

# PEARLS OF LABORATORY MEDICINE

www.traineecouncil.org

**TÍTULO: Farmacocinética**

**PRESENTADORA: Kamisha L. Johnson-Davis, PhD, DABCC (CC,TC), DABCC**

---

## **Diapositiva 1: Título**

Hola. Soy **Kamisha Johnson-Davis**, profesora asociada en el Departamento de Patología de la Universidad de Utah y Directora Médica de Toxicología en Laboratorios ARUP. Bienvenidos a esta Cápsula de Medicina de Laboratorio sobre “**Farmacocinética**”.

## **Diapositiva 2: Objetivos de aprendizaje**

- Los objetivos de aprendizaje son:
- Conocer las aplicaciones de la farmacocinética y los factores que afectan la farmacoterapia
- Definir parámetros farmacocinéticos como
  - volumen de distribución ( $V_d$ )
  - tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ )
  - aclaramiento (CL)
  - área bajo la curva (ABC)
- Describir los modelos cinéticos de la eliminación de un fármaco.

## **Diapositiva 3: Aplicaciones de la farmacocinética**

La farmacocinética se vale de ecuaciones matemáticas para describir lo que el organismo hace con un fármaco o toxina en términos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación. En el ámbito clínico se puede aplicar la farmacocinética

para estudiar las relaciones entre la dosis farmacológica, las concentraciones del fármaco, y los efectos que resulten con el tiempo.

Se emplea en el monitoreo terapéutico de fármacos para ayudar a orientar y optimizar la terapia, para determinar la dosis, para determinar la frecuencia de la administración que logrará un cierto efecto deseado, y para minimizar la toxicidad. Se puede emplear asimismo para identificar las interacciones entre fármacos, y solucionar los casos en que no hay respuesta a la terapia. La farmacocinética también puede ayudar a mejorar los cuidados del paciente en casos de sobredosis/toxicidad al estimar la cantidad del fármaco o toxina en el organismo y evaluar su aclaramiento del fármaco o toxina a fin de dirigir los esfuerzos de descontaminación de compuestos implicados en la reacción adversa.

#### **Diapositiva 4: Factores que afectan la farmacoterapia**

La farmacocinética puede variar de una persona a otra, y se ve afectada por la edad, el género, la dieta, el entorno, el peso corporal, el embarazo, la fisiopatología del paciente, la genética, y las interacciones entre fármacos o entre alimentos y fármacos. La farmacoterapia queda impactada por factores que inciden en la farmacocinética y la farmacodinámica: las diferencias en la composición corporal que dependen del sexo, como el total de agua corporal, el porcentaje de grasa corporal, la masa muscular, el tamaño de los órganos, el volumen y flujo de la sangre, y las enzimas que controlan el metabolismo, todos contribuirán a la variabilidad interpersonal en la farmacocinética y en último término a los efectos terapéuticos del fármaco. El metabolismo de un fármaco puede ser impactado asimismo por la genética: las variaciones genéticas pueden afectar cómo los fármacos se metabolizan en el organismo. No me da tiempo para abordar la farmacogenética; sin embargo, se tratará el tema en otra presentación. El metabolismo y la eliminación de los fármacos también se ven afectados por la edad. Por ejemplo, los niños pueden no tener tan bien desarrollada la función hepática para metabolizar a fondo los fármacos como la tienen los adultos. Algunos fármacos pueden eliminarse más pronto en niños, mientras que en pacientes mayores cuya función renal, hepática o cardíaca está comprometida, se disminuye la eliminación de los fármacos.

La enfermedad, la infección y la inflamación pueden disminuir el metabolismo de los fármacos, lo que puede prolongar la vida media de los mismos y la duración de su acción. Las interacciones entre fármacos, o entre alimentos y fármacos o hierbas y fármacos, pueden aumentar o disminuir el metabolismo de los fármacos e impactar la duración y eficacia de su acción.

## **Diapositiva 5: Farmacoterapia**

La adherencia del paciente al medicamento es el componente más importante de la farmacoterapia. Para poder cumplir con el monitoreo terapéutico de fármacos (MTF), el paciente debe efectivamente tomar el medicamento. El fármaco pasará por las etapas de liberación, absorción, distribución en el organismo, metabolismo y excreción, lo que impactará en las concentraciones del fármaco en la sangre. En último término la farmacogenética puede incidir en las concentraciones del fármaco en la sangre, así como en el efecto clínico.

## **Diapositiva 6: Farmacoterapia**

La *farmacodinámica* engloba los procesos de interacción de sustancias farmacológicamente activas con los sitios objetivo, y las consecuencias bioquímicas y fisiológicas que desencadenan efectos terapéuticos o adversos.

## **Diapositiva 7: Liberación**

Los fármacos que se administran vía oral pueden tomarse en forma sólida, como tableta, cápsula, o suspensión, y deben tener alguna solubilidad dentro de los fluidos corporales para absorberse en el organismo y volverse farmacológicamente activos. La solubilidad del fármaco depende de su formulación; por ejemplo, los fármacos de liberación sostenida están diseñados para ralentizar la tasa de liberación, y así permitir que la absorción ocurra durante un tiempo más largo. La dosis y frecuencia de administración pueden incidir en la solubilidad del fármaco; por ejemplo, en una situación de sobredosis, el fármaco puede no estar disuelto en el estómago. La liberación depende de la química del fármaco – si es soluble en agua o en lípidos, la

estabilidad del fármaco en entornos de pH ácido, y la ruta de administración en función del área superficial y la permeabilidad.

## **Diapositiva 8: Factores que afectan la absorción del fármaco**

La tasa y grado de absorción de un fármaco depende de su naturaleza química, como su polaridad, pKa, formulación farmacológica y unión a proteínas. Los fármacos absorbidos en los fluidos corporales o por la piel se difundirán a través de las barreras de las membranas biológicas para entrar en el torrente sanguíneo. La difusión puede darse de forma pasiva a través del gradiente de concentración, que es el principal mecanismo de transporte, o mediante el transporte activo, que requiere de energía, como ATP, para el transporte de fármacos a través de la barrera hematoencefálica, las membranas neuronales, las células tubulares renales, y los hepatocitos. Cabe notar que solo los fármacos no ionizados libres pueden traspasar las membranas celulares. Existen varias condiciones que pueden incidir en el grado o tasa de absorción de un fármaco, entre ellas la motilidad gastrointestinal anormal, las enfermedades del estómago y del intestino delgado y grueso, las infecciones gastrointestinales, la radiación, y la interacción con otras sustancias que se encuentren en el tracto gastrointestinal, como los alimentos.

## **Diapositiva 9: Volumen de distribución**

Otro término de la farmacocinética es el volumen de distribución ( $V_d$ ), que relaciona la cantidad de fármaco en el organismo con la concentración de fármaco en la sangre. Volumen de distribución es un volumen hipotético en el que se distribuye la cantidad total del fármaco a la misma concentración encontrada en suero o plasma.

La distribución de un fármaco depende del fármaco en cuestión y del compartimento del organismo.

Los fármacos polares son solubles en agua y se distribuyen a la circulación sanguínea; se eliminan principalmente por los riñones. Los fármacos no polares son solubles en

lípidos y se distribuyen típicamente al sistema nervioso central, los tejidos y la grasa. Se eliminan principalmente en las heces fecales y la bilis.

La distribución de un fármaco a los distintos compartimentos del organismo depende de la perfusión sanguínea. Tardará varios minutos para que los fármacos lleguen al plasma y a los órganos bien irrigados como el corazón, el hígado, los riñones y el cerebro.

Tardará minutos u horas para que se distribuyan a los músculos y la piel.

Tardará horas o días para que se distribuyan a las reservas de grasa.

Los fármacos también pueden distribuirse a las distintas reservas que existen en el organismo. Muchos fármacos pueden acumularse en tejidos a concentraciones mayores que las que se dan en los fluidos extracelulares y la sangre. Las células de grasa pueden servir como reserva estable para los fármacos solubles en lípidos. Por consiguiente, los tejidos o las reservas de grasa pueden prolongar la acción farmacológica ya sea en el mismo tejido o bien en un sitio distante alcanzado a través de la circulación.

La limitación del  $V_d$  es que puede basarse en el total del agua corporal ( $\sim 0.65$  L/kg) y no estima los sitios de distribución efectiva. Por otro lado, el volumen de distribución puede no tomar en cuenta las diferencias individuales en la unión a proteínas o a tejidos y requiere la distribución del fármaco para quedar completo.

## **Diapositiva 10: Biodisponibilidad**

Ahora que hemos comentado cómo el fármaco se absorbe en la circulación, podemos introducir otro concepto clave: la biodisponibilidad. Se trata del porcentaje de un fármaco del producto farmacológico original que entra a la circulación de una forma no cambiada, es decir, no metabolizada.

Los fármacos se pueden fabricar en forma de sal, suspensión cristalina, liposomas, líquido, aceite, tableta, gel, cápsula o pueden ser formulados para liberación sostenida

o prolongada. Entre los factores que inciden en la biodisponibilidad se encuentran: la ruta de la administración del fármaco; la formulación del fármaco; la estabilidad del fármaco en el tracto gastrointestinal; las características del fármaco para absorción y biotransformación; la fisiología y patología del paciente, como el pH gastrointestinal y la motilidad gastrointestinal; la perfusión sanguínea; la flora bacteriana; los estados de malabsorción; las funciones renal, hepática y cardíaca; y la genética.

Los fármacos que se administran vía oral se someterán a un metabolismo de primer paso por el hígado, lo que conlleva a una disminución de la biodisponibilidad del fármaco. Los fármacos administrados por la vía intravenosa o parenteral sortearán el metabolismo de primer paso por el hígado y estarán biodisponibles al 100% en la circulación sistémica.

Cabe notar que la inyección intermuscular de un fármaco no garantiza un alto porcentaje de biodisponibilidad porque la absorción de un fármaco se ve afectada por la perfusión sanguínea en el sitio muscular de la inyección.

## **Diapositiva 11: Unión a proteínas**

La biodisponibilidad de los fármacos se ve impactada también por su unión a proteínas plasmáticas portadoras. La unión de los fármacos a las proteínas portadoras, como la albúmina y la alfa-1 glicoproteína ácida, afecta la distribución de los fármacos a los tejidos. La cantidad de fármaco disponible para su transporte a través de una membrana depende de la concentración de fármaco libre, no unido. Entre los aspectos clínicamente importantes de la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas se encuentran:

- Los fármacos altamente unibles a las proteínas pueden verse desplazados por otro fármaco altamente unible a las proteínas también. Se aumentará el efecto farmacológico del fármaco desplazado, así como su aclaramiento renal. En estados patológicos caracterizados por la hipoalbuminemia, la concentración del fármaco libre será más alta en los estados patológicos caracterizados por el aumento de proteínas

de fase aguda (A1AG), disminuyendo la concentración de fármaco libre. Por lo tanto, la actividad farmacológica del fármaco es proporcional a la concentración libre (no unida) en la sangre. Las sustancias endógenas (bilirrubina, ácidos grasos) pueden desplazar a un fármaco altamente unible, y en algunos pacientes con enfermedad renal, sin hipoalbuminemia, la unión puede disminuirse debido a cambios en las cargas proteicas de la albúmina.

## **Diapositiva 12: Metabolismo de los fármacos**

El propósito del metabolismo de los fármacos es convertirlos en metabolitos más hidrofílicos a fin de facilitar su eliminación del organismo. Las consecuencias de su metabolismo pueden conllevar la terminación de su actividad farmacológica, la iniciación de la actividad farmacológica de los profármacos como el metabolismo de la codeína a morfina, y la disminución de la biodisponibilidad de los fármacos. La biotransformación de los fármacos puede producir metabolitos farmacológicamente activos; en tales casos se debe medir el metabolito también porque contribuye al efecto del fármaco en el paciente.

## **Diapositiva 13: Metabolismo de los fármacos**

Las moléculas de los fármacos pueden metabolizarse por reacciones de fase I, que alteran la estructura química mediante la oxidación, la reducción, o la hidrólisis para convertir la molécula en una más polar para su eliminación. El sistema de las enzimas citocromo P-450 juega un papel importante en el metabolismo. En esta diapositiva también se enumeran otras enzimas implicadas en el metabolismo.

## **Diapositiva 14: Metabolismo de los fármacos**

Los fármacos también pueden metabolizarse mediante enzimas para reacciones de fase II a fin de conjugarse con el glutatión, el glucurónido, el sulfato, y los grupos metilo y acetilo para conversión en formas solubles en agua. Se enumeran aquí varias enzimas implicadas en las reacciones de conjugación.

## **Diapositiva 15: Excreción/eliminación de los fármacos**

Los fármacos se metabolizan mayormente en los hepatocitos; sin embargo, el metabolismo también puede ocurrir en el tracto gastrointestinal, los pulmones, las mucosas nasales y la piel. El papel de la farmacocinética es importante para los fármacos con una tasa variable de metabolismo en diferentes pacientes de la población general, quienes podrán tener una mutación de nucleótido único en el gen responsable de las enzimas que metabolizan los fármacos. La medicina personalizada tomará en cuenta la genética del paciente para ayudar a seleccionar el fármaco y el régimen de dosificación que constituirán su tratamiento.

Los fármacos y químicos pueden excretarse del organismo a través de los pulmones, el intestino, los riñones y la bilis. Sin embargo, la excreción renal es una vía principal para la eliminación de la mayoría de los fármacos o metabolitos solubles en agua. Los cambios en la función renal pueden tener un efecto profundo en el aclaramiento y en el tiempo de vida media aparente del compuesto progenitor o su(s) metabolito(s) activo(s). Por ejemplo, la función renal disminuida hará que se aumenten con el tiempo las concentraciones del fármaco en el plasma mientras se sigue administrando, lo que puede conllevar un aumento de sus efectos farmacológicos.

## **Diapositiva 16: Modelos cinéticos**

La cinética del metabolismo puede ser de primer orden, de orden cero, o no lineal. La cinética de primer orden ocurre cuando la cantidad de fármaco eliminado depende de la concentración del compuesto y se da una relación logarítmica con el tiempo. El aclaramiento y el Vd no cambian con la dosis ni con la concentración.

La cinética de orden cero ocurre cuando la tasa de eliminación NO depende de la concentración del fármaco. Algunos ejemplos de fármacos que siguen la cinética de orden cero a concentraciones altas: etanol, fenitoína, salicilatos.

La cinética de capacidad limitada o no lineal ocurre cuando la tasa de eliminación se desplaza del primer orden al orden cero, según la saturación de los procesos de



eliminación. Prácticamente cualquier fármaco puede volverse de capacidad limitada en una situación de sobredosis.

## **Diapositiva 17: Aclaramiento (CL) y tiempo de vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ )**

*Aclaramiento* describe la eliminación de un fármaco de la sangre y del organismo. Se expresa como una concentración del fármaco en un volumen de sangre por unidad de tiempo. A una concentración en equilibrio estacionario, la tasa de administración del fármaco es igual a la tasa de su eliminación. Se suele definir la vida media de eliminación como el tiempo requerido para que la cantidad del fármaco en la sangre se disminuya a la mitad de la concentración medida. En promedio, se requieren de 5 a 7 vidas medias para eliminar el fármaco del organismo.

En las fórmulas que se ven en la parte inferior,  $K_e$  es la constante de eliminación, calculada a partir del aclaramiento y el volumen de distribución.

El tiempo de vida media de eliminación se calcula dividiendo el logaritmo natural de 2 entre la constante de eliminación. Los factores que inciden en el aclaramiento son: el peso corporal, el área superficial corporal, el gasto cardíaco, las interacciones entre fármacos, la genética, las funciones hepática y renal, y la unión a proteínas en el plasma.

## **Diapositiva 18: Modelado farmacocinético: modelo monocompartimental**

Existen dos modelos que se utilizan a menudo para ilustrar la manera en que el organismo maneja los fármacos. El modelo monocompartimental que se ve aquí es un modelo simple en el que se parte de la hipótesis de que el fármaco ingresa pronto a la circulación y se distribuye de manera uniforme por todo el organismo como si este fuera un solo compartimento.

## **Diapositiva 19: Modelado farmacocinético: modelo bicompartimental**

En un modelo bicompartimental, el organismo se divide en un compartimento central que abarca la sangre y los órganos bien irrigados, como el hígado y los riñones, y el

compartimento periférico, compuesto por los tejidos mal irrigados, como los músculos y la grasa, donde es más lenta la distribución del fármaco.

## **Diapositiva 20: Área bajo la curva de concentración**

El Área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo, conocida también como ABC, se utiliza para valorar la exposición total de la sangre durante un tiempo determinado después de la administración del fármaco. Se puede usar la información derivada de la ABC para determinar la dosis y el aclaramiento de un fármaco. El área bajo la curva demuestra el tiempo que tardan los fármacos en ser absorbidos al torrente sanguíneo, la concentración máxima en la sangre en su punto más alto, y la concentración mínima del fármaco durante el tiempo en cuestión. La ABC es directamente proporcional a la dosis cuando el fármaco sigue una cinética lineal. La ABC es inversamente proporcional al aclaramiento del fármaco. La ABC es una función de la concentración del fármaco y el tiempo, así que ofrece una medida del tiempo que el fármaco dure en un organismo. Algunos fármacos se dosifican utilizando la ABC para medir la exposición máxima tolerada (dosificación ABC). Se pueden utilizar los valores de la ABC para determinar otros parámetros farmacocinéticos, como el aclaramiento o la biodisponibilidad.

Esta diapositiva demuestra cómo la ABC puede verse impactada por el aclaramiento. La línea punteada roja representa a un paciente con aclaramiento normal del fármaco. La línea azul de rombos ejemplifica a un paciente con aclaramiento disminuido y una mayor exposición al fármaco con el paso del tiempo, lo que podría llegar a la toxicidad. La línea negra de triángulos representa a un paciente con aclaramiento aumentado del fármaco, lo que implica menor exposición al fármaco con el paso del tiempo y posiblemente menor eficacia farmacológica.

## **Diapositiva 21: Resumen**

- En resumen, la farmacocinética es una herramienta clave del monitoreo terapéutico de fármacos, utilizada para optimizar la dosis del fármaco y los intervalos entre las dosis, para identificar las interacciones entre fármacos, y para minimizar el riesgo de la toxicidad farmacológica.
- Gracias por acompañarme en esta Cápsula de la Medicina de Laboratorio sobre “**La farmacocinética**”.

## **Diapositiva 22: Referencias**

## **Diapositiva 23: Transparencia**

## **Diapositiva 24: Gracias de parte de [www.TraineeCouncil.org](http://www.TraineeCouncil.org)**