

FARMACOLOGÍA GENERAL

Estudio de los principios o propiedades fundamentales involucradas en las acciones de todos los fármacos

FARMACOLOGÍA ESPECIAL

Estudio de los diferentes grupos de sustancias activas

- Forma de actuar
- Aplicaciones terapéuticas
- Efectos adversos

FARMACOLOGÍA GENERAL → → ???

Absorción y distribución

↳ Cómo alcanzan su punto de acción

Excreción y biotransformación

↳ Cómo ponen ellos fin a sus acciones

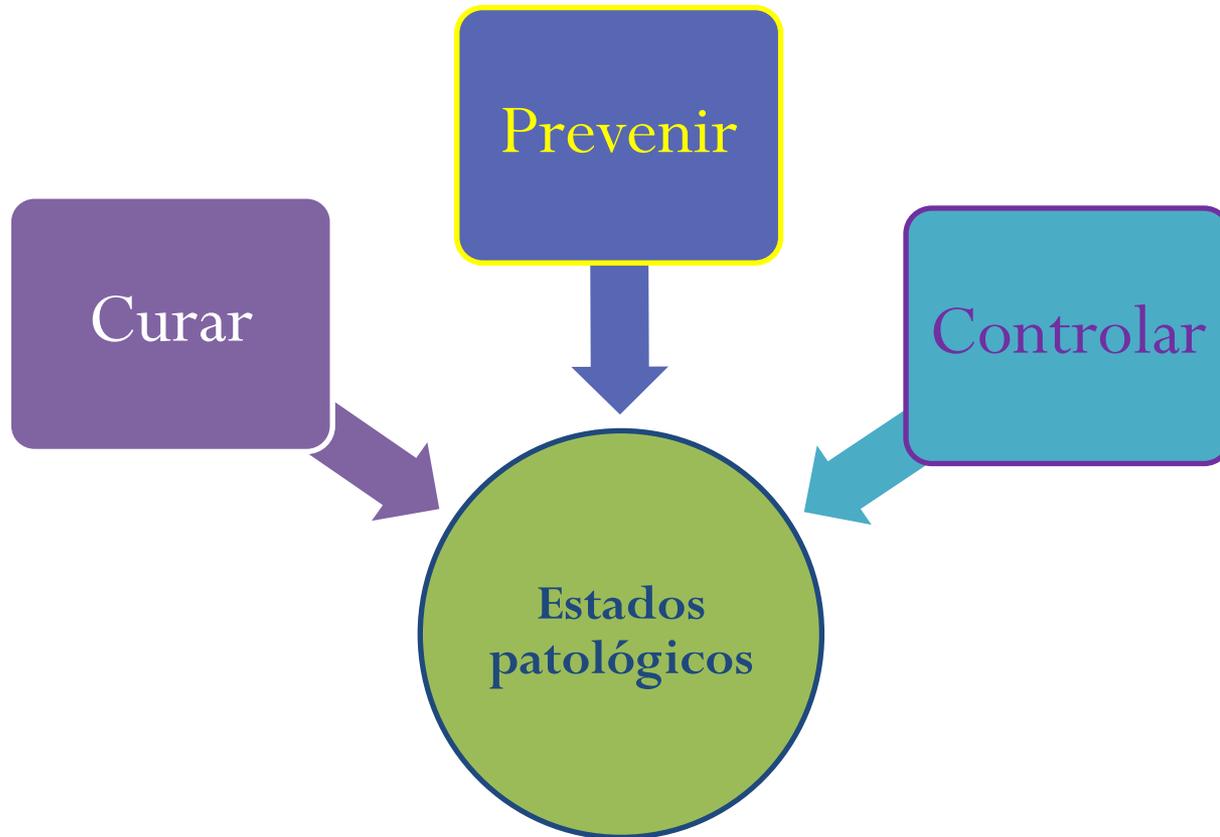
Mecanismos de la acción de los fármacos

↳ Cómo actúan los fármacos

Factores que modifican la respuesta de los fármacos en los individuos

↳ Por qué se producen respuestas anómalas

OBJETIVO TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO



- **Dosis adecuadas** de fármacos para alcanzar en los tejidos diana unos niveles terapéuticos, pero no tóxicos.
- **Concentraciones plasmáticas** →→ **Acciones del fármaco**
- **Rapidez, intensidad y duración** de los efectos de un fármaco son importantes para el clínico a la hora de tomar decisiones:
 - ❑ **Vía de administración, cantidad, frecuencia de las dosis de un determinado fármaco**

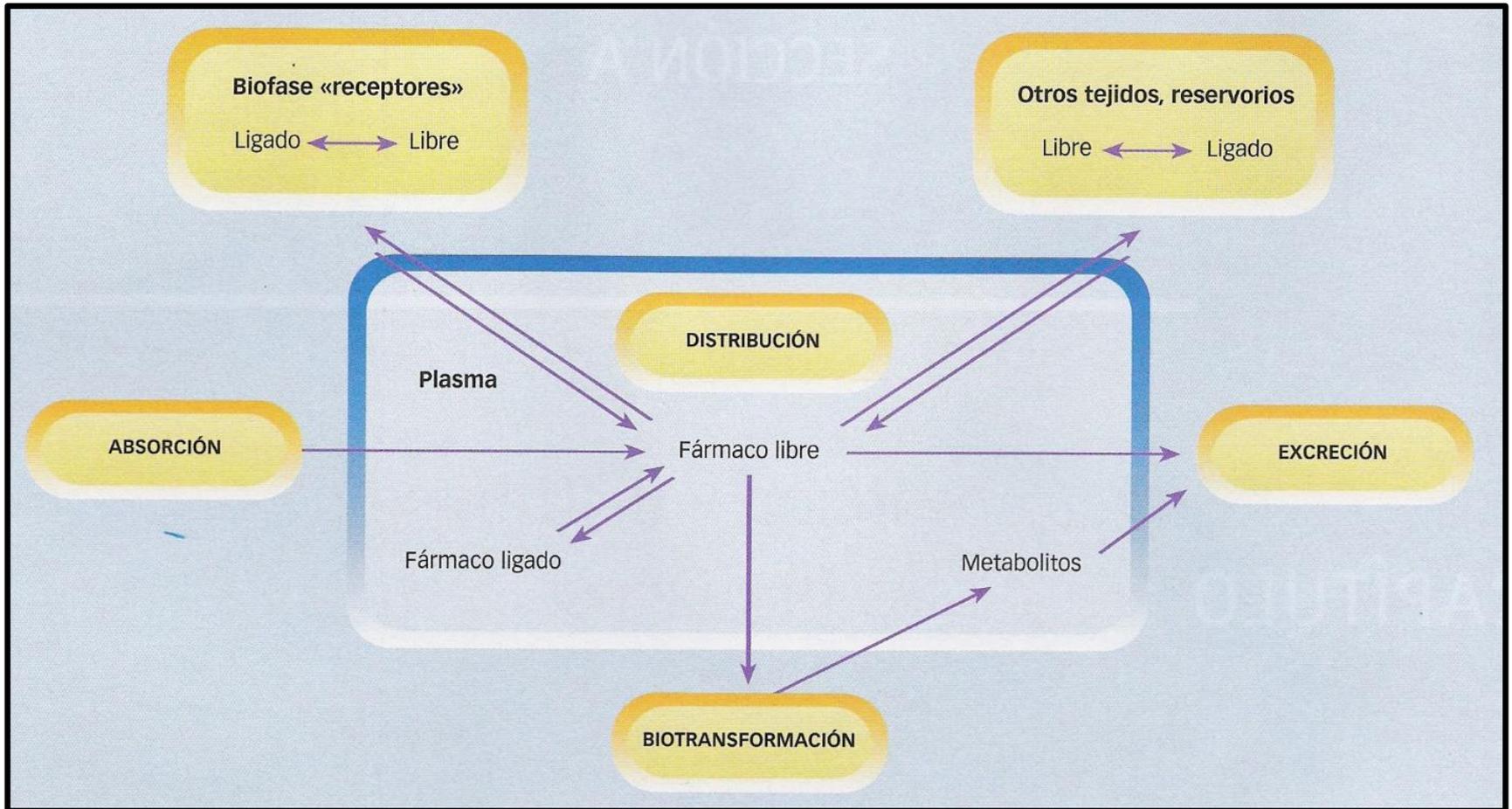
- Controlado por 4 procesos fundamentales →→

Absorción

Distribución

Biotransformación

Excreción

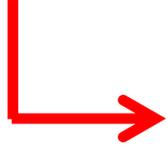


Fuente: Velázquez.
 Farmacología Básica y Clínica

DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS

INTRODUCCIÓN

Distribución



Transporte del fármaco dentro del compartimiento sanguíneo y su posterior penetración en los tejidos.

- Implica el paso de barreras biológicas y el acceso a distintos compartimientos corporales.

UNIÓN A LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Generalidades

- En la sangre las moléculas de los fármacos pueden ir:

Disueltas en el plasma

Incorporadas a las células (hematíes normalmente)

Fijadas a las proteínas plasmáticas

- Existiendo un equilibrio dinámico entre las tres formas de transporte

- La unión a proteínas plasmáticas es muy frecuente y ello va a condicionar en gran medida los efectos de los fármacos.



No difusible
Farmacológicamente inactiva

- **Principales proteínas plasmáticas:**

Albúmina

β -globulina

α -1-Glucoproteína ácida

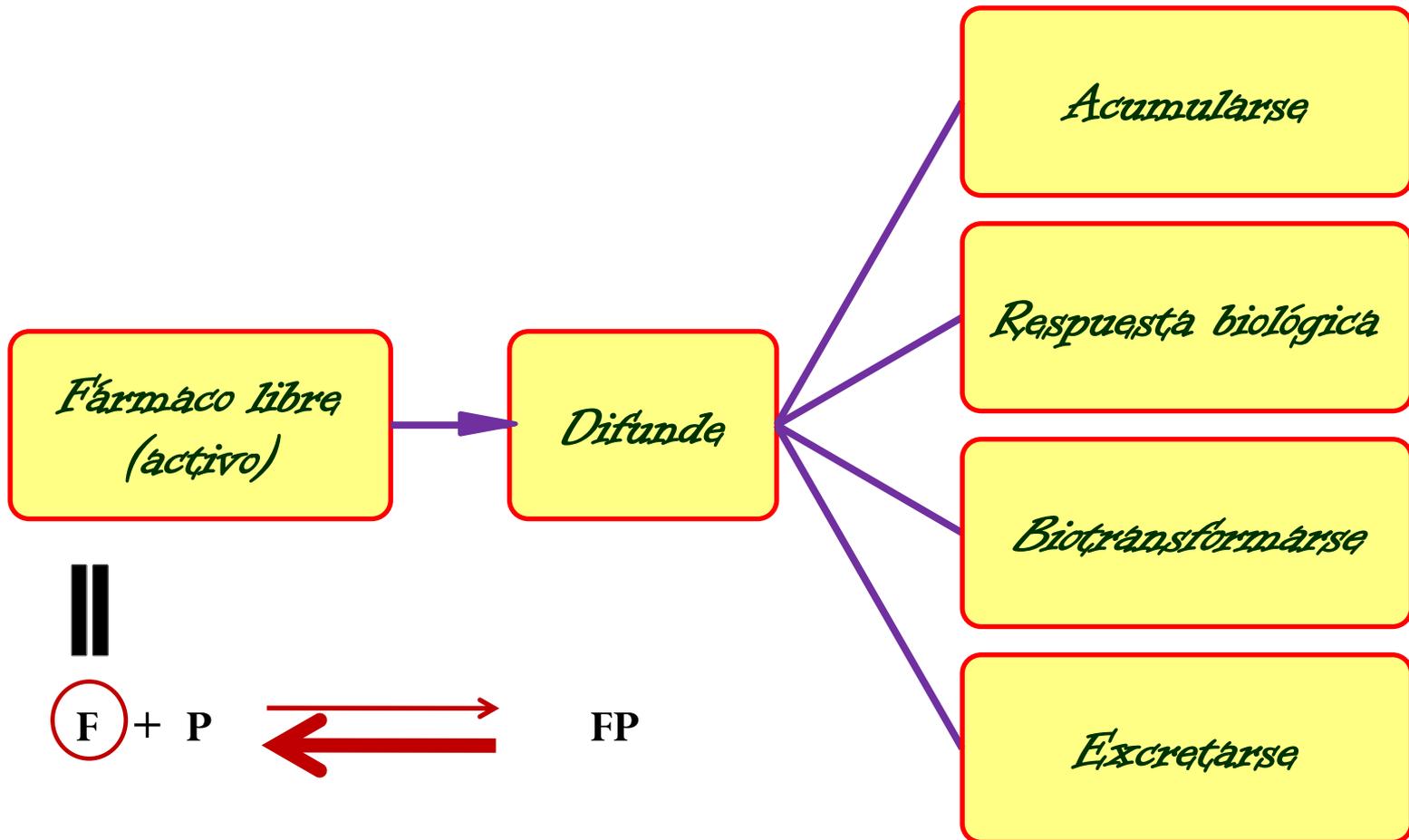
Lipoproteínas

- **Albúmina** →→ **Proteína más importante** (más abundante y mayor capacidad y superficie de fijación).
- **Albúmina** →→ **Interacciona con muchos fármacos.** Se reconocen hasta 4 sitios diferentes para la unión de los fármacos.
- **Albúmina** →→ Mayor afinidad por los ácidos débiles y compuestos neutros.
- **α-1-Glicoproteína** →→ Preferencia por fármacos básicos
- **Lipoproteínas** →→ Fármacos muy liposolubles

Fármacos que se unen a los distintos sitios de la albúmina

SITIO I	SITIO II	SITIO III	SITIO IV
Warfarina Azapropazona Acidocilina	Diacepán Benzodiazepinas Cloxacilina	Tamoxifeno Clomifeno	Digitoxina Acetildigitoxina
Cloracepato Clorotiazida Dicumarol	Dicloxacilina Dicumarol Ac. Etacrínico		
Diflunisal Flucoxacilina Flurbiprofén	Flucoxacilina Flurbiprofén Glibenclamida		
Furosemida Glibenclamida Indometacina	Ibuprofeno Indometacina Ketoprofeno		
Ketoprofeno Ac. Nalidíxico Naproxeno Oxifenbutazona	Naproxeno Probenecid Propiomacín Tamoxifeno		
Fenilbutazona Fenitoína Salicilamida	Tolazomida Tolbutamida Triptofano		
Salicilazosulfapiridina Ac. Salicilsalicílico Sulfametizol			
Tolbutamida Ac. Valproico Sulfobromoftaleína			

Sólo **F** →→ **Difunde** a los tejidos y órganos diana, provoca una respuesta biológica y esta disponible para los procesos de eliminación.



FP →→ No difunde y es inactiva

*Fracción FP
(Inactiva)*

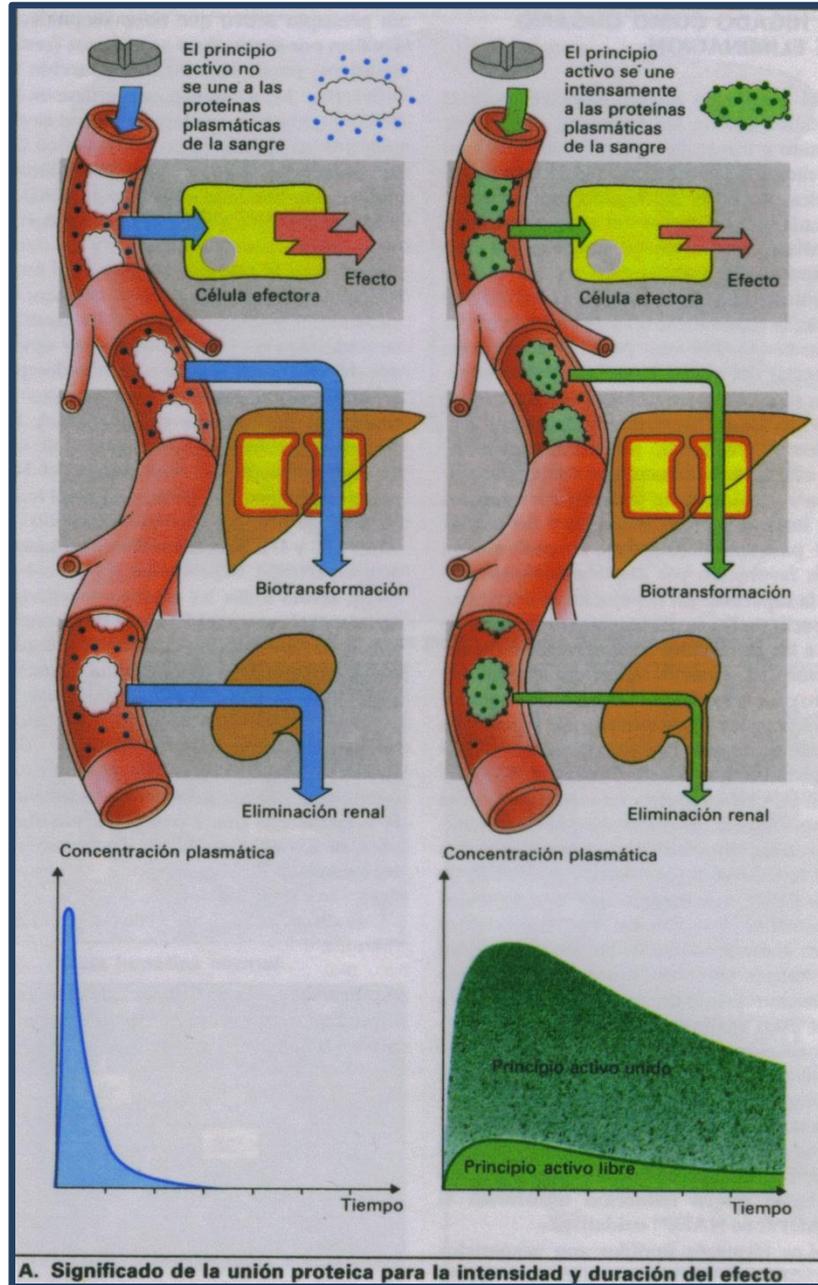


Reservorio



*Prolonga la acción
farmacológica*

Fármaco libre



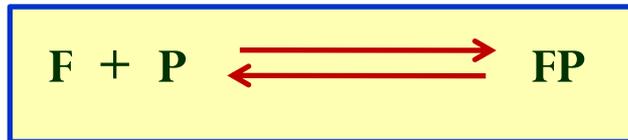
Fármaco ligado



Fuente: Atlas de Farmacología

A. Significado de la unión proteica para la intensidad y duración del efecto

- **El grado de unión es muy variable, pero específico para cada fármaco.** Algunos fármacos se unen muy poco y otros mucho.
- **Se cuantifica como porcentaje de fármaco unido a proteínas.**
- **Este porcentaje** para una gran mayoría de fármaco permanece constante dentro de un amplio margen de dosis y **es independiente de la cantidad total de fármaco administrado.**



- **Proceso saturable** por lo que si se produce saturación, esa relación lineal desaparece y aumenta la fracción libre y por tanto:

El porcentaje de fármaco libre sería mayor del previsto

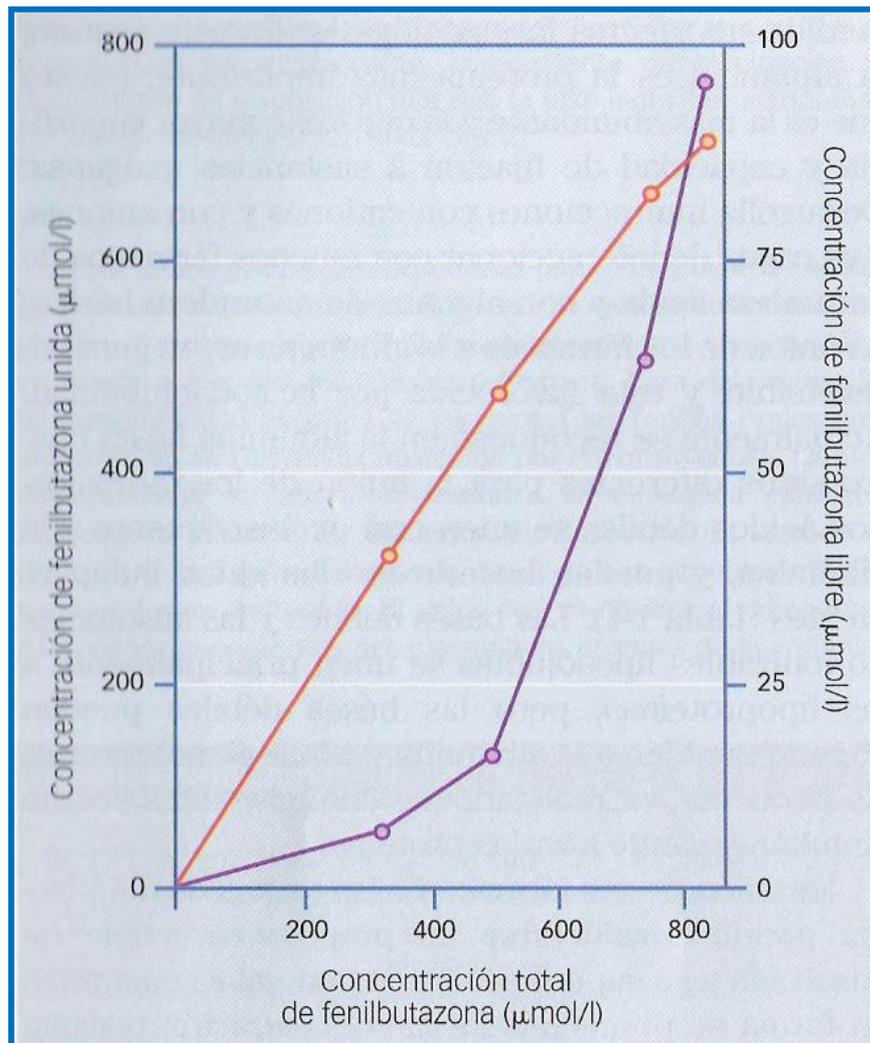


Figura 1-15. Fijación de la fenilbutazona a la albúmina plasmática. Cuando los lugares de unión están próximos a la saturación, el fármaco libre aumenta de forma imprevista. (Tomado de Brodie y cols. J Pharm Pharmacol 1957; 9: 345.)

**Fuente: Velázquez.
Farmacología Básica y Clínica**

- **Unos pocos fármacos** (p. ej., sulfonamidas, tolbutamida y aspirina) →→
Actúan a concentraciones plasmáticas cercanas a las de saturación.
- **Administración de dosis saturantes** →→ **Concentración de fármaco libre aumentará en una proporción mayor de la prevista**
p.ej., si se duplica la dosis, la concentración de la forma libre aumentará en más del doble.
- Puede producirse **modificación del grado de unión a proteínas** :

- Bajo ciertas situaciones patológicas**
- Por competencia entre fármacos**

Casos de hipoalbuminemia

Cirrosis hepática

Recién nacidos

Insuficiencia renal

Ancianos

Enfermedad gastrointestinal

Neoplasias malignas

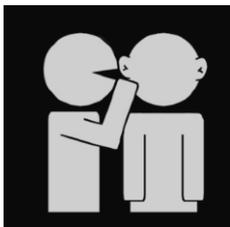
Lepra

Traumatismos

Quemaduras

Embarazo

Malnutrición grave



Necesario reajustar la dosis

Competencia entre fármacos por la unión a proteínas

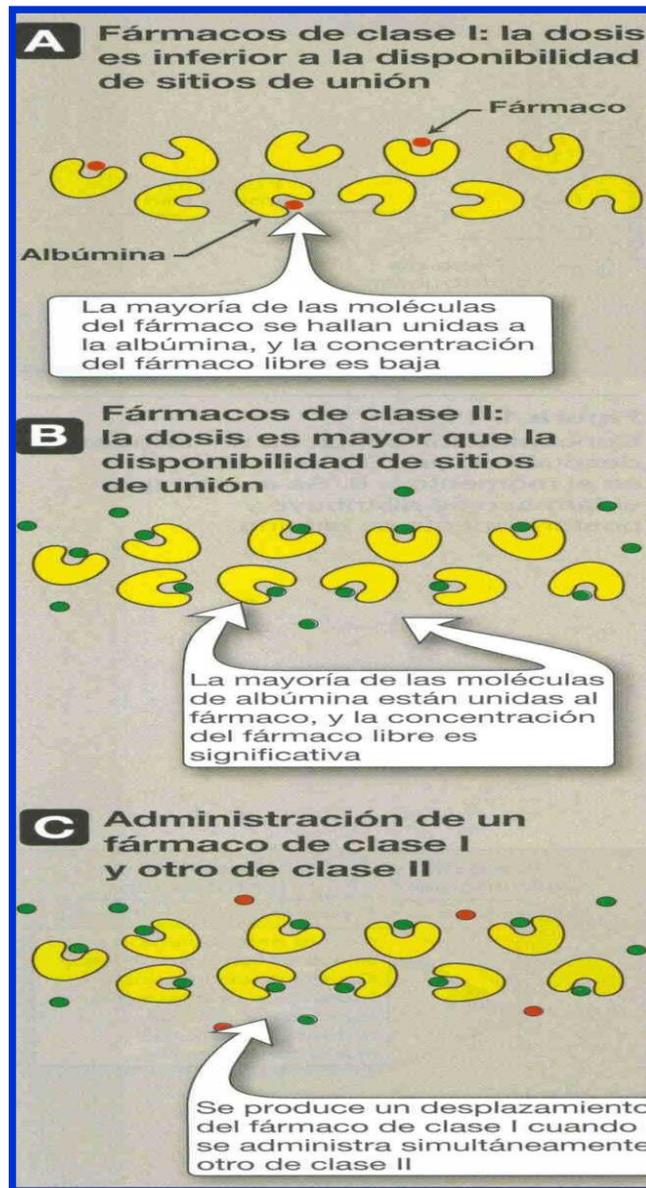
- **Muchos fármacos compiten entre sí por** los lugares de unión disponibles de la albúmina →→ Desplazamiento de uno de ellos
- **Afinidad y concentración de ambos ligandos.**
- Los fármacos con alta afinidad por la albúmina **se dividen en dos clases:**

Fármacos de clase I

→→ Dosis de fármaco \ll Capacidad de fijación de la albúmina.

Fármacos de clase II

→→ Dosis de fármaco próxima capacidad de fijación de la albúmina.



Fuente: Farmacología. Harvey and Champe

A modo de ejemplo:

- Warfarina (Aldocumar®) (Clase I) + antibiótico sulfamídico (Clase II)
- Esta **interacción farmacológica** supone una elevación de las concentraciones plasmáticas activas del fármaco desplazado **que puede conllevar toxicidad (hemorragia) como si existiese sobredosificación.**
- Resulta especialmente **peligroso administrar un fármaco desplazante en dosis altas mediante inyección rápida.**
- **Importante** si el fármaco desplazado presenta **→→ Índice terapéutico pequeño.** También influirá un Vd pequeño y una semivida larga.

Tabla 1

Fármaco	Fármaco fijado a concentraciones terapéuticas (%)	Sitios de unión ocupados
Diacepan		
Clordiacepóxido	95-99	<1
Warfarina		
Fenilbutazona	98	20
Amitriptilina		
Nortriptilina		
Clorpromacina	90-95	<1
Imipramina		
Desmetilimipramina		
Indometacina		
Sulfisoxazol		
Tolbutamida	90-95	50-60
Acido valproico		
Fenitoína	90	3
Aloprenolol		
Digitoxina	85-90	<1
Hidralacina		
Quinidina	70	<1
Lidocaina	50	<1
Aspirina	50	50

Los fármacos con alto porcentaje de fijación serán susceptibles de desplazamiento. Los fármacos que ocupan el 50% o más de los sitios pueden causar desplazamientos.

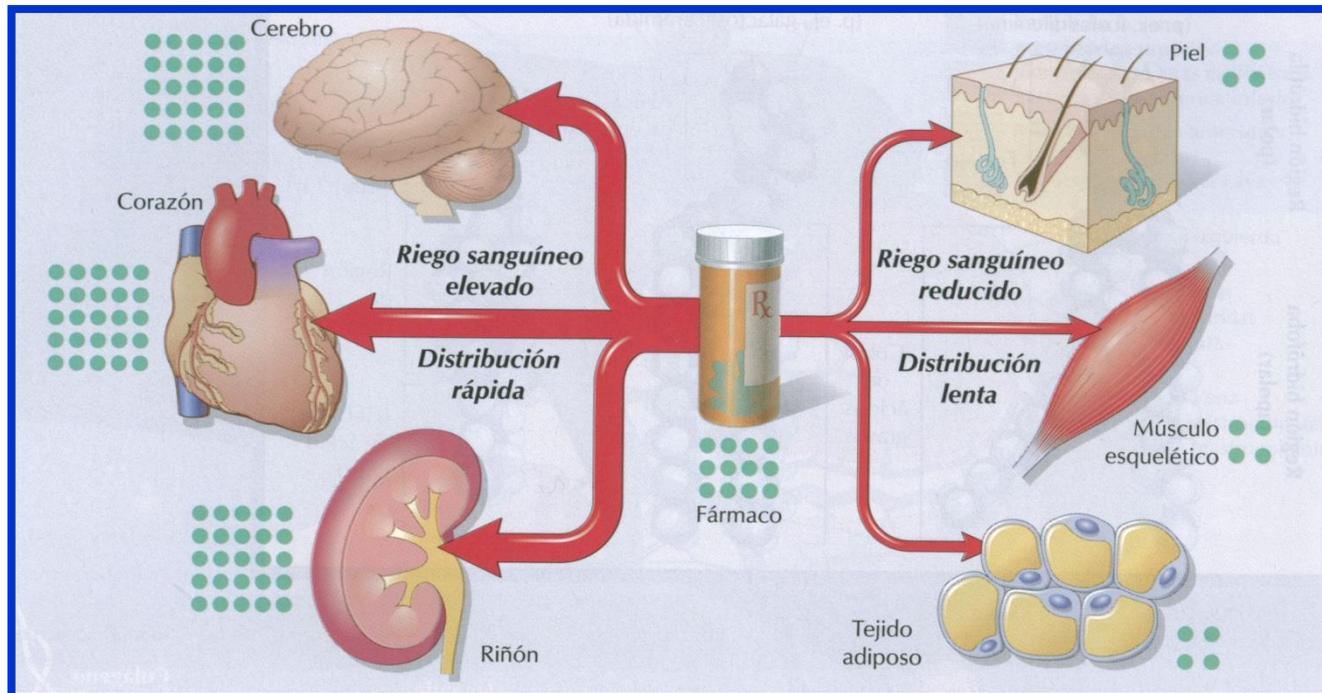
FACTORES QUE DETERMINAN LA DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS

- La salida de un fármaco desde el plasma y su llegada al intersticio y posterior penetración en las células de los tejidos depende principalmente del:

- Flujo sanguíneo regional**
- Permeabilidad capilar**
- Grado de unión del fármaco a proteínas**
- Características FQs del fármaco**

Flujo sanguíneo regional

- La distribución desigual del gasto cardíaco a los distintos órganos condiciona en buena medida el acceso de los fármacos a los diferentes órganos.
- **Órganos muy irrigados** como cerebro, hígado o riñón permiten una **más rápida penetración del fármaco** que otros como la piel, hueso o tejido graso.
- Ejemplo: rápido efecto del tiopental



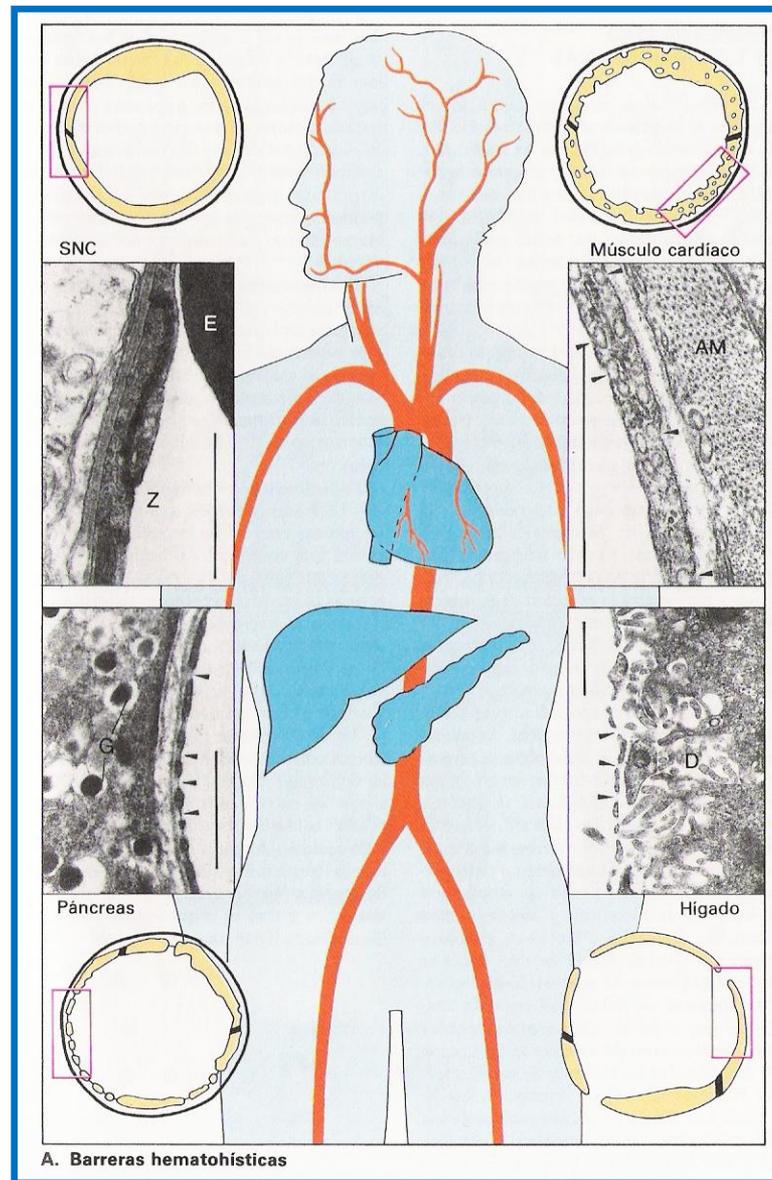
Permeabilidad de la pared capilar

- **La diferente morfología de la pared capilar** en los distintos órganos y tejidos, condiciona la resistencia al paso de los fármacos; así la resistencia es mínima en los sinusoides hepáticos, pero en cambio es máxima en los capilares del SNC, y es intermedia en los capilares del territorio muscular.

Hígado > riñón > músculo = placenta >> cerebro*

- **Las circunstancias patológicas** alteran el patrón normal de distribución: **Inflamación** → → **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.

** En el cerebro, la estructura capilar es continua y no existen uniones con fisuras.*



Fuente: Atlas de Farmacología.
Lullmann

Sinusoides hepáticos: vasos sanguíneos sinusoidales que se encuentran en el hígado, con endotelio discontinuo y fenestrado

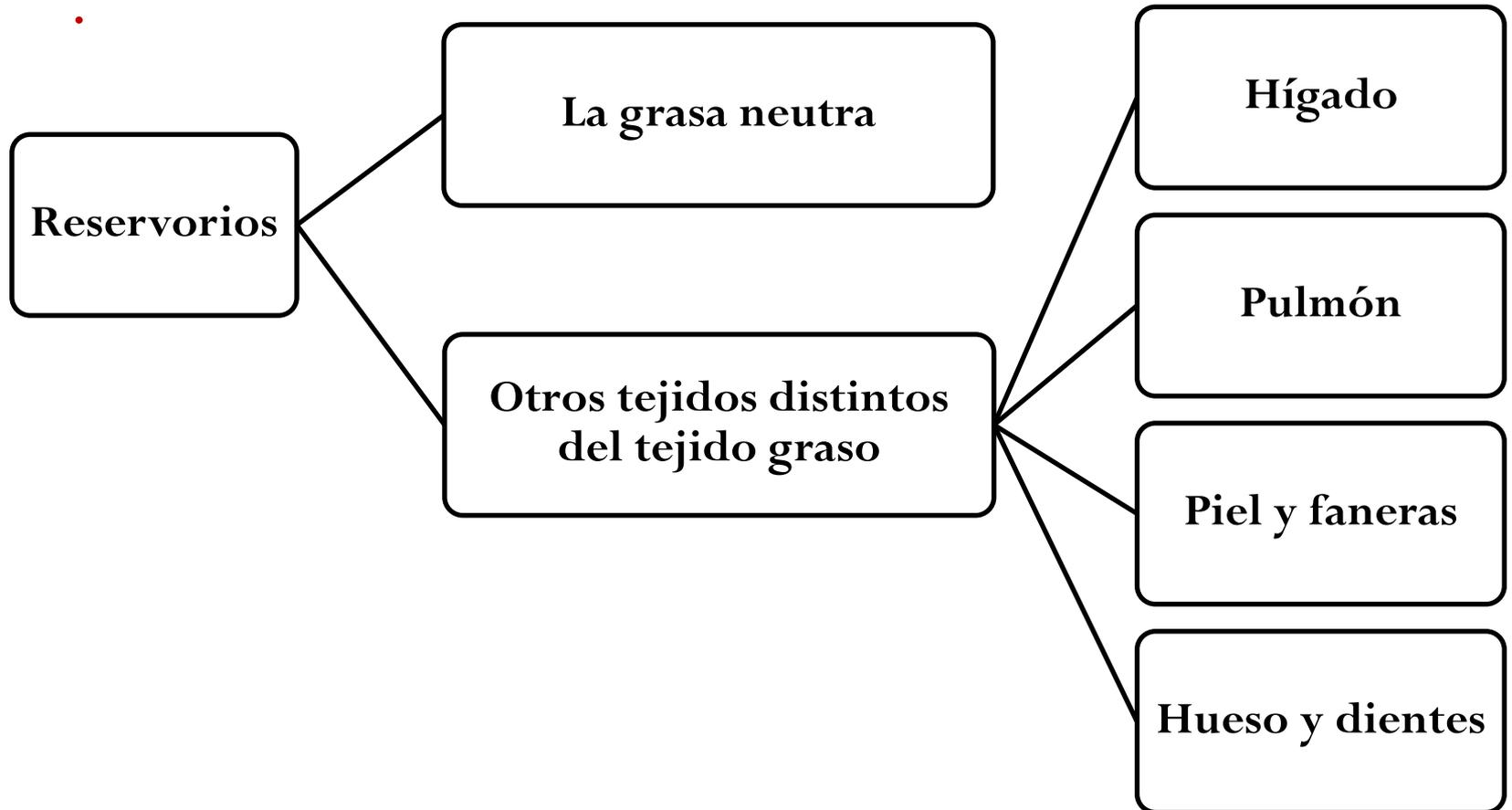
FACTORES QUE DETERMINAN LA DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS

- Flujo sanguíneo regional** ✓
- Permeabilidad capilar** ✓
- Grado de unión del fármaco a proteínas**
- Características FQs del fármaco**

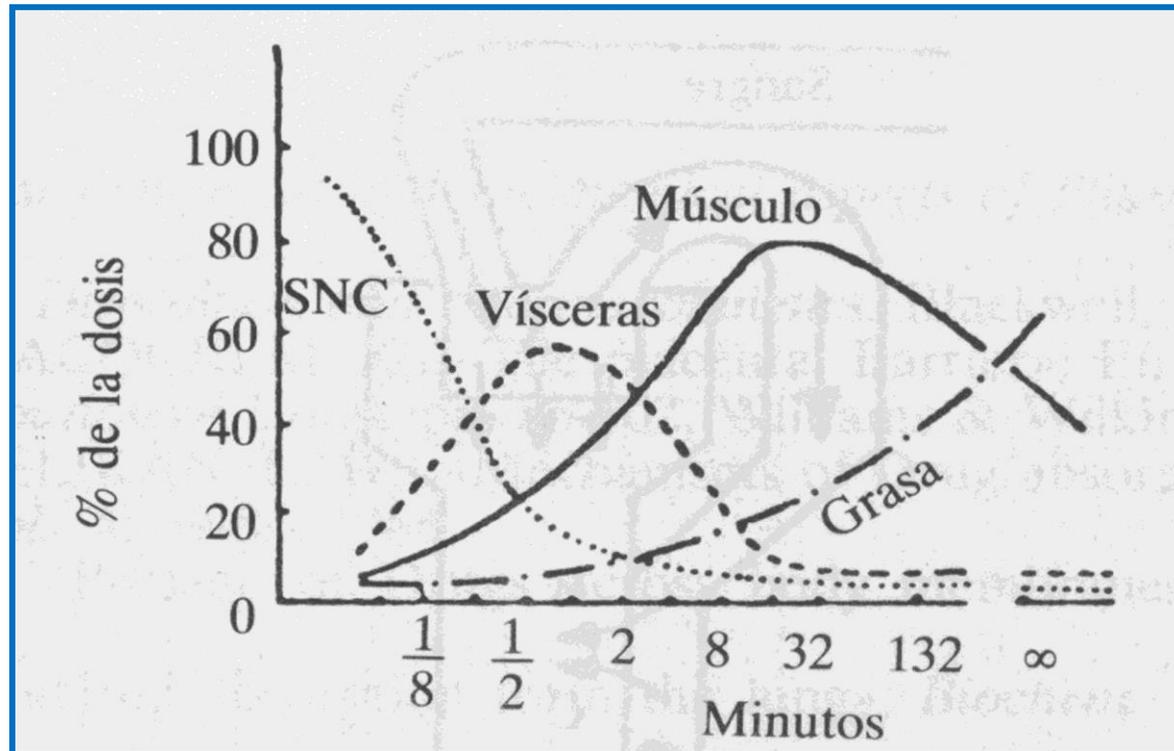
Unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas e hísticas

- **F-P plasmáticas** →→ Enlentecen su salida del compartimento vascular. Prolongan la semivida del fármaco
- **F-P tisulares** también condiciona la distribución homogénea de los fármacos →→ Los secuestra. Prolongan su semivida
- Muchos fármacos se acumulan en determinados zonas o tejidos en concentraciones muy superiores a las del plasma o el líquido intersticial, dependiendo de la capacidad de fijación (**afinidad**) del fármaco a proteínas hísticas o de su tendencia a unirse al tejido adiposo.

- **Frecuente se el fármaco se acumula en órganos diferentes del órgano diana, actuando como reservorio**



- **La grasa neutra** →→ Por ejemplo, puede actuar como reservorio de muchos fármacos lipofílicos (tiopental, DDT), que regresan luego lentamente a la circulación, sufriendo un **proceso conocido como redistribución**. **En este caso, su metabolización se realiza lentamente y las concentraciones plasmáticas se mantienen más de lo previsto.**



Fuente: Compendio de Farmacología General. Velasco Martín

- Otros tejidos distintos del tejido graso

- Hígado y pulmón (**amiodarona**)

- Hueso y dientes (**tetraciclinas**)

- Queratina de la piel (**griseofulvina** antimicótico cutáneo)

- Piel y faneras (**arsénico**)

- Hígado (**atebrina**, un antipalúdico que alcanza una concentración hepática →→ 22.000 veces > plasma etc.)

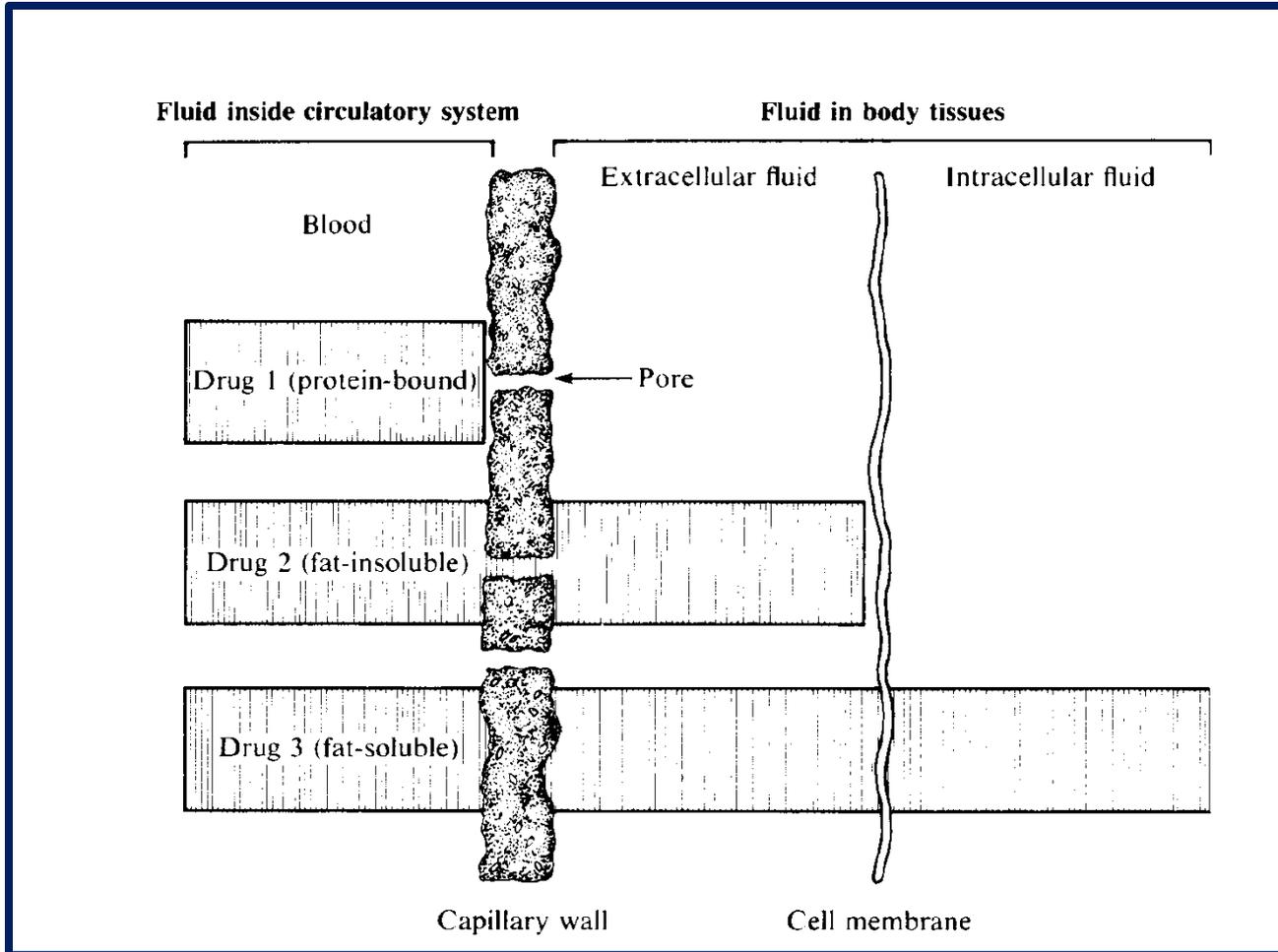
FACTORES QUE DETERMINAN LA DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS

- Flujo sanguíneo regional** ✓
- Permeabilidad capilar** ✓
- Grado de unión del fármaco a proteínas** ✓
- Características FQs del fármaco**

Características FQs del fármaco

- La naturaleza FQ del fármaco influye poderosamente en su capacidad para atravesar las membranas celulares.
- **Acceso espacio intersticial a favor de gradiente:**
 - Difusión pasiva
 - Filtración
- El acceso a las **interior celular y a las estructuras intracelulares**
 - Difusión pasiva (liposolubilidad y grado de ionización del fármaco).

- Los liposolubles y los no ionizados **penetran fácilmente por toda la superficie celular.**
- Los **hidrofílicos**, con una distribución no uniforme de electrones o con una carga positiva o negativa, **no penetran las membranas celulares.**

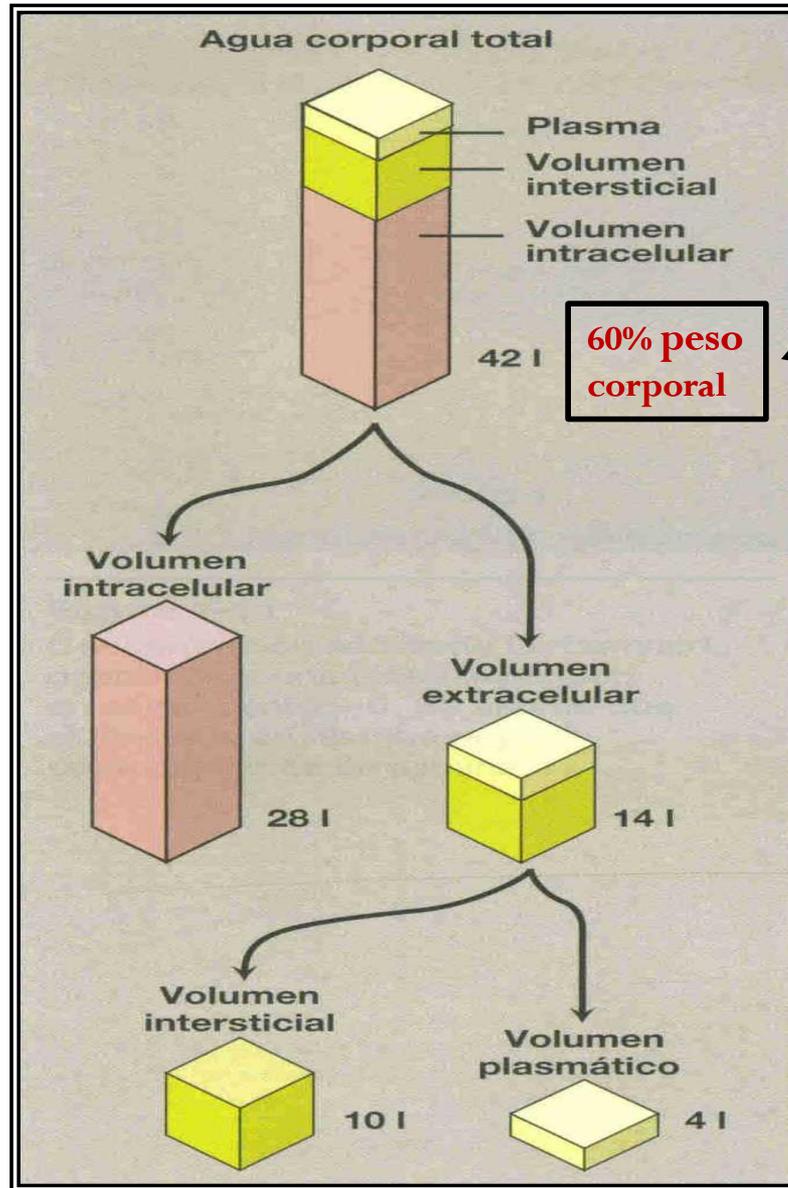


Fuente: A primer of Drug Action

COMPARTIMENTOS ACUOSOS DEL ORGANISMO

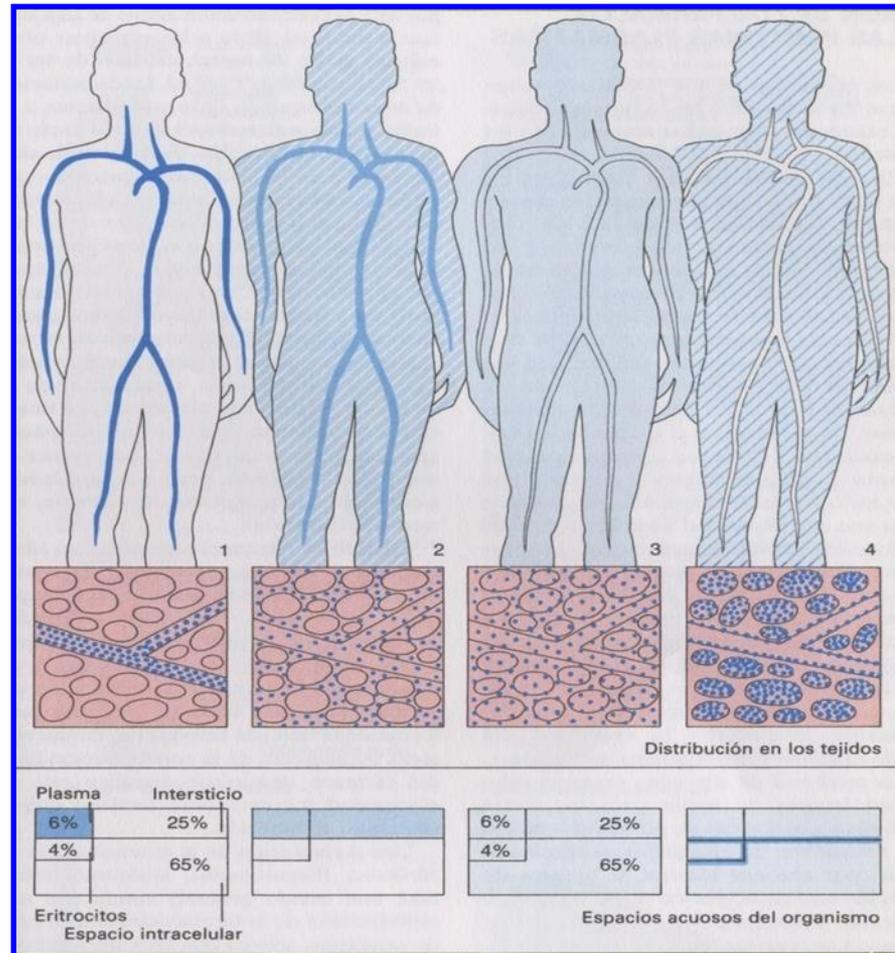
- **Los fármacos no se distribuyen con uniformidad por el organismo**, sino que alcanzan y ocupan los diversos territorios con dificultades diferentes.
- El **agua del organismo** varía entre un **50 y un 70%** del peso corporal y **se distribuye en 3 compartimentos principales**.

- El plasma sanguíneo*** (6 % del peso del organismo o 4 l)
- El líquido intersticial*** (14% o 10 l)
- El líquido intracelular*** (40 %). Suma de los contenidos líquidos de todas las células del organismo total 28 l.



Fuente: Farmacología. Harvey and Champe

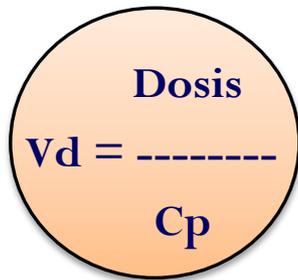
POSIBILIDADES DE DISTRIBUCIÓN DE UNA SUSTANCIA ACTIVA



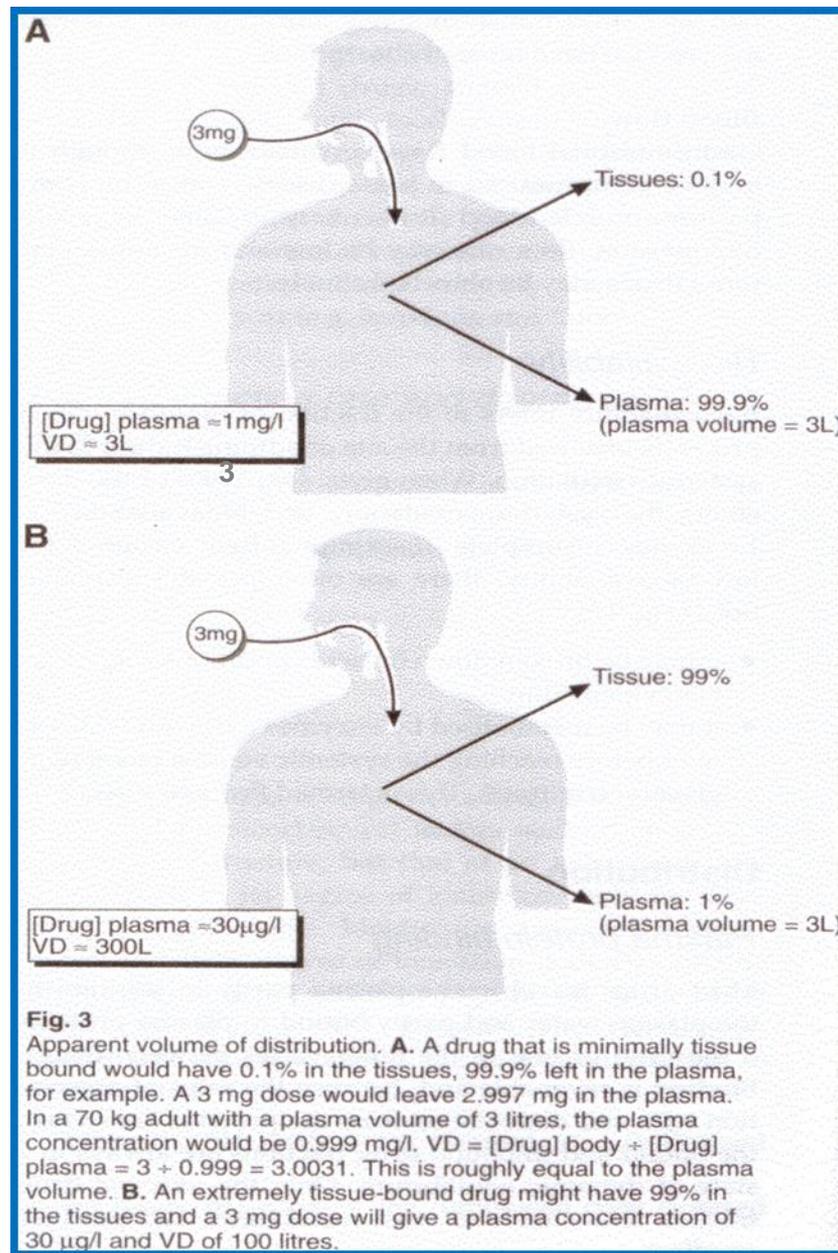
Fuente: Atlas de Farmacología. Lullmann

VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN

- **Vd:** Es el volumen de agua corporal en el que el fármaco se encuentra disuelto, pero este parámetro de "Vd real" no es fácilmente medible por lo que recurrimos al "**Vd aparente**".
- **El volumen aparente de distribución** es un parámetro numérico representativo de la distribución de los fármacos, que **se obtiene a partir de datos numéricos experimentales**.


$$Vd = \frac{\text{Dosis}}{Cp}$$

- **Este volumen de distribución es estimativo** porque no refleja con exactitud dónde se encuentra el fármaco. Por ej., si la Cp es muy baja el Vd será muy alto, indicándonos que está acumulado en algún tejido; por el contrario, si el fármaco está muy unido a proteínas plasmáticas la Cp será alta y el Vd será bajo.



- Definición de Vd aparente

Volumen hipotético de líquido en que sería necesario disolver la cantidad total de fármaco administrada para conseguir en él una concentración de fármaco igual a la del plasma sanguíneo.

- El Vd aparente **solo es una constante de proporcionalidad** que relaciona la cantidad total de fármaco en el organismo en un momento dado con la concentración plasmática o sanguínea.
- Es un **volumen ficticio pues partimos de la suposición de que existe una distribución uniforme del fármaco en los tres compartimentos acuosos** (sangre, espacio intersticial y espacio intracelular).

- Si el organismo realmente fuera un compartimiento único en el que el fármaco estuviese distribuido uniformemente →→ el volumen de agua corporal en el que el fármaco estaría disuelto sería el real.

No tiene significado fisiológico directo, pero permite saber como se distribuye el fármaco y calcular la dosis que debe administrarse inicialmente para alcanzar con rapidez niveles terapéuticos en situaciones de urgencia.

Factores que influyen en el Vd de los fármacos

- *Características FQs del fármaco*
- *Afinidad.* Los fármacos que se fijan fuera del compartimento sanguíneo, o los que se distribuyen por la grasa corporal →→ ↑ ↑ Vd
- *Peso del individuo y de la proporción de agua por kg de peso,* que en el recién nacido es del 85% y en el adulto del 65%.
- *Edemas, ascitis y derrame pleural* →→ ↑ ↑ Vd.
- *Deshidratación y obesidad* →→ ↓ ↓ Vd.
- *Enfermedad cardiovascular y en el shock* →→ ↓ ↓ Vd
- *Embarazo* →→ ↑ ↑ Vd

Ascitis es la presencia de líquido seroso en el espacio que existe entre el peritoneo visceral y el peritoneo parietal

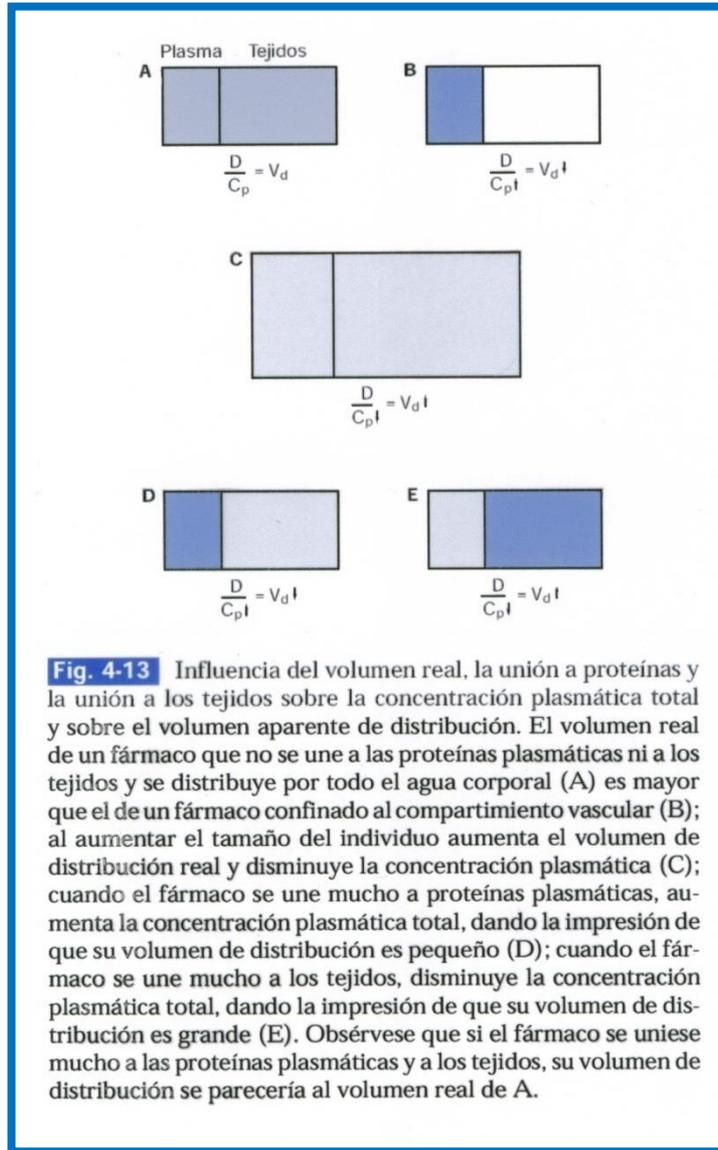


Fig. 4-13 Influencia del volumen real, la unión a proteínas y la unión a los tejidos sobre la concentración plasmática total y sobre el volumen aparente de distribución. El volumen real de un fármaco que no se une a las proteínas plasmáticas ni a los tejidos y se distribuye por todo el agua corporal (A) es mayor que el de un fármaco confinado al compartimiento vascular (B); al aumentar el tamaño del individuo aumenta el volumen de distribución real y disminuye la concentración plasmática (C); cuando el fármaco se une mucho a proteínas plasmáticas, aumenta la concentración plasmática total, dando la impresión de que su volumen de distribución es pequeño (D); cuando el fármaco se une mucho a los tejidos, disminuye la concentración plasmática total, dando la impresión de que su volumen de distribución es grande (E). Obsérvese que si el fármaco se uniese mucho a las proteínas plasmáticas y a los tejidos, su volumen de distribución se parecería al volumen real de A.

Vd aparente de algunos fármacos y los volúmenes de los compartimentos líquidos del organismo

Fármacos confinados en el compartimiento plasmático

✓ Volumen del plasma: 0.05 l/kg

Fármacos distribuidos en el compartimiento extracelular

✓ Volumen extracelular total: 0.2 l/kg

Fármacos con una distribución homogénea en toda el agua del organismo

✓ Agua total del organismo: 0.55 l/kg.

Volúmenes de distribución de algunos fármacos comparados con los con los volúmenes de algunos compartimentos sanguíneos

Volumen (litros/kg de peso corporal)	Comportamiento	V_d (litros/kg de peso corporal)	
0,05	Plasma	0,05-0,1 0,1-0,2	Heparina, Insulina, Fenibutazona Warfarina, Aspirina, Sulfametoxazol, Tolbutamida
0,2	LCE	0,2-0,4 0,4-0,7	Metildopa, Metotrexato, Trinitrato de glicerina, Tubocurarina Hidralacina, Teofilina, Atenolol
0,55	Agua total del organismo	1-2 2-5 >10	Digitoxina, Etanol, Neostigmina, Fenitoína, Fenobarbital Hexobarbital, Indometacina, Paracetamol, Diacepam, Lidocaína Nitracepam, Morfina, Propranolol, Digoxina, Clorpromacina Nortriptilina, Imipramina

BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

- Desde la óptica farmacocinética, las **barreras son dispositivos limitantes de los compartimentos** → → **Dificultan o impiden el paso de los fármacos.**
- **La BHE** confiere cierta impermeabilidad al SNC y constituye un factor de **protección frente a las sustancias exógenas.** Erlich, a finales del S XIX, empleando diversas sustancias colorantes comprobó que no se producía tinción del cerebro.
- Los fármacos tienen dos vías de acceso al SNC:

A través de la circulación capilar

Por medio del líquido cefalorraquídeo

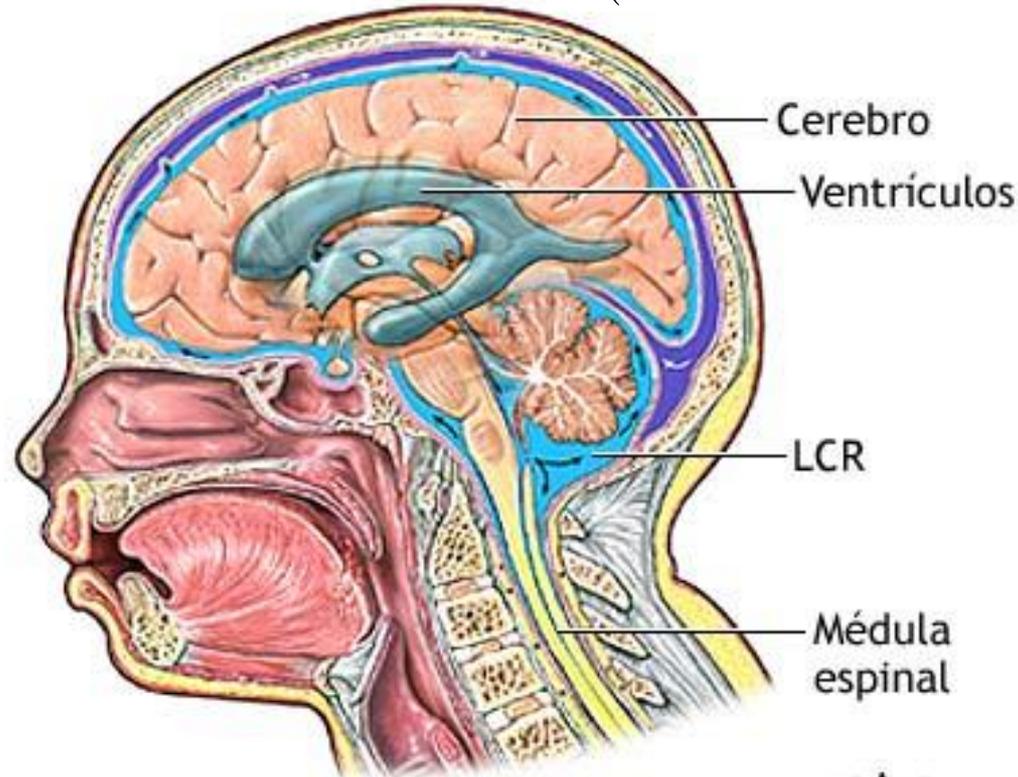
A través de los capilares cerebrales (BHE)

- Las células endoteliales **íntimamente adosadas sin dejar espacios intercelulares.**
- Bandas o **zónulas occludens** que **cierran herméticamente el espacio intercelular.** El **transporte de fármacos solo** podrá realizarse por **difusión pasiva o transporte activo,** pero no por filtración.
- Las prolongaciones de las **células gliales (astrocitos)** forma un revestimiento que **cubre el 85% de la superficie del capilar** y que impide aún más el paso de los fármacos.

- Pero estos impedimentos →→ Solo afectan a las sustancias hidrosolubles o ionizadas; las sustancias liposolubles atraviesan los capilares cerebrales a velocidades que dependen de su coeficiente de partición.
- La distribución de sustancias muy liposolubles en el cerebro se realiza con gran rapidez, ya que éste se encuentra muy irrigado →→ El cerebro recibe la 6ª parte del volumen procedente del corazón.

A través del líquido cefalorraquídeo

- **LCR** →→ Líquido que baña el cerebro con función protectora, amortiguando los posibles traumas, pero también **permite que se incorporen al SNC, en su proceso de formación, fármacos y nutrientes.**
- **Se origina** en unas cavidades o ventrículos (concretamente **en los plexos coroideos**).



- **La dificultad** radica en que las sustancias deben atravesar **el epitelio de los plexos coroideos** constituido por una capa de células con borde de cepillo, que están acopladas con uniones muy estrechas.
- **Una vez en el LCR**, los materiales **pueden penetrar en el tejido cerebral de manera similar (velocidad) al paso a través del espacio intersticial** (de hecho se considera al LCR como una prolongación del espacio intersticial).
- LCR → → Vía de acceso de sustancias a los espacios extracelulares del cerebro y de retorno de desechos al sistema venoso.

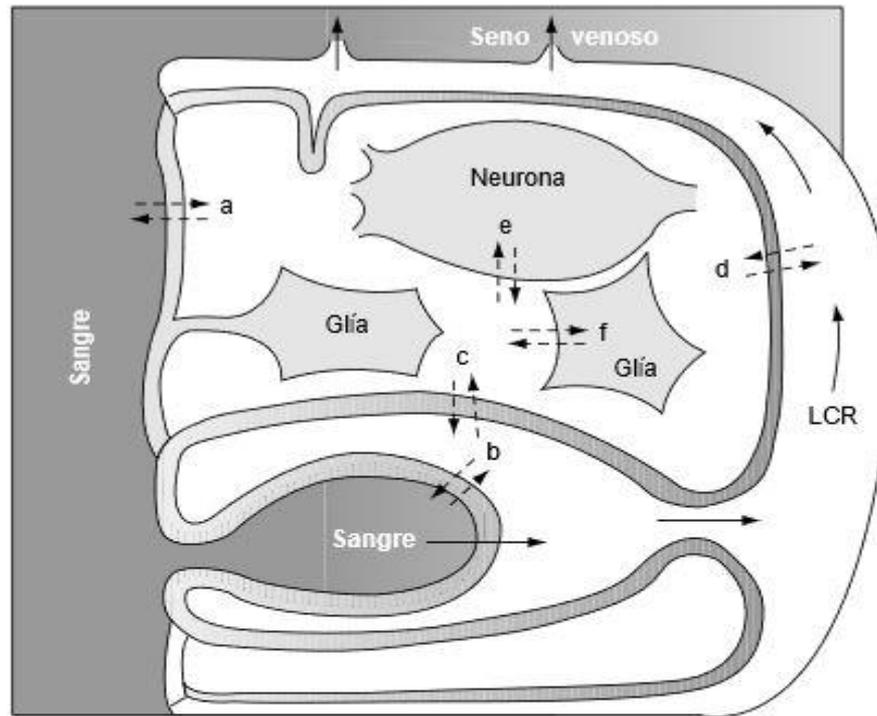


Fig. 4-8. Esquema de los compartimientos intracraneales. Las flechas continuas indican la dirección del flujo del LCR. Las flechas discontinuas indican los sitios donde existe difusión de agua y solutos: a) a través de la BHE (de capilar a espacio intersticial); b) a través del epitelio de los plexos coroideos; c) a través de la membrana endimaria entre el espacio ventricular y el espacio intersticial; d) a través de la piamadre entre el espacio intersticial y el espacio subaracnoideo; e) a través de la membrana neuronal, y f) a través de la membrana de células gliales.

Fuente: Farmacología Humana. Flórez

Ambas barreras, la hematoencefálica, propiamente dicha, y la hematocefalorraquídea, constituyen el concepto de BHE.

BARRERA PLACENTARIA

- **La placenta**, lugar que conecta el embrión o feto con la pared uterina de la madre.
- Permite que los fármacos circulantes pueden pasar de la sangre materna a la fetal y viceversa, utilizando las mismas vías que sirven para suministrar al feto las sustancias nutrientes y las de eliminación de desechos.
- En la placenta **hay unas vellosidades en forma de dedos** que es el **lugar donde se produce la transferencia de fármacos** entre la sangre materna y fetal.

- En estas **vellosidades**, que contienen los capilares del feto, se produce el **intercambio entre la sangre fetal y materna**. La barrera que separa la sangre materna de la fetal está constituida por el endotelio capilar y el trofoblasto*.
- El fármaco difunde desde la **sangre arterial uterina hacia el capilar venoso fetal, atravesando la barrera placentaria**. Inmediatamente, el fármaco es llevado al feto por vía umbilical, donde queda a disposición de ser distribuido a distintos órganos y tejidos fetales.

**El trofoblasto es un grupo de células que proporciona nutrientes al embrión y se desarrolla como parte importante de la placenta. Se forma durante la primera etapa del embarazo y son las primeras células que se diferencian del huevo fertilizado.*

- Las sustancias que pasan **de la circulación fetal a la materna**, llegan a la zona fetal de la placenta **por las arterias umbilicales** donde es **recogida por las venas uterinas** de la madre para posteriormente incorporarse a la circulación sistémica.

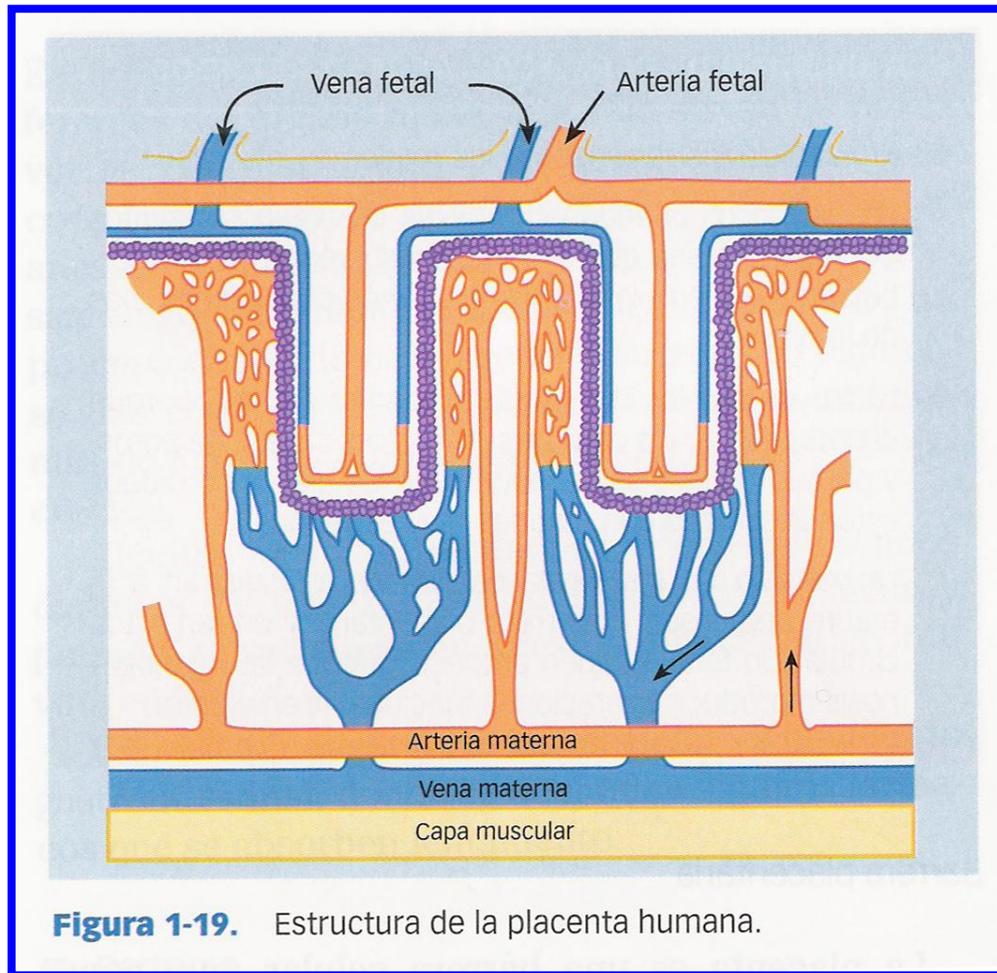


Figura 1-19. Estructura de la placenta humana.