40, 94-95, 110
 Clonidina, 16
 Cloranfenicol, 33, 95, 119, 112-113
 Clordiazepóxido, 16, 40, 60, 72-74, 79, 112
 Clormetiazol, 74
 Cloroquina, 40
 Clorotiazida, 16, 33, 52, 64
 Clorpromazina, 16, 23, 26, 33, 35, 40, 60, 74
 Clorpropamida, 64, 87, 94
 Coeficiente de absorción, 21, 29
 -- de extracción
 -- de un órgano, 41
 -- hepático, 25, 96, 107
 -- intestinal, 23
 -- pulmonar, 27
 -- de partición, 13, 37, 45
 Colestiramina, 104
 Compartimientos fisiológicos, 39, 72, 101
 Compuestos orgánicos neutros, 48
 Concentración tóxica, 60

 Constante de afinidad, 33
 Cortisona, 24
 Cromoglicato sódico, 16

 Dapsona, 16, 95
 Desipramina, 16, 24, 40, 52, 73, 79, 95, 111
 Desmetildiazepam, 74, 79, 95, 101, 106
 Dexametasona, 23, 33
 Diazepam, 16, 40, 52, 54, 64, 69, 72-75, 77, 79, 94, 95, 97, 101, 107, 112-114
 Diazóxido, 16, 87, 95
 Dibekacina, 94
 Diclofenaco, 64, 79
 Dicloxacilina, 95
 Dicumarol, 16, 33, 64, 110, 112-113
 Diflunisal, 52, 74, 104
 Difusión de los fármacos por efecto pH, 14
 -- facilitada, 15
 -- fetoplacentaria, 38, 82
 -- pasiva, 14-15, 44, 47
 Digitoxina, 33
 Digoxina, 33, 60, 64, 73, 75-77, 98, 105, 107, 109, 111
 Diltiazem, 54, 94
 Dimeclociclina, 64
 Dipiridamol, 34
 Disolución del fármaco, 13, 18, 103
 Disopiramida, 52, 74, 94, 99, 111
 Distribución
 -- en el sistema nervioso central, 38
 -- farmacocinética no lineal, 50
 -- influencia de la edad, 72
 -- de diversos estados patológicos, 100
 -- del embarazo, 81
 -- de la insuficiencia renal, 94
 -- interacciones medicamentosas, 106
 -- proceso, 32, 35
 Disulfiram, 110
 Diuréticos, 34, 37
 -- tiazídicos, 87, 109, 111
 Dosis administrada, 59, 61, 63
 Doxiciclina, 64, 75, 86, 94

 Edad
 -- influencia en el metabolismo, 76
 -- en la absorción, 71
 -- en la distribución, 72
 -- en la excreción urinaria, 73
 Efecto de balanceo, 62
 -- de primer paso
 -- farmacocinética no lineal, 50

- hepático, 24-25
- influencia de la alimentación, 64
- interacciones medicamentosas, 103
- intestinal, 22-23
- pulmonar, 26-27
- tóxicos, 61
- Eficacia terapéutica, 61
- Eliminación del fármaco, 40
- Embarazo, 81
- Encainida, 51
- Enzimas
 - hepáticos, 24
 - intestinales, 22
 - pulmonares, 26
- Eritromicina, 16, 33, 40, 52, 64, 94, 105, 110, 113
- Espiramicina, 64
- Esquizofrenias, 100
- Estado de equilibrio, 61
 - de ionización del fármaco
 - influencia en la absorción, 13
- Estómago, 14
- Estreptomina, 33, 60, 75-76
- Estrés, 100
- Etambutol, 64, 87
- Etanol, 69
- Etilmorfina, 82
- Etomidato, 74
- Excreción biliar, 51
- Excreción renal
 - farmacocinética no lineal, 50
 - influencia de la edad, 73
 - de la insuficiencia renal, 93
 - interacciones medicamentosas, 108
- Factores genéticos, 83
- Farmacocinética no lineal, 50
- Fenacetina, 23, 64, 66, 69, 84
- Fenilbutazona, 60
- Fenitoina, 16, 33, 35, 40, 52, 55, 60, 64, 67, 69, 71, 72-75, 77, 79, 84, 95, 97, 104, 105, 111-112
- Fenobarbital, 16, 33, 35, 40, 45, 60, 72-77, 95, 113
- Fenprocumón, 110
- Feto, 38, 82
- Filtración glomerular, 43, 44, 50, 73, 75, 86, 108
- Flufenazina, 74
- Flujo sanguíneo, 20, 37, 47, 72, 73, 81, 99
- Fluorouracilo, 24, 112
- Flurazepam, 23
- Forma ionizada, 13, 44, 45, 108
 - libre, 32, 35, 45, 106, 108
 - no ionizada, 13, 15, 38, 44, 108
 - unida, 32, 35, 44
- Fracaso terapéutico, 59
- Frecuencia de administración, 61, 82, 92
- Furosemida, 16, 33, 40, 54, 64, 75-76, 79, 87, 98, 110, 113
- Glammaglobulinas, 32, 34
- Gentamicina, 16, 33, 40, 60, 71, 73, 75-76, 79, 86
- Glibenclamida, 64
- Glicinexilidida, 51
- Glipicida, 64
- Glucocorticoides, 34
- Glutetimida, 110
- Griseofulvina, 64, 110
- Guanabenz, 98
- Guanetidina, 16, 33
- Haloperidol, 16, 40, 74, 79
- Hematies, 32, 35
- Hepatocito, 43
- Hexametonio, 44, 87
- Hexobarbital, 16, 24, 82
- Hidralazina, 40, 64, 106
- Hidrocarburos policíclicos, 66
- Hidroclorotiazida, 64
- Hidrocortisona, 23
- Hidrosolubilidad del fármaco, 13, 14
- 4-Hidroxiaprenolol, 51
- Hidróxido de aluminio, 104-105
 - de magnesio, 104-105
- Hidroximetoprolol, 51
- 4-Hidroxiopropranolol, 51
- Hierro, 104
- Hiperalbuminemia, 100
- Hiperlipoproteinemias, 100
- Hipertiroidismo, 99-101
- Hipotiroidismo, 99
- Ibuprofeno, 74, 98
- Imipramina, 16, 24, 26, 33-35, 37, 40, 53, 60, 69, 72-73, 79, 110, 112-113
- Índice terapéutico, 94
- Indometacina, 16, 33, 40, 71, 77, 94, 109
- Indoprofeno, 64
- Inducción enzimática, 51, 66, 110
- Inductor enzimático, 110
- Infarto de miocardio, 99
- Inhibición competitiva, 14-15, 17, 106
 - enzimática, 14-15, 106
 - no competitiva, 106

- Inhibidor enzimático, 67, 110
 Inmovilización, 100
 Insuficiencia cardíaca, 99-100
 - hepática, 60, 96-98
 - renal, 60, 86, 93, 94
 Interacción medicamentosa, 60, 103
 Intervalo terapéutico, 59, 61-62, 93
 Intervención quirúrgica, 100
 Intestino delgado, 14
 Irrigación tisular, 37
 Isoniazida, 33, 60, 64, 84, 110-111
 Isoprenalina, 23, 24, 26

 Josamicina, 114

 Kanamicina, 75-76
 Ketanserina, 79
 Ketoconazol, 64, 113

 Lactante, 72
 Leche, 65
 Levodopa, 64
 Lidocaina, 16, 24, 34, 40, 51, 60, 73-75
 Lincomicina, 64, 87
 Lipoproteínas, 32, 34
 Liposolubilidad del fármaco, 13-14
 Litio, 40, 60, 64
 Lorazepam, 74, 79, 94, 98, 114
 Lorcainida, 52

 Magnesio, 104
 Malnutrición, 100
 Maprotilina, 74
 Membrana gastrointestinal, 13
 Mepindolol, 94
 Meprobamato, 60, 67, 110
 Mescalina, 26
 Metabolitos, 24, 41, 47, 86, 93
 - activos, 50
 Metabolizador lento, 83
 - rápido, 83
 Metadona, 26, 34, 35
 Metildopa, 87
 Metoclopramida, 19, 23, 52, 94, 105, 114
 Metoprolol, 16, 24, 34, 51, 55, 64, 74, 79, 84, 94, 98, 106, 111, 114
 Metotrexato, 16, 33, 52, 87, 94
 Metoxaleno, 64
 Metronidazol, 64
 Mexiletina, 94, 98-99, 105
 Mezlocilina, 94
 Midazolam, 52, 74, 104, 113
 Midecamicina, 114
 Migraña, 99
 Minoxidil, 94

 Monoetilglicinexilidida, 51
 Morfina, 19, 24, 40, 94, 95, 97
 Mucosa intestinal, 14, 21

 Nadolol, 34, 74, 94, 114
 Nafcilina, 64, 71, 73
 Naproxeno, 16, 33, 40, 74, 79, 94
 N-desmetildiazepam, 74, 79, 95, 106
 Nefrona, 43
 Netilmicina, 94
 Nicotina, 69
 Nifedipina, 98, 113
 Niño, 71-73, 75-78
 Nitrazepam, 73-75, 79, 98
 Nitrendipina, 98
 Nitrofurantoina, 64
 Nivel terapéutico, 59, 62, 92
 - tóxico, 62
 Norpetidina, 51
 Norpropoxifeno, 51
 Nortriptilina, 16, 26, 33, 40, 51, 60, 69, 74, 77, 94, 110
 Norverapamil, 51
 Número de sitios de unión, 34, 107

 Obesidad, 101
 O-desmetilencainida, 51
 Ouabaina, 40, 60
 Oxacilina, 76
 Oxazepam, 40, 64, 74, 79, 98, 114
 Oxifenbutazona, 16, 24, 110, 112
 Oxitetraciclina, 33, 64
 Oxprenolol, 16, 24, 34, 64, 74, 94

 Papaverina, 95
 Paracetamol, 33, 40, 52, 64, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 99, 102, 105-106
 Parámetros farmacocinéticos
 - primarios, 53
 - secundarios, 53
 Pauta posológica, 98
 Pefloxazina, 98
 Penicilamina, 52, 64, 94
 Penicilina, 16, 33, 40, 44, 64, 71, 73, 75-76, 87, 94, 103-104, 109
 Pentazocina, 23, 25, 35, 40, 69, 96
 Perhexilina, 60
 Peso molecular, 13, 37, 38, 44, 47
 Petidina, 16, 23, 33, 40, 51, 69, 71, 72, 74, 79, 94, 96-97, 111
 pH del medio, 13, 45, 103
 - gástrico, 71, 81, 98, 104
 - plasmático, 73
 - urinario, 45, 50, 73, 108
 Pindolol, 16, 24, 34, 40, 52, 94
 Piroxicam, 64, 74, 79

- Pirprofeno, 79
 Pivampicilina, 64
 pKa, 13, 15, 45, 108
 Placenta, 81
 Polimixina B, 87
 Porcentaje de unión, 33, 35
 Posología, 89
 Prazosina, 34, 55, 79, 95
 Prednisona, 74, 98
 Primidona, 111
 Probenecida, 33, 40, 44, 109
 Procainamida, 16, 40, 60, 87, 94, 99, 109
 Propantelina, 64, 105
 Propicilina, 75, 76
 Propoxifeno, 16, 23, 24, 51, 64, 96
 Propranolol, 16, 24, 33-35, 49, 51, 52, 60, 64
 Proteínas plasmáticas, 32, 36, 38, 44, 45, 50
 — tisulares, 36, 38

 Quemaduras, 100
 Quinacrina, 40
 Quinidina, 34, 35, 40, 52, 60, 64, 87, 94, 95, 97
 Quinina, 106

 Ranitidina, 53, 64, 76, 79, 87, 94, 98, 104, 109, 113-114
 Reabsorción tubular, 44, 50, 75, 108
 Recién nacido, 72-73, 78
 Reserpina, 105
 Riboflavina, 64
 Rifampicina, 33, 52, 64, 71, 86, 94, 110-111

 Salicilamida, 23, 24, 26, 52
 Salicilatos, 73-75, 77, 95
 Secobarbital, 16
 Secreción biliar, 47, 51, 64
 — tubular, 44, 50, 75, 86, 108
 Sisomicina, 94
 Sitios de acción de los fármacos, 28
 — de unión, 33
 Sotalol, 34, 64
 Sulfadiazina, 16, 64, 110
 Sulfafenazol, 107, 109-110, 112

 Sulfafurazol, 73, 75
 Sulfametizol, 75-76, 110
 Sulfametoxazol, 110
 Sulfametoхипirazina, 73, 75
 Sulfamidas, 23, 44, 105
 Sulfanilamida, 64
 Sulfínpirazona, 16, 87, 107, 109-112
 Sulfisoxazol, 64
 Sulfonamidas, 72, 76, 87
 Sulindaco, 79, 98

 Tabaco, 68
 Temazepam, 74, 98
 Teofilina, 16, 33, 40, 52, 60, 64, 69, 74, 79, 101, 105, 111-114
 Terbutalina, 23
 Tetraciclina, 35, 37, 64, 65, 86-87, 94, 103-104, 114
 Timolol, 34, 84, 94
 Tiopental, 97
 Tobramicina, 94
 Tolazolina, 44
 Tolbutamida, 33, 36, 40, 64, 67, 72, 74, 77, 97
 Transporte activo, 17, 44, 47
 Triamtereno, 95, 98
 Triazolam, 74
 Trimetoprima, 16, 95, 110, 112
 Troleandomicina, 113
 Tubocurarina, 87

 Unión a proteínas, 35, 44, 46, 50, 72, 97, 101, 106

 Vaciado gástrico, 19, 50, 64, 71, 81, 99, 103, 105
 Verapamil, 34, 51, 94, 98
 Viloxazina, 112
 Vincomicina, 74, 76, 79, 87
 Volumen de distribución, 39, 48, 107
 — influencia de diversos estados patológicos, 101
 — de la edad, 73

 Warfarina, 36, 40, 52, 64, 67, 69, 73-75, 77, 104, 107, 111-112

 Zopiclona, 94

