

UNIDAD II. – FARMACOCINÉTICA.

Todos los medicamentos tienen unas características comunes, es lo que se denomina proceso L.A.D.M.E.:

L = Liberación A = Absorción D = Distribución M = Metabolismo y E = Excreción

Cuando se introduce un fármaco en el organismo debe superar numerosas barreras biológicas antes de llegar al receptor. Ello depende de la vía de administración. Para que un fármaco pueda ejercer su acción debe alcanzar una concentración crítica en la biofase, entendiendo por tal el medio en el cual un fármaco está en posición de interactuar con sus receptores para realizar su efecto biológico sin que intervengan barreras de difusión.

Para alcanzar esta concentración crítica en la biofase es preciso que el fármaco pueda:

- penetrar en el organismo a favor de los procesos de absorción.
- llegar al plasma y, por medio de él, distribuirse por los tejidos a favor de los procesos de distribución.
- pero el fármaco, tan pronto como penetra en el organismo, está sometido a los procesos de eliminación que comprenden dos subtipos de mecanismos: excreción por las vías naturales (orina, bilis, saliva, etc..) y metabolismo o biotransformación enzimática.

En la práctica va a ser imposible medir la concentración del fármaco en biofase, ya que es un espacio virtual, por lo que se mide la concentración plasmática del fármaco. (Existe relación directa entre concentración plasmática y concentración en biofase del fármaco). La concentración plasmática no es constante, sufre variaciones. Depende de mecanismos farmacocinéticos.

Curva de niveles plasmáticos: describe las variaciones sufridas por la concentración de un fármaco en el plasma, desde su administración hasta su desaparición del organismo.

Tras la administración oral, su concentración en el plasma aumenta inicialmente, alcanza un máximo y luego desciende: al principio predomina la velocidad de absorción sobre la distribución y la eliminación y, por ello, la curva de niveles plasmáticos asciende; cuando la intensidad de la eliminación supera a la de absorción, la curva desciende.

En esta curva de niveles plasmáticos se aprecian varios parámetros importantes:

- Concentración mínima eficaz o terapéutica (CME): aquella a partir de la cual se inicia el efecto farmacológico.
- Concentración mínima tóxica (CMT): aquella a partir de la cual se inicia un efecto tóxico.
- Período de latencia (PL): tiempo que transcurre desde el momento de administración hasta que se inicia el efecto farmacológico.
- Intensidad del efecto (IE): suele guardar relación con la concentración alcanzada por el fármaco en el plasma. Depende, por tanto, de la altura de la curva; a mayor altura, mayor efecto.
- Duración de la acción o efecto (TE): tiempo transcurrido entre el momento en que se alcanza la CME y el momento en que desciende por debajo de dicha concentración.

TRANSPORTE DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS CELULARES:

Cualquier desplazamiento de una molécula farmacológica dentro del organismo exige su paso a través de las membranas biológicas. Esto influye tanto en los mecanismos de absorción como en los de distribución o eliminación.

Existen dos mecanismos:

(A) a través de hendiduras intercelulares: Filtración

(B) a través de membranas celulares

Para atravesar la pared de los capilares (endotelio) los fármacos utilizan la filtración. La filtración depende de:

- peso molecular del fármaco: a mayor P_m , más difícil es pasar.
- gradiente de concentración: el fármaco pasa de donde hay más concentración a donde hay menos.
- distancia entre células.
- presiones a un lado y otro de la pared: presión hidrostática, que hace que el fármaco entre, y presión osmótica, que hace que se quede.

Existen diferentes mecanismos de transporte a través de mbs. celulares, dependiendo si se trata de moléculas grandes o pequeñas. Las moléculas de gran tamaño atraviesan la mb. por procesos de pinocitosis y exocitosis. Las de pequeño tamaño bien en contra o a favor del gradiente:

- ◆ contra gradiente: se realiza con consumo de energía y gracias a una proteína transportadora. Es el transporte activo.
- ◆ a favor: sin gasto de energía y con ayuda de una proteína transportadora. Es la difusión facilitada.
- ◆ no se requiere la ayuda de ninguna proteína y puede hacerse por canales o a través de membrana.. Es la difusión pasiva.

El transporte a través de membranas. celulares depende de:

- ◇ P_m del fármaco.
- ◇ Gradiente de concentración.
- ◇ Liposolubilidad: que sea soluble en las grasas. Cuanto más liposoluble más rápidamente atravesará la membrana.
- ◇ Grado de ionización: pasan las sustancias no ionizadas. Depende del carácter del fármaco (si es ácido o básico) y del pH del medio. Las moléculas ionizadas, por pequeñas que sean, no atraviesan la barrera lipídica.

Un fármaco ácido en un medio ácido estará "no ionizado"

Un fármaco ácido en un medio básico estará "ionizado"

Un fármaco básico en un medio básico estará "no ionizado"

ESTRUCTURA DE LA MEMBRANA CELULAR.

Las proteínas de la membrana están suspendidas en forma individual o en grupos dentro de la estructura lipídica, formando los canales por los cuales entran a las células, en forma selectiva, ciertas sustancias.

La selectividad de los canales de proteínas le permite a la célula controlar la salida y entrada de sustancias así como los transportes entre compartimentos celulares. Las proteínas de la membrana no solo hacen que el transporte a través de ella sea selectivo, sino que también son capaces de llevar a cabo transporte activo (transferencia en contra del gradiente de concentración).

Las demás funciones de la membrana, como son el reconocimiento y unión de determinadas sustancias en la

superficies celular están determinadas también por la parte proteica de la membrana. A estas proteínas se les llaman receptores celulares. Los receptores están conectados a sistemas internos que solo actúan cuando la sustancia se une a la superficie de la membrana. Mediante este mecanismo actúan muchos de los controles de las células, algunos caminos metabólicos no entran en acción a menos que la molécula "señal", por ejemplo, una hormona, haya llegado a la superficie celular.

En la membrana se localizan unas glicoproteínas que identifican a otras células como integrantes de un individuo o como extrañas (inmunoreacción).

Las interacciones entre las células que conforman un tejido están basadas en las proteínas de las membranas.

Resumiendo, la estructura de las membranas depende de los lípidos y las funciones dependen de proteínas. Los constituyentes más abundantes de las membranas celulares son los fosfolípidos y las proteínas. La molécula de un fosfolípido tiene una cabeza polar hidrófila y una cola constituida por dos cadenas hidrófobas de ácidos grasos. En medio acuoso, los fosfolípidos muestran una tendencia a formar espontáneamente una bicapa para mantener los extremos hidrófobos alejados del agua.

Las membranas presentan una estructura de mosaico fluido.

Las proteínas de la membrana son de dos tipos:

- las proteínas integrales que están embebidas en la bicapa de fosfolípidos y
- las proteínas periféricas, asociadas a la membrana

FOSFOLIPIDOS

Los fosfolípidos, también llamados *fosfoglicéridos* o *glicerilfosfatidos*, constituyen uno de los grandes grupos de lípidos complejos, siendo componentes fundamentales de las membranas celulares. Sin embargo, no todos los lípidos que contienen fósforo son fosfoglicéridos: la esfingomielina, presente en grandes cantidades en los tejidos nerviosos, contiene un esqueleto de esfingosina. En los fosfolípidos, uno de los grupos hidroxilo primarios de la glicerina está esterificada con una molécula de ácido fosfórico; los demás hidroxilos lo son por ácidos grasos.

Debido a que los fosfoglicéridos poseen una cabeza polar mientras que sus colas hidrocarbonadas son no polares, reciben el nombre de **lípidos anfipáticos**

COMPOSICION DE LA MEMBRANA

LIPIDOS

Fosfolípidos

Los fosfolípidos más abundantes en las membranas de las células animales son las lecitinas (fosfatidilcolinas) y esfingomielinas. Siguen en abundancia los aminofosfolípidos (fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina). Algunos fosfolípidos presentes en la membrana en pequeñas cantidades juegan un papel fundamental en los procesos de transducción. Este es el caso del fosfatidilinositol que juega un papel importante en la activación de la proteína quinasa C.

Colesterol

El colesterol es un importante constituyente de la membrana, en donde actúa como lubricante.

GLICOLÍPIDOS

Los glicolípidos no son muy abundantes pero su función es importante. Se encuentran fundamentalmente en la capa externa de la membrana, quedando el componente glucídico hacia el exterior. esta fracción del glicolípidos actúa muy frecuentemente como receptor o antígeno.

Los glicolípidos se diferencian entre sí por la naturaleza de la parte glucídica que consiste en uno o más restos de azúcares neutros. El más sencillo es el galactocerebrósido, con un resto de galactosa en la cabeza polar, mientras que los más complejos son los gangliósidos que contienen uno o más residuos del comúnmente llamado: ácido acetil-neuramínico.

PROTEÍNAS DE MEMBRANA

El control de las sustancias que pasan a través de la membrana celular es conseguido mediante unas proteínas que se encuentran flotando en la bicapa de fosfolípidos.

Muchas de estas proteínas disponen de orificios o canales que permiten el paso a sustancias hidrosolubles a través de la membrana. Otras sólo permiten el paso a determinadas moléculas e incluso la célula puede decidir si permite o no el paso de estas

Proteínas integrales.

Las proteínas integrales se extienden, como su nombre indica, a través de la bicapa estando uno de sus extremos en el medio extracelular y el otro en el interior de la célula

Las funciones de las proteínas integrales son:

- Transporte de sustancias hidrosolubles desde el exterior al interior de la célula, actuando como canales que pueden estar o no controlados por otros mecanismos.
 - Reconocimiento de hormonas y otras sustancias químicas reguladoras actuando como receptores de la mismas y originando cambios en la membrana o en el otro lado de la membrana.
 - Regulación de reacciones metabólicas actuando como enzimas, catalizando determinadas reacciones.
 - Estableciendo conexiones entre las células, cuando las proteínas de la membrana de dos células diferentes están unidas entre sí.
 - Soporte y mantenimiento de la forma de célula, mediante la unión a microtúbulos y otras estructuras que forman el citoesqueleto

MOVIMIENTO DEL AGUA Y LOS SOLUTOS

La membrana celular actúa como barrera semipermeable impidiendo la entrada de la mayor parte de las moléculas, dejando pasar selectivamente a otras. Para entender los sucesos que acontecen es necesario refrescar los conceptos de potencial de agua, difusión y ósmosis.

El potencial de agua es la tendencia del agua a moverse de un área de mayor concentración a una de menor concentración. Las moléculas de agua se mueven de acuerdo a la diferencia de energía potencial entre el punto donde se encuentran y el lugar hacia donde se dirigen. La presión y la gravedad son dos de los orígenes de este movimiento.

Recuerde por ejemplo el ciclo hidrológico en el cual el agua fluye de las partes altas a las bajas, al igual que el agua de lluvia cae de las nubes, y para volver a formar parte de ellas es necesario que el sol la evapore. La energía es necesaria tanto para mantener este ciclo, como para llevar el agua a una zona alta.

La difusión es el movimiento neto de sustancia (líquida o gaseosa) de un área de alta concentración a una de

baja concentración. Dado que las moléculas de cualquier sustancia se encuentran en movimiento cuando su temperatura esta por encima de cero absoluto (0 grados Kelvin o -273 grados C), existe una disponibilidad de energía para que las mismas se muevan desde un estado de potencial alto a uno de potencial bajo. La mayoría de las moléculas se mueven desde una concentración alta a una baja, es decir el movimiento neto es desde altas concentraciones a bajas concentraciones. Eventualmente, si no se agrega energía al sistema las moléculas llegan a un estado de equilibrio en el cual se encuentran distribuidas homogéneamente en el sistema.

CÉLULAS Y DIFUSIÓN

El agua, el anhídrido carbónico y el oxígeno se encuentran entre las pocas moléculas simples que pueden cruzar la membrana celular por difusión (o un tipo de difusión llamado ósmosis). La difusión constituye una de las principales formas de movimiento de sustancias entre las células y una de las formas en que las pequeñas moléculas cruzan la membrana celular. El intercambio de gases en branquias y pulmones es consecuencia de fenómenos de difusión. El anhídrido carbónico se regenera constantemente dado que es producido en las células como consecuencia de fenómenos metabólicos, y como la fuente está en el interior de la célula, el flujo neto del CO_2 es hacia el exterior de la célula. Los procesos metabólicos, requieren usualmente oxígeno, cuya concentración es mayor en el exterior de la célula, por lo tanto su flujo neto es hacia el interior.

Por ósmosis se conoce al fenómeno de difusión de agua a través de una membrana semipermeable (o de permeabilidad diferencial o de permeabilidad selectiva). Ejemplos de ese tipo de membrana son la membrana celular, como así también productos como los tubos de diálisis y las envolturas de acetato de celulosa de algunas salchichas. La presencia de solutos decrece el potencial de agua de una sustancia, por lo tanto existe más agua por unidad de volumen en un vaso de agua corriente que en el volumen equivalente de agua de mar. En una célula, que posee organelas y moléculas grandes, la dirección del flujo del agua es, generalmente, hacia el interior de la célula.

Las soluciones hipertónicas son aquellas, que con referencias al interior de la célula, contienen mayor cantidad de solutos (y por lo tanto menor potencial de agua). Las hipotónicas son aquellas, que en cambio contienen menor cantidad de solutos (o, en otras palabras, mayor potencial de agua). Las soluciones isotónicas tienen concentraciones equivalentes de sustancia y, en este caso, al existir igual cantidad de movimiento de agua hacia y desde el exterior, el flujo neto es nulo.

TRANSPORTE ACTIVO Y PASIVO

Para el transporte pasivo no se requiere que la célula gaste energía. Entre los ejemplos de este tipo de transporte se incluyen la difusión de oxígeno y anhídrido carbónico, la ósmosis del agua y la difusión facilitada.

El transporte activo, en cambio, requiere por parte de la célula un gasto de energía que usualmente se da en la forma de consumo de ATP. Ejemplos del mismo son el transporte de moléculas de gran tamaño (no solubles en lípidos) y la bomba sodio-potasio.

ABSORCIÓN DE FÁRMACOS:

El proceso de absorción comprende la penetración de los fármacos en el organismo a partir del sitio inicial de administración, los mecanismos de transporte, las características de cada vía de administración, los factores que condicionan la absorción por cada vía y las circunstancias que pueden alterar esta absorción.

Biodisponibilidad:

cantidad de fármaco que llega en forma activa a la circulación.

Cuantifica o fracción de absorción:

número que relaciona las concentraciones plasmáticas de la administración extravascular y la intravascular. La cantidad de fracción absorbida (CA) va a ser igual a la dosis por la fracción de absorción (F).

La fracción de absorción depende de:

- características físico-químicas del fármaco: liposolubilidad, grado de ionización, Pm,..
- características del preparado farmacéutico: forma de administración (píldora, gel, solución,..).
- vías de administración.
- factores fisiológicos: edad (en niños y ancianos la absorción disminuye).
- factores patológicos: enfermedades que afectan a la absorción de fármacos.
- factores yatrógenos: interferencia que puede existir entre un medicamento y la absorción de otro.

Velocidad de absorción: cantidad de fármaco que se absorbe por unidad de tiempo.

Vida media de absorción: tiempo que tarda en reducirse a la mitad, la cantidad de fármaco disponible para absorberse.

Cuanto mayor sea la vida media de absorción, menor será la velocidad de absorción.

DISTRIBUCION, METABOLISMO Y EXCRECION DE FARMACOS. DOSIFICACION MEDICAMENTOSA.

Procesos de distribución:

- La distribución es el transporte del fármaco por la sangre hasta el lugar donde ejerce su acción. En la sangre las moléculas de fármaco pueden ir de tres formas:
- Disuelto en el plasma.
- En el interior de determinadas células.
- Unido a proteínas plasmáticas: la interacción con proteínas plasmáticas es muy frecuente, si bien es variable según los fármacos. Con mucho es la albúmina la proteína que tiene mayor capacidad de fijación. La unión con la proteína se realiza generalmente por enlaces iónicos, aunque también existen enlaces covalentes, tales como las fuerzas de Van der Waals. Es una unión química que sigue la ley de acción de masas:

$\text{Fármaco (F)} + \text{Proteína (P)} = \text{FP}$

La unión es importante porque sólo la fracción libre va a ser farmacológicamente activa, es decir, la fracción no unida a proteína es la que puede salir del territorio vascular y actuar.

Factores que pueden alterar la unión F-P:

- Uniones específicas con las proteínas. Es la competición de fármacos.
- Disminución de la cantidad de proteínas por diversas causas; esto hará aumentar la forma libre del fármaco y sus efectos.
- Alteración cualitativa de las proteínas. Hace que el fármaco no se pueda unir.

El riesgo de aparición de toxicidad va a ser mayor cuanto mayor sea el tanto por ciento de unión a proteínas.

Salida de los capilares: el paso de fármacos de los capilares a los tejidos depende de:

- ♦ Flujo sanguíneo de ese tejido: a mayor flujo mejor y más pronto llega el fármaco. El fármaco

alcanza primero los órganos que estén vascularizados. En farmacología se habla de dos compartimentos:

(a) central (bien vascularizado): corazón, riñón, pulmón.

(b) periférico (mal vascularizado): hueso, piel, tejido graso.

- ◆ Afinidad del fármaco por el tejido: por ejemplo. los digitálicos tienen afinidad por el tejido cardíaco y la tetraciclina por el hueso.
- ◆ Características anatomofuncionales del tejido: existen tejidos en los cuales van a haber barreras que limitan el paso de fármacos, que impide que pasen sustancias desde la sangre hacia el lugar de acción. ej.: SNC, ojo, placenta. El SNC tiene la BHE (barrera hematoencefálica) formada por las meninges y el líquido cefalorraquídeo y que limita el paso de sustancias al SNC.

El transporte de fármacos ha de realizarse por difusión pasiva.

METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS O BIOTRANSFORMACIÓN:

Metabolización: cambios bioquímicos verificados en el organismo por los cuales los fármacos se convierten en formas más fácilmente eliminables. La metabolización junto con la excreción constituyen los procesos de eliminación.

Fases de metabolización:

I. El organismo trata de inactivar a la molécula. Lo consigue alterando la estructura química de esa molécula. Consisten en reacciones de oxidación y reducción, hidrólisis, descarboxilación. Al modificar la molécula, el resultado va a ser el metabolito, que es un fármaco que ha pasado la primera fase de metabolización.

II. Fase de conjugación. El fármaco o el metabolito procedente de la fase I se acopla a un sustrato endógeno, como el ácido glucurónico, el ácido acético o el ácido sulfúrico, aumentando así el tamaño de la molécula, con lo cual casi siempre se inactiva el fármaco y se facilita su excreción; pero en ocasiones la conjugación puede activar al fármaco (por ej. formación de nucleósidos y nucleótidos).

Lugares donde se metaboliza el fármaco: puede ocurrir en cualquier órgano (pulmones, riñones, plasma, intestino, placenta, SNC, ...) pero el lugar más importante es el hígado. Existen fármacos que absorbidos por vía digestiva pueden metabolizarse en el tubo digestivo y alterar su estructura. No sólo los enzimas del tubo digestivo pueden metabolizar el fármaco, sino también la flora bacteriana.

El fármaco también puede metabolizarse en la sangre por proteínas hidrolasas plasmáticas.

La metabolización también puede tener lugar en el propio órgano diana.

En el SNC las neuronas poseen enzimas encargadas de la metabolización de neurotransmisores que servirán para metabolizar el fármaco.

Factores que modifican la metabolización:

(A) Fisiológicos:

— edad: en el recién nacido porque no esté desarrollado su metabolismo y en el anciano porque tiene un déficit enzimático.

- sexo: en el hombre habrá una mayor metabolización que en mujeres.
- embarazo: habrá menos metabolización y puede existir toxicidad sobre el feto y la madre.
- genéticos: hay personas que no metabolizan diversos fármacos:

(B) Patológicos:

- insuficiencia hepática, enfermedad del hígado, por la cual el hígado no tiene capacidad para metabolizar el fármaco.

(C) Yatrógenos:

Si se administran dos fármacos simultáneamente uno puede afectar a la metabolización del otro activando o inhibiendo dicha metabolización.

Un fármaco puede ser inductor metabólico. Este puede actuar sobre una célula, lo que dará lugar a un aumento en la liberación de enzima; pero también puede actuar directamente sobre una enzima. Este aumento en la concentración de enzima actúa sobre otro fármaco que ha sido aplicado, originando, como consecuencia, una disminución en la concentración de este otro fármaco. Un ejemplo de inductores son los barbitúricos.

Pero también un fármaco puede actuar como inhibidor enzimático. Hay un enzima con varios sitios de unión y dos fármacos compitiendo por el mismo lugar de metabolización del enzima. Si lo utiliza uno, el otro no puede ser metabolizado, por tanto aumentará su concentración.

PROCESOS DE EXCRECIÓN:

La excreción estudia las vías de expulsión de un fármaco y de sus metabolitos activos e inactivos desde el organismo al exterior, así como los mecanismos presentes en cada órgano por el que el fármaco es expulsado.

Vías de excreción: son todas las que contribuyen fisiológicamente a expulsar los líquidos y las sustancias orgánicas.

Los fármacos se excretan por las siguientes vías: principalmente por la renal, después por la biliar– entérica. Hay otras de menor importancia como la sudoral, leche, salivar, por descamación de epitelios.

(A) Vía renal: es la vía más importante de excreción de fármacos. Su importancia en farmacología disminuye cuando un fármaco es metabolizado en su totalidad, y sólo se eliminan por el riñón los metabolitos inactivos.

La unidad fisiológica es la nefrona que tiene dos partes:

- tubular: cápsula de Bowman, túbulo contorneado proximal, asa de Henle, túbulo contorneado distal, tubo colector y uréter.
- vascular: arteriola aferente, arteriola eferente y glomérulo.

El fármaco al llegar por la sangre se filtra hacia la nefrona. Parte de este fármaco que ha sido filtrado, se eliminará. No todo el fármaco filtrado se elimina, sino que hay un proceso de reabsorción tubular. Al mismo tiempo que se produce la reabsorción se produce una nueva filtración, sustancias que no se habían filtrado pasan a los túbulos (es lo que se denomina secreción, sentido vaso–túbulo).

La eliminación por la orina se realiza a favor de los mecanismos fisiológicos de formación de la orina:

- filtración glomerular: los fármacos van por la sangre y al llegar al glomérulo se filtran junto con el plasma.
- reabsorción tubular: reabsorción de algunas moléculas de fármacos junto con el resto del plasma.
- secreción tubular: paso de sustancias desde la circulación directamente al sistema tubular.

La filtración y secreción contribuyen, como es lógico, a un aumento en la cantidad de fármaco en la orina; y la reabsorción a todo lo contrario.

TANTO LA SECRECIÓN COMO LA REABSORCIÓN SE PRODUCEN POR TRANSPORTE ACTIVO O POR DIFUSIÓN PASIVA.

Cuantifica de la excreción renal: el resultado neto de todos estos procesos es la excreción de una cantidad de fármaco (y sus metabolitos) que es cuantificada bajo el concepto de aclaramiento renal, el cual mide el flujo hipotético de plasma que debe circular por el riñón para que, a una determinada concentración plasmática de fármaco, pueda desprenderse de la cantidad de fármaco que se recoge en la orina.

Cl R = aclaramiento renal del fármaco.

Cu = concentración del fármaco en orina.

Vu = volumen de orina eliminada por unidad de tiempo.

Cp = concentración de fármaco en plasma.

Cuando aumente el aclaramiento renal, el riñón funciona bien. Y cuando disminuye el aclaramiento renal, el riñón funciona mal.

Factores que alteran el aclaramiento, la excreción renal:

- fisiológicos: por ejemplo la edad (ancianos con insuficiencia renal). Hay que tener cuidado con las dosis.
- patológicos: la insuficiencia renal da lugar a una acumulación de fármacos y por tanto a una toxicidad.
- yatrógenos: unos fármacos pueden alterar la excreción renal de otros fármacos porque se produzca una variación del pH o porque compita por los sistemas de transporte activo para la reabsorción y secreción.

(B) Excreción biliar: el fármaco se metaboliza en el hígado, pasa al sistema biliar, luego al intestino y sale por las heces. En algunas ocasiones parte del fármaco que va por el intestino vuelve a reabsorberse y pasa como consecuencia de nuevo a la circulación dando lugar a la circulación enterohepática (fármaco sale por la bilis, se reabsorbe en el intestino, pasa por el sistema porta y de nuevo al hígado, produciéndose un círculo vicioso)

(C) Excreción pulmonar: algunos fármacos se eliminan por la respiración, como por ejemplo el alcohol y los anestésicos generales.

(D) Excreción por leche materna: esta excreción es importante porque ese fármaco puede pasar al lactante y producir toxicidad. Suelen ser fármacos muy liposolubles.

Dosificación medicamentosa:

La forma más simple de administrar un fármaco es mediante la dosis única, que se administra por dos vías: intravascular y extravascular (ej. oral).

En la vía intravascular no hay proceso de absorción y administramos el fármaco directamente al torrente circulatorio. Después hay una eliminación.

La dosis única puede tener interés en administrar la dosis de una vez para que el efecto sea inmediato.

Otras veces se intenta que el fármaco permanezca activo durante un tiempo largo. Esto se puede conseguir de dos formas según utilicemos una vía u otra:

— Infusión continua: es el goteo, administración de una sustancia por vía intravascular a una velocidad constante.

Existe una ley física que cuando la entrada en un sistema es a velocidad constante y la salida sigue una dinámica exponencial al cabo de un cierto tiempo estos procesos se equilibran.

La concentración que se obtiene es la concentración en estado de equilibrio (CEE). Es necesario que el fármaco alcance una concentración eficaz para que haya efecto.

— Dosis múltiples: es la más usada en odontología. Consiste en administrar varias dosis sucesivas de tal manera que la siguiente dosis se administra antes de que se haya eliminado la anterior. Se puede utilizar por varias vías pero por la vía intravascular no tiene sentido ya que es muy molesto. La vía oral es la más frecuente.

1ª dosis

2ª dosis

3ª dosis

Al cabo de un tiempo se obtendría un equilibrio entre la entrada y salida de fármacos.

dosis múltiples (Eq.)

dosis continua (Eq.)

BASES MOLECULARES DE LA ACCION DE LOS FARMACOS. CONCEPTO DE RECEPTOR E INTERACCION FARMACO-RECEPTOR. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

La parte de la farmacología que estudia la acción de los fármacos y sus efectos es la farmacodinámica.

Los fármacos actúan modificando procesos celulares (los estimula o los inhibe). Para ello debe estimular primero un receptor celular.

Receptores: macromoléculas celulares generalmente proteicas, capaces de reaccionar con un fármaco y producir una respuesta constante, específica y previsible.

La respuesta puede ser de varios tipos:

- activación de un sistema enzimático, produciendo una cascada de reacciones.
- receptor asociado a un canal iónico: la activación del receptor abre o cierra el canal.

Los dos requisitos básicos de un receptor farmacológico son la afinidad (capacidad de un fármaco de fijarse a

un receptor) elevada por su fármaco, con el que se fija aún en presencia de una concentración muy pequeña de fármaco, y la especificidad, gracias a la cual puede discriminar una molécula de otra, aún cuando sean parecidas.

Existen receptores que no se estimulan con la presencia del fármaco: son los denominados aceptores.

Hay que decir que los receptores son moléculas del organismo que han aparecido en la evolución, no destinados a servir de receptores a los fármacos. Tienen una función biológica, independientemente de que a ellos se les unan los fármacos. Son receptores de sustancias endógenas (hormonas, neurotransmisores). Si los fármacos se unen a los receptores es por afinidad estructural a las sustancias endógenas.

Unión fármaco–receptor: es generalmente por enlace iónico, es reversible. Aunque a veces puede ser irreversible (antibióticos que se unen a pared bacteriana). A veces el receptor no está en la membrana, sino en el citoplasma o núcleo, y tiene que atravesar la membrana para actuar (ej. hormonas esteroideas). Muchos fármacos no tienen un receptor específico, su acción es inespecífica sobre algún componente. También existen fármacos que no actúan sobre estructuras celulares, actúan o interaccionan físico–químicamente sobre el medio.

Es frecuente que muchos fármacos tengan afinidad por un mismo receptor, en cuyo caso se da un fenómeno de competición.

Actividad intrínseca: es la capacidad del fármaco de iniciar su acción tras su unión con el receptor. Es una propiedad intrínseca del fármaco.

La intensidad de la acción del fármaco depende de los siguientes factores :

- número de receptores ocupados: será necesario un número mínimo para que aparezca la acción.
- afinidad del fármaco por los receptores: si aumenta la afinidad, aumenta el efecto.
- actividad intrínseca del fármaco.

Agonista: fármaco que además de afinidad tiene actividad intrínseca.

Antagonismo: fármaco que se une al receptor pero no posee actividad intrínseca. El fármaco antagonista impide que un fármaco agonista se una al receptor ocupado por el primero, lo bloquea.

Hay un tipo de antagonismo, que es el antagonismo competitivo, por el cual dos fármacos compiten por un mismo receptor. Se parte de dos fármacos, un Fa (agonista, presenta afinidad y actividad intrínseca) y Fb (antagonista competitivo puro, presenta afinidad y actividad intrínseca nula). La relación entre la presencia del Fb y el incremento de la concentración del Fa es necesario para mantener el nivel de respuesta. Si disminuye la cantidad de Fa que se une al receptor, disminuirá el efecto total. La concentración de Fb también influye (el receptor estará ocupado por uno u otro según el que tenga mayor concentración, pese a que el efecto pueda ser menor).

Agonista parcial: fármaco que tiene afinidad por un receptor, pero que posee un grado menor de actividad intrínseca. Puede actuar como agonista o antagonista, según exista un agonista puro (en cuyo caso actuará como antagonista) o no (actuará como agonista).

Desensibilización de receptores: es la pérdida de respuesta de una célula a la acción de un ligando. Dicha pérdida puede ser por la alteración de los receptores. La desensibilización es un componente importante en la capacidad homeostática en los procesos de activación celular. La desensibilización determina que la célula

quede protegida frente a la estimulación excesiva o prolongada. Es un mecanismo de defensa celular.

Interacciones farmacológicas o medicamentosas:

Son variaciones del efecto de un fármaco, ya sea en la intensidad o en la duración, por acción de otro. Tipos:

(A) Farmacéuticas: interacción físico-química.

(B) Farmacocinéticas:

— absorción: variaciones del pH del estómago puede alterar el grado de absorción al cambiar el grado de ionización.

— distribución: desplazamiento de proteínas plasmáticas.

— metabolismo: un fármaco puede estimular o inhibir la metabolización de otro fármaco.

— excreción: por ejemplo la aspirina, fármaco ácido que se excreta con dificultad por la orina.