

Parte

I

Farmacología básica

Principios generales

1 CAPÍTULO

Absorción y distribución de los fármacos

A. Aleixandre y M. Puerro

Farmacocinética: concepto

Absorción

Paso de los fármacos a través de las membranas biológicas

Vías de administración de los fármacos

Cinética de absorción

Biodisponibilidad

Distribución

Transporte de los fármacos en la sangre

Acceso de los fármacos a los tejidos

Cinética de distribución

FARMACOCINÉTICA: CONCEPTO

La farmacocinética estudia el movimiento de los fármacos en el organismo y permite conocer su concentración en la biofase, en función de la dosis y del tiempo transcurrido desde su administración. Se denomina *biofase* al medio en el cual el fármaco está en condiciones de interactuar con sus receptores para ejercer su efecto biológico, sea éste terapéutico o tóxico. Para que un fármaco alcance una concentración crítica en la biofase, es preciso primero que se libere desde su formulación farmacéutica, que después penetre en el organismo, sea transportado en el plasma y se distribuya por los tejidos. Tan pronto como el fármaco se incorpora al organismo sufre, además, procesos de eliminación que conducen a su progresiva desaparición de él. La eliminación ocurre por mecanismos de metabolización, que convierten los fármacos en productos más fáciles de eliminar, y por

mecanismos de excreción. La concentración alcanzada en la biofase está, por lo tanto, condicionada por la **liberación** del fármaco desde su forma farmacéutica y varía a lo largo del tiempo como resultado de un equilibrio dinámico entre los siguientes cuatro procesos: **absorción, distribución, metabolismo y excreción**. La farmacocinética estudia todos estos procesos, que pueden resumirse con las siglas LADME (*liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción*). La liberación podría considerarse también un proceso propio de la biofarmacia, que se ocupa de la preparación de los medicamentos para su administración. El esquema de la figura 1-1 resume el tránsito de los fármacos a través del organismo.

En la práctica, las concentraciones tisulares resultan difíciles de medir. Como éstas dependen de los niveles plasmáticos, que son más asequibles de medir, suele utilizarse el curso temporal de las concentraciones plasmáticas de los fármacos para

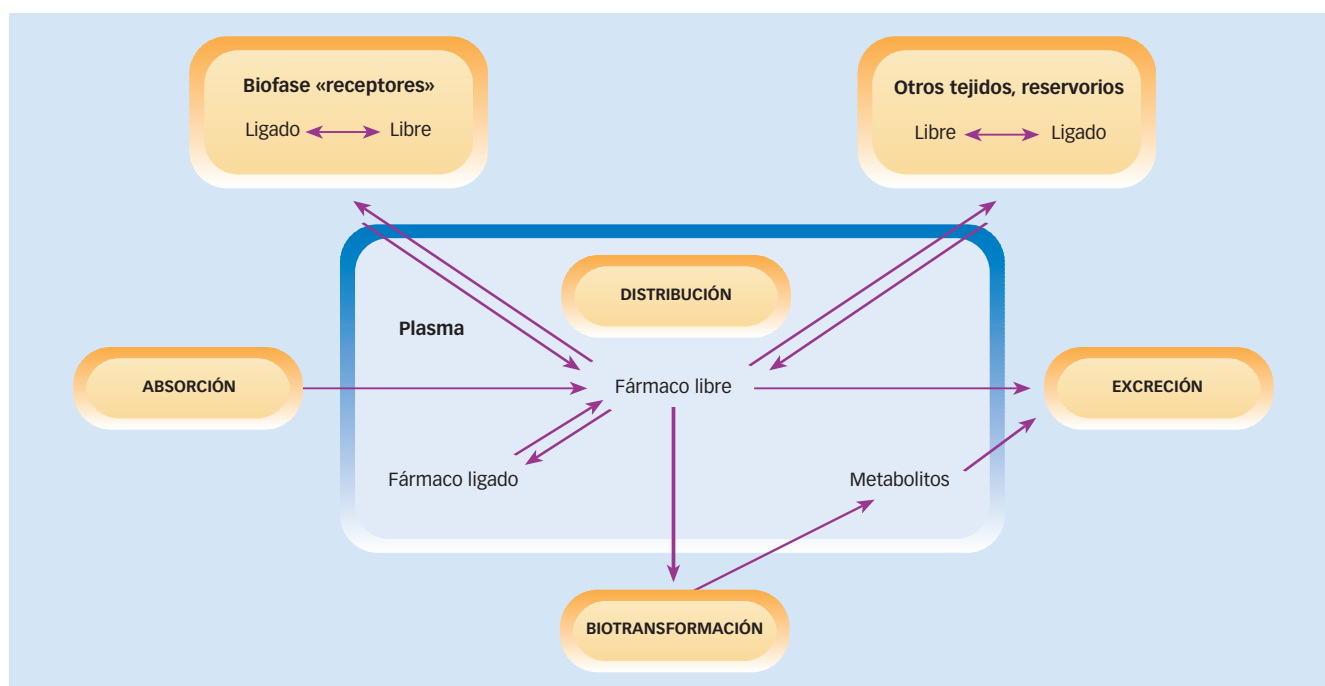


Figura 1-1. Tránsito de los fármacos a través del organismo. Una vez que el fármaco se ha absorbido, aparece en el plasma, donde puede encontrarse en forma libre o unido a las proteínas y elementos formes de la sangre. Es especialmente importante su unión a las proteínas plasmáticas, y existe siempre un equilibrio entre la fracción del fármaco unido a ellas y la fracción plasmática libre. Esta última es la única que podrá acceder a otros espacios corporales. Podrá acceder a la biofase y allí unirse a los receptores para producir un efecto. También podrá alcanzar otros tejidos y depositarse en ellos. La concentración de fármaco libre en estos lugares estará en equilibrio dinámico con la concentración del fármaco libre en el plasma. Del mismo modo, tanto en la biofase como en los restantes tejidos, el fármaco libre estará también en equilibrio con el fármaco unido a los elementos tisulares, que en la biofase están representados por los receptores. La concentración del fármaco en el plasma va disminuyendo también por el paso de la fracción libre a órganos donde el fármaco se biotransforma para convertirse en metabolitos que retornan al plasma. Asimismo, tanto el fármaco libre como los metabolitos del plasma son progresivamente depurados del plasma por su paso a los lugares de excreción.

1

predecir su efecto. Se obtiene así una curva que describe las variaciones sufridas por la concentración del fármaco en el plasma desde su administración hasta su desaparición del organismo (fig. 1-2). En esta *curva de niveles plasmáticos* se aprecian varios parámetros importantes que conviene definir:

Concentración mínima eficaz (CME). Concentración por encima de la cual suele observarse el efecto terapéutico.

Concentración mínima tóxica (CMT). Concentración a partir de la cual suelen aparecer efectos tóxicos.

Índice terapéutico o margen de seguridad. Cociente entre la CMT y la CME (CMT/CME). Cuanto mayor es esta relación, mayor seguridad ofrece la administración del fármaco y más fácil es conseguir efectos terapéuticos sin producir efectos tóxicos.

Período de latencia (PL). Tiempo que transcurre desde el momento de la administración hasta que se inicia el efecto farmacológico; es decir, hasta que se alcanza la CME.

Intensidad del efecto (IE). Para muchos fármacos guarda relación con la concentración máxima que se alcanza en el plasma. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la concentración en los tejidos puede variar en función de la unión a proteínas plasmáticas, el flujo sanguíneo regional o la afinidad del fármaco por un tejido determinado. Algunos fármacos, además, producen efectos del tipo «todo o nada».

Duración de la acción. También denominada *tiempo eficaz (TE)*, es en principio el tiempo que transcurre entre el momento en

que se alcanza la CME y el momento en que el nivel del fármaco desciende por debajo de esta concentración. En los fármacos que se acumulan en los tejidos, o que presentan efectos irreversibles, la duración de la acción será, sin embargo, mayor que la que queda reflejada por este margen de concentraciones plasmáticas.

Área bajo la curva de niveles plasmáticos (AUC). Es una medida de la cantidad de fármaco que llega a la sangre.

Para los fármacos que provocan cambios irreversibles no hay relación entre niveles plasmáticos y efectos farmacodinámicos. Existe, además, una variabilidad interindividual, pues distintos factores influyen sobre la concentración que alcanza un fármaco en la biofase en un individuo determinado. Hay que tener en cuenta que existen diferencias en los procesos cinéticos de absorción, distribución o eliminación, originadas por factores fisiológicos, patológicos o iatrogénos.

ABSORCIÓN

La absorción estudia la entrada de los fármacos en el organismo desde el lugar donde se depositan cuando se administran. Estudia el paso de los fármacos desde el exterior al medio interno, es decir, a la circulación sistémica. Tanto este proceso como los restantes procesos a los que se encuentra sometido el fármaco en el organismo requieren que éste sea capaz de atravesar membranas biológicas.

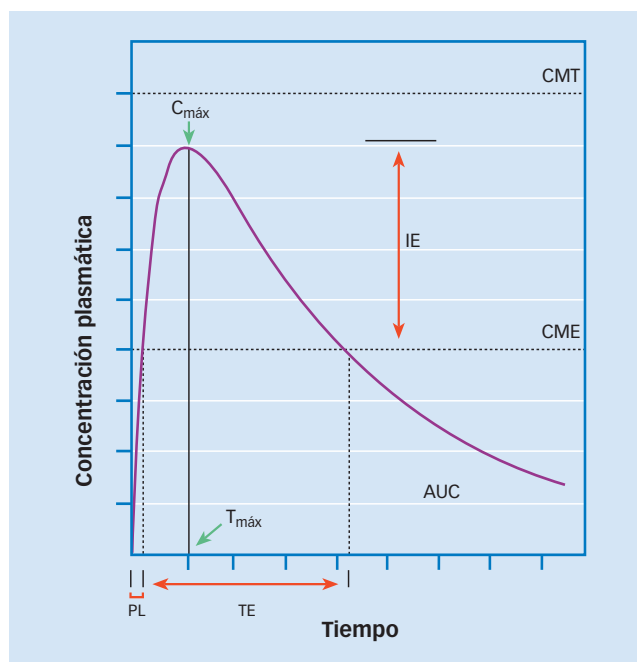


Figura 1-2. Curva de niveles plasmáticos después de la administración oral de un fármaco. La concentración en el plasma aumenta inicialmente, alcanza un máximo ($C_{máx}$) en un tiempo ($T_{máx}$) y después desciende. Esta variación temporal se debe a la distinta participación de los diversos procesos farmacocinéticos, que actúan con intensidad diferente en cada momento. Inicialmente predomina la absorción sobre la distribución y la eliminación. Por esta razón, la curva sube y adquiere una forma que depende, sobre todo, de la velocidad de absorción. Se alcanza el máximo cuando la entrada del fármaco en el organismo se iguala con la salida, y luego la concentración en el plasma empieza a descender porque la intensidad de la eliminación supera a la absorción. AUC: área bajo la curva de niveles plasmáticos; CME: concentración mínima eficaz; CMT: concentración mínima tóxica; IE: intensidad del efecto; PL: período de latencia; TE: tiempo eficaz (v. explicación en el texto).

PASO DE LOS FÁRMACOS A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS BIOLÓGICAS

Composición y estructura de la membrana

Los fármacos pasan usualmente a través de las células y no entre ellas. Por consiguiente, la barrera para que pueda desplazarse una molécula en el organismo es siempre la membrana plasmática.

Las membranas de todas las células eucariotas presentan una estructura básica similar. En la mayoría de los modelos propuestos las moléculas de lípidos y proteínas se mantienen unidas por enlaces no covalentes, y los lípidos se disponen en dos capas, orientándose los fosfolípidos de forma perpendicular al plano de la membrana, con sus grupos polares hacia el exterior e interior celular, y con las largas cadenas hidrocarbonadas hidrófobas de los ácidos grasos enfrentadas hacia dentro de la bicapa. Esta disposición confiere estabilidad a la membrana (fig. 1-3).

Mecanismos por los cuales los fármacos atraviesan las membranas

El mecanismo más usual por el que los fármacos atraviesan la membrana celular es la disolución en su componente lipoideo. La estructura de la membrana se interrumpe, además, por la presencia de poros hidrófilos que permiten el paso o filtración de sustancias polares. Estos poros constituyen vías de fácil acceso para que iones y otras moléculas pequeñas atraviesen la membrana. Las moléculas que por su lipofilia son capaces de disolverse en la membrana celular, y las que por su tamaño pueden pasar por los poros, atraviesan la membrana por procesos pasivos que siguen las leyes físicas. Estos procesos no requieren energía, no son selectivos ni saturables y no se inhiben por otras sustancias.

Las moléculas polares de tamaño medio atraviesan, sin embargo, la membrana celular gracias a la existencia de proteínas o sistemas transportadores, que fijan la molécula y la transfieren de un lado al otro. Si el transporte se realiza a favor del gradiente electroquímico y no requiere energía, se habla de proceso de difusión facilitada, pero cuando el paso se realiza contra gradiente, existe además un requerimiento energético que convierte el proceso en un transporte activo. Las moléculas de gran tamaño requieren que se pongan en marcha procesos de endocitosis y exocitosis para poder atravesar las membranas. Existen, por último, otros procedimientos por los que algunas sustancias pueden atravesar las membranas biológicas. Entre ellos figuran la utilización de ionóforos y la utilización de liposomas (tabla 1-1).

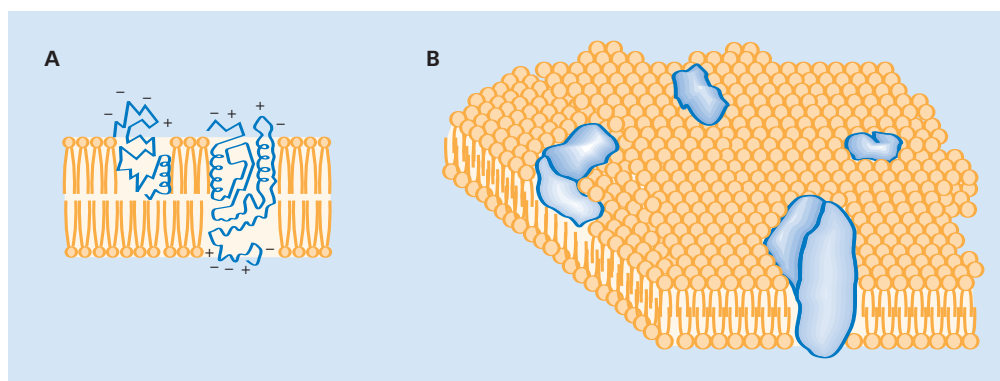


Figura 1-3. Estructura de la membrana celular (modelo de Singer y Nicolson). A) Sección bidimensional. B) Representación tridimensional.

Tabla 1-1. Mecanismos por los que los fármacos atraviesan las membranas biológicas

Procesos pasivos de difusión
Filtración a través de poros
Difusión pasiva directa
Transporte especializado
Difusión facilitada
Transporte activo
Endocitosis y exocitosis
Utilización de ionóforos
Utilización de liposomas

Procesos pasivos

:: Filtración a través de poros. La filtración es el paso de moléculas a través de canales acuosos localizados en la membrana. Puede considerarse un proceso de difusión pasiva, que involucra la circulación de gran cantidad de agua como resultado de una diferencia hidrostática u osmótica. El tamaño molecular es el único regulador del paso por los poros cuando la molécula es neutra. La carga, sin embargo, también condiciona el paso. La pared de los poros está revestida de proteínas con carga positiva y, en general, aunque todos los iones inorgánicos son suficientemente pequeños para penetrar por los poros, serán los iones y las moléculas pequeñas con carga negativa los que resulten atraídos y los que prioritariamente filtrarán. Además, hay que tener en cuenta que el gradiente, en general, está determinado por el potencial transmembrana. Se acepta que los iones y las moléculas cargadas positivamente tendrán dificultades para pasar por los poros. El paso de los iones electropositivos, como el potasio o el sodio, está condicionado por procesos de transporte activo.

La velocidad de filtración depende del tamaño de los poros. Los canales de la membrana de los glóbulos rojos, los poros del epitelio intestinal y los poros de la mayoría de las membranas celulares tienen unos 4 Å de diámetro. En general, sólo pasan a través de estos canales las moléculas con menos de 3 átomos de carbono. Los poros de los endotelios capilares son en general grandes, puesto que miden aproximadamente 40 Å. Los fármacos pasan, por lo tanto, fácilmente al espacio intersticial por filtración a través de las hendiduras existentes entre las células de las paredes de los capilares sanguíneos. El paso en la mayoría de los capilares está condicionado por la circulación sanguínea, de forma que, en esencia, el acceso de los fármacos a los distintos órganos está determinado por la vascularización y por el flujo sanguíneo. La permeabilidad del endotelio vascular varía, sin embargo, de un tejido a otro, y existen excepciones a la regla general. Así, en algunos órganos, como el sistema nervioso central y la placenta, existen uniones estrechas entre las células endoteliales que limitan la difusión de los fármacos. Esto tiene consecuencias farmacocinéticas importantes. Los poros de los glomérulos renales son también grandes y permiten el filtrado de la mayoría de los fármacos. La fracción de fármaco unida a proteínas plasmáticas no es capaz de filtrar por los endotelios capilares, y tampoco filtra en el glomérulo renal.

:: Difusión pasiva directa. El sistema más utilizado por los fármacos para atravesar las membranas biológicas es la difusión pasiva directa por disolución en la bicapa lipídica. Este proceso está condicionado por la lipofilia de las sustancias, que puede expresarse por su coeficiente de partición lípido/agua. Está también condicionado por el coeficiente de difusión, que es una medida de la movilidad de las moléculas en los lípidos, pero este factor influye menos.

La velocidad de difusión, que es la cantidad de sustancia que difunde en la unidad de tiempo, sigue una cinética de primer orden, en los procesos pasivos, que se rige por la primera ley de Fick. Su ecuación es la siguiente.

$$-dc/dt = K (C - C') \cong K C$$

El signo negativo indica que la velocidad (variación de la concentración en función del tiempo = dc/dt) disminuye con el tiempo, pues la diferencia de concentraciones ($C - C'$) es progresivamente menor a medida que el fármaco pasa del compartimiento donde se encuentra más concentrado al compartimiento donde está menos concentrado. Puede desprejarse la concentración de fármaco en este segundo compartimiento (C'), puesto que es muy pequeña en relación con la concentración en el compartimiento de partida (C). Se establece así una relación lineal entre la velocidad de difusión y la concentración del fármaco. La constante K de difusión es una constante de proporcionalidad que engloba características de la membrana y de la molécula, como su tamaño y liposolubilidad.

En el caso de fármacos que no tienen cargas y no son electrolitos, el equilibrio se alcanza cuando la concentración a ambos lados de la membrana es la misma. Si el soluto posee cargas eléctricas y éstas en su desplazamiento no van neutralizadas por un ion de signo contrario, además de un gradiente de concentración se establece un gradiente de potencial electroquímico, que también favorece el paso de las partículas de la región de mayor concentración a la de menor concentración. Es importante, sin embargo, tener en cuenta que la mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles y son, por lo tanto, electrolitos que en solución acuosa se encuentran en dos formas: ionizada y no ionizada. La fracción ionizada es hidrosoluble y, si el tamaño del ion es grande, muy poco difusible. La fracción no ionizada es, por el contrario, liposoluble, y es la única que difunde bien a través de la membrana celular. El grado de ionización de la molécula a cada lado condiciona, por lo tanto, su paso.

El grado de ionización de una molécula depende de tres factores: su naturaleza ácida o básica, su pK (que se define como el logaritmo negativo de su constante de disociación) y el pH del medio.

El valor del pK y del pH se relacionan, además, por medio de las ecuaciones de Henderson-Hasselbach, que permiten conocer la fracción de fármaco que se ioniza y la que permanece sin ionizar.

En el caso de un ácido (AH), éste se disocia en su forma ionizada (A^-) y libera además protones según la ecuación: $AH \rightleftharpoons A^- + H^+$, que es bidireccional. Aplicando la ley de acción de masas puede establecerse la constante de disociación del ácido (K_a), y operando llegamos a la primera de las ecuaciones.

$$\begin{aligned} K_a &= [A^-] [H^+]/[AH] \\ pK_a &= -\log [A^-] [H^+]/[AH] \\ &= \log [AH]/[A^-] + \log 1/[H^+] \\ &= \log [AH]/[A^-] + pH \end{aligned}$$

De forma semejante, en el caso de una base (BOH), ésta se disocia en su forma ionizada (B^+) y genera además aniones hidroxilo según la ecuación: $BOH \rightleftharpoons B^+ + OH^-$, que es también bidireccional. Aplicando la ley de acción de masas puede establecerse la constante de disociación de la base (K_b), y operando llegamos a la segunda ecuación. Para llegar a ella hay que tener en cuenta que en una solución neutra a 25 °C la concentración de protones es igual a la de hidroxilos, y ambas son iguales a 10^{-7} . Para llegar a esta segunda ecuación, hay que tener en cuenta, asimismo, que $pK_a + pK_b = 14$.

$$\begin{aligned} K_b &= [B^+][OH^-]/[BOH] \\ pK_b &= \log [BOH]/[B^+][OH^-] \\ &= \log [BOH][H^+]/[B^+] 10^{-14} \\ &= \log [BOH]/[B^+] + \log [H^+] + 14; 14 - pK_b = pK_a \\ pK_a &= -\log [BOH]/[B^+] - \log [H^+] \\ &= \log [B^+]/[BOH] + pH \end{aligned}$$

Resultan, por lo tanto, las siguientes ecuaciones:

Para ácidos

$$pK_a = \log \frac{[\text{Ácido no ionizado}]}{[\text{Ácido ionizado}]} + pH$$

Para bases

$$pK_a = \log \frac{[\text{Base ionizada}]}{[\text{Base no ionizada}]} + pH$$

De la primera ecuación fácilmente se deduce que un ácido con un pK_a bajo es un ácido muy disociable y, por lo tanto, muy fuerte. Un ácido con un pK_a alto es, por el contrario, un ácido débil que se ioniza con dificultad. De igual modo, atendiendo a la segunda ecuación, se deduce que las bases con un pK_a alto son bases fuertes muy disociables, y las bases con pK_a bajo son bases débiles que se ionizan con dificultad. Por lo tanto, con un mismo pH, se absorben y pasan mejor las membranas los ácidos con pK_a alto y las bases con pK_a bajo (es decir, con pK_b alto), que son, respectivamente, ácidos y bases débiles. Cuando el pH es igual al pK_a los fármacos se encuentran disociados al 50 %.

En la tabla 1-2 se muestran los valores del pK_a de algunos fármacos que son ácidos o bases débiles

Es posible, además, deducir que un ácido concreto, que tiene un pK_a determinado, estará menos disociado si el pH del medio es bajo. Esto es lo mismo que decir que en los medios ácidos es menor la probabilidad de que los fármacos ácidos se ionicen. En ellos, los fármacos ácidos se mantendrán en la forma no disociada liposoluble, y tenderán a desplazarse a otros medios que tengan un pH mayor. Del mismo modo, una base concreta con un pK_a determinado estará menos ionizada en los medios básicos con pH alto, y cuando se encuentre en ellos fácilmente atravesará membranas para pasar a otros medios menos básicos.

Por consiguiente, las modificaciones del pH son las que controlan en último término el paso de los fármacos a través de las membranas biológicas. Los procesos de absorción y de eliminación de sustancias en el aparato digestivo y el epitelio renal pueden, por lo tanto, modificarse considerablemente si se altera el pH del medio. Este hecho tiene relevancia terapéutica. Hay que tener en cuenta que aunque el pH del contenido gástrico se encuentra habitualmente entre 1 y 3 para individuos normales en ayunas, puede elevarse hasta 5 después de las comidas. También hay que considerar que los pacientes que padecen alguna enfermedad que afecta al pH gástrico tendrán modificada la absorción de los fármacos. Algunos fármacos (p. ej., los antiácidos) pueden, además, alterar notablemente el pH gástrico y modificar, por consiguiente, la absorción de otros compuestos que se administran conjuntamente.

Transporte especializado

:: Difusión facilitada. El transporte especializado requiere que una proteína transportadora de la membrana se fije a la molécula en cuestión y modifique su conformación, formando un complejo que puede atra-

Tabla 1-2. Valores de pK_a de algunos compuestos

ÁCIDOS	pK_a	BASES	pK_a
5-Sulfosalicílico	Fuerte	Acetanilida	0,3
Rojo fenol	Fuerte	Teofilina	0,7
Bromofenol	Fuerte	Cafeína	0,8
o-Nitrobenzoico	2,2	p-Nitroanilina	1,0
5-Nitrosalicílico	2,3	Antipirina	1,4
Tromexano	2,9	m-Nitroanilina	2,5
Salicílico	3,0	Anilina	4,6
m-Nitrobenzoico	3,4	Aminopirina	5,0
Acetilsalicílico	3,5	p-Toluidina	5,3
Benzoico	4,2	Quinina	8,4
Fenilbutazona	4,4	Dextrorfanio	9,2
Acético	4,7	Efedrina	9,6
Tiopental	7,6	Tolazolina	10,3
Barbital	7,8	Mecamilamina	11,2
p-Hidroxipropafenona	7,8	Procainamida	Fuerte
Secobarbital	7,9	Tetraetilamonio	Fuerte
Fenol	9,9		

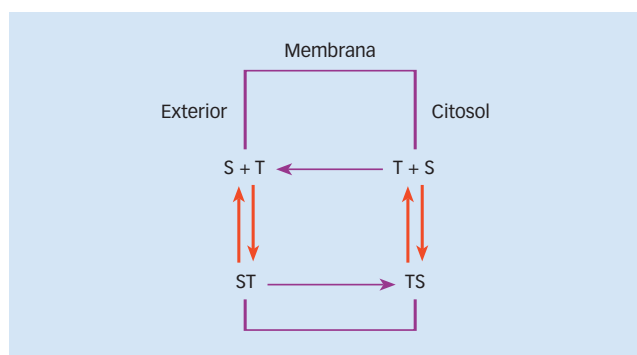


Figura 1-4. Transporte especializado de un sustrato (S) a través de la membrana, mediado por un transportador (T).

vesar la membrana por ser más liposoluble que el sustrato original. El complejo se traslada a través de la membrana y, cuando alcanza el lado opuesto, se desdobra y libera el sustrato, difundiendo entonces el transportador hacia atrás hasta alcanzar el punto de partida para unirse de nuevo a otra molécula de sustrato (fig. 1-4). La formación y descomposición del complejo portador-sustrato son usualmente catalizadas por enzimas, por lo que el paso de la sustancia es sumamente rápido. Este mecanismo permite que atraviesen las membranas las sustancias que tienen un tamaño demasiado grande para difundir por poros y que, debido a su polaridad, tampoco son capaces de atravesarlas. Los mecanismos de transporte especializado regulan el paso a través de las membranas biológicas de muchas moléculas fisiológicamente importantes, como glúcidos, aminoácidos, neurotransmisores o iones metálicos.

Los sistemas de transporte especializado pueden funcionar de manera puramente pasiva en función de un gradiente electroquímico o de un gradiente de concentración. Cuando esto sucede, se habla propiamente de un proceso de difusión facilitada. La glucosa, por ejemplo, pasa a través de las vellosidades intestinales y del epitelio del túbulo renal por difusión facilitada. Estos procesos no implican consumo energético, pero son específicos y saturables. Pueden producirse, además, fenómenos de competición, que se explican por la presencia de moléculas de otras sustancias que, al igual que el sustrato en cuestión, pueden también combinarse con el portador y ocasionar una inhibición del transporte del sustrato. En este caso, el transporte no sólo estará condicionado por la concentración de cada una de estas sustancias, sino que habrá también que tener en cuenta la afinidad de cada una por el portador.

Los procesos saturables, entre ellos los procesos de difusión facilitada, siguen una cinética de orden mixto y se rigen por la conocida ecuación de Michaelis-Menten, que se explica más adelante (v. Cinética de absorción).

:: Transporte activo. Se denomina transporte activo el paso de una sustancia a través de una membrana

biológica en contra de un gradiente electroquímico. Para ello se requiere consumo energético y la utilización de una o varias proteínas de membrana con función transportadora, alguna de las cuales suele tener función enzimática. Existe semejanza entre este proceso y la difusión facilitada en cuanto a los fenómenos de saturación y competición y, sobre todo, en que ambos son selectivos para determinadas sustancias. Por lo tanto, los factores que caracterizan el transporte activo son: selectividad, saturabilidad, inhibición competitiva y movimiento contra gradiente electroquímico que implica requerimiento de energía. En la mayoría de los casos la energía es aportada por la hidrólisis de adenosintrifosfato (ATP) por parte de la proteína transportadora. En ocasiones, el transporte de la molécula en cuestión se asocia al de otra molécula que se transporta en la misma dirección o en dirección contraria. Tal es el caso de los iones sodio y potasio, que se transfieren por una bomba de la membrana plasmática dependiente de estos iones, más conocida como *bomba de sodio* (fig. 1-5).

Los mecanismos de transporte especializado tienen importancia para el transporte de compuestos endógenos. Pocos fármacos se absorben, sin embargo, activamente. Esta absorción está limitada a una zona del tubo gastrointestinal, que suele ser parte del intestino delgado. Algunos se transportan activamente a través de las membranas neuronales o en los plexos coroides, en la vía biliar, en las células del túbulo proximal renal y en los hepatocitos. A veces pasan así también desde el líquido cefalorraquídeo a la sangre y desde la sangre a la saliva.

Otros sistemas de transporte

:: Endocitosis y exocitosis. La endocitosis y la exocitosis son mecanismos mediante los cuales las macromoléculas y partículas pueden entrar en la célula o ser eliminadas de ella, respectivamente. Conllevan la rotura de la membrana celular.

La endocitosis supone el englobamiento de las partículas que rodean a la célula, mediante la formación de una invaginación que posteriormente se cierra al fusionarse los bordes de la cavidad formada, dando lugar a una vacuola que es liberada al citosol. Así se lleva a cabo la destrucción de microorganismos, de células envejecidas y de restos celulares. El mecanismo de endocitosis permite la formación de tiroxina a partir de la tiroglobulina, permite que los virus ADN alcancen el núcleo y que los virus ARN completen su ciclo vital. Se estudia la posibilidad de utilizar esta vía para la liberación selectiva de fármacos en el interior celular. Puede también suceder que las vacuolas atraviesen el citosol hasta alcanzar la membrana nuevamente y se fusionen entonces con ella, vertiendo su contenido al exterior. De esta forma se transportan sustancias de un lado a otro de la célula sin ser destruidas. Así pueden atravesar la pared intestinal las

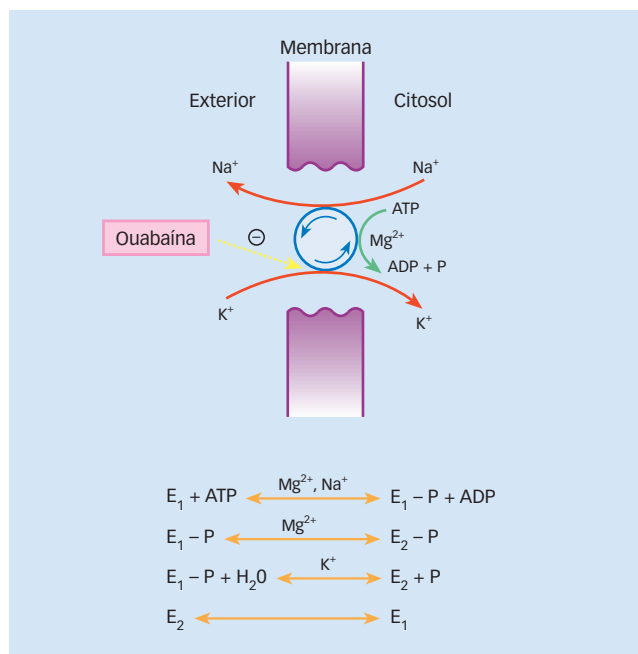


Figura 1-5. «Bomba de sodio». Esta bomba constituye un claro ejemplo de transporte activo. El catión potasio es captado por las células de los tejidos y por los eritrocitos, aunque la concentración intracelular de este ion sea muy superior a su concentración extracelular. De la misma forma, el ion sodio se mantiene fuera de la célula aun cuando su concentración extracelular sea mucho mayor que la intracelular. Es decir, el sistema intercambia sodio intracelular por potasio extracelular, manteniendo la concentración de sodio alta en el medio extracelular y la de potasio alta en el medio intracelular. Para poder mantener estas diferencias en las concentraciones iónicas, se requiere energía, que se obtiene de la hidrólisis del ATP intracelular mediante una reacción catalizada por la enzima adenosintrifosfatasa (ATPasa). Esta reacción es activada por los iones sodio y potasio, requiere también iones magnesio, y en ella se forma adenosindifosfato (ADP). El sistema enzimático que interviene sufre cambios conformacionales en su forma fosforilada y no fosforilada, que lo convierten en portador de uno u otro catión. Existen pruebas de que la conformación E_1 tiene gran afinidad por el sodio, y la E_2 por el potasio, de manera que los transportadores para cada uno de estos iones serían, respectivamente, las formas fosforiladas de estas conformaciones enzimáticas. En este proceso se lleva a cabo, probablemente, la secuencia de reacciones que se muestra en la figura. La relación estequiométrica entre sodio transferido, potasio transferido y ATP hidrolizado es 3/2/1 moles, respectivamente, en el caso del eritrocito, y valores semejantes se han encontrado para otras células. El sistema enzimático se inhibe por la ouabaina y los glucósidos cardiotónicos. Estos compuestos se unen a la superficie exterior de la membrana, impidiendo la formación del complejo $E_2-P(K)$. Impiden, por consiguiente, la entrada de potasio en la célula. Su efecto inotrópico positivo y su toxicidad pueden relacionarse con el grado de inhibición de la ATPasa.

proteínas intactas (p. ej., las inmunoglobulinas que constituyen la inmunidad pasiva del recién nacido), o puede pasar el plasma de la luz capilar al espacio intersticial a través del endotelio capilar.

La exocitosis es el proceso contrario a la endocitosis. En este caso, la membrana se abre para permitir la salida de componentes celulares. Por este mecanismo se liberan muchos neurotransmisores y hormonas. Estas sustancias se encuentran almacenadas en vesículas que, al iniciarse el proceso, fusionan sus membranas con la membrana plasmática. Ésta se abre y las vesículas vierten su contenido (que suele ser hetero-

géneo: aminos, iones, proteínas, etc.), al exterior. Posteriormente, la membrana se cierra y las vesículas son liberadas al citosol. Para que se lleve a cabo este proceso es indispensable la presencia de calcio extracelular. Existe una proteína análoga a la miosina en la membrana de las vesículas, denominada estenina, y otra proteína semejante a la actina en la membrana celular, denominada neurina, que permiten explicar el mecanismo por el cual las vesículas se unen a la membrana. La entrada de calcio en la célula provocaría la unión de la neurina con la estenina, lo que daría origen a un complejo análogo al de la actomiosina muscular, que permite la fusión de la vesícula con la membrana.

:: Utilización de ionóforos. Los ionóforos son pequeñas moléculas hidrófobas que se disuelven en las bicapas lipídicas de las membranas y aumentan su permeabilidad a iones específicos. Se distinguen dos tipos: los transportadores móviles de iones y los formadores de canales. Ambos actúan protegiendo la carga del ion transportado, y lo hacen pasar a través del ambiente hidrófobo de la membrana a favor de un gradiente electroquímico (fig. 1-6).

:: Utilización de liposomas. Los liposomas son vesículas sintéticas formadas por una o más bicapas concéntricas de fosfolípidos, que pueden albergar en su interior fármacos hidrosolubles o liposolubles, macromoléculas, material genético y otros agentes. Los liposomas pueden hacer llegar fármacos y compuestos a diversos tipos celulares. Son captados principalmente por células reticuloendoteliales, sobre todo las hepáticas. Las formulaciones con fármacos empaquetados en liposomas se toleran usualmente mejor que otras convencionales, pero suelen ser caras. Esta forma de administración permite, además, la posibilidad de conseguir la liberación selectiva en un tejido, pues los liposomas pueden concentrarse en determinadas células (p. ej., tumores malignos).

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS

Para que los fármacos se pongan en contacto con los tejidos y órganos sobre los que actúan deben atravesar la piel y las mucosas (absorción mediata o indirecta) o bien ha de producirse una efracción de estos revestimientos (administración inmediata o directa) (fig. 1-7 y tabla 1-3).

Vías mediatas o indirectas

:: Vía oral. Las vías más utilizadas son las mediatas o indirectas y, dentro de éstas, la oral es la más frecuente. La absorción acontece en la mucosa del estómago y del intestino. Usualmente, por un proceso de difusión pasiva, condicionado por la naturaleza de los fármacos y por las diferencias de pH. En principio, los ácidos débi-

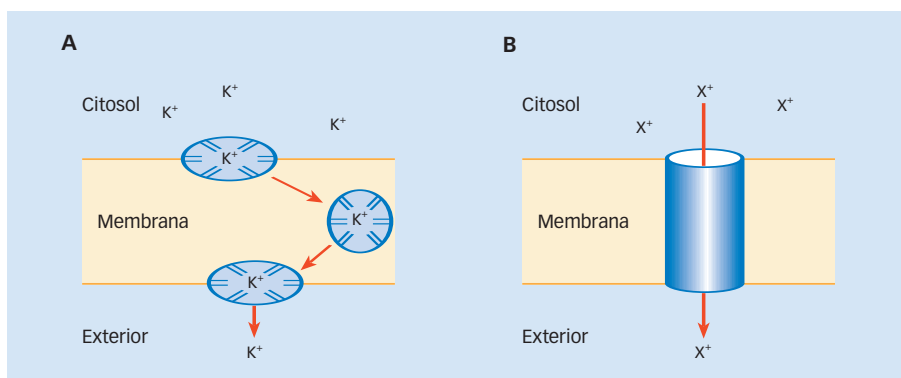


Figura 1-6. Paso de iones a través de la membrana cuando se utiliza un antibiótico ionóforo como valinomicina, transportador móvil que forma un halo o escudo alrededor (A), y cuando se utiliza un antibiótico ionóforo como gramicidina formador de canal (B).

les encuentran en el jugo gástrico, que es prácticamente una solución de ácido clorhídrico, un medio adecuado para su absorción. La mucosa gástrica permite que se absorban los ácidos con pK_a superior a 3 y las bases muy débiles (p. ej., antipirina). En el estómago se absorben también las sustancias muy liposolubles como el alcohol. Las bases con pK_a mayor de 5 (aminopirina, efedrina y quinina) prácticamente no se absorben. La mayoría de los fármacos son bases y se absorben mejor en el medio básico intestinal. En realidad, el pH no es el determinante principal de la absorción de los fármacos en el aparato gastrointestinal. La enorme superficie de las vellosidades y microvellosidades del íleon, y la gran vascularización del epitelio de la mucosa del intestino delgado son decisivas, y la mayoría de los fármacos se absorben allí. Sólo encuentran dificultades para absorberse las bases con pK_a superior a 8 y los ácidos fuertes con pK_a inferior a 2,9 (fig. 1-8). La presencia de sales biliares favorece la absorción de sustancias liposolubles como vitaminas (A, D, E y K) y carotenos. El ion calcio se absorbe en las porciones intestinales altas, que tienen pH ácido, porque en medio alcalino forma jabones cálcicos con los ácidos grasos. La absorción intestinal depende en muy pocos casos de transportadores, pero los monosacáridos, las bases púricas y pirimidínicas, los aminoácidos y los iones

Tabla 1-3. Vías de administración de los fármacos

VÍAS INMEDIATAS O DIRECTAS	VÍAS MEDIATAS O INDIRECTAS
Intradérmica	Oral
Subcutánea	Bucal o sublingual
Intramuscular	Rectal
Intravascular	Respiratoria
Intravenosa	Dérmica o cutánea
Intraarterial	Genitourinaria
Intralinfática	Conjuntival
Intracardiaca	
Intraperitoneal	
Intrapleural	
Intraarticular	
Intraósea	
Intrarraquídea	
Intraneural	

sodio atraviesan la mucosa intestinal por transporte activo. Los compuestos insolubles o muy ionizados, como los aminoglucósidos, los derivados de amonio cuaternario, la d-tubocurarina, la tetraciclina, etc., no se absorben o lo hacen muy escasamente.

La absorción de los fármacos administrados por vía oral está también condicionada por el tiempo de contacto del compuesto con las distintas mucosas del aparato gastrointestinal. El rápido vaciamiento gástrico puede dificultar el proceso de absorción en el estómago. Sin embargo, para la mayoría de los fármacos que no se absorben en el estómago, una demora en el tiempo de vaciado gástrico significa, en el mejor de los casos, una demora en la absorción. Una parte apreciable del fármaco puede destruirse, además, con el pH ácido del estómago. Los factores que afectan el tiempo de vaciado gástrico son múltiples. El vaciado se acelera cuando el volumen aumenta y la temperatura de la comida es caliente. La viscosidad elevada disminuye el tiempo de vaciamiento. Éste también varía con la posición del paciente, y no es igual en reposo o caminando. Muchas enfermedades (migraña, neuropatía diabética) producen estasis gástrica y retardan la absorción. Las emociones aumentan la motilidad y el vaciamiento gástrico. Las depresiones, por el contrario, los reducen.

La forma farmacéutica y el tamaño de las partículas condicionan la desintegración, disgregación y disolución del producto ac-

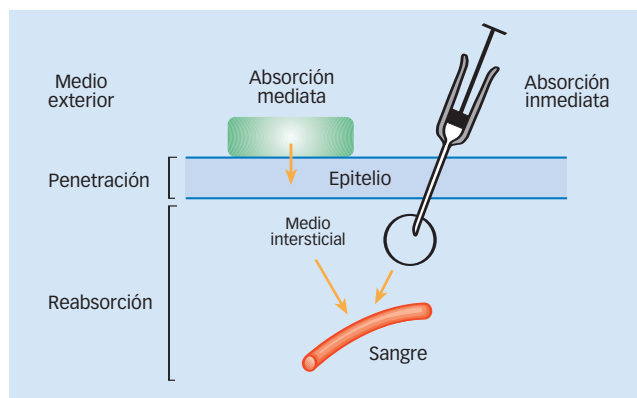


Figura 1-7. Absorción de un fármaco cuando se administra por una vía mediata y por una vía inmediata.

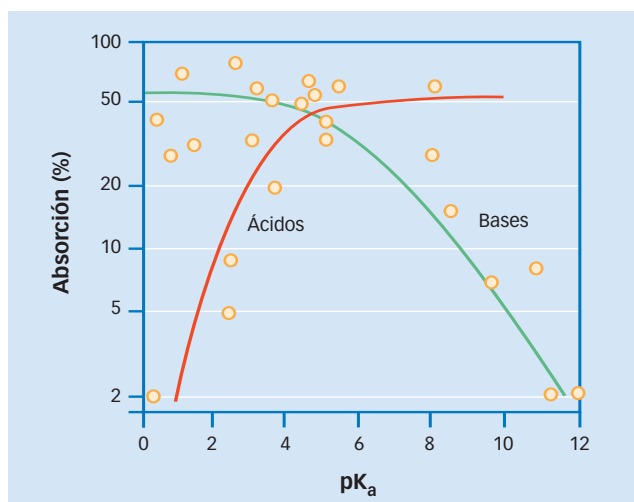


Figura 1-8. Absorción de los fármacos en el intestino en función del pK_a . (Tomado de Schanker y cols. J Pharmacol 1957; 120: 528.)

tivo, e influyen extraordinariamente sobre el proceso de absorción. Las formas medicamentosas suelen ser sólidas (cápsulas, píldoras, comprimidos, grageas, granulados, polvos que se administran en sobres, etc.). El revestimiento y algunos excipientes pueden modificar la absorción. Existen preparados con recubrimiento entérico, liberándose entonces el fármaco en el pH intestinal más adecuado para su absorción. Esto evita, además, la inactivación del fármaco en el jugo gástrico y la lesión de la mucosa gástrica si el compuesto es gastrolesivo.

Existen también preparaciones de acción prolongada, con varias capas de recubrimiento para que el principio activo se libere de forma gradual. Hay preparados que incluyen una mezcla de partículas de liberación rápida y lenta. Proporcionan una absorción rápida pero sostenida. Los preparados de acción prolongada proporcionan de todos modos resultados irregulares. No deben usarse si se busca un efecto terapéutico breve, o si los fármacos tienen por sí mismos efectos prolongados. También se pueden administrar formas medicamentosas líquidas, que pueden ser soluciones acuosas (jarabes, suspensiones, emulsiones) o soluciones alcohólicas (tinturas).

Otros factores condicionan la absorción oral, como: presencia de comida, edad, embarazo, anomalías hereditarias y trastornos congénitos, utilización concomitante de otros fármacos, entre otros.

Los resultados de diferentes estudios indican que los péptidos precisan usualmente mecanismos de transporte y transportadores específicos para atravesar el epitelio intestinal. Los péptidos son transportados activamente a través de la membrana apical de los enterocitos, pero en principio los sistemas de transporte sólo serían válidos para dipéptidos y tripéptidos. Algunos trabajos han demostrado, sin embargo, que es posible la absorción de péptidos mayores. Cabe destacar la influencia de las enzimas intestinales sobre algunos medicamentos de naturaleza polipeptídica que son hidrolizados por los fermentos pancreáticos (insulina, vasopresina y otras hormonas). Estos compuestos carecen de actividad cuando se administran por vía oral. También es importante el metabolismo de algunos fármacos por la flora intestinal (sulfasalacina, metronidazol, L-dopa) y por el abundante sistema enzimático de las propias células de la mucosa

intestinal (fluracepam, salicilamida, estriol). Hay, además, que tener en cuenta que las venas que drenan la mucosa gastrointestinal son afluentes de la vena porta y, por ello, los fármacos llegan al hígado y sufren un proceso de metabolización hepática antes de alcanzar la circulación sistémica y los tejidos. Este fenómeno se conoce como *efecto de primer paso*. Algunos compuestos se excretan por la bilis y vuelven a absorberse en el intestino; es decir, sufren recirculación enterohepática.

En ocasiones se administran fármacos por vía oral para conseguir efectos en la luz gastrointestinal. Por ejemplo, antibióticos en infecciones del aparato gastrointestinal (neomicina o vancomicina), y derivados del ácido 5-aminosalicílico en enfermedades intestinales inflamatorias.

:: Vía bucal o sublingual. La mucosa bucal posee un epitelio que está muy vascularizado, a través del cual los fármacos pueden absorberse. Las zonas más selectivas están localizadas en la mucosa sublingual, la base de la lengua y la pared interna de las mejillas. Por esta razón, los fármacos deben colocarse debajo de la lengua o entre la encía y la mejilla. El sistema venoso de la boca drena en la vena cava superior y no en la porta, de forma que los medicamentos administrados de esta manera eluden el paso por el hígado y la inactivación que en él se produce. También eluden la inactivación por las secreciones gástrica e intestinal. La absorción se produce, usualmente, por difusión pasiva, y es rápida. Como el pH de la saliva es ácido, en principio se absorben ácidos débiles y bases muy débiles (nicotina y cocaína bien, morfina y atropina mal). En general, se administran así sustancias liposolubles (p. ej., nitroglicerina).

:: Vía rectal. La absorción es irregular e incompleta, pues el medicamento se mezcla con el contenido rectal y no contacta directamente con la mucosa. Se utilizan supositorios que llevan como vehículo gelatina, glicerina o manteca de cacao, y los excipientes

ABSORCIÓN Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

- La absorción estudia el paso de los fármacos desde el exterior a la circulación sistémica.
- Los fármacos atraviesan las membranas biológicas principalmente por difusión pasiva directa, y son sobre todo las modificaciones del pH las que controlan el paso.
- Las vías de administración más utilizadas son las mediatas o indirectas y, entre ellas, la oral es la más frecuente.
- La mayoría de los fármacos son bases y se absorben en el medio básico intestinal. En él encuentran dificultades para absorberse sólo las bases con $pK_a > 8$ y los ácidos fuertes con $pK_a < 2,9$.
- Los medicamentos administrados por vía sublingual eluden el paso por el hígado y tampoco se inactivan por las secreciones gástrica e intestinal.

pueden también obstaculizar la absorción. Pueden emplearse enemas para mejorar la absorción. Las venas hemorroidales superiores vierten al sistema porta, y una cantidad difícil de prever del medicamento pasa por el parénquima hepático. De todos modos, una ventaja es que los fármacos administrados por vía rectal eluden parcialmente el paso por el hígado, ya que las venas hemorroidales inferiores y medias desembocan directamente en la vena cava. Se recurre a la vía rectal para administrar fármacos que irritan la mucosa gástrica, fármacos que se destruyen por el pH o por las enzimas digestivas o fármacos que tienen mal olor o sabor. Resulta, además, útil en pacientes inconscientes y en niños.

:: Vía respiratoria. Algunos compuestos, sobre todo los anestésicos generales, siguen esta vía para penetrar en la circulación general y producir sus efectos, pero además, el parénquima pulmonar a menudo absorbe sustancias aplicadas con finalidad local. La absorción es rápida por la gran superficie de la mucosa traqueal y bronquial (80-200 m²) y por la proximidad entre la mucosa y los vasos pulmonares. Las sustancias se absorben por difusión simple, siguiendo el gradiente de presión entre el aire alveolar y la sangre capilar. Es importante la liposolubilidad, que está determinada por el coeficiente de partición lípido/agua. La velocidad de absorción depende, además, de la concentración de la sustancia en el aire inspirado, de la frecuencia respiratoria y de la perfusión pulmonar. También depende de la solubilidad en sangre. Es importante el coeficiente sangre/aire, pues si la sangre lo capta rápidamente y la circulación lo aleja del alvéolo, se requerirá mucho tiempo para conseguir una presión gaseosa conveniente, y la anestesia será lenta. El tamaño de las partículas debe estar comprendido entre 1 y 10 µm. Para administrar productos líquidos se utilizan las nebulizaciones (pulverizadores), y para productos sólidos, los aerosoles (dispersiones finas en un gas). Se administran así broncodilatadores, antibióticos, corticoides, etc. Como inconvenientes destacan la imposibilidad de regular la dosis y la molestia o irritación que puede provocar la administración.

La absorción por la mucosa rinofaríngea puede considerarse absorción respiratoria. Por lo común, los fármacos se depositan en esta mucosa con un objetivo exclusivamente local. Sin embargo, los antisépticos y antiinflamatorios nasales y, sobre todo, los vasoconstrictores nasales pueden absorberse con facilidad en ella. En ocasiones, esta vía puede utilizarse para obtener efectos terapéuticos sistémicos. Las hormonas de la neurohipófisis, vasopresina y oxitocina, otras hormonas peptídicas y fármacos como fentanilo o propranolol pueden absorberse si se administran por vía nasal.

Vía dérmica o cutánea. La absorción es bastante deficiente, pues, en principio, la piel es un epitelio poliestratificado de células cornificadas que protege al organismo del exterior. El mayor interés de esta vía es la terapéutica local dermatológica. Si el fármaco es hidrosoluble y la afección se localiza en las capas más profun-

das, puede ser incluso mejor administrarlo por vía oral o por inyección. Algunos compuestos liposolubles (glucocorticoides y hormonas sexuales) pueden, sin embargo, absorberse por la piel. Para que los fármacos se absorban por la piel, deben ir, en realidad, incorporados en vehículos grasos, que se clasifican de acuerdo con su consistencia. Se pueden utilizar también depósitos oclusivos que maceran y retienen la humedad. La inflamación, la temperatura y el aumento de la circulación sanguínea cutánea favorecen la absorción. En la actualidad se utiliza esta vía para conseguir absorciones lentas y mantenidas de algunos fármacos suficientemente liposolubles (nitratos, clonidina y escopolamina). Existen también parches de nicotina para reducir los síntomas de abstinencia cuando se deja de fumar, y parches de estrógenos para sustitución hormonal. En general, los preparados son caros, pero esta vía presenta algunas ventajas. Evita el primer paso hepático, consigue que las concentraciones plasmáticas no fluctúen, permite interrumpir la absorción y puede mejorar el cumplimiento.

Vía genitourinaria. La mucosa vesical tiene escasa capacidad de absorción. Las mucosas uretral y vaginal son, sin embargo, idóneas para la absorción, y cuando los fármacos se aplican en ellas tópicamente pueden llegar a producir cuadros de intoxicación general.

Vía conjuntival. La mucosa conjuntival posee un epitelio bien irrigado y absorbe diversos fármacos. Las soluciones que allí se apliquen deben ser neutras e isotónicas, y pueden utilizarse soluciones oleosas. La córnea también constituye una superficie absorbente. Las sustancias penetran en el ojo a través de ella para ejercer efectos en estructuras internas (p. ej., atropina para producir midriasis). En ocasiones puede producirse, además, cierta absorción sistémica y efectos indeseados (p. ej., broncospasmo en asmáticos que utilizan gotas de timolol para el glaucoma).

Vías inmediatas o directas (inyectables o parenterales)

Permiten que el fármaco alcance el medio interno sin necesidad de atravesar ninguna barrera epitelial. La absorción es regular y los fármacos llegan sin sufrir alteraciones a su lugar de acción. Estas vías posibilitan efectos rápidos en situaciones de emergencia, y son las únicas practicables en algunos enfermos, pero presentan también inconvenientes. Suelen ser caras, dolorosas, ocasionan complicaciones (infecciones y abscesos) y requieren técnicas especiales de administración que implican el uso de asepsia y conocimientos anatómicos. Por eso, el enfermo usualmente no puede practicarlas. Resulta, además, difícil retirar el fármaco en caso de sobredosis.

:: Vía intradérmica. Se introduce una dosis pequeña en el interior de la piel y la absorción es prácticamente nula. La zona de elección es la cara anterior del antebrazo. Se utiliza bastante con fines diagnósticos. Así se administran soluciones de histamina y tuberculina y extractos antigénicos para pruebas de hipersensibilidad.

:: Vía subcutánea. El fármaco se inyecta debajo de la piel, desde donde difunde a través del tejido conec-

tivo y penetra en el torrente circulatorio. La administración suele realizarse en la cara externa del brazo o del muslo o en la cara anterior del abdomen. La absorción podría llevarse a cabo por un proceso de difusión simple o a través de los poros de la membrana del endotelio capilar, pero estos últimos permiten, en realidad, la difusión indiscriminada de las moléculas sin tener en cuenta su liposolubilidad. Las soluciones deben ser neutras e isotónicas, pues en caso contrario pueden resultar irritantes y provocar dolor y necrosis. Las soluciones oleosas pueden enquistarse y provocar un absceso estéril. El flujo sanguíneo condiciona la absorción y, como suele ser menor que el del territorio muscular, la absorción es generalmente más lenta que con la vía intramuscular, aunque más rápida que con la vía oral. En cualquier caso, la velocidad de absorción subcutánea es constante y asegura un efecto sostenido. La velocidad de entrada en la circulación puede reducirse provocando vasoconstricción mediante aplicación local de frío o incorporando un agente vasoconstrictor, como adrenalina, y puede acelerarse provocando vasodilatación y aumento de flujo mediante calor, masaje o ejercicio. Existen además formas de depósito, que son preparaciones líquidas o sólidas que se inyectan o implantan de forma subcutánea y liberan lentamente el producto activo. Permiten mantener niveles estables en sangre durante tiempo prolongado. Algunos preparados de insulina proporcionan absorciones mantenidas por vía subcutánea. Existen, además, bombas de infusión constante de insulina y de otras sustancias, que introducen por vía subcutánea pequeños volúmenes de soluciones a velocidad muy lenta.

:: Vía intramuscular. En este caso, el líquido se disemina a lo largo de las hojas de tejido conectivo situadas entre las fibras musculares. La absorción es más rápida y regular que con la vía subcutánea y, además, produce menos dolor. La vía intramuscular resulta especialmente útil para fármacos que se absorben mal por vía oral (p. ej., aminoglucósidos), que se degradan por vía oral (p. ej., penicilina G) o que tienen un primer paso hepático muy importante (p. ej., lidocaína). Los lugares clásicos para la inyección son las regiones glútea y deltoidea. La absorción para las sustancias solubles oscila entre 10 y 30 min. Las sustancias insolubles o disueltas en vehículo oleoso y las formas especiales de depósito se absorben con más lentitud. El flujo y la vascularización también condicionan la velocidad de absorción. El flujo es, por ejemplo, muy superior durante el ejercicio o si hay fiebre. Por el contrario, la presión arterial muy baja se acompaña de escaso flujo muscular y cierre capilar, lo que hace imposible la absorción. En situaciones de insuficiencia cardíaca o shock puede alterarse la absorción subcutánea o intramuscular. La absorción por estas vías también puede alterarse en recién nacidos y prematuros, así como en el embarazo y en los ancianos.

:: Vía intravascular. El fármaco se administra directamente en el torrente circulatorio y alcanza el lugar donde debe actuar sin sufrir alteraciones. Es, por lo tanto, útil para emergencias. La forma más rápida de introducir un medicamento en el torrente circulatorio suele ser la inyección intravenosa, generalmente en la vena cubital, aunque pueden utilizarse otras. El efecto aparece al cabo de 15 seg. Mediante un «gota a gota» puede regularse el ritmo de la administración y controlarse con precisión la cantidad administrada y los niveles sanguíneos durante el tiempo que sea preciso. Es posible, además, interrumpir la administración instantáneamente si aparece algún síntoma tóxico. Asimismo, pueden administrarse fármacos con propiedades irritantes y perfundir grandes volúmenes de líquidos. Esta vía presenta, sin embargo, algunos inconvenientes. Después de administrado, el fármaco no puede eliminarse, y si no se controla el ritmo de la administración, pueden aparecer efectos tóxicos. Las reacciones anafilácticas son, por otra parte, especialmente graves. Esta vía no permite administrar fármacos en suspensión ni soluciones oleosas, pues existe riesgo de embolia. Las infusiones prolongadas o el empleo de productos muy irritantes pueden lesionar la pared vascular y producir trombosis venosa. Por todo ello, esta vía está reservada para casos de necesidad, y cuando se utiliza se imponen las máximas precauciones de asepsia y el control riguroso de la técnica.

La *vía intraarterial* se utiliza mucho menos que la intravenosa. Puede ser útil en el tratamiento de neoplasias localizadas y para la administración de vasodilatadores en las embolias arteriales o de un medio de contraste para realizar una arteriografía.

La *vía intralinfática* carece prácticamente de interés terapéutico. Se usa sólo con fines diagnósticos para contrastes yodados o para agentes antimetabólicos.

La *vía intracardiaca* se utiliza sólo en casos desesperados, como es la inyección de adrenalina en las cavidades cardíacas en el paro cardíaco.

Vía intraperitoneal. La cavidad intraperitoneal ofrece una amplia superficie absorbente, desde la cual los fármacos pasan fácil y rápidamente a la circulación. El uso de esta vía, sin embargo, es excepcional en el hombre, pues existe posibilidad de perforar un asa intestinal, y fácilmente se producen infecciones graves. Hay, además, riesgo de crear adherencias. Una aplicación terapéutica es la diálisis peritoneal, en la que grandes masas de líquido son sometidas a intercambio con la sangre.

Vía intrapleural. Esta vía se usa excepcionalmente. Presenta características semejantes a la vía intraperitoneal. Se introducen así medicamentos en la pleura, en general enzimas proteolíticas y antibióticos.

Vía intraarticular. Prácticamente se usa sólo en traumatología y reumatología para inyectar fármacos (corticoides, antiinflamatorios o antibióticos) dentro de la articulación. El fármaco se sitúa en contacto con las serosas y puede ejercer un efecto local o absorberse y alcanzar el torrente circulatorio.

Vía intraósea o intramedular. Se introduce el fármaco dentro del tejido óseo, en la médula. Es interesante cuando no

existe la posibilidad de inyectar en una vena. El efecto es tan rápido como con la administración intravenosa, pero el mayor obstáculo es la complejidad de la técnica.

Vía intrarraquídea o intratecal. Se utiliza para la administración de sustancias que atraviesan mal la barrera hematoencefálica (v. Acceso de los fármacos a los tejidos, más adelante) y que deben actuar a nivel central. También para conseguir una concentración particularmente elevada de un compuesto en un sitio determinado del SNC o en las raíces espinales. Otras vías para administrar fármacos en el sistema nervioso son la epidural y la intraventricular.

Vía intraneural. Se denomina así la administración de algunos medicamentos que se inyectan en la proximidad de nervios o ganglios simpáticos (p. ej., anestésicos locales o etanol).

CINÉTICA DE ABSORCIÓN

La cinética de absorción cuantifica la entrada del fármaco en la circulación sistémica. Estudia la velocidad de absorción, que es la cantidad de fármaco que se absorbe en la unidad de tiempo. Este valor (dc/dt) representa la variación de la concentración en función del tiempo, y usualmente puede calcularse mediante una ecuación clásica de orden uno, semejante a la que rige otros muchos procesos fisicoquímicos. Dicha ecuación es la siguiente:

$$dc/dt = -K_a A \quad [1]$$

La velocidad de absorción depende de una constante K_a , que es la constante de velocidad intrínseca del proceso de absorción. K_a representa la probabilidad que tiene una molécula de absorberse en la unidad de tiempo. Relaciona la cantidad o concentración remanente en un tiempo dado con la que existe en la unidad de tiempo inmediatamente anterior. Cuanto mayor es K_a , mayor es la velocidad con la que se absorbe el fármaco. K_a se representa en tiempo recíproco. Así, si un fármaco tiene una $K_a = 0,03 \text{ h}^{-1}$, puede decirse que se absorbe aproximadamente el 3 % de las moléculas disponibles en una hora. La velocidad de absorción es también directamente proporcional al número de moléculas disponibles que están en solución para absorberse; es decir, la concentración remanente de fármaco que aún puede absorberse, a la que llamamos A. Así pues, la velocidad de absorción es mayor al principio, cuando A es grande, y conforme va absorbiéndose el fármaco, dicha velocidad disminuye.

Integrando la ecuación [1], obtenemos la siguiente ecuación exponencial:

$$A = A_0 e^{-K_a t} \quad [2]$$

donde t es el tiempo transcurrido desde que se inicia el proceso, y A_0 es la concentración inicial de fármaco en el sustrato biológico en tiempo cero. La representa-

ción gráfica de esta ecuación en un eje de coordenadas cartesianas (concentraciones y tiempos en escala numérica) sería una curva exponencial. Ahora bien, en todo proceso de primer orden, la curva que define los puntos experimentales se convierte en una recta si se toman en ordenadas los logaritmos de las concentraciones en lugar de sus valores numéricos (fig. 1-9). Aplicando logaritmos naturales o decimales en la ecuación [2] obtenemos, de hecho, otras dos ecuaciones que definen la ecuación de una recta.

$$\ln A = \ln A_0 - K_a t \quad [3]$$

$$\log A = \log A_0 - K_a/2,303 t \quad [4]$$

En la ecuación [3], la pendiente o inclinación equivale en valor absoluto a la constante de velocidad K_a . En la ecuación [4], la pendiente equivale en valor absoluto a $K_a/2,303$. También se obtiene una recta, a partir de la cual puede calcularse fácilmente la constante K_a , si se representan en papel semilogarítmico concentraciones frente a tiempos. El proceso es, por lo tanto, un proceso exponencial, que suele expresarse como desaparición del fármaco del lugar de administración, y que se representa mediante una curva cuando la escala es numérica, y mediante una recta cuando es semilogarítmica.

La cinética de absorción permite también conocer la semivida de absorción ($t_{1/2a}$), es decir, el tiempo que tarda en reducirse a la mitad el número de moléculas disponibles para absorberse. Cuanto mayor sea $t_{1/2a}$, menor será la velocidad con que se absorbe el fármaco. La semivida puede relacionarse con la constante del proceso, pues cuando el tiempo desde que se inicia éste sea $t_{1/2a}$, A será $A_0/2$. Llegamos a la relación indicada operando en la ecuación que define el proceso:

$$A_0/2 = A_0 e^{-K_a t_{1/2a}} \quad [5]$$

$$\ln A_0 - \ln 2 = \ln A_0 - K_a t_{1/2a}$$

$$\ln 2 = K_a t_{1/2a}$$

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

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

La mayor parte de los procesos de absorción son de primer orden. Sin embargo, ya sea por causas fortuitas o, con mayor frecuencia, porque se provoca intencionadamente, determinados procesos de absorción pueden ajustarse a una cinética de orden cero, que se caracteriza porque la velocidad del proceso es constante e independiente de la concentración. En este caso, el número de moléculas disponibles para la absorción y la cantidad de fármaco que penetra en el organismo por unidad de tiempo permanecen constantes y son independientes de lo que quede por absorberse. Esto sucede con los preparados de liberación retardada que se administran por vía oral o parenteral, y con algunas formas de administración percutánea. La administración en infusión continua (gota a gota) y la administración inhalatoria de gases anestésicos proporcionan también una cantidad fija de fármaco por unidad de tiempo y se rigen, por consiguiente, por una cinética de orden cero. En todos estos casos se

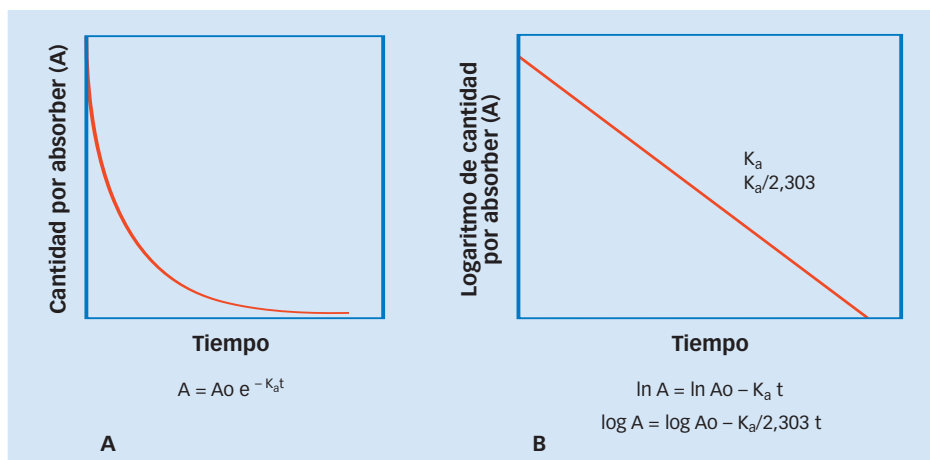


Figura 1-9. Representación gráfica del proceso de absorción de primer orden. A) Curva que representa el proceso en un eje de coordenadas cartesianas cuando la escala es numérica. B) Recta que representa el proceso en un eje de coordenadas cartesianas cuando la escala es semilogarítmica.

provoca intencionadamente que el proceso sea de orden cero controlando la liberación, pues interesa un aporte constante de fármaco.

Este tipo de cinética se produce de forma natural sólo en condiciones especiales cuando se rebasa la capacidad de transporte activo en un sistema.

En los procesos de orden cero se cumple lógicamente la ecuación [6], ya que la velocidad del proceso es constante e independiente de la concentración.

$$dc/dt = K_o A \quad [6]$$

Integrando se obtiene:

$$A = -K_o t + A_o \quad [7]$$

Sabemos que el valor A es la cantidad o concentración de fármaco existente en el sustrato biológico en cualquier instante que se considere. Podemos, por lo tanto, decir que la representación gráfica de un proceso de orden cero en un eje de coordenadas cartesianas en papel numérico es una recta en la que la ordenada en el origen equivale a la concentración o cantidad inicial en el tiempo cero A_o , y la inclinación o pendiente es igual a la constante de velocidad K_o , que es la propia velocidad del proceso expresable en concentración/tiempo. Sin embargo, en la cinética de orden cero, a diferencia de lo que ocurría en la cinética de primer orden, la representación del logaritmo de A frente al tiempo en papel numérico, o de A con respecto al tiempo en papel semilogarítmico, se desvía de la linealidad y es, en realidad, una curva con la concavidad hacia abajo (fig. 1-10).

Existen también procesos activos de absorción con una cinética de orden mixto, que se rigen por la ecuación de Michaelis-Menten [8]. Por esta ecuación se rigen todos los procesos saturables; es decir, los que pueden incluirse con propiedad dentro de la denominación de bioquímicos.

$$dc/dt = - \frac{V_{\max} A}{K_m + A} \quad [8]$$

En la ecuación [8], V_{\max} representa la velocidad máxima a que puede desarrollarse el proceso (asociada a la saturación del portador o del mecanismo bioquímico actuante). K_m es la constante del proceso, que en este caso representa la concentración de fármaco para la cual la velocidad del proceso equi-

vale a la mitad de la máxima, o, lo que es lo mismo, la concentración para la que el proceso se encuentra saturado en un 50 %. A representa la concentración del fármaco que debe absorberse. Integrando la ecuación [8] obtenemos:

$$t = \frac{1}{V_{\max}} \left(A_o - A + K_m \ln \frac{A_o}{A} \right) \quad [9]$$

donde A_o representa la concentración inicial de sustrato.

La forma de las curvas representativas de un proceso que se ajusta a este tipo de cinética depende de la concentración de sustrato o fármaco. Si la concentración A es muy inferior a K_m , estamos lejos de la saturación y el proceso puede considerarse de primer orden, ya que puede despreciarse A en el denominador de la ecuación [8]. Ésta podrá reescribirse entonces:

$$dc/dt = - \frac{V_{\max} A}{K_m} \cong -K_a A \quad [10]$$

Si A es muy superior a K_m , de modo que el sistema enzimático trabaja prácticamente en saturación desde que se inicia el proceso, puede considerarse que la contribución de la constante K_m a la suma del denominador resulta mínima, y que la velocidad del proceso es constante y es la velocidad máxima.

CINÉTICA DE ABSORCIÓN

- La constante de absorción representa la probabilidad que tiene una molécula de absorberse en la unidad de tiempo.
- La semivida de absorción es el tiempo que tarda en reducirse a la mitad el número de moléculas disponibles para absorberse.
- La mayoría de los procesos de absorción son de primer orden. La velocidad del proceso es entonces proporcional al número de moléculas disponibles para absorberse.
- En los procesos de orden, cero la velocidad del proceso es constante e independiente de la concentración.
- Los procesos de absorción activa tienen usualmente una cinética de orden mixto y se rigen por la ecuación de Michaelis-Menten.

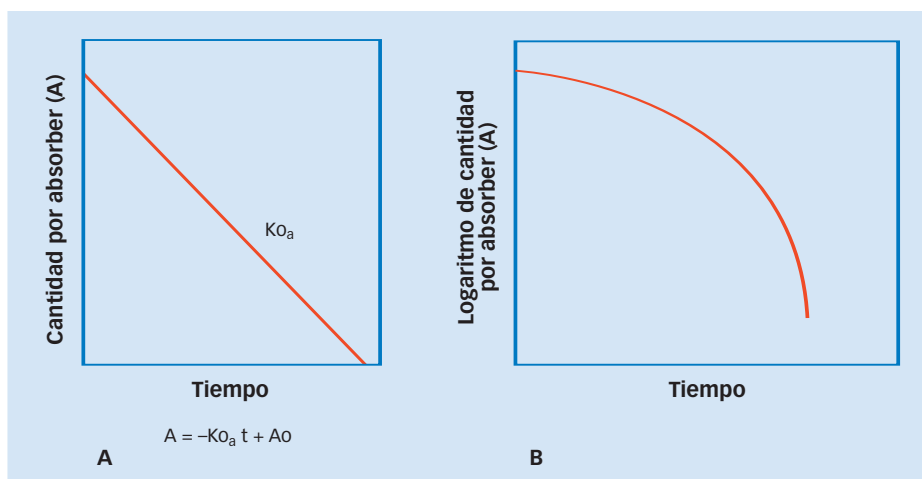


Figura 1-10. Representación gráfica del proceso de absorción de orden cero. Recta que representa el proceso en un eje de coordenadas cartesianas cuando la escala es numérica (A). Curva que representa el proceso en un eje de coordenadas cartesianas cuando la escala es semilogarítmica (B).

Entonces, la cinética aparente del proceso es de orden cero, y se obtiene:

$$dc/dt = -\frac{V_{\text{máx}} A}{A} \cong V_{\text{máx}}$$

El orden uno y el orden cero serían, por consiguiente, los límites mínimo y máximo de la cinética de Michaelis-Menten. Por encima y por debajo de estos límites (es decir, cuando A es comparable a K_m), no es posible simplificación alguna.

1

En la cinética de absorción son importantes otros dos parámetros: la cantidad absorbida y la fracción de absorción, que se definen en el apartado siguiente.

BIODISPONIBILIDAD

Cuando se administra un fármaco, la cantidad de principio activo y la velocidad con la que éste llega al organismo y desaparece de él están condicionadas por diversos factores, fundamentalmente la forma farmacéutica, la vía de administración y las condiciones fisiopatológicas del paciente. La biodisponibilidad es un concepto que permite expresar estas diferencias y que indica la cantidad y la forma en que un fármaco llega a la circulación sistémica y, por lo tanto, está disponible para acceder a los tejidos y producir un efecto. Este parámetro depende no sólo de la absorción, sino también de la distribución y la eliminación, pero cuando estos dos últimos procesos se mantienen constantes, la biodisponibilidad refleja diferencias en la absorción, y expresa más concretamente la cantidad y la velocidad con la que se produce la absorción del principio activo. Desde el punto de vista cuantitativo, se mide por la cantidad absorbida, y como ésta es, en principio, la que llega a la sangre, la biodisponibilidad se valora mediante el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas (AUC). Como se observa en la figura 1-11, el AUC está condicionado por la vía de administración y por la

forma galénica. Para calcular su valor en la fase no exponencial de la curva puede utilizarse el método trapezoidal, como se muestra en la figura 1-12.

Uno de los principales problemas para cuantificar la biodisponibilidad es que no se trata sólo de una característica del preparado. Por eso, la biodisponibilidad únicamente puede medirse en relación con una fórmula de referencia. Para determinar la biodisponibilidad absoluta se comparan las formas orales con una fórmula de referencia inyectada por vía intravenosa. La biodisponibilidad en términos absolutos se cuantifica entonces mediante la fracción de absorción biodisponible (f), que es la fracción de la dosis administrada que llega a la circulación sistémica en forma inalterada. El valor de f se obtiene dividiendo el AUC de las concentraciones plasmáticas después de la administración extravascular (AUC_{ev}) por el AUC de las concentraciones plasmáticas después de administrar la misma dosis intravenosa (AUC_{iv}). Se obtiene así la siguiente relación:

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

La cantidad absorbida por vía extravascular será el producto de la dosis administrada (D) por la fracción de absorción correspondiente. Cuando se utiliza la vía intravascular, puede considerarse que la cantidad absorbida es igual a la cantidad administrada, y la curva de las concentraciones plasmáticas correspondiente refleja este valor:

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

Lo más útil, sin embargo, es determinar la biodisponibilidad relativa, y lo usual es comparar distintas formulaciones orales. Las fórmulas de referencia primarias para estas evaluaciones deben ser soluciones orales. Una solución acuosa del fármaco es ideal, y es lo que en principio recomienda la Organización Mundial de la Salud (OMS). Sin embargo, el producto de referencia más común, también recomendado por la OMS, es «una forma medicamentosa oral bien definida o que se absorba bien», o como referencia secundaria un producto existente en el mercado. La biodisponibilidad relativa viene entonces dada por la siguiente relación:

$$\text{Biodisponibilidad relativa} = \frac{AUC_{\text{problema}}}{AUC_{\text{referencia}}}$$

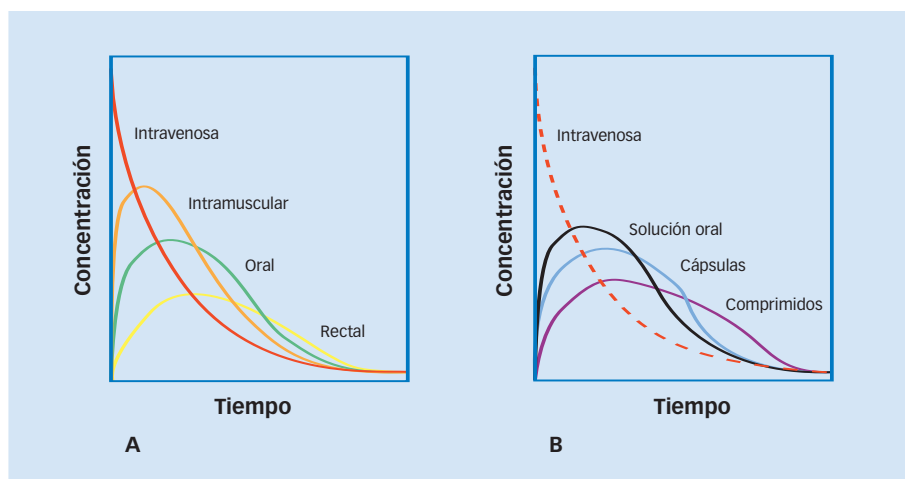


Figura 1-11. Influencia de la vía de administración (A) y de la preparación farmacéutica (B) sobre la curva de concentraciones plasmáticas de un fármaco.

Desde el punto de vista terapéutico, la biodisponibilidad máxima no es siempre lo más apropiado. Una absorción mayor puede asociarse con un incremento en la aparición de efectos adversos. Lo que realmente se pretende es conseguir niveles adecuados durante más tiempo, es decir, una biodisponibilidad optimizada o programada. Esto significa diseñar el medicamento vehiculi-

zándolo de la mejor manera, de acuerdo con las características del fármaco y con las necesidades para su uso clínico.

La morfología de la curva de niveles plasmáticos será decisiva, pues en ningún caso interesará que las concentraciones superen los valores de la toxicidad y, además, en ocasiones interesará que el fármaco comience a actuar pronto, y en otros casos que dure el nivel efectivo en sangre (fig. 1-13).

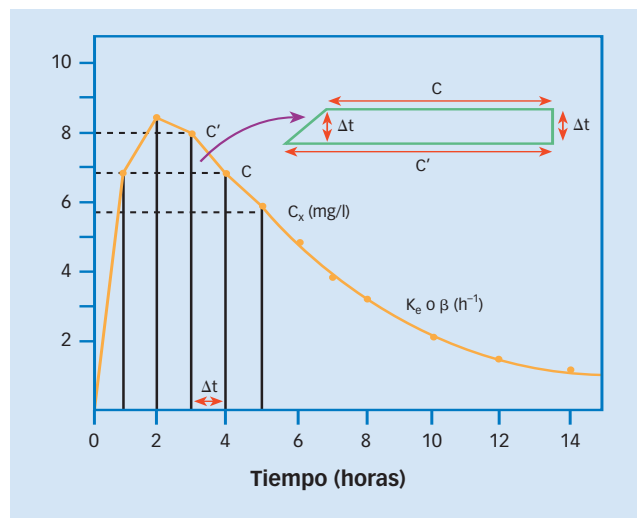


Figura 1-12. Determinación del área total bajo una curva de niveles plasmáticos (AUC_{total}) después de una administración extravascular. Para calcular el valor del área en la fase no exponencial de la curva puede utilizarse el método trapezoidal. Se descompone el área en trapezoides y se calcula el área de cada uno de ellos según el método clásico; es decir, hallando el producto de la semisuma de las bases por la altura: $AUC_{parcial} = (C + C')/2 \times \Delta t$. La suma del área de cada uno de los trapezoides proporciona una buena medida del área en esta fase de la curva. Si se suma, además, el área del tramo final monoexponencial, equivalente a C_x/K_e o C_x/β , según se trate de un fármaco que se distribuye según un modelo monocompartimental o bicompartimental, puede tenerse una estimación del AUC_{total} en el supuesto de que el número de puntos experimentales sea suficiente. Los valores C_x y K_e (o, en su caso, β) se calculan mediante regresión lineal de los puntos en fase exponencial (log C frente a t). K_e y β representan, respectivamente, la constante de eliminación y la constante de disposición que rige la fase lenta posdistributiva (v. Cinética de eliminación en el cap. 2).

Las células Caco-2 son células epiteliales, originalmente aisladas de carcinoma de colon humano, que en cultivo forman monocapas y que presentan características morfológicas y bioquímicas similares a las de los enterocitos diferenciados. Estas células expresan muchas enzimas intestinales y sistemas de transporte intestinal. Los resultados de los estudios en ellas presentan una buena correlación con los resultados de los estudios de absorción *in vivo*, por lo que la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos aceptó oficialmente este modelo celular para determinar la permeabilidad de un fármaco, y el modelo aparece en la guía para solicitar excepción de los estudios de bioequivalencia.

Para los estudios de biodisponibilidad también pueden utilizarse las curvas de las concentraciones urinarias del fármaco o de sus metabolitos (fig. 1-14), pero las consideraciones que se desprenden de las determinaciones urinarias tienen menos valor. Para estudiar la biodisponibilidad mediante la concentración en orina, la excreción urinaria no debe ser inferior al 30 % de la eliminación total.

BIODISPONIBILIDAD

- La biodisponibilidad indica la cantidad y la forma en que un fármaco llega a la circulación sistémica. Habitualmente refleja diferencias en la absorción.
- La biodisponibilidad suele valorarse mediante el área bajo la curva de los niveles plasmáticos.
- Desde el punto de vista terapéutico interesa la biodisponibilidad optimizada o programada, no la biodisponibilidad máxima.

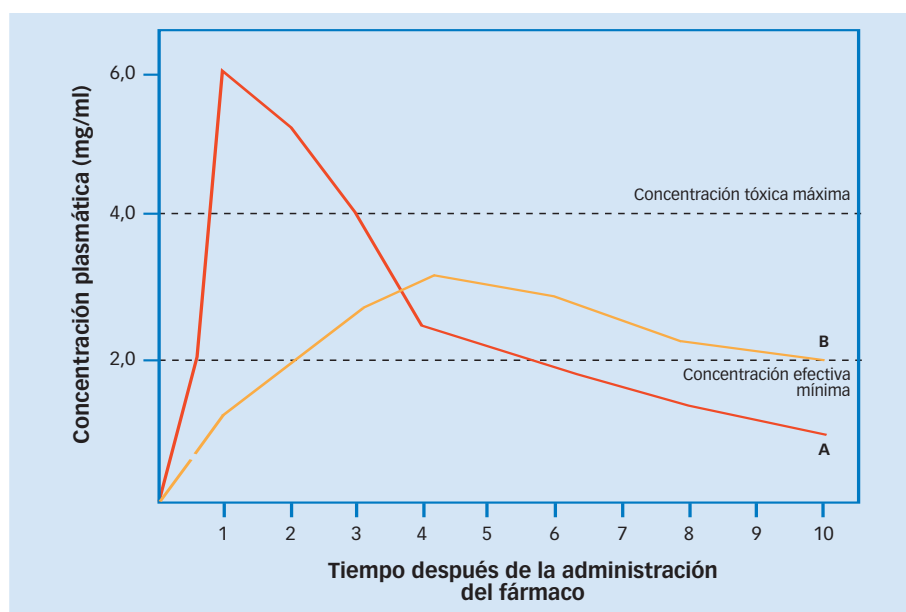


Figura 1-13. Curvas de niveles plasmáticos de dos formulaciones farmacéuticas (A y B) que presentan una biodisponibilidad diferente. Se aprecia la importancia de la morfología de las curvas para la elección del preparado que presenta una biodisponibilidad óptima (B).

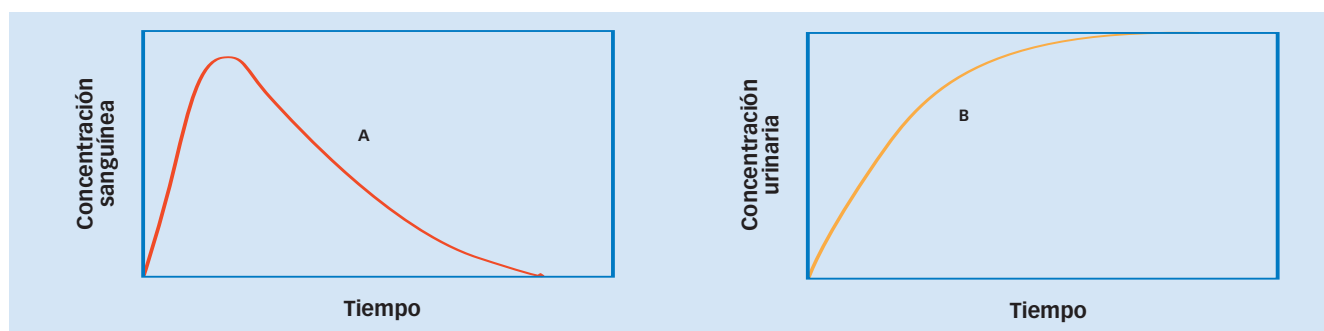


Figura 1-14. Curvas de niveles plasmáticos (A) y de excreción urinaria acumulativa (B) obtenidas después de la administración de una dosis única de un fármaco por vía oral.

DISTRIBUCIÓN

La distribución estudia el transporte del fármaco dentro del compartimiento sanguíneo y su posterior penetración en los tejidos.

TRANSPORTE DE LOS FÁRMACOS EN LA SANGRE

Las moléculas de los fármacos en la sangre pueden ir disueltas en el plasma, incorporadas a las células (particularmente hematíes, en los que algunos penetran y se acumulan) y fijadas a las proteínas plasmáticas. Existe un equilibrio dinámico entre estas tres formas de transporte.

Es muy frecuente que los fármacos interactúen con las proteínas del plasma. Ello condiciona en gran medida sus efectos farmacológicos. En este sentido, la albúmina es la proteína más importante, puesto que es la más abundante y la que tiene mayor superficie y capa-

cidad de fijación a sustancias exógenas. Desarrolla interacciones con cationes y con aniones, y es capaz de interactuar con muchos fármacos de naturaleza ácida y con algunos de naturaleza básica. La unión de los fármacos a la albúmina es, en general, reversible, y está favorecida por la liposolubilidad.

Actualmente se reconocen en la albúmina hasta cuatro sitios diferentes para la unión de los fármacos. Los ácidos débiles se unen casi exclusivamente a la albúmina, y pueden hacerlo en dos sitios independientes (tabla 1-4). Las bases débiles y las sustancias no ionizables liposolubles se unen principalmente a las lipoproteínas, pero las bases débiles pueden hacerlo también a la albúmina y a la α -glucoproteína. Es frecuente, en realidad, que una base débil se una simultáneamente a varias proteínas.

La unión de los fármacos a las proteínas del plasma podría considerarse un proceso reversible de adsorción a su superficie. Por lo general se cuantifica en forma de porcentaje de la concentración plasmática unido a ellas. Este porcentaje suele permanecer constante dentro de

Tabla 1-4. Sitios de unión de los fármacos ácidos a la albúmina plasmática

Sitio I	Sitio II
Acenocumarol	Ácido clofíbrico
Ácido nalidíxico	Ácido etacrínico
Ácido salicílico ^a	Ácido flufenámico
Bilirrubina	Ácido salicílico ^a
Bumetanida	Benzodiazepinas (diazepam)
Clorotiacida	Cloxacilina
Clorpropamida	Dicloxacilina
Dicumarol ^b	Dicumarol ^c
Diflunisal ^a	Diflunisal ^a
Fenilbutazona	Flucloxacilina ^c
Fenitoína	Flurbiprofeno ^b
Flucloxacilina ^b	Glibenclamida ^a
Flurbiprofeno ^c	Ibuprofeno ^b
Furosemida	Indometacina ^a
Glibenclamida ^a	Ketoprofeno ^a
Indometacina ^a	Naproxeno ^a
Ketoprofeno ^c	Probenecida
Naproxeno ^a	Sulfobromoftaleína
Sulfamidas	Tamoxifeno ^c
Sulfipirazona	Tolazamida
Tolbutamida ^a	Tolbutamida ^a
Valproato	
Warfarina	

^a Se unen en el sitio I y en el sitio II.

^b Sitio principal.

^c Sitio secundario.

un intervalo de niveles plasmáticos amplio, pero el proceso es saturable y, si se satura, el porcentaje de fármaco libre será mayor (fig. 1-15).

Los fármacos no producen efectos biológicos como consecuencia de su unión a las proteínas plasmáticas, pero esta unión permite el transporte y almacenamiento del fármaco y constituye uno de los mecanismos más importantes del organismo para el mantenimiento de los niveles plasmáticos y de las acciones farmacológicas. Sólo el fármaco libre difunde a los tejidos diana y a los órganos de metabolismo y excreción, ya que la fracción unida no atraviesa el endotelio capilar con facilidad. El fármaco unido se va liberando paulatinamente para alcanzar un equilibrio con la fracción libre a medida que ésta va teniendo acceso a los distintos órganos. En ocasiones, la propiedad de unirse a las proteínas del plasma favorece, además, la solubilidad de los fármacos en él.

El grado de unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas es muy variable. Algunos se unen muy poco y otros mucho (tabla 1-5). Diversos factores pueden, además, alterar dicha unión. Ésta puede disminuir si se reduce la concentración de proteínas (tabla 1-6). Los fármacos que se unen en alta proporción pueden ocasionar problemas de sobredosificación en situaciones de hipoalbuminemia.

La unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas es, además, poco específica. Las sustancias endógenas (ácido úrico, bilirrubina, ácidos grasos libres) o los fármacos con características fisicoquímicas semejantes son, a veces, capaces de competir con

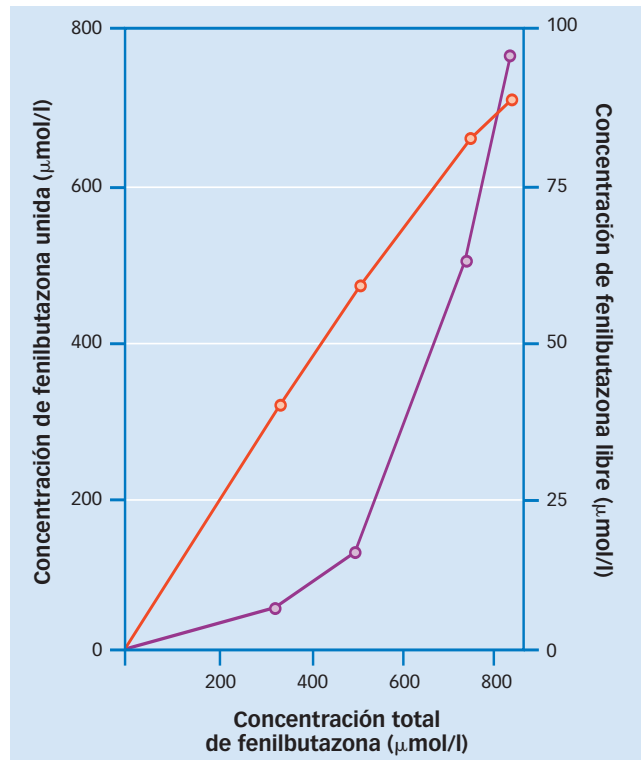


Figura 1-15. Fijación de la fenilbutazona a la albúmina plasmática. Cuando los lugares de unión están próximos a la saturación, el fármaco libre aumenta de forma imprevisible. (Tomado de Brodie y cols. J Pharm Pharmacol 1957; 9: 345.)

el fármaco en cuestión por los puntos de fijación. Esta interacción farmacológica supone una elevación de las concentraciones plasmáticas activas del fármaco desplazado, que puede conllevar toxicidad como si existiese sobredosificación. Resulta especialmente peligroso administrar un fármaco desplazante en dosis altas mediante inyección intravenosa rápida.

ACCESO DE LOS FÁRMACOS A LOS TEJIDOS

El paso de los fármacos a los distintos tejidos es muy variable. Los fármacos pasan desde la sangre al líquido intersticial a través de los capilares por difusión pasiva, si son sustancias liposolubles, o por filtra-

DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS: UNIÓN A LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

- Los fármacos interaccionan con las proteínas del plasma. La albúmina es la que tiene mayor superficie y capacidad de fijación.
- Los fármacos no producen efectos biológicos como consecuencia de su unión a las proteínas plasmáticas, pero esta unión permite su transporte y almacenamiento, pues sólo la fracción libre difunde a los tejidos diana y a los órganos de metabolismo y excreción.
- La unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas es poco específica. Pueden competir las sustancias endógenas y otros fármacos con propiedades fisicoquímicas semejantes.

Tabla 1-5. Grado de unión a las proteínas del plasma de algunos fármacos

ESCASO (0-50 %)	INTERMEDIO (50-90 %)	ALTO (90-98 %)	MUY ALTO (98-100 %)
Atenolol Digoxina Litio Procainamida Quinidina Teofilina Verapamilo	Alfentanilo Carbamacepina Clorpromacina Diazóxido Dicloxacilina Digitoxina Fenitoína Fenobarbital Heparina Imipramina Indometacina Loracepam Nifedipino Nortriptilina Oxacepam Penicilina G Prazosina Propranolol Sulfisoxazol Tolbutamida	Amiodarona Anfotericina B Clindamicina Clorotiacida Fenilbutazona Flurbiprofeno Furosemida Glibenclamida Ibuprofeno Ketoprofeno Naproxeno Warfarina	Diacepam Dicumarol Diflunisal Doxiciclina

1 ción, si se trata de sustancias hidrosolubles. La concentración que se alcanza en el líquido intersticial depende de la unión del fármaco a las proteínas del plasma, pues habitualmente difunde sólo la fracción plasmática libre. Las membranas endoteliales son, en principio, muy permeables, pero la morfología de la pared capilar condiciona también la resistencia al paso. Esta resistencia es mínima en los sinusoides hepáticos; en cambio, es máxima en los capilares del SNC, y es intermedia en los capilares del territorio muscular. En realidad, el acceso de los fármacos al SNC, el ojo, la circulación fetal y las secreciones exocrinas (lágrimas, saliva, bilis, leche, líquido prostático, etc.) presenta características peculiares, pues la filtración a través de hendiduras intercelulares en estas áreas está muy limitada.

El flujo sanguíneo regional condiciona también en buena medida el acceso de los fármacos a los diferentes órganos. En ocasiones, la especial afinidad de algunos fármacos por determinados tejidos condiciona la

presencia de concentraciones elevadas en áreas poco vascularizadas. En circunstancias patológicas se altera también el patrón normal de distribución de los fármacos. En presencia de inflamación hay vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar y puede, por ello, existir una concentración más elevada del fármaco en el tejido inflamado que en el sano.

Depósitos tisulares y redistribución de los fármacos

A menudo, los fármacos se acumulan en las células en concentraciones muy superiores a las del plasma o el líquido intersticial. Los principales depósitos de los fármacos son, en realidad, los tejidos. Es, además, común que se acumulen en órganos diferentes del órgano diana, que sólo sirven de reservorios. La grasa neutra, por ejemplo, puede actuar como reservorio de muchos fármacos lipófilos (el anestésico tiopental, el insecticida DDT), que regresan luego lentamente a la

Tabla 1-6. Factores que alteran la albúmina plasmática

DISMINUYEN	AUMENTAN
Abscesos hepáticos Cirrosis hepática Cirugía Edad (recién nacido o anciano) Embarazo Enfermedad gastrointestinal Fibrosis quística Histoplasmosis Insuficiencia renal	Lepra Malnutrición grave Mieloma múltiple Neoplasias malignas Neumonía bacteriana Pancreatitis aguda Quemaduras Síndrome nefrótico Traumatismos

circulación, sufriendo un proceso conocido como redistribución. En este caso, las concentraciones plasmáticas se mantienen más de lo previsto por la biotransformación y la excreción.

Algunos fármacos se depositan en otros tejidos distintos del tejido graso (amiodarona en hígado y pulmón, tetraciclinas en hueso y dientes, griseofulvina en la piel, etc.).

El principal reservorio transcelular es el aparato gastrointestinal, donde se acumulan algunos fármacos que se absorben lentamente.

Barreras

Desde el punto de vista farmacocinético, las barreras son dispositivos limitantes de los compartimientos (v. Cinética de distribución, más adelante).

Barrera hematoencefálica

Los fármacos tienen dos vías de acceso al SNC, pero la mayoría no acceden a él. Pueden llegar al líquido intersticial cerebral por circulación capilar o acceder al SNC por difusión al líquido cefalorraquídeo (fig. 1-16). En el primer caso, las moléculas deben atravesar la pared de los capilares cerebrales. Esta pared constituye propiamente la barrera hematoencefálica. Las células endoteliales de estos capilares difieren de sus equivalentes en la mayoría de los tejidos por la ausencia de poros intracelulares y de vesículas pinocitóticas. Estas células están, además, estrechamente adosadas, y existen bandas o zónulas *occludens* que cierran herméticamente el espacio intercelular.

Otros hechos justifican también la dificultad para el paso. Existe una membrana basal que forma un revestimiento contiguo alrededor del endotelio. Hay, además, una capa discontinua de pericitos, células en forma de araña cuyas prolongaciones citoplasmáticas siguen un curso circunferencial alrededor del capilar. Los capilares de otros tejidos están en estrecho contacto con las células, pero en los capilares del SNC la disposición de las células gliales (astrocitos) forma un revestimiento que impide aún más el paso. Las terminaciones aplanadas de las prolongaciones de la glía perivascular se yuxtaponen, en realidad, como las piezas de un mosaico, para formar la envoltura glial perivascular que cubre el 85 % de la superficie capilar (fig. 1-17). Los fármacos acceden también al SNC incorporándose al líquido cefalorraquídeo en su proceso de formación. En ese caso, la dificultad para el paso no radica en la morfología de los capilares de los plexos coroideos. Las sustancias que salen de estos capilares deben, no obstante, atravesar una sucesión de membranas antes de alcanzar el cerebro. Entre ellas, el epitelio de los plexos coroideos constituido por una capa de células con borde en cepillo, que están acopladas con uniones muy estrechas. Estas estructuras constituyen la barrera hematocefalorraquídea (fig. 1-18).

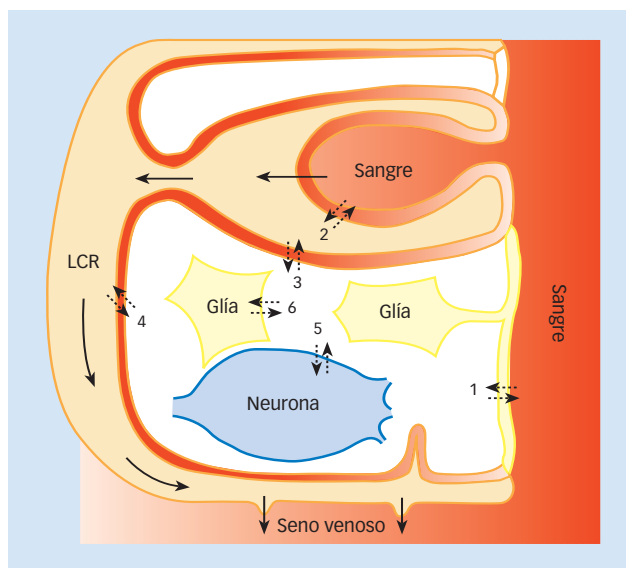


Figura 1-16. Vías de acceso de los fármacos al SNC. Las flechas continuas indican la dirección del líquido cefalorraquídeo (LCR). Las flechas discontinuas indican los sitios donde existe difusión de agua y solutos. 1: de capilar a espacio intersticial; 2: a través del epitelio de los plexos coroideos; 3: a través de la membrana endodimaria entre el espacio ventricular y el espacio intersticial; 4: a través de la piamadre entre el espacio intersticial y el espacio subaracnoideo; 5: a través de la membrana neuronal, y 6: a través de la membrana de las células gliales.

Ambas barreras, la hematoencefálica y la hematocefalorraquídea, se engloban en el concepto de barrera hematoencefálica. Esta barrera confiere cierta impermeabilidad al SNC y constituye para éste un factor de protección frente a los efectos nocivos de las sustancias que ingresan en el organismo.

Algunos núcleos cerebrales carecen de barrera hematoencefálica, pues sus capilares presentan una estructura parecida a la de los capilares musculares. Entre ellos figuran la eminencia media, el área postrema en el suelo del IV ventrículo (donde

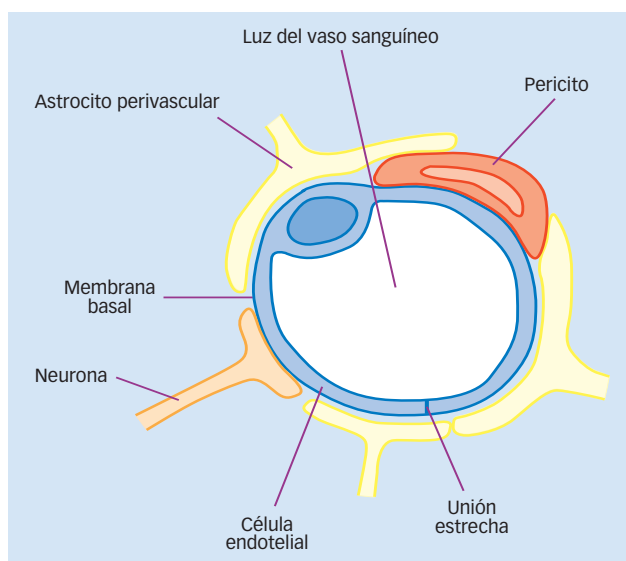


Figura 1-17. Base morfológica de la barrera hematoencefálica.

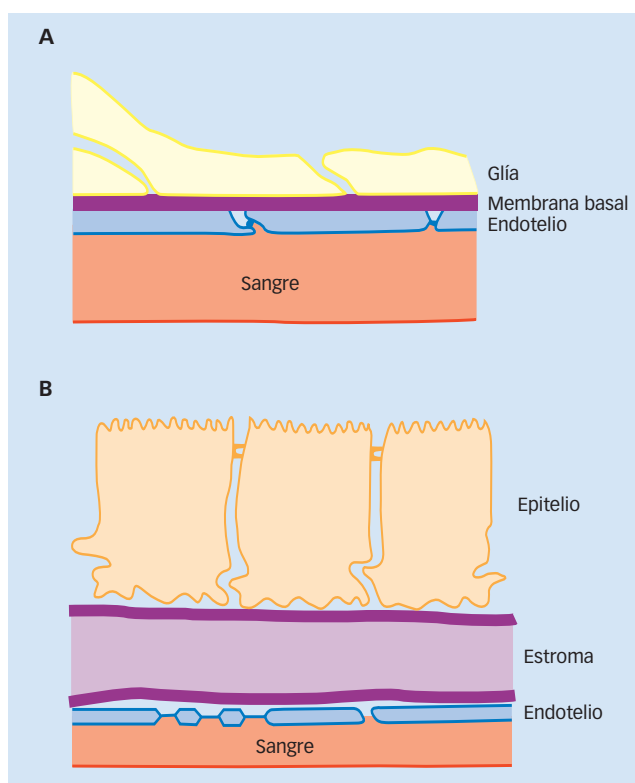


Figura 1-18. Estructura de las barreras hematoencefálica (A) y hematocefalorraquídea (B).

1

está la zona de los quimiorreceptores), el órgano subfornical, la epífisis o glándula pineal y el órgano subcomisural. Diversas desviaciones del estado fisiológico pueden, además, alterar la estructura capilar cerebral, aumentando su permeabilidad y ocasionando lo que se conoce como rotura de la barrera hematoencefálica. La rotura de esta barrera en condiciones patológicas puede resultar provechosa. La misma penicilina, que es un ácido orgánico muy ionizado, puede en casos de meningitis mejorar su paso al SNC y alcanzar en éste concentraciones terapéuticas. Sin embargo, a medida que se produce la recuperación y se restaura la anatomía normal, deja de acceder al SNC, lo cual entraña el riesgo de una cura incompleta.

Barrera placentaria

La placenta es una barrera celular muy compleja, derivada embriológicamente de tejidos fetales y maternos. La mayoría de los fármacos administrados a la madre son también capaces de atravesar esta barrera y entrar en la circulación fetal. Se alcanza un equilibrio muy rápido entre ambas circulaciones, y la concentración de los fármacos y de sus metabolitos en la circulación fetal es equiparable a la concentración en la sangre materna.

Los fármacos pueden, de hecho, afectar al feto cuando se utilizan a lo largo de la gestación, y también cuando se emplean en el momento del parto. Su administración, sobre todo durante el primer trimestre de la gestación, puede originar efectos teratogénos de tipo morfológico; es decir, los fármacos pueden afectar negativamente la organogénesis de acuer-

do con la secuencia de ésta y el momento en que el fármaco actúa. Si se administran en etapas más avanzadas de la gestación producirán, sobre todo, alteraciones funcionales. En ocasiones, los fármacos administrados a la madre pueden ejercer acciones terapéuticas en el feto. Los fármacos administrados a la madre en el momento del parto suelen producir en el feto efectos más inmediatos, por lo general de carácter transitorio.

En la especie humana, la placenta es de tipo hemocorial (fig. 1-19). La mayoría de los fármacos la atraviesan por difusión simple. Los fármacos con peso molecular inferior a 600 pasan fácilmente, pero los que lo tienen superior a 1.000 difunden con dificultad. Así, los hidratos de carbono difunden con rapidez, pero la heparina pasa mal. El grado de ionización también influye. Las bases con pK_a elevado y los ácidos con pK_a bajo son compuestos que se ionizan mucho y la atraviesan mal. De hecho, las bases cuaternarias succinilcolina y tubocurarina, que tienen un pK_a alto, se utilizan en cesáreas. La sangre fetal tiene un pH ligeramente inferior a la sangre materna (0,10-0,15 unidades de pH), lo cual determina que en el feto se acumulen sobre todo los fármacos de carácter básico. La lipofilia también favorece el paso.

Además, las características morfológicas de la placenta varían según progresa la gestación. La superficie de intercambio entre la circulación materna y la fetal va aumentando, y las capas de tejido interpuestas entre los capilares fetales y la sangre materna van disminuyendo de grosor.

El flujo sanguíneo puede condicionar también el paso de los fármacos a través de la placenta. Una hipotensión acusada en la madre o la disminución del flujo umbilical pueden disminuir la velocidad de difusión transplacentaria. La unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas condiciona también el paso, excepto si el fármaco es muy lipófilo.

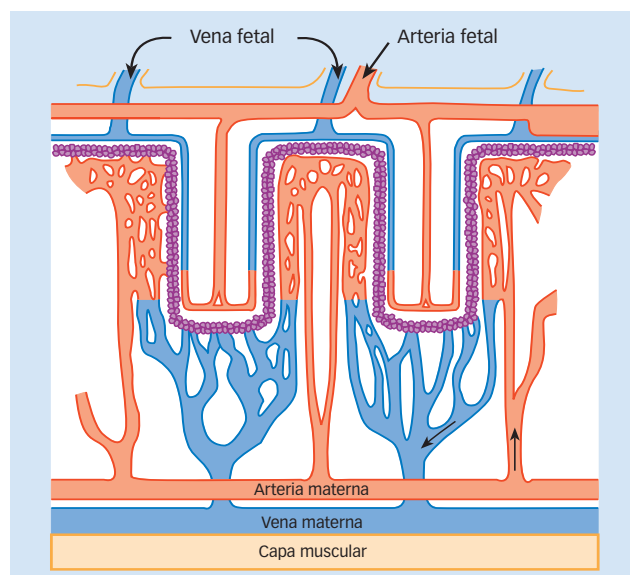


Figura 1-19. Estructura de la placenta humana.

Algunas sustancias nutritivas, como la glucosa, atraviesan la placenta por difusión facilitada. Existen, además, sistemas de transporte activo (p. ej., para aminoácidos esenciales como la L-histidina). Los anticuerpos, que son gammaglobulinas, pueden atravesar la placenta, probablemente por pinocitosis, y conferir inmunidad transitoria al recién nacido (p. ej., frente a la difteria y al tétanos).

La placenta posee sistemas enzimáticos, como monoaminooxidasas y colinesterasas. Se considera la posibilidad de que en ella se metabolicen los fármacos dando lugar a metabolitos activos responsables de efectos teratogénos. En realidad, el hígado fetal y la placenta tienen capacidad metabolizadora, y por eso los efectos de los fármacos pueden ser distintos en la madre y en el feto.

Otras barreras

En el ojo existe una situación muy semejante a la que acontece en el cerebro, pues el epitelio de los procesos ciliares es una barrera que dificulta el paso de los fármacos. Se ha descrito también una barrera entre la sangre y el testículo. En este caso, la impermeabilidad se debe a la unión entre las células de Sertoli.

CINÉTICA DE DISTRIBUCIÓN

Compartimientos

En el organismo, los fármacos se encuentran en una situación dinámica permanente. Van alcanzando un equilibrio tisular y, al mismo tiempo, se van metabolizando y excretando. A veces, sin embargo, es necesario considerar estáticamente el proceso de distribución. Para ello, se realizan estudios en modelos compartimentales más o menos complejos, que se adaptan al comportamiento cinético de los fármacos. Desde el punto de vista cinético, el término compartimiento se define como un conjunto de estructuras o territorios a los que un fármaco accede de modo similar y en los cuales, por lo tanto, se considera que se distribuye uniformemente. En la práctica clínica, el número de compartimientos del organismo puede reducirse a tres: central, periférico superficial y periférico profundo. El compartimiento central está constituido por el agua plasmática intersticial e intracelular fácilmente accesible (es decir, la de tejidos bien irrigados como corazón, pulmón, hígado, riñón, glándulas endocrinas y, si el fármaco pasa bien la barrera hematoencefálica, SNC). El compartimiento periférico superficial está constituido por el agua intracelular poco accesible (es decir, la de tejidos menos irrigados como piel, grasa, músculo, médula ósea, etc.), así como por los depósitos tisulares (proteínas y lípidos) a los que los fármacos se unen laxamente. Por último, el compartimiento periférico profundo está constituido por los depósitos tisulares a los que el fármaco se une más fuertemente y, por lo tanto, de los que se libera con mayor lentitud.

DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS: ACCESO A LOS TEJIDOS

- El paso de los fármacos a los tejidos es muy variable.
- Los fármacos pueden acumularse en órganos distintos del órgano diana que sirven de reservorios. Su redistribución mantiene las concentraciones plasmáticas más de lo previsto.
- La mayoría de los fármacos acceden mal al SNC porque el endotelio de los capilares cerebrales carece de poros, y porque las células del epitelio de los plexos coroideos están acopladas con uniones muy estrechas.
- La mayoría de los fármacos que se administran a la madre atraviesan la barrera placentaria y entran en la circulación fetal. Pueden entonces afectar la organogénesis o producir alteraciones funcionales en el feto.

Se dice que un fármaco se adapta a un modelo monocompartimental cuando se distribuye rápida y uniformemente por todo el organismo, y éste se comporta como un único compartimiento central. Se observa entonces un paralelismo entre las concentraciones plasmáticas y los efectos farmacológicos. En el modelo bicompartimental, el fármaco difunde con rapidez al compartimiento central, pero el equilibrio con el compartimiento periférico (resto del organismo) se alcanza más lentamente. En este caso, si el efecto es consecuencia de la acción en el compartimiento central, se observa también un paralelismo entre las concentraciones plasmáticas y los efectos producidos, pero si el efecto farmacológico se lleva a cabo en el compartimiento periférico, se produce una disociación entre las altas concentraciones plasmáticas iniciales durante la fase de distribución rápida y los escasos efectos observados durante esa fase. Cuando se alcanza el equilibrio entre los dos compartimientos (es decir, en la fase posdistributiva), vuelve a observarse el paralelismo entre concentraciones plasmáticas y efectos.

En el modelo tricompartmental se observan también concentraciones iniciales altas en el compartimiento central, seguidas de una fase de equilibrio con el compartimiento periférico superficial. Sin embargo, en este caso, existe una fase de distribución aún más lenta, y el fármaco continúa acumulándose después en algunos tejidos específicos que poseen mayor capacidad de retención y que constituyen el compartimiento periférico profundo. Si el efecto farmacológico se produce en este compartimiento, el efecto máximo tardará más en aparecer y desaparecerá también más tarde de lo que indican las concentraciones plasmáticas.

Cuantos más compartimientos se definan, mayor será la aproximación a la distribución real de un fármaco. Sin embargo, los modelos que consideran la existencia de múltiples compartimientos pueden resultar complicados, y la distribución de la mayoría de los fármacos se adapta bien al modelo bicompartimental. En algunos casos, sin embargo, la distribución a los tejidos es tan escasa que sólo se aprecia cuando se administra el fármaco por vía intravenosa. La distribución se adapta entonces a un modelo monocompartimental, que es el más simple.

Volumen aparente de distribución

El volumen aparente de distribución es un parámetro numérico representativo de la distribución de los fármacos, que se obtiene a partir de datos analíticos experi-

CINÉTICA DE DISTRIBUCIÓN

- Un compartimiento es un conjunto de estructuras o territorios a los que un fármaco accede de modo similar.
- La distribución de la mayoría de los fármacos se adapta bien al modelo bicompartimental, que considera la existencia de un compartimiento central y otro periférico.
- El volumen aparente de distribución relaciona la cantidad total de fármaco en el organismo con su concentración plasmática. Este parámetro permite calcular la dosis inicial para conseguir con rapidez niveles terapéuticos en situaciones de urgencia.

mentales. Puede definirse como el volumen hipotético de líquido en el que sería necesario disolver la cantidad total de fármaco que llega al organismo para conseguir en él una concentración de fármaco igual a la del plasma sanguíneo. Este volumen no es, por lo tanto, una entidad real. Es el volumen ficticio en el que teóricamente se reparte de forma homogénea el fármaco con la misma concentración que se detecta analíticamente en el plasma. Para obtener este valor, se supone que existe una distribución uniforme del fármaco en los tres compartimientos acuosos (sangre, espacio intersticial y espacio intracelular) y que el organismo se comporta como un recipiente con el líquido total de estos compartimientos, en el que se disuelve el fármaco. En realidad, si el organismo estuviese organizado como un compartimiento único en el que el fármaco estuviese uniformemente distribuido, el volumen de agua corporal en el que el fármaco estaría disuelto sería ese volumen de distribución. Por eso, en un modelo monocompartimental, el valor del volumen de distribución (V_d) puede establecerse mediante la siguiente relación:

$$V_d = \frac{\text{Cantidad total de fármaco que llega al organismo}}{\text{Concentración plasmática de fármaco } (C_p)}$$

En la fórmula anterior, puede considerarse el numerador como producto de la dosis administrada (D) por la fracción de absorción (f), que representa la biodisponibilidad del fármaco. Tenemos entonces la expresión siguiente:

$$V_d = \frac{D \times f}{C_p}$$

El volumen aparente de distribución es, por lo tanto, una constante de proporcionalidad que relaciona la cantidad total de fármaco en el organismo en un momento dado (excluyendo el tubo gastrointestinal y la vejiga) con la concentración plasmática. Las unidades en las que se expresa usualmente (litros) están condicionadas por las unidades de las variables del cociente anterior.

El volumen real en el que se distribuyen los fármacos depende de sus características fisicoquímicas, que condicionan, a su vez, su paso a través de membranas y su acceso al líquido plasmático (unos 3 l en el adulto), al líquido intersticial (unos 12 l) y al líquido intracelular (unos 40 l). Este volumen depende también del peso del individuo. De hecho, otra alternativa, quizá más correcta, es expresar la cantidad administrada en miligramos por kilogramo de peso (mg/kg), en lugar de hacerlo como dosis total, y el volumen de distribución se expresará entonces en litros por kilogramo (l/kg). El volumen en el que se distribuyen los fármacos depende, además, de la proporción de agua por kilogramo de peso, que en el recién nacido es del 85 % y en el adulto del 65 %. Esto hace que en algunos casos sea mejor expresar la dosis por unidad de superficie corporal, en lugar de hacerlo por unidad de peso.

El volumen aparente de distribución es un parámetro cinético característico de cada fármaco que no tiene significado fisiológico directo, pero que permite saber cómo se distribuye. Permite, además, calcular la dosis que debe administrarse inicialmente para alcanzar con rapidez niveles terapéuticos en situaciones de urgencia.

Existen fármacos que están confinados al compartimiento plasmático. Algunos son capaces de pasar el endotelio capilar, pero no atraviesan las membranas celulares. Otros son capaces de atravesar todas las membranas celulares y se distribuyen también en el líquido intracelular, pero no se unen a ningún constituyente celular ni manifiestan preferencia por depositarse en células o tejidos especiales. Estas diferencias quedan reflejadas en valores del volumen de distribución cada vez mayores. Finalmente, los fármacos que se fijan en cualquier lugar del organismo fuera del compartimiento plasmático, o los que se distribuyen por la grasa corporal, pueden tener valores del volumen de distribución mayores que el valor absoluto de agua corporal total. Los fármacos que se unen a los tejidos y que tienen un volumen de distribución muy alto no se eliminan del organismo por diálisis.

La presencia de edemas, ascitis y derrame pleural aumenta la proporción de agua en el organismo y el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles. La deshidratación y la obesidad, por el contrario, lo disminuyen. En la enfermedad cardiovascular y en el shock, existe una disminución del flujo sanguíneo que reduce el acceso de los fármacos a los tejidos y, por consiguiente, el volumen de distribución también disminuye. En el embarazo existe un gran incremento del volumen sanguíneo (aproximadamente un 50 %), que alcanza su máximo entre las 30 y 34 semanas de gestación. Paralelamente, también aumentan el gasto cardíaco y el agua corporal, que a término puede alcanzar 7-8 l, de los cuales casi el 80 % corresponde a espacio extracelular. Se produce, por lo tanto, un efecto de dilución que es más pronunciado para los fármacos relativamente polares que presentan un volumen de distribución pequeño. Hay un incremento del volumen de distribución de estos fármacos, y una disminución de su concentración plasmática.

Bibliografía

- Abbott NJ, Romero IA. Transporting therapeutics across the blood-brain barrier. *Mol Med Today* 1996; 2: 106-113.
- Audus KL, Chikhale PJ, Miller DW, Thompson SE, Borchardt RT. Brain uptake of drugs: chemical and biological factors. *Adv Drug Res* 1992; 23: 1-64.
- Benet LZ. Effect of route of administration and distribution on drug action. *J Pharmacokinet Biopharm* 1978; 6: 559-585.
- CDER/FDA. Guidance for industry: Waiver of in vivo bioavailability and

- bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage form based on a biopharmaceutical classification system. Agosto, 2000.
- Fabre González E. Epidemiología del uso de fármacos durante el embarazo. *Rev Farmacol Clin Exp* 1992; número especial: 41-51.
- FDA. Guidance for industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies base on biopharmaceutics clasiffication system. CDER. Enero, 1999.
- Gardner MIG. Absorption of intact proteins and peptides. En: Jonhson LR, ed. *Physiology of the gastrointestinal tract*. Raven Press, 1994; 12, 1795-1820.
- Lastra Sánchez G. Medicación y lactancia. *Rev Farmacol Clin Exp* 1992; núm. esp.: 67-71.
- Leibach FH, Ganapathy V. Peptide transporters in the intestine and the kidney. *Annu Rev Nutr* 1986; 16: 99-119.
- Levine RR, Pelikan EW. Mechanisms of drug absortion and excretion. *Ann Rev Pharmacol* 1964; 4: 69-84.
- Lucena MI. Farmacocinética de la unidad materno-placentaria-fetal. *Rev Farmacol Clin Exp* 1992; número especial: 73-80.
- Martínez Valverde A. Fármacos y embarazo. *Rev farmacol Clin Exp* 1992; núm. esp.: 37-40.
- Schanker LS. Passaje of drugs accross body membranes. *Pharmacol Rev* 1962; 14: 501-530.
- Schanker LS. Drug absortion from the lung. *Biochem Pharmacol* 1978; 27: 381-392.
- Shah P, Jogani V, Bachi T, Misra A. Role of Caco-2 cell monolayers in prediction of intestinal drug absortion. *Biotechnol Prog* 2006; 22: 186-198.
- Singer SJ, Nicolson GL. The fluid-mosaic model of the structure of membranes. *Science* 1972; 175: 720-731.
- Sjoholm I, Ekmen B, Kober A, Lyungstedt-Pahlman I, Seiving B, Sjodin T. Binding of drugs to human serum albumin. *Mol Pharmacol* 1979; 16: 767-777.
- Sjoholm I. The specifity of drug binding sites of human serum albumin. *Acta Pharm Suec* 1980; 17: 76-77.
- Weiner IM. Mechanisms of drug absortion and excretion. *Annu Rev Pharmacol* 1967; 7: 39-56.
- Zapater Hernández P. Embarazo y medicamentos. *Farmacoterapia* 1999; 2: 88-91.
- Zhang L, Brett CM, Giacomi KM. Role of organic transporters in drug absortion and elimination. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 431-460.