

FARMACOCINÉTICA

Es la rama de la farmacología que estudia el paso de las drogas a través del organismo, en función del tiempo y la dosis.

Comprende los procesos de:
ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO y ELIMINACIÓN.

Incluye el conocimiento de:

- * Volumen aparente de distribución de una droga, esto es la relación de la dosis administrada con la concentración plasmática alcanzada.
- * Clearance o aclaramiento de la droga, esto es volumen de plasma que es aclarado o eliminado de la droga en una unidad de tiempo.
- * La vida media plasmática o vida media de eliminación ($T_{1/2}$), es el tiempo requerido para eliminar del organismo el 50% de la dosis de un fármaco.
- * Biodisponibilidad, es la cantidad de la droga que llega a la circulación en forma inalterada.

La única forma racional científica y segura de aplicar la terapéutica (farmacológica), requiere del conocimiento de los mecanismos por los cuales una droga se absorbe, circula en la sangre y se distribuye, las formas en que realiza su acción farmacológica en el sitio de acción (farmacodinamia), los mecanismos de biotransformación (metabolismo) y como se eliminan o excretan sus metabolitos o la droga inalterada, así como muchos de sus mecanismos intrínsecos, las interacciones entre fármacos, etc.

El conocimiento de la farmacología en la actualidad, se desarrolla a nivel molecular. “Los fármacos son moléculas químicamente bien definidas, que introducidas en el organismo, llegan finalmente a nivel celular, donde a su vez interaccionan con moléculas intrínsecas”, originando modificaciones en el funcionamiento celular (efecto farmacológico).

Absorción.- Paso de las drogas a través de las membranas biológicas, proceso por el cual un fármaco penetra en los líquidos del organismo, la velocidad de este proceso depende de la vía de administración, solubilidad del fármaco y otras prop. fisicoquímicas, así como de los estados patológicos que puedan afectar dicho proceso, entre otros factores.

La membrana plasmática aísla a la célula, al tiempo que permite la comunicación con su ambiente (barrera semipermeable), desempeña tres funciones principales:

1. Aíslar selectivamente el contenido celular del ambiente externo.
2. Regular el intercambio de sust. indispensables entre el interior y el ambiente externo.
3. Comunicarse con otras células.

Éstas tareas resultan imponentes para una estructura tan delgada (aprox. 10,000 membranas plasmáticas apiladas apenas alcanzan el grosor de una hoja de papel); la clave de su funcionamiento, radica en su estructura.

La membrana es un mosaico fluido en donde todos sus componentes se mueven dentro de ella este modelo fue desarrollado (1972) por S. J. Singer y G. L. Nicholson, ya que vista de arriba semeja un mosaico grumoso de azulejo (en constante movimiento). Tiene un espesor de 75-80 Angstroms.

Está estructurada por una doble capa de fosfolípidos, que constituye una matriz de “cemento”, es fluida, viscosa y contiene una gran variedad de proteínas que pueden desplazarse dentro de las capas fosfolípídicas.

Sus componentes son básicamente:

Proteínas(52%), Lípidos(40%) e Hidratos de carbono(8%).

La estructura de la membrana celular juega un rol muy importante en farmacología, pues la generalidad de los fármacos, tarde que temprano se enfrentará a la necesidad de atravesar alguna membrana para llegar al tejido blanco, para ser biotransformado o bien para ser excretado.

La bicapa fosfolípídica es la porción fluida de la membrana. Un fosfolípido está constituido por, una cabeza polar hidrofílica (fosfato) y un par de colas no polares (ac. grasos), de las cuales una contiene un doble enlace (que hace insaturado al lípido) que le confiere flexibilidad y fluidez a la membrana aun a temp. bajas.

Los fosfolípidos se disponen en forma espontánea en una “bicapa fosfolípídica”, en la que las cabezas hidrofílicas se orientan hacia los exteriores y las colas hidrofóbicas hacia el interior, debido a puentes de hidrógeno entre el agua y las cabezas fosfato. Las moléculas fosfolípídicas no están unidas entre sí.

Lípidos de la membrana.- Predominio de lípidos polares (poseen un extremo polar hidrofílico y otro extremo hidrofóbico). Las moléculas de agua orientan a las lipídicas de manera que la parte hidrofóbica no tiene contacto con el agua.

Los constituyentes lipídicos de la membrana, sobre todo los lípidos no polares son característicos de cada tipo de membrana o del órgano o tejido de que se trate y están determinados por cuestiones genéticas.

* **Lípidos polares:**

1. Fosfoglicéridos { Fosfatidiletanolamina
Fosfatidilcolina
Fosfatidilserina
2. Esfingolípidos { Esfingomielina
Cerebrósidos
Gangliosidos

* **Lípidos no polares:**

1. Triacilglicéridos (triglicéridos)
2. Colesterol

Los lípidos polares, sobre todo los fosfoglicéridos forman una bicapa para separar dos componentes acuosos: el extracelular y el intracelular. Existen diferencias de distribución de los lípidos de membrana y aun entre las capas de una misma membrana. En la capa externa se encuentra sobre todo la fosfatidilcolina y la esfingomielina, mientras que en la capa interna predomina la fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina.

Los lípidos no polares como el colesterol sin carga, se ubican en las cadenas de los fosfolípidos manteniéndolos unidos en forma más flexible, intervienen en la modulación de la función lipídica y en la determinación de la tensión superficial (ej. Forma bicóncava de los eritrocitos).

La cantidad de colesterol y la naturaleza de los ácidos grasos de los fosfolípidos no es la misma en todas las membranas, lo cual le otorga propiedades específicas.

Proteínas de la membrana.- Las prot. de la membrana están fijadas a los fosfolípidos. Suelen ser de distinta naturaleza en membranas de diferentes organelos (plasmática y mitocondrial) que tienen sus características propias.

Hay principalmente dos tipos de proteínas de membrana: Las proteínas integrales que atraviesan la membrana de un lado a otro; las proteínas periféricas que en una membrana plasmática pueden ser externas, internas o asociadas a una proteína integral.

Funciones de los principales componentes de la membrana:

Los fosfolípidos: Barrera semipermeable, precursores de autacoides (prostaglandinas). Los fosfolípidos de membrana pueden sufrir metilaciones (metiltransferasas de memb. que transfieren grupos metilo a la fosfatidiletanolamina y la convierte en fosfatidilcolina, produciendo cierta fluidez a la membrana) y la fosfatidiletanolamina que estaba en la cara interna de la membrana se convierte en fosfatidicolina en la cara externa, pudiendo regular proteínas de membrana como los receptores.

Ejem. Los agonistas beta adrenérgicos al unirse al receptor, estimulan la metilación de fosfolípidos y se potencia el acoplamiento agonista-receptor, al mismo tiempo se incrementa el número de receptores, también incrementa las corrientes de calcio que favorece la activación de fosfolipasa A2 que libera ac. araquidónico de los fosfolípidos el cual es el principal precursor de prostaglandinas y otros productos.

Glucolípidos y glucoproteínas.- Estas modulan las prop. de los receptores y sirven de enlace entre la molécula y el receptor.

Proteínas de membrana:

Proteína receptor.- Son receptores de drogas, hormonas y neurotransmisores; poseen especificidad, eficacia y reversibilidad. Cuando una droga agonista se une al receptor, el complejo formado desencadena una serie de eventos intracelulares, generando acciones que dan como resultado el efecto farmacológico.

Proteína bomba.- Permiten el transporte de moléc. en contra de un gradiente de conc. posibilitando en algunos casos una composición intracelular marcadamente diferente al medio extracelular. Ej. bomba de ioduros, de cloruros, de hidrogeniones, ATPasa sodio potasio, ATPasa calcio, etc.

Proteína enzima.- Estas muchas veces son estimuladas o inhibidas por fármacos. Ej. La fosfolipasa A2 es inhibida por glucocorticoides impidiendo la síntesis de prostaglandinas; la adenilciclasa puede ser activada por agentes simpaticomiméticos como el salbutamol, que al actuar sobre el receptor beta adrenérgico producen un incremento del 2º mensajero AMP cíclico, la misma enzima también puede ser inhibida por agentes simpaticolíticos como el propanolol, inhibiendo la producción del 2º mensajero.

Ejem. Los agonistas beta adrenérgicos al unirse al receptor, estimulan la metilación de fosfolípidos y se potencia el acoplamiento agonista-receptor, al mismo tiempo se incrementa el número de receptores, también incrementa las corrientes de calcio que favorece la activación de fosfolipasa A2 que libera ac. araquidónico de los fosfolípidos el cual es el principal precursor de prostaglandinas y otros productos.

Glucolípidos y glucoproteínas.- Estas modulan las prop. de los receptores y sirven de enlace entre la molécula y el receptor.

Proteínas de membrana:

Proteína receptor.- Son receptores de drogas, hormonas y neurotransmisores; poseen especificidad, eficacia y reversibilidad. Cuando una droga agonista se une al receptor, el complejo formado desencadena una serie de eventos intracelulares, generando acciones que dan como resultado el efecto farmacológico.

Proteína bomba.- Permiten el transporte de moléc. en contra de un gradiente de conc. posibilitando en algunos casos una composición intracelular marcadamente diferente al medio extracelular. Ej. bomba de ioduros, de cloruros, de hidrogeniones, ATPasa sodio potasio, ATPasa calcio, etc.

Proteína enzima.- Estas muchas veces son estimuladas o inhibidas por fármacos. Ej. La fosfolipasa A2 es inhibida por glucocorticoides impidiendo la síntesis de prostaglandinas; la adenilciclasa puede ser activada por agentes simpaticomiméticos como el salbutamol, que al actuar sobre el receptor beta adrenérgico producen un incremento del 2º mensajero AMP cíclico, la misma enzima también puede ser inhibida por agentes simpaticolíticos como el propanolol, inhibiendo la producción del 2º mensajero.

Proteína canal.- Algunos agentes pueden interactuar con estas proteínas, ej. Los bloqueadores de los canales lentos de calcio como la nifedipina o el diltiazem, que al inhibir el funcionamiento de estos canales, producen un efecto relajante sobre el musculo liso, acción vasodilatadora, etc.

ABSORCIÓN

Para que una droga cumpla su acción farmacológica, debe absorberse, lo que implica el paso del fármaco a través de la membrana biológica, una vez que llega al torrente sanguíneo, se distribuye, circula, se metaboliza y finalmente los metabolitos o las moléculas inalteradas son excretadas.

Es sumamente importante conocer los mecanismos por los cuales las drogas atraviesan las membranas, ya que de dichos procesos dependerá que la droga alcance la concentración más conveniente en los sitios de acción. Dichos mecanismos de absorción son los siguientes:

- a) Absorción pasiva o transporte pasivo.
- b) Filtración o difusión acuosa o absorción convectiva.
- c) Transporte activo.
- d) Difusión facilitada.
- e) Pinocitosis.
- f) Absorción por asociación de pares de iones.

- a) Absorción o transporte pasivo: las moléculas atraviesan la membrana con base en los siguientes parámetros:

1.- Principio o ley de difusión de Fick; Según este principio cuando un sustrato alcanza una concentración equivalente o similar a ambos lados de la membrana semipermeable, se interrumpe el transporte neto.

2.- Coeficiente de partición lípido/agua o grado de liposolubilidad; la mayoría de las drogas son ácidos o bases débiles que cuando están en solución pueden atravesar las membranas celulares de acuerdo con su grado de liposolubilidad. Las moléculas de las drogas se disuelven en las porciones lipídicas de las membranas, pasando fácilmente al medio intracelular, siempre tratando de igualar las concentraciones con el medio extracelular.

Por lo tanto: la “difusión pasiva” dependerá del grado de liposolubilidad de la droga.

3.- Gradiente de concentración a través de la membrana: a mayor concentración en un lado de la membrana, mayor facilidad para el paso de la droga a través de la misma. El gradiente de conc. también determina la velocidad de la absorción.

(De acuerdo con estos parámetros y principios, la difusión de las drogas es por su grado de liposolubilidad y el gradiente de conc., considerando que las drogas en solución y ante una membrana semipermeable siguen el principio de Fick. En el caso de la absorción por las mucosas digestivas o vías parenterales, la conc. a ambos lados de la membrana no podrá alcanzarse porque en el lado interno de la membrana esta la sangre que por distribución se lleva a todas las moléculas que atraviesan la membrana por difusión pasiva).

Sin embargo debe destacarse que las drogas a pesar de su liposolubilidad, deben poseer un grado de hidrosolubilidad no muy bajo, pues es necesario que los fármacos estén primero en solución acuosa para poder acceder a las membranas lipoideas.

Influencia del pH en la absorción de drogas: La mayoría de las drogas son ácidos o bases débiles, que en solución se encuentran en forma ionizada y no ionizada.

La porción no ionizada de las drogas es liposoluble y por lo tanto puede atravesar la membrana en forma pasiva. La fracción ionizada, por su escasa solubilidad en lípidos no atraviesa la membrana o lo hace escasamente.

La distribución de las fracciones ionizada y no ionizada de una droga, esta determinada por el pKa de dicha droga, que es el grado de ionización de la misma a un pH determinado y por el gradiente de pH de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbach.

El pKa de una droga es el pH al cual dicha droga tiene la mitad de sus moléculas disociadas o ionizadas y la mitad de sus moléculas sin disociar a medida que el pH del medio tienda a incrementar la acidéz, es decir a ser inferior a su pKa y por el contrario ese ácido débil aumentará la proporción de moléculas disociadas a medida que el pH del medio sea superior a su pKa. Lo contrario ocurre con una base débil.

Queda claro que que el pH es determinante para los procesos de absorción pasiva de las drogas. “Por eso los ácidos débiles se absorben bien en el estómago, donde el pH es ácido y las bases se absorben mejor en el intestino donde el pH es alcalino”.

Ejemplos de pKa:

Ácidos débiles	pKa	Bases débiles	pKa
A. Salicílico	3.00	Reserpina	6.60
A. acetilsalicílico	3.49	Amfetamina	9.80
Furosemida	3.90	Procaína	8.80
Ibuprofen	4.40	Efedrina	9.36
Levodopa	2.30	Atropina	9.65
Acetazolamida	7.20	Diazepam	3.30
Sulfadiazina	6.50	Hidralazina	7.10
Ampicilina	2.50	Pindolol	8.80
Clorotiazida	6.80	Propranolol	9.40
Paracetamol	9.50	Salbutamol	9.30
Cloropropamida	5.00	Alprenolol	9.60
Cromoglicato	2.00	Terbutalina	10.1
A. etacrínico	3.50	Amilorida	8.70
Alfa metil DOPA	2.20	Clorfeniramina	9.20
Fenobarbital	7.40	Difenhidramina	9.00
Warfarina	5.00	Cloropromazina	9.30
Teofilina	8.80	Clonidina	8.30
Fenitoína	8.30	Cocaína	8.50

pH de los fluidos corporales:	Jugo gástrico	1.0 – 3.0
	Duodeno	5.0 – 6.0
	Intes. delgado	8
	Intes. grueso	8
	Pl. sanguíneo	7.4
	LCR	7.3
	Orina	4.0 – 8.0

De acuerdo a lo anteriormente explicado, un ac. débil como el ac. acetil salicílico (aspirina) se absorbe mejor en medio ácido. (mucosa gástrica), en donde la aspirina se encontrará prácticamente sin disociarse, en forma no ionizada en alta proporción (90-99%) y conserva inalterada su liposolubilidad. La liposolubilidad y el gradiente de concentración positivo determinan la absorción.

Las bases débiles que esten muy disociadas en el medio gástrico, prácticamente no se absorben en estómago. Si se absorben fácilmente en intestino donde el pH suele ser alcalino, lo que determina la no ionización de la base débil. Estos conceptos tienen grandes implicaciones clínicas, por ejem: si administramos un ácido débil (aspirina) con un antiácido, la absorción se dificultará. (vis.)

También tienen implicaciones terapéuticas: En el tratamiento de intoxicación barbitúrica. El ácido barbitúrico en una orina ácida esta no ionizado en su mayor parte y por eso sufre el proceso de reabsorción tubular con facilidad, como de desea facilitar la eliminación, la medida terapéutica es alcalinizar la orina con bicarbonato de sodio, en la orina alcalina el barbitúrico se disocia en alta proporción, se dificulta la reabsorción y se acelera la eliminación.

En algunos casos el pH no ejerce influencia importante en la eliminación de algunos ácidos o bases débiles: la penicilina en su forma ionizada y no ionizada es altamente hidrosoluble, por lo que se excreta con rapidez y en forma independiente del pH por la orina (casos excepcionales)

Características de la absorción pasiva: * Principio o ley de difusión de Fick, * Liposolubilidad o coeficiente de partición lípido-agua, * Gradiente de conc. a través de las membrana, *Influencia del pH en los procesos de absorción de las drogas: pKa de bases débiles y de ácidos débiles, en donde el pKa de una droga es el pH en el cual las concentraciones de las formas ionizadas y no ionizadas son iguales.

Filtración o absorción convectiva o difusión acuosa: Consiste en el pasaje de las drogas a través de los canales o poros de la membrana celular siendo imprescindible que las moléculas posean un tamaño adecuado para atravesar los canales y que sean hidrosolubles.

Si las drogas poseen dichas condiciones, la difusión por filtración dependerá de la presión hidrostática y de la presión osmótica a ambos ~~no mayor~~ a lados de la membrana. Son muy pocas las moléculas de drogas que pueden atravesar la membrana por este mecanismo (las que poseen un p.m. no mayor a 100 o 200), ej. urea, metanol, etilenglicol, etc.

Las células endoteliales de los capilares sanguíneos tienen grandes poros o canales, los que permiten el paso de moléculas de mayor tamaño (p.m. 20.000 a 30.000 daltons).

b) Absorción por transporte activo: Tiene las siguientes características.- Se lleva a cabo en contra de un gradiente de concentración y mediante la participación de transportadores específicos.

Estos transportadores son componentes de la membrana celular de naturaleza proteica o fosfolípídica que forman un complejo con la molécula a transportar, difundiendo hacia el lado opuesto de la membrana donde el transportador libera el fármaco, volviendo a la superficie original de la membrana para repetir el transporte.

Otras características del t. activo son:

La selectividad, porque el transportador es específico para una o un grupo de sustancias, emparentadas químicamente.

La saturabilidad, ya que no existen cantidades ilimitadas del transportador, lo que trae como consecuencia un elevado gasto de energía, que proporciona el ATP biotransformado por la enzima ATPasa, que esta presente en la membrana.

La bomba de sodio es un proceso de transporte activo muy importante, imprescindible para la biología celular normal. (La electronegatividad del interior de la célula de la que depende el estado polarizado y la excitabilidad nerviosa y muscular, sólo es posible por la acentuada diferencia de iones Na y K entre el fluido intersticial y el líquido intracelular)

La bomba de sodio es la encargada de expulsar de la célula los iones de Na que continuamente y a través de los canales iónicos, tratan de penetrar al medio intracelular. Todo el proceso requiere energía que proviene del ATP hidrolizado a ADP por medio de la ATPasa, con liberación de la energía (y en presencia de conc. Adecuadas de Mg).

El transporte activo es de menor cuantía e importancia que los procesos de difusión pasiva para la absorción de drogas. Sin embargo tiene relevancia en las membranas neuronales (reabsorción axonal y granular del sist. adrenérgico), en los túbulos renales (reabsorción activa y secreción tubular) y en los hepatocitos entre otras estructuras orgánicas.

- c) **Difusión facilitada:** Es un proceso de transporte activo con selectividad y saturabilidad, pero que se realiza a favor de un gradiente de concentración y no requiere gasto de energía. Es un proceso más rápido que la difusión simple. La glucosa, algunos a.a. y pirimidinas, se mueven a través de la membrana siguiendo este proceso.
- d) **Pinocitosis:** Es otro proceso de pasaje de sust. A través de la membrana, en el cual dicha membrana puede englobar ciertas partículas líquidas que entran en contacto con ella formando una vesícula pinocítica. Algunos fármacos de p.m. muy alto (más de 1000) sólo pueden entrar a la célula por pinocitosis (atrapados por movimientos ameboides de la membrana celular), sólo es importante para muy pocos fármacos (algunos polipéptidos).
- e) **Absorción por asociación de pares de iones:** Ciertos iones orgánicos pueden asociarse transitoriamente a la forma ionizada de una droga para formar complejos no cargados (como no ionizados) liposolubles, capaces de absorberse por difusión pasiva. Cationes orgánicos se unen así a aniones formando un par iónico.

Así se explicaría la absorción de compuestos altamente ionizados como los ácidos sulfónicos (ácidos) y los compuestos de amonio cuaternario (básicos) a través de la mucosa intestinal formando un complejo neutro de ión apareado que por difusión pasiva atraviesa la membrana lipóide.

Factores que modifican la absorción:

1. Solubilidad.- es más rápida la absorción cuando la droga esta en solución acuosa, menor en oleosa y mucho más menor en forma sólida.
2. Cinética de disolución de la forma farmacéutica del medicamento, de esta depende la velocidad y la magnitud de la absorción del p.a.
3. Concentración de la droga.- A mayor concentración, mayor absorción.
4. Circulación en el sitio de absorción.- A mayor circulación, mayor absorción.
5. Superficie de absorción.- A mayor superficie, mayor absorción, por ej. mucosa respiratoria o peritoneal de gran superficie, gran absorción.
6. Vía de administración.- También influye en la absorción.

TRANSPORTE Y DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL ORGANISMO

Una vez que el fármaco logra ingresar en el torrente sanguíneo, este en parte se liga a proteínas plasmáticas y el resto, circula en forma de moléculas libres.

Una fracción de este es distribuido hacia el sistema metabólico, y otra pequeña fracción se liga a proteínas y el resto circula como moléculas libres inalteradas.

La unión a proteínas generalmente es lábil y reversible (enlaces iónicos, puentes o enlaces de hidrógeno, fuerzas de Vander Walls y muy raramente enlaces covalentes).

La fracción ligada a proteínas siempre guarda un equilibrio con la fracción libre. Esta fracción es la que puede atravesar las membranas que separan los distintos compartimientos por lo que de ella dependen los efectos terapéuticos.

Cuando moléculas de la fracción libre salen del plasma y se distribuyen en el organismo, una fracción equivalente de moléculas se desliga de las proteínas y pasa a remplazar a las moléculas de la fracción libre. Así la proporción fracción ligada/fracción libre se mantiene constante aunque la concentración total vaya disminuyendo.

Las drogas que son ácidos débiles en general se unen a la albúmina y las básicas se ligan a la glucoproteína ácida alfa-1, de estas drogas bases débiles algunas son muy importantes como el propranolol, la lidocaina, etc.

Otras drogas se transportan unidas a globulinas (no muy frecuente).

El fármaco reacciona con la proteína transportadora en varios puntos de su molécula a través de los distintos enlaces antes mencionados.

El grado o fijación a proteínas, constituye una característica específica de la droga.

Generalmente el porcentaje de moléculas que circulan como fracción ligada a proteínas, es mucho mayor que el correspondiente a la fracción libre.

PORCENTAJE DE UNIÓN A PROTEINAS PLASMÁTICAS

La fenilbutazona se fija a proteínas plasmáticas en un 98%.

La cloropropamida en un 80%.

El tiopental en un 65%.

El barbital en un 5%.

La antipirina no se fija a proteínas plasmáticas.

La vida media plasmática, depende parcialmente de la unión del fármaco a proteínas plasmáticas ya que la fracción ligada no puede atravesar membranas, no filtra por glomérulos y no esta expuesta a bio transformación.

La capacidad de fijación a proteínas no es ilimitada: se saturan y luego aparecen los signos de intoxicación.

La concentración de proteínas en el plasma es otro factor importante, por ejemplo en hipoalbuminemias se pueden presentar manifestaciones de sobredosis con dosis terapéuticas.

El transporte plasmático es también un punto importante en las interacciones entre drogas, cuando se administran dos o más drogas se puede dar interacción a nivel de transporte, esto puede ocurrir cuando dos drogas que utilizan el mismo transportador plasmático, compiten por el mismo. Sólo la droga que posea mayor afinidad y/o se encuentre en mayor concentración desplazará a la segunda del sitio de unión y consecuentemente la fracción libre de esta droga, se incrementará en el plasma.

Como de esta fracción dependen las acciones farmacológicas, el resultado es un nivel tóxico aun con la dosis terapéutica que usualmente no desencadena estos efectos. En este caso el fenómeno de intoxicación aparece por interacción entre drogas.

IMPORTANCIA DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LAS DROGAS

La fracción de drogas fijadas a proteínas plasmáticas no tiene actividad farmacológica (farmacologicamente inerte).

Los efectos farmacológicos dependen, de los niveles de la fracción libre, como esta fracción guarda equilibrio con la fracción ligada; la determinación de los niveles plasmáticos totales, puede tener utilidad en terapéutica.

En general se considera que el efecto biológico esta en relación con la concentración plasmática del fármaco.

No siempre será necesario determinar la concentración plasmática del fármaco, principalmente en fármacos cuyos efectos son fácilmente observables.

INDICACIONES PARA LA DETERMINACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE UN FÁRMACO

- 1.-En casos de que la droga se emplee como profiláctico de algún padecimiento o enfermedad y el efecto farmacológico no sea observable, ej. los agentes antiepilépticos y antiarrítmicos.
- 2.-Margen terapéutico estrecho, ej. los digitálicos y la gentamicina. La toxicidad de estas drogas se alcanza con dosis muy similares a la terapéutica.
- 3.-Para el diagnóstico de intoxicaciones que pueden ocurrir con cualquier droga.
- 4.-Para relacionar la dosis administrada con los niveles plasmáticos en casos de mala absorción g.i. o primera fase del metabolismo o posibles variaciones del flujo sanguíneo epático.
- 5.-En casos de sospecharse el desarrollo de tolerancia
- 6.-En casos de sobredosificación o abuso de fármacos, sobre todo cuando el pronóstico y el tratamiento se relacionan con el nivel sanguíneo despues de la sobredosificación (etanol).

7.-En casos de sospecha de interacción farmacológica.

8.-En caso de presumirse falta de cumplimiento de la prescripción.

9.-Para valorar la respuesta clínica-terapéutica en casos de insuficiencia hepática o renal.

El conocimiento de la concentración plasmática de los fármacos, sólo puede ser realmente útil en terapéutica cuando la misma se lleve a cabo junto con una valoración clínica exhaustiva del paciente. También es importante en desarrollo farmacéutico y para procesos legales.

DEPOSITO DE DROGAS EN EL ORGANISMO

Algunos fármacos poseen mayor afinidad por algunos componentes tisulares, encontrándose en los mismos en mayor concentración.

Principales depósitos

1.- Proteínas plasmáticas e hícticas; en ocasiones la afinidad de las drogas a proteínas es muy alta y sirven como depósito de estas, ej. la quinacrina se fija a proteínas del hepatocito alcanzando una concentración miles de veces superior a la del plasma.

2.- Tejido conectivo; algunas drogas se fijan a los grupos fuertemente iónicos de los mucopolisacáridos del tejido conectivo, actuando este como depósito.

3.- Huesos y dientes; algunos agentes como los metales pesados y las tetraciclinas, se fijan intensamente a los huesos y dientes, posiblemente por quelación con el ion calcio.

4.- Tejido lipoideo; drogas muy liposolubles pueden almacenarse en el tejido lipoideo. Este tejido puede alcanzar en personas obesas un gran volumen, pudiendo representar hasta un 50% del peso corporal, aún en personas delgadas o en estado de desnutrición el tejido graso puede representar el 10% del peso corporal, (barbitúricos, DDT, etc).

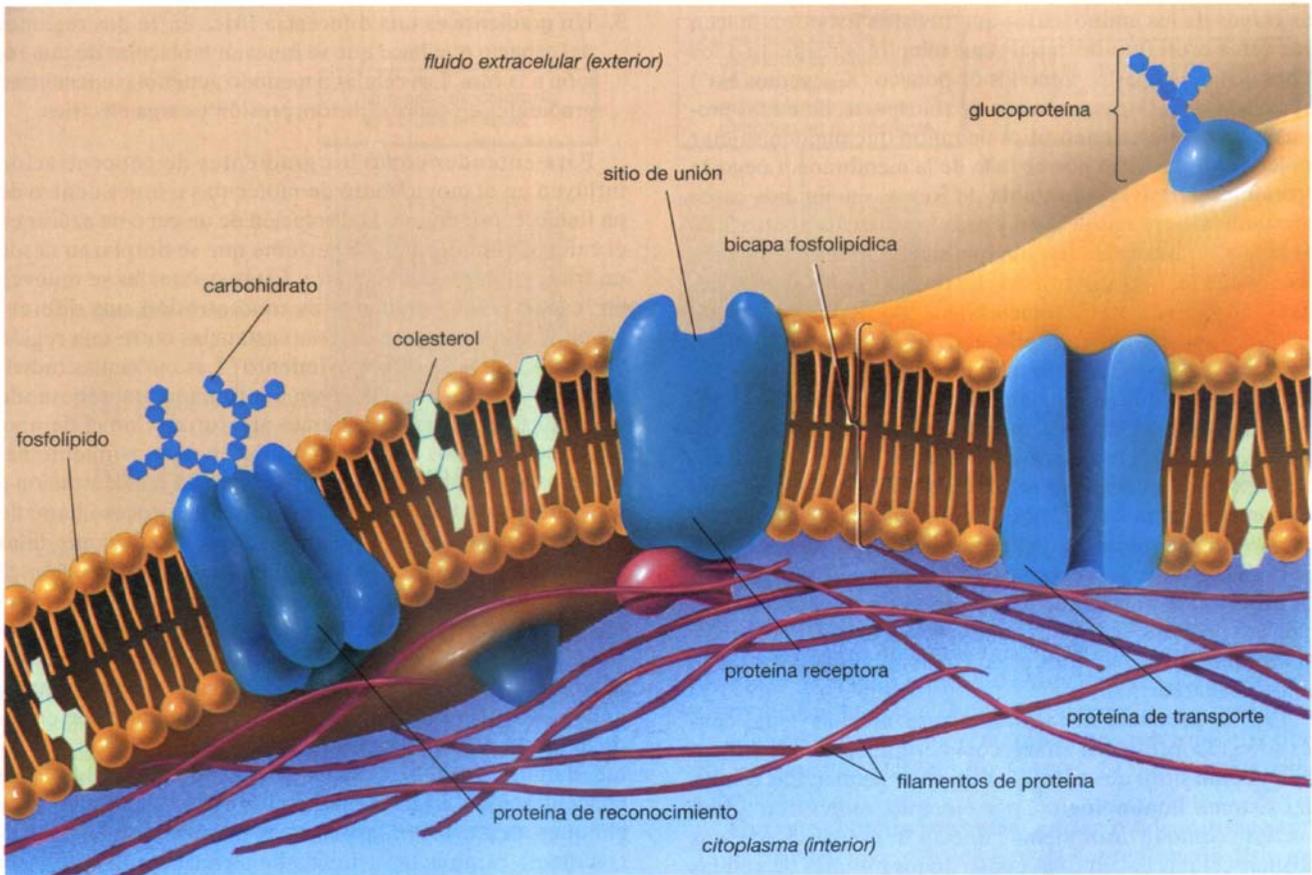
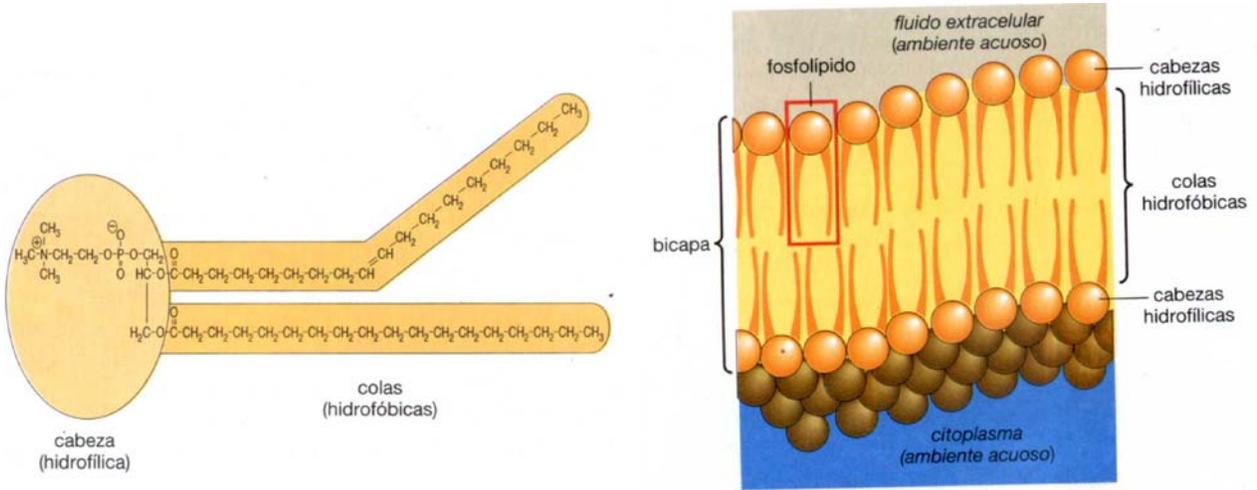


Figura 3-1 La membrana plasmática es un mosaico fluido

La membrana plasmática es una capa doble de fosfolípidos en la que están incrustadas diversas proteínas. Muchas proteínas tienen carbohidratos unidos para formar glucoproteínas. La gran variedad de proteínas de la membrana pertenece principalmente a tres categorías: de transporte, receptoras y de reconocimiento.