



*Better health through
laboratory medicine.*

PEARLS OF LABORATORY MEDICINE

Farmacocinética

Kamisha L. Johnson-Davis, PhD, DABCC (CC,TC), FAACC

Universidad de Utah, Departamento de Patología

Laboratorios ARUP

DOI: 10.15428/CCTC.2020.322529



Objetivos de aprendizaje

- Describir las diferencias entre la farmacodinámica y la farmacocinética
- Definir parámetros:
 - volumen de distribución (V_d)
 - tiempo de vida media ($t_{1/2}$)
 - aclaramiento (CL)
 - área bajo la curva (AUC)
- Contrastar modelos cinéticos de la eliminación de fármacos

Aplicaciones de la farmacocinética

Monitoreo terapéutico de fármacos (MTF)

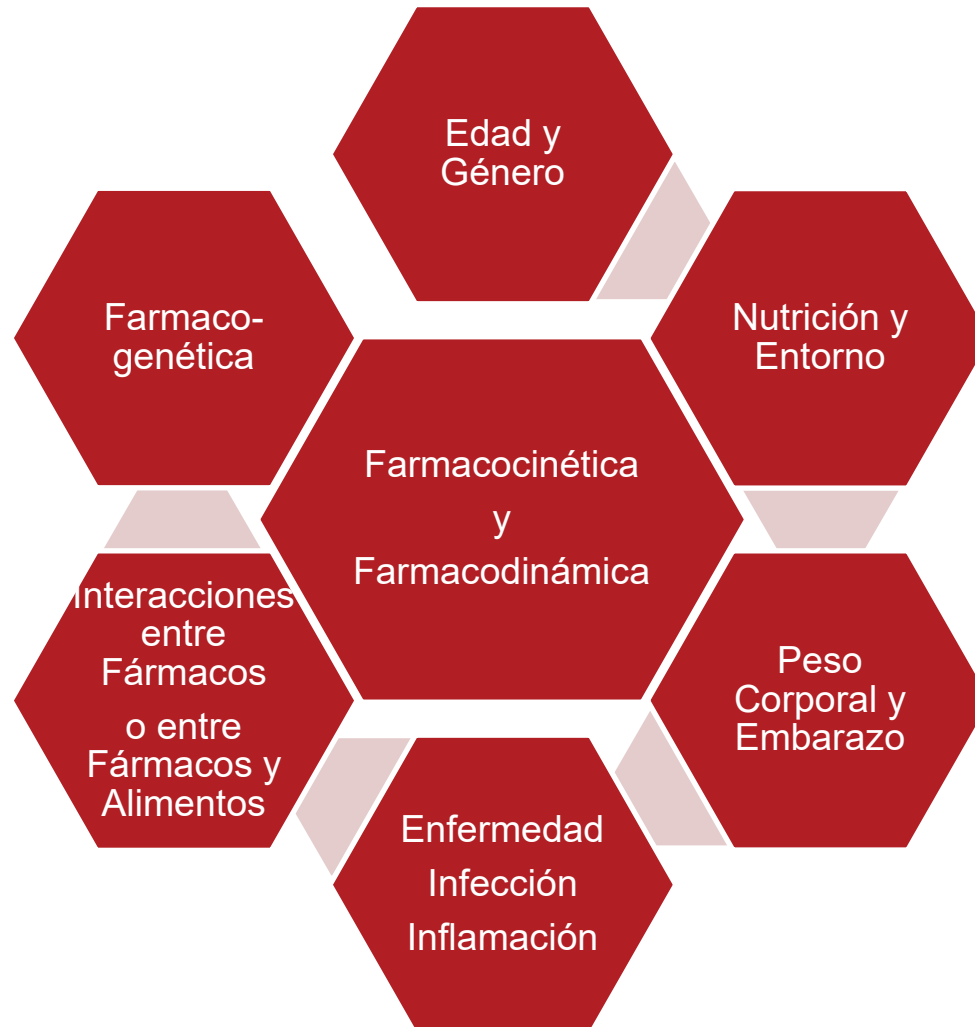
- Orientar/optimizar dosificación
- Identificar interacciones entre fármacos

Toxicología

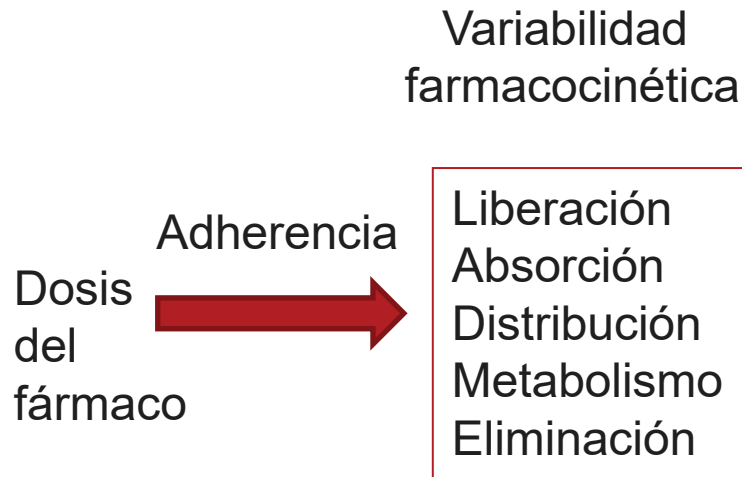
- Mejorar el cuidado del paciente mediante esfuerzos puntuales de descontaminación de compuestos implicados en las reacciones adversas a fármacos



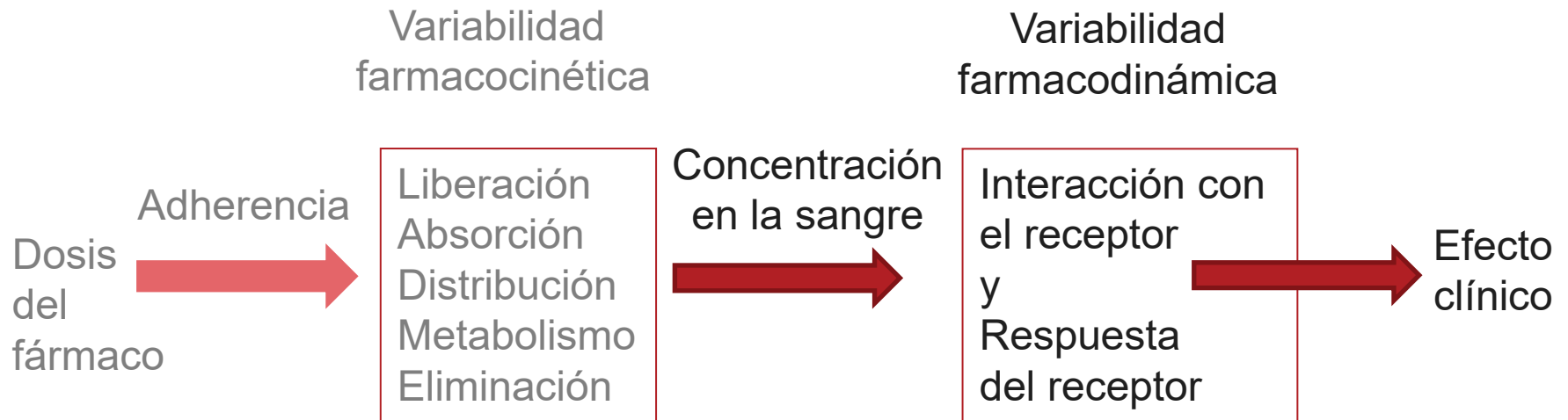
Factores que afectan la farmacoterapia



La farmacoterapia se ve impactada por la farmacocinética y la farmacodinámica



La farmacoterapia se ve impactada por la farmacocinética y la farmacodinámica



Liberación –se relaciona con la ‘solubilidad’ del fármaco

- Formulación (sólida, con recubrimiento entérico, líquida)
- Dosis y frecuencia de administración (λ)
- Química del fármaco – pK_a , soluble en agua, soluble en lípidos
- Estabilidad –pH ácido, descomposición por enzimas digestivas
- Ruta de administración en función de área superficial y permeabilidad – (vía intravenosa, oral, intramuscular, subcutánea, sublingual, transdérmica, inhalatoria, tópica, etc.)



Factores que afectan la absorción

- Características del fármaco: polaridad, pK_a , formulación
 - Ionización *Solo los fármacos libres, no ionizados pueden traspasar las membranas.*
 - Unión a proteínas *Solo los fármacos libres, no ionizados pueden traspasar las membranas.*
 - Transporte pasivo y activo del fármaco
- La motilidad gastrointestinal incide en la tasa de absorción de los fármacos
- Patología del paciente – Inflamación (IBD) u otras enfermedades pueden afectar la absorción



Volumen de distribución

- Volumen hipotético en el cuerpo para contener la cantidad total de fármaco administrada
 - Distribuido a la misma concentración encontrada en suero o plasma
- Los fármacos polares son solubles en agua – se distribuyen a la circulación sanguínea y se eliminan principalmente por los riñones
- Los fármacos no polares son solubles en lípidos - se distribuyen típicamente al sistema nervioso central, tejidos y grasa – se eliminan por heces fecales y bilis



Biodisponibilidad (F)

- La cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica
- Fármacos orales – se someten a metabolismo de primer paso → se disminuye la biodisponibilidad
- Fármacos administrados vía IV – sorteando el metabolismo de primer paso → 100% de biodisponibilidad
- La biodisponibilidad de los fármacos administrados vía intermuscular depende de la perfusión sanguínea en el músculo



Unión a proteínas

- La unión de los fármacos a proteínas portadoras también afecta su distribución a los tejidos.
 - Los fármacos ácidos se unen a la **albúmina**
 - Los fármacos básicos se unen a **α 1 glicoproteína ácida** y lipoproteínas
- Unión a proteínas plasmáticas – afectada por estados patológicos o respuesta de reactantes de fase aguda
- La actividad farmacológica de un fármaco es proporcional a su concentración libre (no unida) en la sangre.



Metabolismo de los fármacos

- Propósito – convertir los fármacos en metabolitos más hidrofílicos para facilitar su eliminación del organismo
- Efectos
 - Termina la actividad farmacológica del fármaco
 - Inicia la actividad farmacológica del fármaco (codeína → morfina)
 - Disminuye la biodisponibilidad (metabolismo de primer paso)



Metabolismo de los fármacos

Reacciones de fase I (oxidación, reducción, hidrólisis)

- Enzimas citocromo P450
 - CYP3A4/5, 2D6, 1A2, 2A6, 2B6
 - CYP2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1)
- Monoamino oxidasa (MAO)
- Esterasa
- Alcohol deshidrogenasa (ADH)
- Aldehído deshidrogenasa (ALDH)
- Epóxido hidrolasa
- Monooxigenasa que contiene flavina (FMO)



Metabolismo de los fármacos

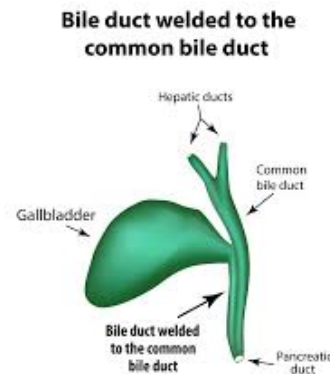
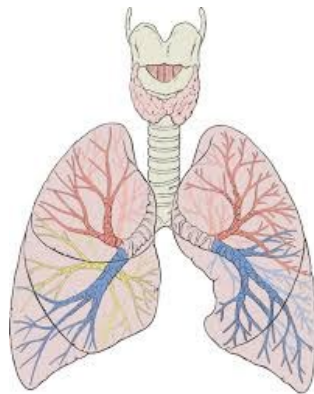
Reacciones de fase II –

- reacciones de conjugación con glutatión, glucurónido, sulfato, grupo metilo, grupo acetilo
 - Glutatión S-transferasas (GST)
 - UDP-glucuronosiltransferasas (UGT)
 - Sulfotransferasas (SULT)
 - Metiltransferasas (MT)
 - N-acetiltransferasas (NAT)

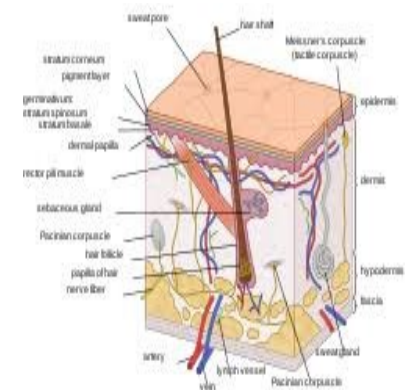


Excreción/eliminación de fármacos

- Órganos implicados en la excreción de fármacos:
 - Riñones, pulmón, ductos biliares, tracto gastrointestinal, piel



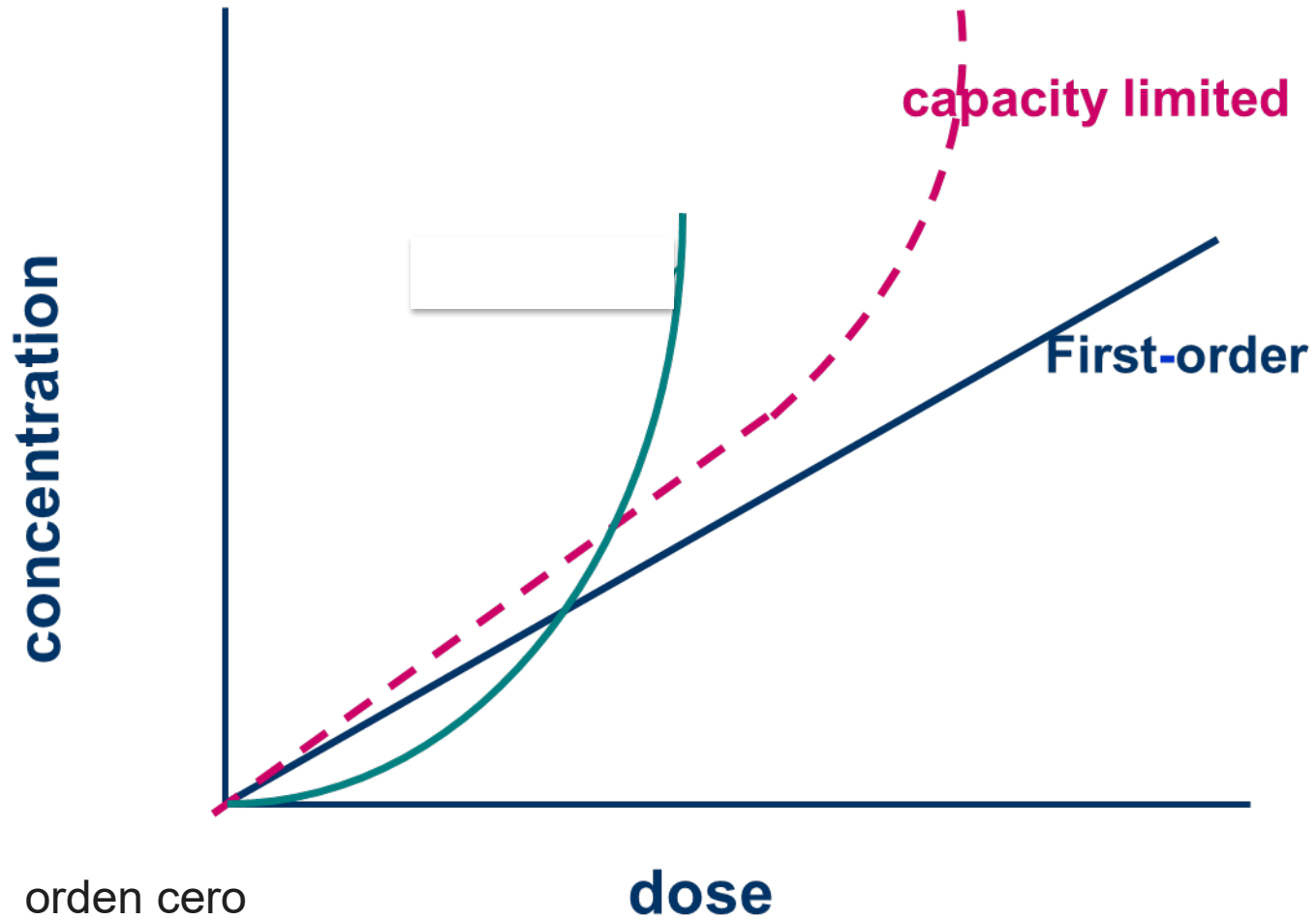
HUMAN GASTROINTESTINAL TRACT



- Cambios en la función renal afectan el aclaramiento y vida media del fármaco



Modelos cinéticos



concentración

dosis

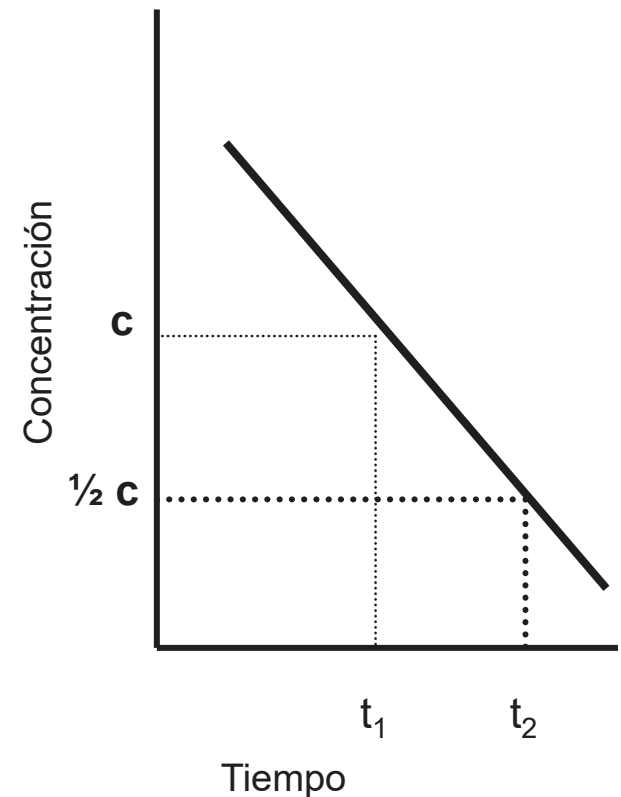
capacidad limitada

primer orden



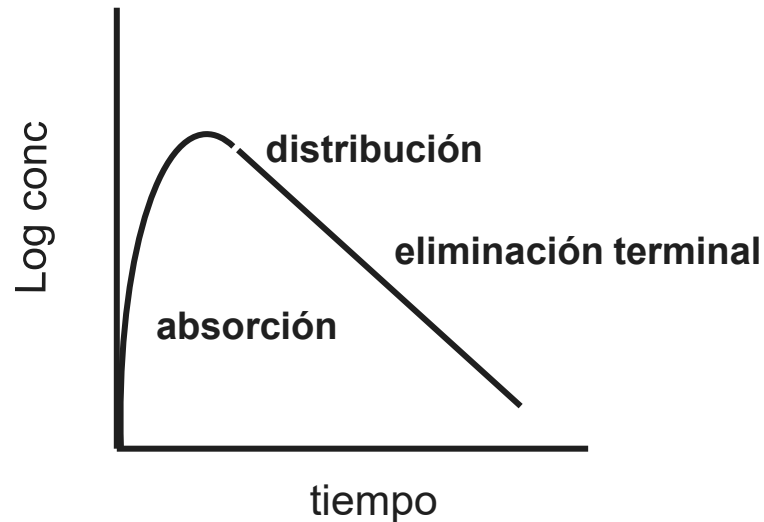
Aclaramiento (CL) y tiempo de vida media de eliminación ($t_{1/2}$)

- Aclaramiento describe la eliminación de un fármaco de la sangre y del cuerpo
- Tiempo de vida media de eliminación – el tiempo requerido para que la concentración plasmática del fármaco (C) en el organismo se disminuya en 50%
- Fórmulas importantes
 - Ke = constante de eliminación
 - $Ke = CL/V_d$
 - $t_{1/2} = \ln 2/Ke$



Modelado farmacocinético: modelo monocompartimental

Fármaco administrado vía oral



- El fármaco se distribuye pronto al compartimento tisular

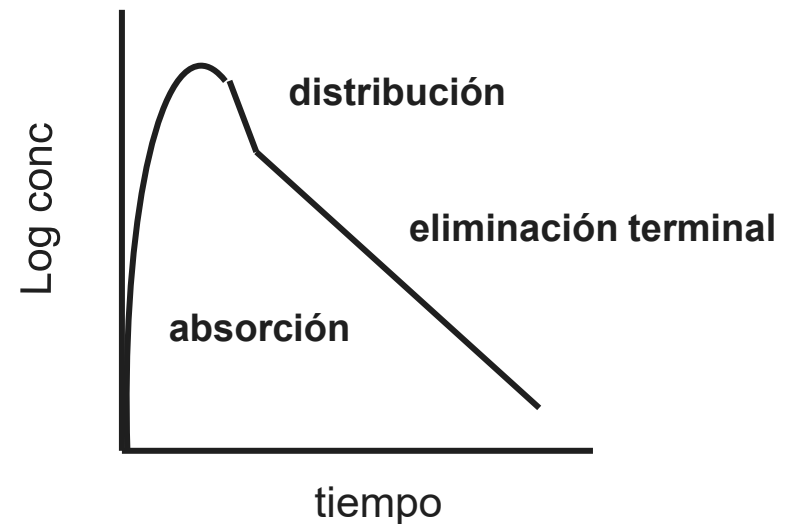
Monocompartimental



Modelado farmacocinético: modelo bicompartimental

Fármaco administrado vía oral

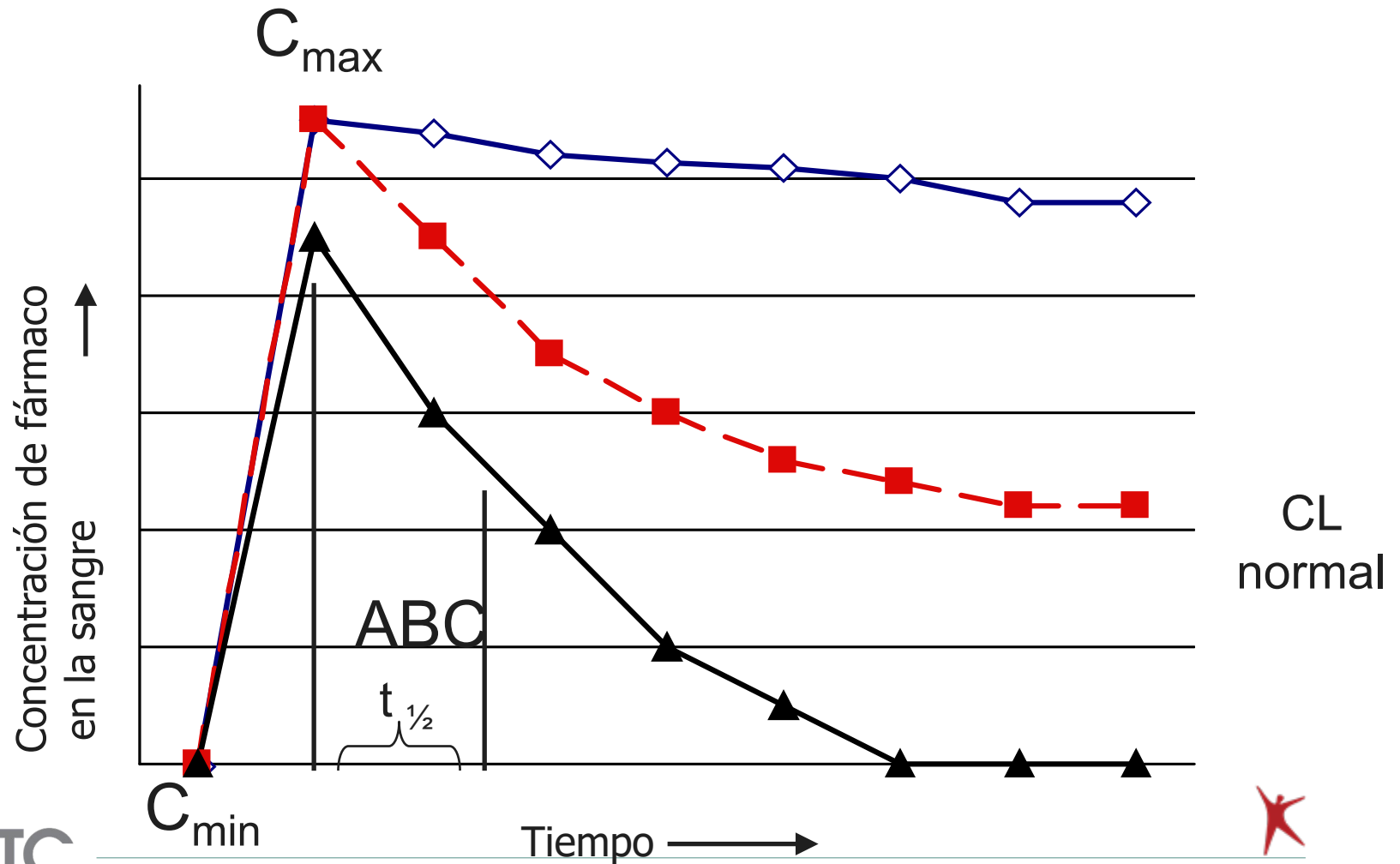
- Fármaco se equilibra lentamente con tejidos periféricos



Bicompartimental



Área bajo la curva de concentración (ABC)



Resumen

La farmacocinética es útil para:

- Optimizar la dosis del fármaco y los intervalos entre dosis
- Identificar interacciones entre fármacos
- Minimizar el riesgo de toxicidad farmacológica



Referencias:

- Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Sixth edition, Nader Rifai, Andrea R. Horvath, Carl T. Wittwer
 - Capítulo 40 Therapeutic Drugs and their Management
 - Capítulo 44 Capítulo 54 Pharmacogenetics
- Contemporary Practice in Clinical Chemistry, Third edition, editado por William Clarke
 - Capítulo 44, Pharmacokinetics for the Practicing Clinical Chemist
 - Capítulo 45 Therapeutic Drug Monitoring



Transparencia / Conflictos de interés potenciales

Al presentar la Cápsula, la presentadora llenó el formato de transparencia para Química Clínica. Declaraciones y/o conflictos de interés potenciales:

- **Empleo o liderazgo:** Sin declaraciones
- **Rol de consultor o asesor:** Sin declaraciones
- **Participación accionaria:** Sin declaraciones
- **Honorarios:** Sin declaraciones
- **Financiamiento de investigación:** Sin declaraciones
- **Testimonios periciales:** Sin declaraciones
- **Patentes:** Sin declaraciones

Thank you for participating in this
Clinical Chemistry Trainee Council
Pearl of Laboratory Medicine.

Find our upcoming Pearls and other
Trainee Council information at
www.traineecouncil.org

Download the free *Clinical Chemistry* app
on iTunes today for additional content!

Follow us:

