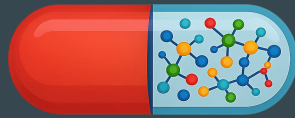


Farmacocinética



Farmacocinética: Absorción y Distribución

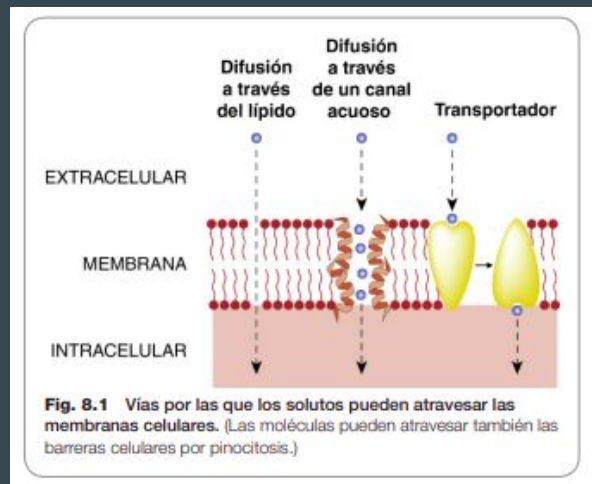
La naturaleza química de un fármaco no influye para nada en su transporte por flujo, pero sí las características de difusión varían considerablemente entre los distintos fármacos.

Por ejemplo, la liposolubilidad influye notablemente en la capacidad para atravesar barreras de difusión hidrófobas. La difusión acuosa interviene también en el mecanismo general de transporte farmacológico, ya que este proceso es responsable de que las moléculas de fármacos se aproximan o alejan de las barreras

La velocidad de difusión de una sustancia depende sobre todo de su tamaño molecular. El coeficiente de difusión es inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular.

Una barrera epitelial, está constituida por una capa de células fuertemente unidas entre sí, de modo que las moléculas deben atravesar al menos dos membranas celulares (interna y externa) para pasar de un lado al otro.

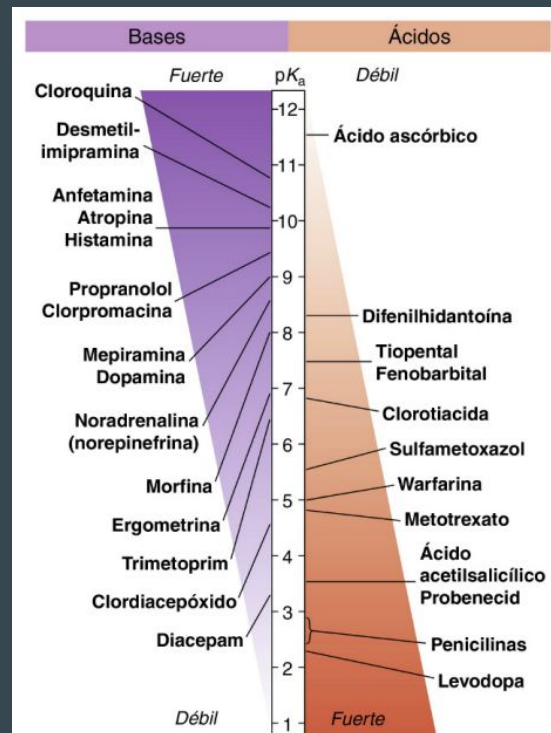
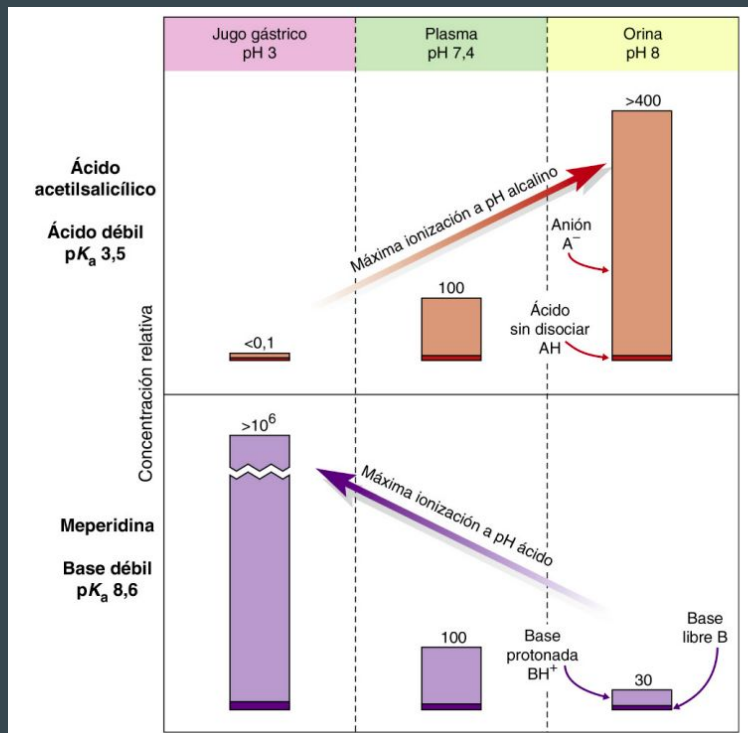
Los resquicios entre las células endoteliales están rellenos de una matriz proteica laxa que actúa como un filtro, reteniendo las moléculas grandes y dejando pasar las de menor tamaño. En algunos órganos (especialmente el sistema nervioso central (SNC) y la placenta) existen uniones muy estrechas entre las células y el endotelio está rodeado por una capa impermeable de células periendoeliales (barrera hematoencefálica).



Farmacocinética: Absorción y Distribución

Muchos fármacos son ácidos o bases débiles y, por consiguiente, existen en formas ionizadas y sin ionizar. Se asume que la sustancia ionizada no puede atravesar la membrana.

En condiciones de equilibrio, la concentración total de fármaco (ionizado + no ionizado) será diferente en cada compartimento y el fármaco ácido se concentrará en el compartimento de pH superior («atrapamiento iónico») y viceversa. Los ácidos débiles tienden a acumularse en los compartimentos de pH relativamente alto, mientras que las bases débiles hacen lo contrario.

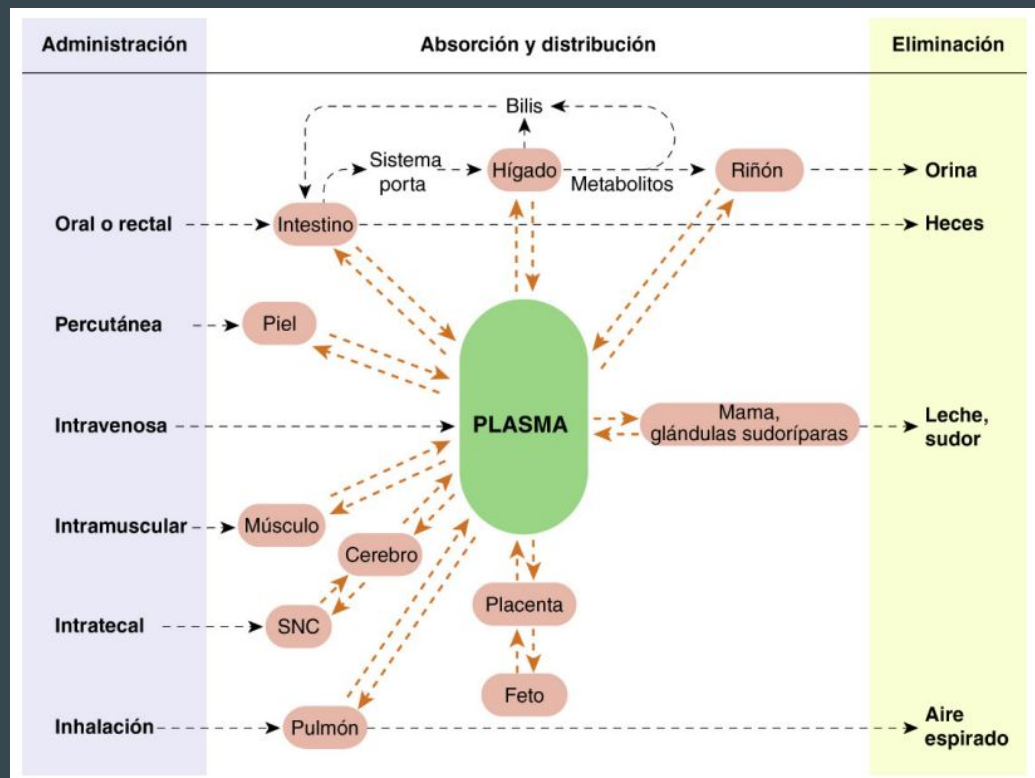


Farmacocinética: Absorción y Distribución

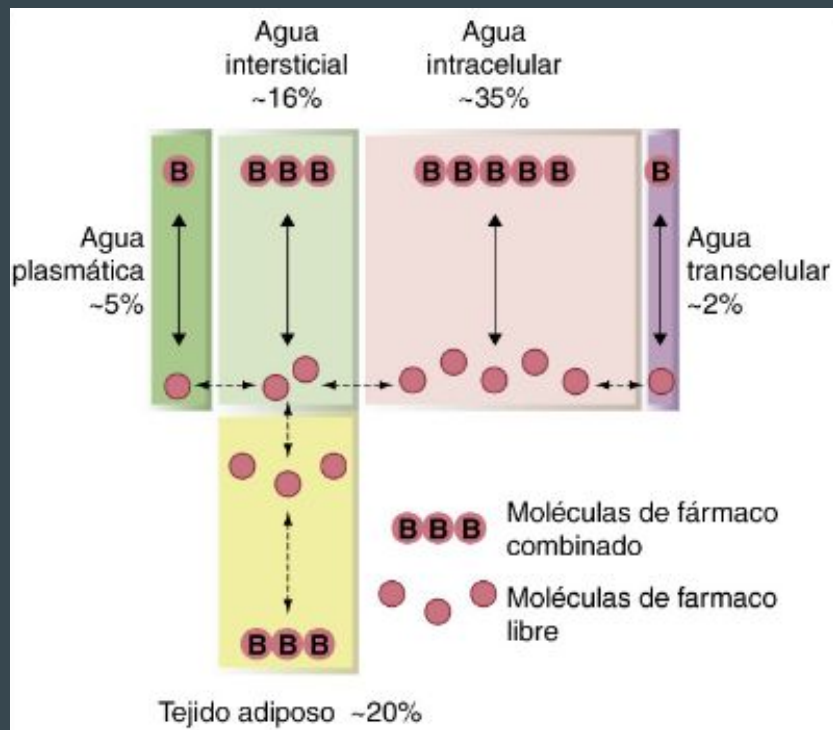
Hay vías de administración excepto en la inyección intravenosa, en la que la absorción es completa e instantánea por definición, en las que la absorción es más lenta.

La mayoría de los fármacos que se administran por vía oral apenas se absorben hasta el intestino delgado. Algunos liposolubles que se aplican en la mucosa debajo de la lengua, sí se absorben directamente (el 75% de un fármaco administrado por vía oral se absorbe entre 1-3 ha luego de la administración).

Se usa el término **biodisponibilidad** para indicar la cantidad de fármaco que alcanza la circulación sistémica luego de su administración oral.



Farmacocinética: Absorción y Distribución



El líquido corporal se divide en 4 compartimentos: intracelular, transcelular, (LCR, líquido pleural, intraocular, peritoneal y sinovial), extracelular (plasma, líquido intersticial y linfa).

La barrera está constituida por una capa continua de células endoteliales conectadas por uniones estrechas y rodeadas de pericitos. Debido a ello, el cerebro es inaccesible para muchos fármacos que poseen una liposolubilidad insuficiente para atravesar la barrera hematoencefálica.

La inflamación puede alterar la integridad de la barrera hematoencefálica y permitir que accedan al cerebro sustancias que normalmente no atraviesan esa barrera.

Farmacocinética: Eliminación

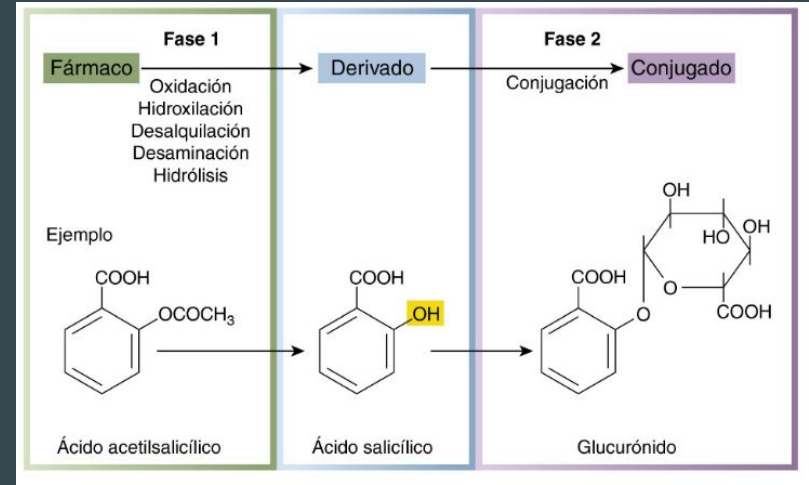
La eliminación farmacológica consiste en la desaparición irreversible de un fármaco presente en el organismo; se produce en dos procesos: metabolismo y excreción. Las vías principales son: los riñones, el sistema hepatobiliar y los pulmones (importantes para los anestésicos volátiles/gaseosos)

La mayoría de los fármacos abandonan el cuerpo con la orina, ya sea sin modificaciones o en forma de metabolitos polares. Los riñones no eliminan bien las sustancias lipófilas. La mayoría de los fármacos lipófilos se metabolizan a productos más polares, que se excretan después por la orina.

El metabolismo farmacológico tiene lugar fundamentalmente en el hígado, especialmente por el sistema del citocromo P450 (CYP).

- **REACCIONES FASE I:** las reacciones de fase 1 (p. ej., oxidación, reducción o hidrólisis) son catabólicas y los productos suelen tener una mayor reactividad química; por consiguiente, a veces resultan paradójicamente más tóxicos
- **REACCIONES FASE II:** Las reacciones de fase 2 son sintéticas («anabólicas») e implican conjugación (es decir, unión de un grupo sustituto), lo que suele dar lugar a productos inactivos

Algunas enzimas del sistema P450 son extrahepáticas y desempeñan una función relevante en la biosíntesis de las hormonas esteroideas.



Farmacocinética: Absorción y Distribución

El ACLARAMIENTO (CLEARANCE) total de un fármaco por todas las vías describe la eliminación del fármaco. El aclaramiento total de un fármaco se corresponde con la suma del valor de aclaramiento del fármaco por todas las vías involucradas en la eliminación del fármaco (aclaramiento metabólico, renal, etc):

$$\text{Velocidad de eliminación del fármaco} = C_{\text{tot}} \times C_p$$

Existen modelos farmacocinéticos que ayudan a los desarrolladores de fármacos a comprender sus efectos en el organismo mediante el análisis de sus propiedades de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) .

MODELO DE COMPARTIMENTO ÚNICO: Entrada intravenosa e inmediata

En el modelo de un compartimento en el que representa el cuerpo como una entidad única cinéticamente homogénea con un volumen definido en el que se administra el fármaco y desde el que se produce la eliminación del fármaco. En un modelo simplificado de humano, con un único compartimento, de volumen V_d al que se le inyecta una cantidad de fármaco Q , la concentración inicial de este será:

$$C_0 = Q / V_d$$

Farmacocinética: Absorción y Distribución

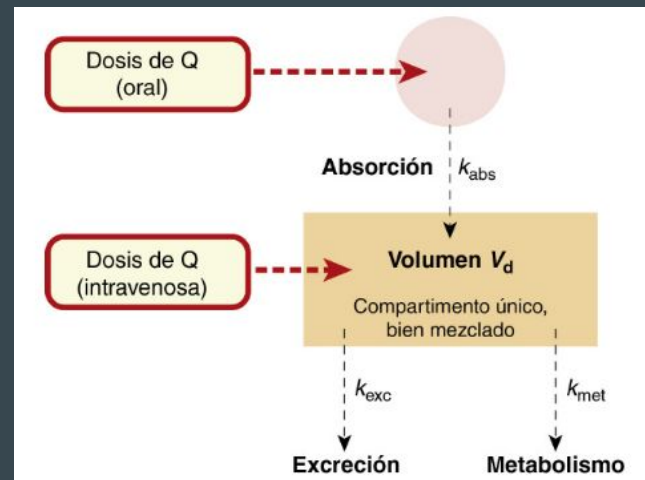
Este modelo asume que:

- **Distribución instantánea y uniforme:** una vez administrado, el fármaco se reparte de forma inmediata en todos los líquidos y tejidos del “compartimento” (no se distinguen órganos ni fases).
- **Eliminación proporcional a la concentración:** sigue una **cinética de primer orden**, es decir, la velocidad de eliminación depende de la cantidad de fármaco presente.
- **Concentración plasmática como reflejo:** la concentración medida en plasma se asume representativa de la concentración en todo el organismo.

La velocidad de eliminación es directamente proporcional a la concentración plasmática del fármaco:

$$C_{(t)} = C_0 e^{-k \cdot t}$$

Es una simplificación de la realidad, ya los fármacos suelen distribuirse a diferentes velocidades en distintos tejidos (músculo, grasa, SNC) y muchas veces se requieren otros modelos para describir la cinética de los fármacos.



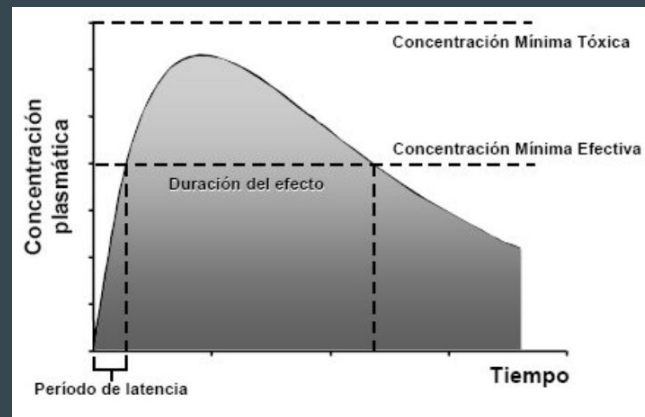
Farmacocinética: Absorción y Distribución

Los fármacos suelen administrarse en dosis repetidas, en lugar de en una inyección única o una infusión continua, la concentración aumentará hasta alcanzar una concentración media en estado estacionario. Cuanto más pequeñas y frecuentes sean las dosis, más se aproximará la situación a una infusión continua y menos fluctuará la concentración.

VIDA MEDIA DE ELIMINACIÓN

La vida media de eliminación es el tiempo necesario para producir una reducción del 50% en la concentración sanguínea o plasmática. Ésta es directamente proporcional al V_d e inversamente proporcional al CL . . Cuando se interrumpe la infusión, la concentración disminuye de manera exponencial hasta un valor cero con la misma semivida. La semivida plasmática ($t_{1/2}$) es directamente proporcional a V_d e inversamente proporcional a CL_{tot} .

DOSIS DE CARGA: para alcanzar con mayor rapidez una concentración terapéutica del fármaco en el plasma. La dosis de carga (L) necesaria para conseguir la concentración plasmática inicial deseada $C_{objetivo}$ depende de V_d :
$$C_{objetivo} \times V_d$$



Curva de nivel plasmático en función del tiempo cuando se administra una dosis única por vía oral

Farmacocinética: propiedades químicas y perfil de seguridad

Cuando la molécula de un fármaco ingresa al cuerpo humano, forma una interacción o unión con proteínas de membrana o receptores encontrados en la superficie de las células. La interacción del fármaco con los receptores de membrana se basa en la polaridad, reactividad y naturaleza de los grupos químicos presentes en los compuestos del fármaco.

La interacción entre el fármaco y la proteína puede involucrar fuerzas débiles, como:

- Enlaces de hidrógeno
- Enlaces iónicos
- Fuerzas de van der Waals
- Fuerzas dipolo-dipolo
- Fuerzas dipolo-ión

Solo en pocos casos se muestra la presencia de enlaces covalentes, que pueden provocar uniones no deseadas de los candidatos a fármacos y efectos adversos.

Farmacocinética: propiedades químicas y perfil de seguridad

Las propiedades fisicoquímicas de los fármacos determinan su eficacia y perfil de seguridad. Las propiedades fisicoquímicas indispensables son:

- **Perfil de solubilidad en agua o lípidos** : una es crucial para que el fármaco se absorba en el tracto gastrointestinal y se distribuya por la sangre y la otra le permite atravesar las membranas celulares lipídicas para llegar a su sitio de acción.
- **Atributos ácido-base** : gobierna su estado de ionización a un pH específico y por tanto su solubilidad
- **Estado físico** : sólido (cristalino o amorfo), líquido o gas.
- **Naturaleza de los enlaces de hidrógeno** : capacidad de un fármaco de formar enlaces de hidrógeno con el agua o con su diana.
- **Isosterismo y bioisosterismo** : reemplazo de un átomo o grupo de átomos por otro con propiedades físico-químicas similares.
- **Potencial redox** : tendencia de una molécula a ganar o perder electrones.
- **Capacidad de ionización** : las especies ionizadas son más solubles en agua pero no cruzan membranas fácilmente.
- **Constante de disociación** : el pK_a es el pH al cual el 50% de las moléculas de un fármaco están ionizadas. Es una medida numérica de la fuerza de un ácido o una base.
- **Coefficiente de partición** : $\log P$ mide la lipofiliidad de la forma no ionizada de la molécula (partición entre octanol y agua). $\log D$ considera la lipofiliidad a un pH específico, teniendo en cuenta todas las especies ionizadas y no ionizadas.
- **Complejación** : La capacidad de un fármaco para formar complejos con otros iones o moléculas .
- **Unión a proteínas**
- **Actividad superficial** : la capacidad de un fármaco de acumularse en interfaces (ej. entre aire-agua o lípido-agua), reduciendo la tensión superficial.

Estas propiedades no son independientes; están interrelacionadas y deben ser balanceadas para diseñar un fármaco eficaz, seguro y con características farmacocinéticas adecuadas.

Farmacocinética: Aportes bioinformáticos

En bioinformática se utilizan diferentes filtros o reglas para evaluar si una molécula candidata tiene potencial como fármaco antes de avanzar a etapas más costosas.

REGLA DE LIPINSKI

Estas reglas sirven para predecir si un compuesto tiene buena biodisponibilidad oral y permiten predecir una absorción de al menos un 20% de la molécula. Dice que una molécula “drug-like” cumple al menos 3 de los 4 criterios:

- Peso molecular ≤ 500 Da
- LogP (lipofilicidad) ≤ 5
- Número de donadores de enlaces de hidrógeno (NH, OH) ≤ 5
- Número de aceptores de enlaces de hidrógeno (N, O) ≤ 10

REGLA DE VEBER

Complementa a Lipinski, enfocada en la flexibilidad y polaridad de la molécula. Predice también biodisponibilidad oral, una molécula que cumple la regla de Veber suele tener mejor absorción y permeabilidad.

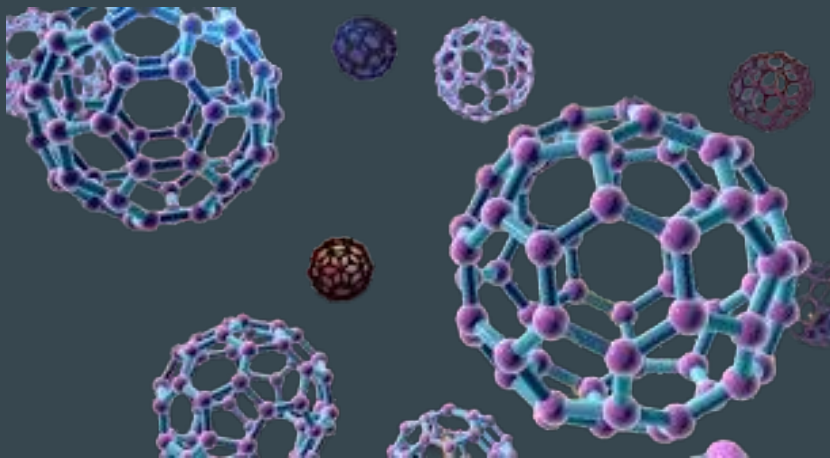
Define dos criterios principales:

- ≤ 10 enlaces rotables (flexibilidad limitada).
- PSA (área superficial polar) $\leq 140 \text{ Å}^2$ o número de donadores + aceptores de H ≤ 12 .

FILTROS PAINS (Pan-Assay Interference Compounds)

Identifican falsos positivos en ensayos de cribado (screening), identificando si estas moléculas pueden interactuar de forma inespecífica con múltiples proteínas (por ejemplo, formando agregados, reaccionando covalentemente, o actuando como colorantes/redox).

Farmacocinética: Nanopartículas Erosionables



Son varios los abordajes que ya se emplean, o que están en fase de desarrollo, para mejorar la administración de los fármacos y la localización de los mismos en el tejido diana.

Entre ellos se cuentan los siguientes:

- Profármacos.
- Nanopartículas biológicamente erosionables.
- Conjugados anticuerpo-fármaco.
- Empaquetado en liposomas.
- Implantes recubiertos.

Se pueden preparar microesferas de polímeros biológicamente erosionables, que se adhieran al epitelio mucoso del intestino. Estas microesferas pueden cargarse con fármacos, incluidas sustancias de peso molecular elevado, para mejorar su absorción a través del epitelio mucoso absorbente.