

FARMACOCINÉTICA

Lic. María Belén Acurras Sabatella

Farmacocinética → Es el conjunto de procesos que determinan la concentración de los fármacos en la biofase.

Se entiende por **biofase** el sitio de acción del fármaco, destino obligado para producir un efecto. En el caso de los psicofármacos la biofase coincide con la brecha sináptica, pudiendo actuar tanto a nivel de la neurona pre sináptica, post sináptica o incluso en complicidad con las células de la glía.

La concentración del fármaco en la biofase es su **biodisponibilidad**, es decir, una fracción llamada fracción biodisponible de la dosis administrada. Si es una fracción del fármaco la que accede a la biofase, se comprenderá que otra fracción se pierde la llegada al escenario de la sinapsis.

El fármaco debe hacer un recorrido hasta alcanzar su objetivo y cumplir con su misión, pero ingresa al organismo con boleto de ida y vuelta. No todos los fármacos acceden al sistema nervioso central (eso requiere de un visado), y su estancia tiene un tiempo limitado durante la cual deben desempeñar su acción para poder abandonarlo.

Las fases/procesos a contemplar, cuando hablamos de Farmacocinética, son: Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción (ADME). En términos simples: la farmacocinética es todo lo que el organismo le hace al fármaco. Algunos autores consideran la Administración (que puede ser por vía oral, intravenosa, etc.) como otro de los procesos de la farmacocinética, con lo cual se pueden contar 4 o 5 fases.

Vías de administración de los psicofármacos:

- 1) Oral o Enteral: Pasando desde la boca (ingesta oral) por el tubo digestivo, se absorben a través de la mucosa intestinal. Tienen un peaje antes de pasar a la circulación sistémica (aquella que irriga al cerebro) pues el hígado, gran detoxificador del cuerpo, sustrae una porción de la dosis administrada. Tiene gran latencia de absorción. La mayoría de los psicofármacos se administran por esta vía.
- 2) Intravenosa e Intramuscular: son vías parenterales (paralelas al intestino). La administración intravenosa saltea la absorción. Útiles cuando el paciente no puede cooperar y en casos de urgencia. Se pueden aplicar fármacos como diazepam y haloperidol por vía endovenosa.
- 3) Sublingual: Es más rápida que la oral porque saltea al hígado. Por ejemplo, clonazepam en crisis de pánico y antipsicóticos en casos de excitación motora.
- 4) Rectal: Es intermedia entre la oral y la sublingual pues algunas venas llegan al hígado y otras pasan directamente a circulación sistémica. El diazepam se administra por esta vía en crisis epilépticas infantiles.
- 5) Transdérmica: Penetra a través de la piel. En el tratamiento de la dependencia del tabaco, los parches de nicotina.

ABSORCIÓN

Consiste en el desplazamiento de la droga desde un compartimiento externo a un compartimiento interno. Un compartimiento externo es uno en comunicación directa con el exterior; en este sentido el tubo digestivo es un compartimiento externo. La droga administrada debe llegar a la sangre para ser transportada al sitio de acción. Para lograrlo debe atravesar membranas plasmáticas. Si fue administrada por vía oral, para pasar de la luz intestinal a la sangre, atravesará las membranas de las células del tubo digestivo.

Las membranas constan de una bicapa lipídica y un citoesqueleto de naturaleza proteica. El transporte más importante a través del epitelio intestinal para los psicofármacos es la difusión simple, es decir, atravesar directamente la membrana celular. Las cualidades que les posibilita pasar tan simplemente son:

a) Liposolubilidad.

Los fármacos son liposolubles (o hidrofóbicos) o hidrosolubles (polares). Es válido el ejemplo del agua y el aceite, cuando la afinidad por los lípidos es mayor atravesarán mejor la membrana; en cambio si interactúan cómodamente en medio acuoso les será difícil abandonar su “zona de confort” para pasar por la barrera lipídica. Serían como “peces fuera del agua”. A mayor liposolubilidad, el pasaje es más veloz. Todos los psicofármacos poseen esta cualidad excepto el Litio.

b) Tamaño molecular.

Las moléculas más pequeñas tienen ventaja para aprovechar los espacios entre los fosfolípidos que componen la membrana, se pueden “colar”.

c) Ionización molecular.

Se refiere a la carga eléctrica de las moléculas. Las moléculas están compuestas por átomos que poseen protones (cargas positivas) en el núcleo y electrones en órbitas periféricas (cargas negativas); estos últimos pueden ganarse (cargando negativamente la molécula) o perderse (cargando positivamente la molécula). Las cargas iónicas tienen poder de atracción sobre su complementaria, emparejándose con ella y perdiendo libertad; “quedan enganchadas” a moléculas polares como lo es el agua.¹

Cuando un fármaco no posee estas cualidades y necesita atravesar la membrana deberá contar con ayuda. El litio es el psicofármaco que por excelencia utiliza esta vía. Transporte facilitado: es aquel en el que una proteína socorre a la molécula permitiéndole atravesar la membrana a través de un canal (que es la misma proteína). Puede ser pasivo (difusión facilitada) o activo (con gasto de energía).

La absorción es entonces, el pasaje de un fármaco desde un compartimiento en comunicación con el exterior al compartimiento interior presistémico. Compartimiento pre-sistémico se denomina al conjunto de elementos ubicados entre el sitio de absorción y la aurícula izquierda del corazón. En la administración oral la ruta del fármaco siguiendo la circulación de la sangre es del intestino al hígado, del hígado al pulmón y del pulmón al corazón que la reenviará a todo el organismo (SNC).

Una molécula de fármaco llega a la circulación sistémica cuando llega a la aurícula izquierda, porque de ahí será bombeada a todo el cuerpo.

De la droga administrada se absorbe una parte, no toda. De la droga absorbida tampoco toda alcanzará la sinapsis, es decir, no toda será biodisponible.

DISTRIBUCIÓN

¹ El agua está compuesta por dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno. El oxígeno tiene gran afinidad por los electrones y los atrae más hacia él, los hidrógenos son menos atractivos. Por lo cual alrededor del oxígeno se reúne “su club de fans” que tienen carga negativa. La molécula tiene entonces dos polos (negativo y positivo). Todas las moléculas que se disuelven bien en el agua serán aquellas que puedan interactuar con uno o sus dos polos (por ejemplo: El litio que tiene carga positiva interactuará bien con el polo negativo del agua).

Las moléculas no ionizadas son más liposolubles. Las moléculas ionizadas son más hidrosolubles.

Una droga ya absorbida, ha alcanzado el compartimento interno. La encargada de la distribución será la sangre, que proveerá el transporte. Las moléculas pueden viajar cómodamente en la sangre, si tienen afinidad por el medio acuoso; de otra forma, requerirán de las proteínas plasmáticas que actúen a modo de “salvavidas” para las “malas nadadoras” que son las liposolubles. La unión a las proteínas requiere de un equilibrio químico que hace que una fracción esté a bordo, pero que otras moléculas se liberen para llegar a los tejidos (como si llegaran a la orilla nadando). Esta porción de droga es la que ejercerá los efectos en el SNC: la fracción libre en plasma. La fracción libre en plasma es la droga farmacológicamente activa ya que justamente por su condición de ir “libre” logra acceder a los sitios de acción.

La droga no disuelta en plasma también viaja pero unida a proteínas de la sangre (principalmente albúmina). La unión a albúmina la mantiene en la circulación y no se libera en otros tejidos. Por supuesto que son procesos dinámicos, de modo que a medida que ingresa a los tejidos la droga libre, aquella que viaja unida a proteínas se va soltando y tendrá oportunidad de acceder a su vez a los tejidos. Si la albúmina es escasa por desnutrición, anorexia, alcoholismo u otras situaciones clínicas, el porcentaje de droga libre aumentará.

Competición → un fármaco puede competir con otro por su unión a proteínas provocando un aumento de la fracción de “droga libre” del fármaco desplazado.

Primer Paso Hepático → La circulación de la vena Porta (comunica intestino con hígado) determina que todo lo absorbido en el intestino circule a través del hígado, por eso para ciertas drogas se da el fenómeno de primer paso hepático. Un fármaco administrado por vía oral se absorberá y llegará al hígado antes que a la circulación sistémica: la droga pasa “por primera vez” por el hígado. Se destruye una parte de la droga que se absorbió pero que nunca llegará a actuar dado que no llegó a la Biofase. Como si hubiera sido descartada en el casting.

Es decir: una parte del fármaco será metabolizada en el hígado por lo que del total administrado, sólo una fracción (fracción biodisponible²) podrá ser útil.

Parte de la droga llegará a la sinapsis en donde ejercerá la mayoría de sus efectos, pero la sangre no discrimina los tejidos y distribuye la droga por todos ellos. Un tejido muy importante debido a que las drogas liposolubles se acumulan en él es el tejido adiposo. El tejido graso se transforma así en una especie de almacén del fármaco, que es otra fuente de suministro además de la droga ingerida.

Conceptos inherentes a la distribución:

Distribución → proceso mediante el cual un fármaco incorporado al organismo alcanza los diversos órganos o tejidos corporales a través de la circulación sanguínea. La distribución se trata de fenómenos de transferencia de fármacos de un lugar a otro del organismo.

Modalidad de distribución:

Modalidad de distribución generalizada → cuando la droga alcanza todos los compartimentos.

Modalidad de distribución no generalizada → cuando la droga no alcanza todos los compartimentos. Esto puede ser determinado por la presencia de barreras. Existen barreras importantes en el organismo.

Barrera Hemato Encefálica (BHE): es una barrera biológica, cuyo principal componente es la unión estrecha de las células endoteliales (células que recubren la parte interna de los vasos sanguíneos-capilares) y los pies de los podocitos (células

² La fracción biodisponible es toda aquella que llegue a la biofase, sin embargo como es imposible cuantificar la cantidad de droga que a nivel molecular íntimo llega a interactuar en la biofase, se considera a la fracción biodisponible a toda la que haya llegado a la circulación sistémica.

de la glía del SNC). No permite el pasaje de todas las sustancias y por eso es un limitante al pasaje: sólo la atraviesan sustancias que son liposolubles y pequeñas o que tienen transportadores específicos.

Es necesario que los psicofármacos puedan atravesar la BHE ya que actúan principalmente sobre el SNC.

Placenta: anteriormente se consideraba una barrera (barrera placentaria) pero debido a que se ha observado que la mayoría de los fármacos atraviesan la placenta sin mayores complicaciones la denominación de barrera ya prácticamente no se utiliza.

METABOLISMO

Metabolismo → es la biotransformación del fármaco, su transformación química. Del metabolismo del fármaco pueden derivar diversos productos:

-Metabolitos inactivos (esto sucede generalmente). En general se las vuelve moléculas más hidrosolubles para que sean fácilmente excretables por orina u otras vías de excreción.

-Metabolitos tóxicos.

-Metabolitos activos: con mayor, menor o igual actividad a la del fármaco original. Las benzodiazepinas suelen tener metabolitos activos.

El órgano principalmente y clásicamente vinculado en el metabolismo es el **hígado**, si bien existen otros. El hígado es el órgano metabolizador de sustancias por excelencia (tanto endógenas como exógenas), por lo que transforma a la mayoría de las drogas del organismo.

Básicamente, las transformaciones mencionadas pueden ser agrupadas en dos tipos:

1) Reacciones de Fase I → en una primera modificación de la molécula, procuran inactivar la droga. Preceden a las Reacciones de Fase II. Generalmente son reacciones de óxido - reducción, hidrólisis, metilación, etc.

2) Reacciones de Fase II → continúan las transformaciones anteriores (Fase I) para volver hidrosoluble a la molécula. Consiste en reacciones de conjugación, por ejemplo con ácido glucurónico. Así, queda ésta en mejores condiciones para ser eliminada por la orina.

En estas biotransformaciones del fármaco intervienen enzimas.

Enzimas → son moléculas de naturaleza proteica de tamaño grande; suelen estar plegadas formando un surco/bolsillo en el que encaja la molécula reactiva (sustrato) y donde tiene lugar la reacción. Esta región de la enzima se conoce como "sitio activo": el sitio activo reconoce y confirma a la molécula de sustrato.

El sistema enzimático especializado del hígado en la biotransformación de sustancias se denomina "citocromos" (ó CYP450) y los distintos citocromos se denominan con números y letras (ej. 3A4, 2D6). A nivel de estas enzimas pueden acontecer interacciones con otros fármacos. Una forma para evitar estas interacciones es la utilización de la "monoterapia".

También puede afectarse al sistema CYP en las enfermedades hepáticas (cirrosis, hepatitis, insuficiencia hepática alcohólica, etc) interfiriendo en el metabolismo.

EXCRECIÓN

Excreción → proceso que transporta la droga desde un compartimiento interno a un compartimiento externo (en comunicación con el exterior).

La vía principal de excreción de un fármaco es la renal, pero existen otras (bilis, leche materna, etc).

El riñón es entonces el principal órgano para la excreción de fármacos en el humano. En las insuficiencias renales la excreción se ve comprometida. Si la función renal está significativamente afectada, hay fármacos que no pueden prescribirse (ej.: litio, ya que se elimina del organismo de forma puramente renal).

ELIMINACIÓN → Es el proceso mediante el cual se reduce la concentración de un fármaco en el cuerpo. En este sentido la eliminación se compone de dos procesos: el metabolismo (que transforma el fármaco en una sustancia distinta) y la excreción (que transporta al fármaco a un compartimiento en comunicación con el exterior o lo expone al exterior directamente).

CINÉTICA DE DOSIS ÚNICA

En la cinética de dosis única analizamos la curva concentración-tiempo cuando administramos una única dosis de fármaco.

Dosis única, vía oral

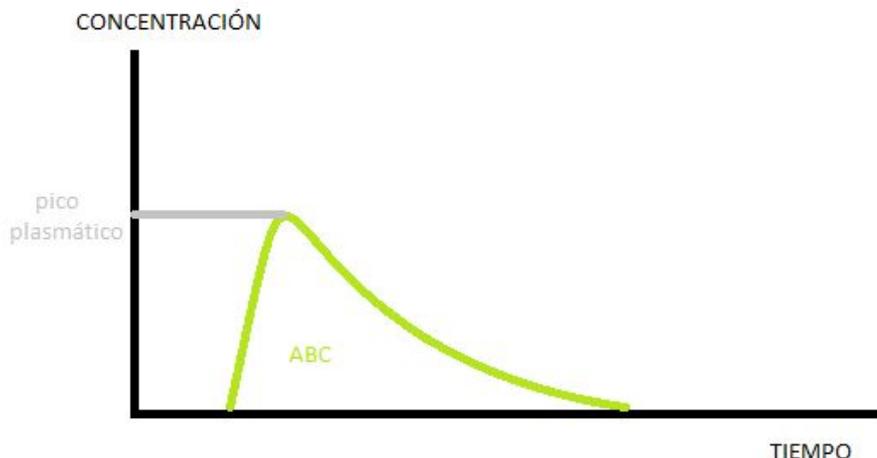
El fármaco se administra y se absorbe por el tubo digestivo, llega por la vena porta al hígado, donde puede ser extraído (efecto de primer paso hepático: eliminación de primer paso ó presistémica). Cuando el fármaco llega a la aurícula izquierda alcanzará circulación sistémica y se detecta en el plasma.

La concentración plasmática del fármaco llega, en algún momento, a su pico de máxima concentración plasmática (pico plasmático) y luego comenzará a eliminarse (la curva inicia su descenso después del pico plasmático).

Las curvas de la farmacocinética, definidas por las variables de concentración en el eje de las ordenadas y de tiempo en el eje de las abscisas, tienen un diseño tal que se observa un ascenso de la curva congruente con la absorción del fármaco y engrosamiento de su concentración en sangre hasta alcanzar el pico plasmático o la máxima concentración en plasma. A partir del momento de aparición del pico, va descendiendo. El descenso suele presentar dos porciones, una de caída más rápida asociada generalmente con la eliminación y la distribución a los distintos tejidos (por lo que salen de circulación central) y sobre el final, un declive más suave compatible con la eliminación.

Pico Plasmático → máxima concentración plasmática. Se mide su valor y el momento en que se produce. También se la

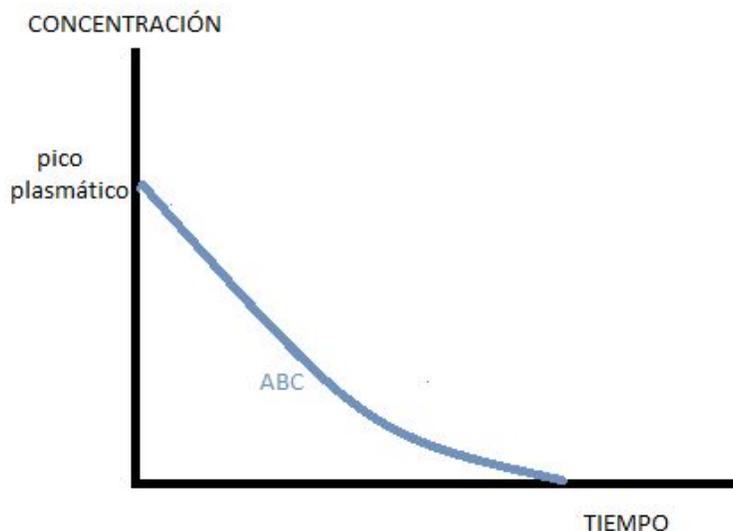
llama Cmax o concentración máxima.



Área bajo la curva → Representa la cantidad de droga que estuvo en contacto con el sistema. Se lo considera generalmente como la fracción biodisponible de la droga.

Dosis única, vía endovenosa

En el caso de la administración endovenosa, este tipo de administración “ahorra” el paso de absorción. Por tanto, el fármaco ingresa directamente al medio acuoso. En la curva el pico plasmático coincide con la aplicación, no hay porción ascendente. Sólo pico y caída del plasma. Tendrá su pico plasmático máximo y luego comenzará a eliminarse.



Vida Media → tiempo en el cual la concentración inicial del fármaco llega (desciende) a la mitad.

La vida media puede ser variable o fija; para los psicofármacos es en general fija porque las enzimas encargadas de metabolizarlos nunca llegan a saturarse. Un mecanismo de eliminación que no se satura siempre extraerá de la sangre la

misma proporción de fármaco, es decir que si en por ejemplo 6 horas extrae el 50% del fármaco del plasma su vida media será siempre la misma: 6 hs.

En la Farmacocinética la **vida media** constituye un parámetro fundamental: permite idear un esquema de administración de modo tal de asegurar el mantenimiento de un nivel sanguíneo seguro, terapéuticamente efectivo y sin peligro de intoxicación para el paciente.

Ejemplo:

Si un fármaco con una concentración de 100 mEq/L tarda 12 horas en reducir su concentración a 50 mEq/L, entonces 12 horas es su vida media. Lo que significa que extrae el 50% del fármaco cada 12 horas. Transcurridas unas nuevas 12 horas la concentración de 50 mEq/L será de 25 mEq/L. Así después de transcurridas 3 vidas medias alcanzará una concentración de 12,5 mEq/L y así sucesivamente.

1 vida media: 100 mEq/L → 50 mEq/L

2 vidas medias: 50 mEq/L → 25 mEq/L

3 vidas medias: 25 mEq/L → 12,5 mEq/L

4 vidas medias: 12,5 mEq/L → 6,25 mEq/L

5 vidas medias: 6,25 mEq/L → 3,13 mEq/L

Se observa que después de transcurridas las primeras 4 a 5 vidas medias la concentración de droga ya es muy reducida comparada al valor original, por lo cual se considera despreciable y por lo tanto se ha eliminado del organismo completamente.

Tiempo de lavado (wash out) → tiempo necesario para eliminar los efectos de un fármaco (eliminación del mismo del organismo). El tiempo de lavado es propio de cada fármaco en particular y suele ser de 4 a 5 vidas medias.

CINÉTICA DE DOSIS MÚLTIPLE (Cinética de acumulación)

Acumulación → tiene lugar cuando el período interdosis es menor a 4 vidas medias.

Si una droga se termina de eliminar después de transcurridas 4-5 vidas medias, administrar una nueva dosis antes de que transcurra ese período de tiempo tendrá como consecuencia que esa droga comience a acumularse. En la cinética de dosis múltiple se utilizan varias dosis para procurar mantener una concentración más o menos constante del fármaco en el organismo del paciente.

Cuando una droga se ha llegado a acumular lo suficiente y se siguen administrando nuevas dosis a intervalos regulares se alcanza un período de equilibrio en el que la cantidad que se ha eliminado del cuerpo en el período entre una dosis y la siguiente equivale a la cantidad de fármaco administrada en cada dosis (lo que entra es igual a lo que sale). Es decir, que las concentraciones del fármaco alcanzan concentraciones “más o menos estables”. Esto se puede observar en el gráfico de concentración-tiempo como la formación de una “meseta”. Se describen además los llamados picos y valles.

Pico → representa el pico plasmático de la droga después de su administración y a partir de él la concentración comienza a descender.

Valle→ representa el punto de declive posterior al pico plasmático y coincide temporalmente con el momento en el que la curva comienza a ascender nuevamente (por la nueva dosis).

Cuando la diferencia de concentración entre los picos y los valles son muy pronunciadas se corre el riesgo de que las concentraciones más altas (picos) superen los rangos de toxicidad mínimos (concentración tóxica mínima) y las concentraciones más bajas (valles) desciendan por debajo de la concentración efectiva mínima.

Los valores alcanzados en la meseta deben estar por debajo de la concentración tóxica mínima y por encima de la concentración efectiva mínima.

Bibliografía utilizada

Goodman y Gilman. (2011). Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12° edición. China

Curtis, B. y Barnes, S. (1989): *Biología*. 5° Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Madrid.

Guyton, A. (2011): *Tratado de Fisiología Médica*. 12° Edición. Elsevier Saunders. España.

Little, M. (1975): *Farmacología*. Quinta edición. Editorial El Ateneo. Buenos Aires

Saidman, N. (2010): *Fundamentos Psiconeurobiológicos de la Terapéutica: 1° Parte. Farmacocinética y Farmacodinamia*. En: Psicopatología y Psicofarmacología en Atención Primaria. Material oficial de la Cátedra de Psicofarmacología, Fac. de Psicología, UBA.

Zieher, L.M. (2003): *Farmacología General y de la Neurotransmisión. Farmacología Clínica y Farmacoeconomía*. Tercera edición. Gráfica Siltor. Buenos Aires