

USO SEGURO DE MEDICAMENTOS FARMACOCINETICA CLINICA

JULIO CESAR GARCIA CASALLAS QF MD Msc
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA CLINICA Y
TERAPEUTICA

Pharmacological indices in antibiotic therapy

Antina Barger, Christine Fuhst and Bernd Wiedemann*

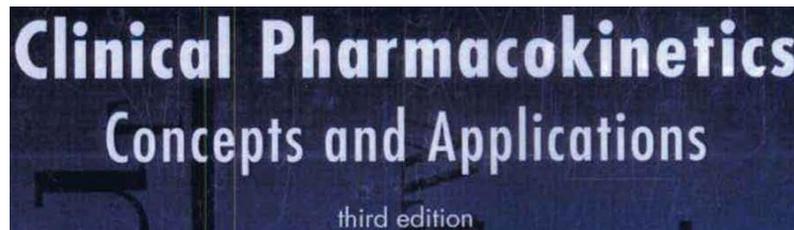
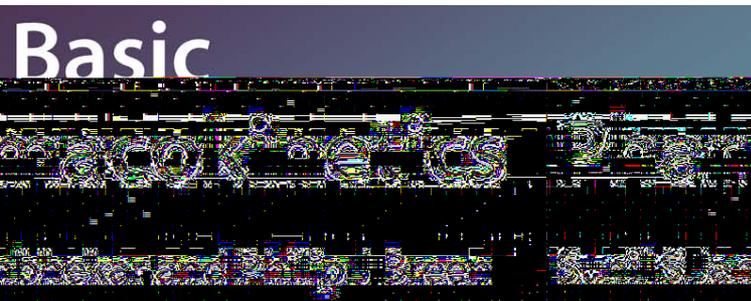
Pharmaceutical Microbiology, University of Bonn, Meckenheimer Allee 168, 53115 Bonn, Germany

J Antimicrob Chemother 2011; **66**: 1431–1446
doi:10.1093/jac/dkr159 Advance Access publication 17 May 2011

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

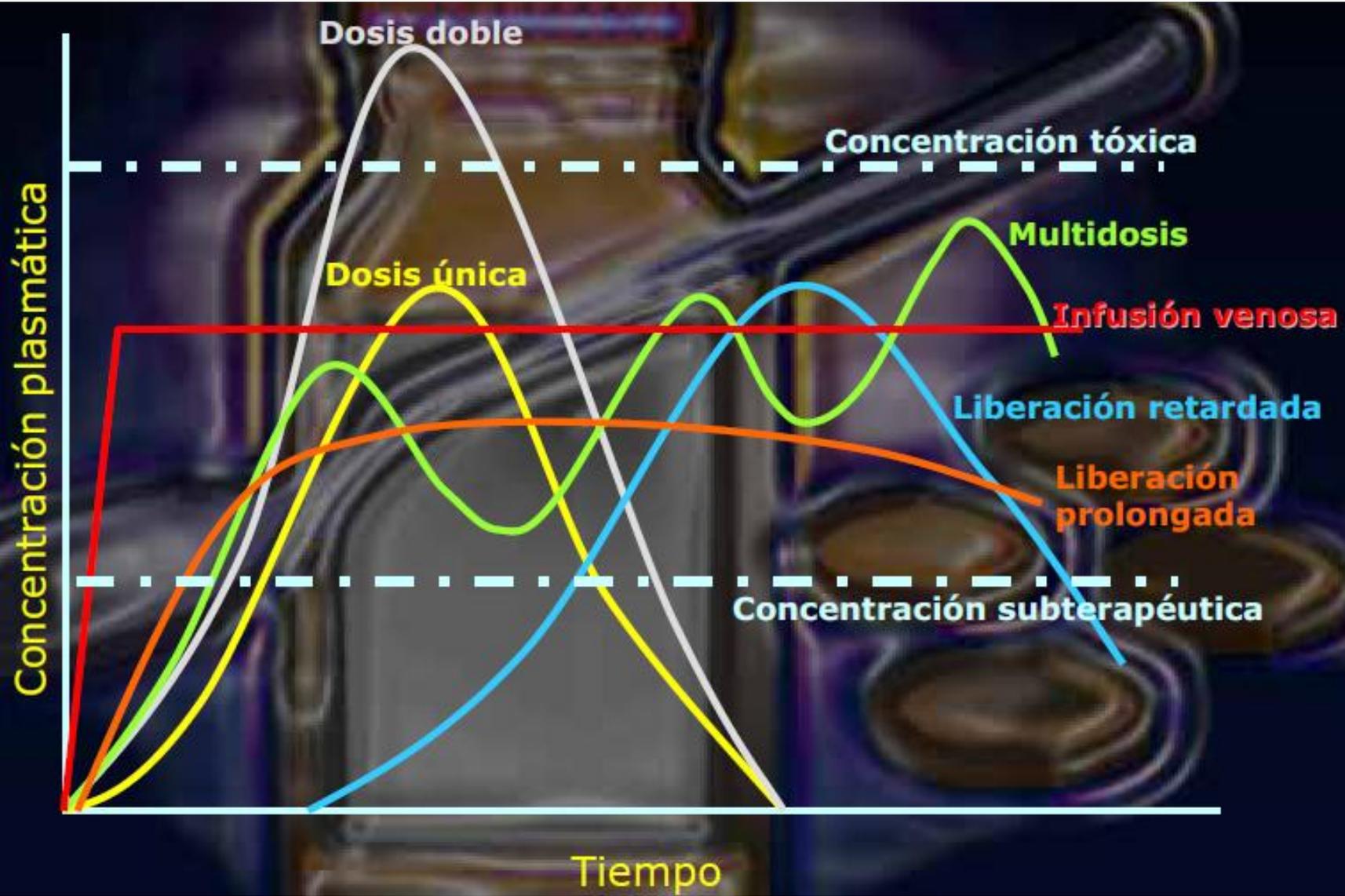
Hepatic safety of antibiotics used in primary care

Raúl J. Andrade^{1,2} and Paul M. Tulkens^{3,4*}



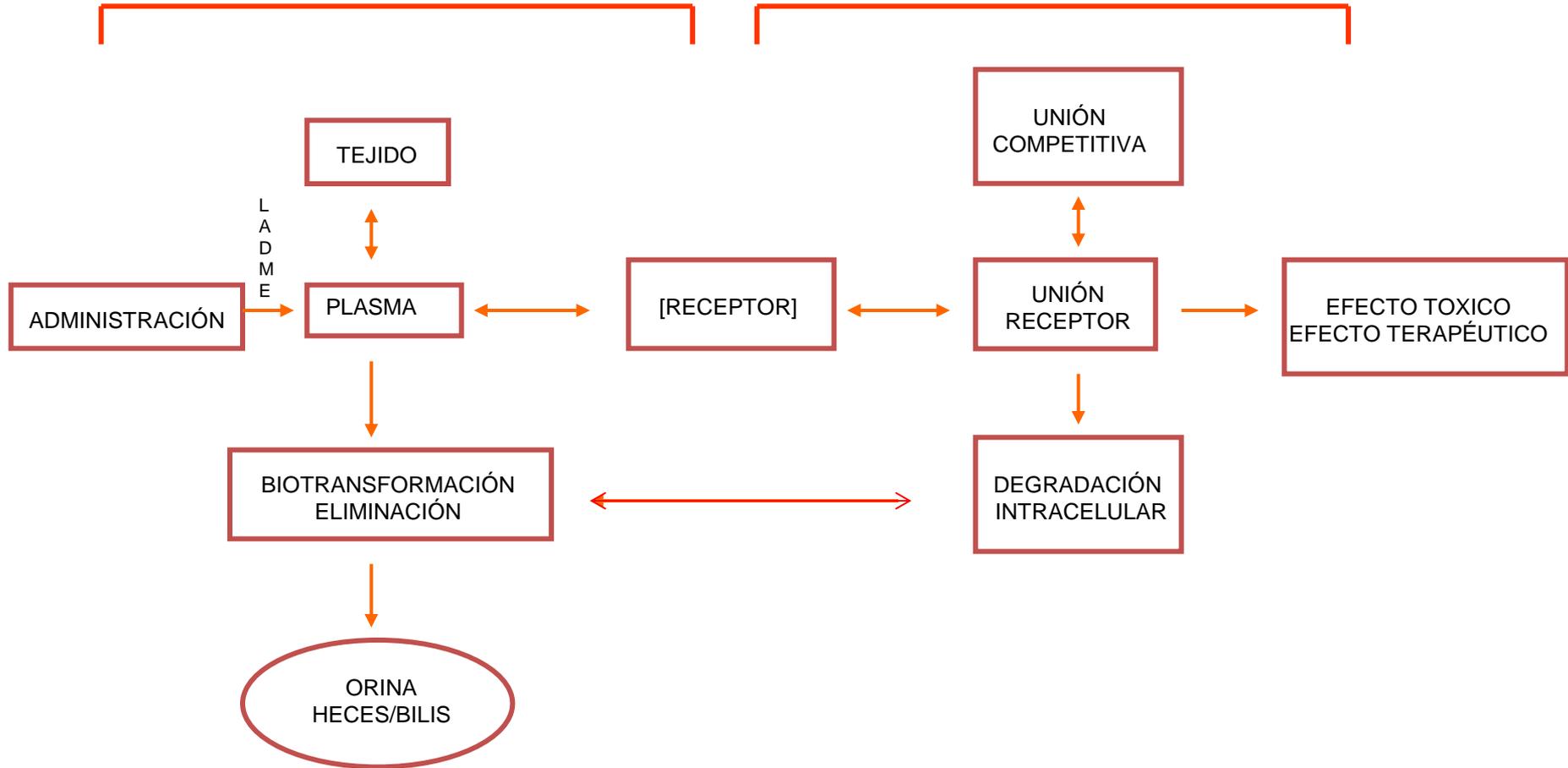
Applied
Clinical
Pharmacokinetics

LARRY A. BAUER



FARMACOCINÉTICA

FARMACODINÁMIA



FARMACOCINÉTICA

- Es la rama de la Farmacología que estudia el paso del Fármaco a través del organismo en función del tiempo y de la dosis.
- Comprende los procesos de **liberación**, **absorción**, **distribución**, **metabolismo o biotransformación** y **excreción** de los Fármacos.

FARMACOCINETICA

Es el area de la Farmacología que estudia el recorrido y las modificaciones que experimentan los fármacos y su metabolitos en el interior del organismo.

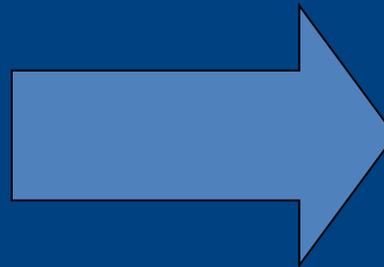
L IBERACION

A BSORCION

D ISTRIBUCION

M ETABOLISMO

E XCRECION



**PROCESO
FARMACOLOGICO**

LIBERACION

ABSORCION



METABOLISMO

PLASMA

farmaco libero

METABOLITI

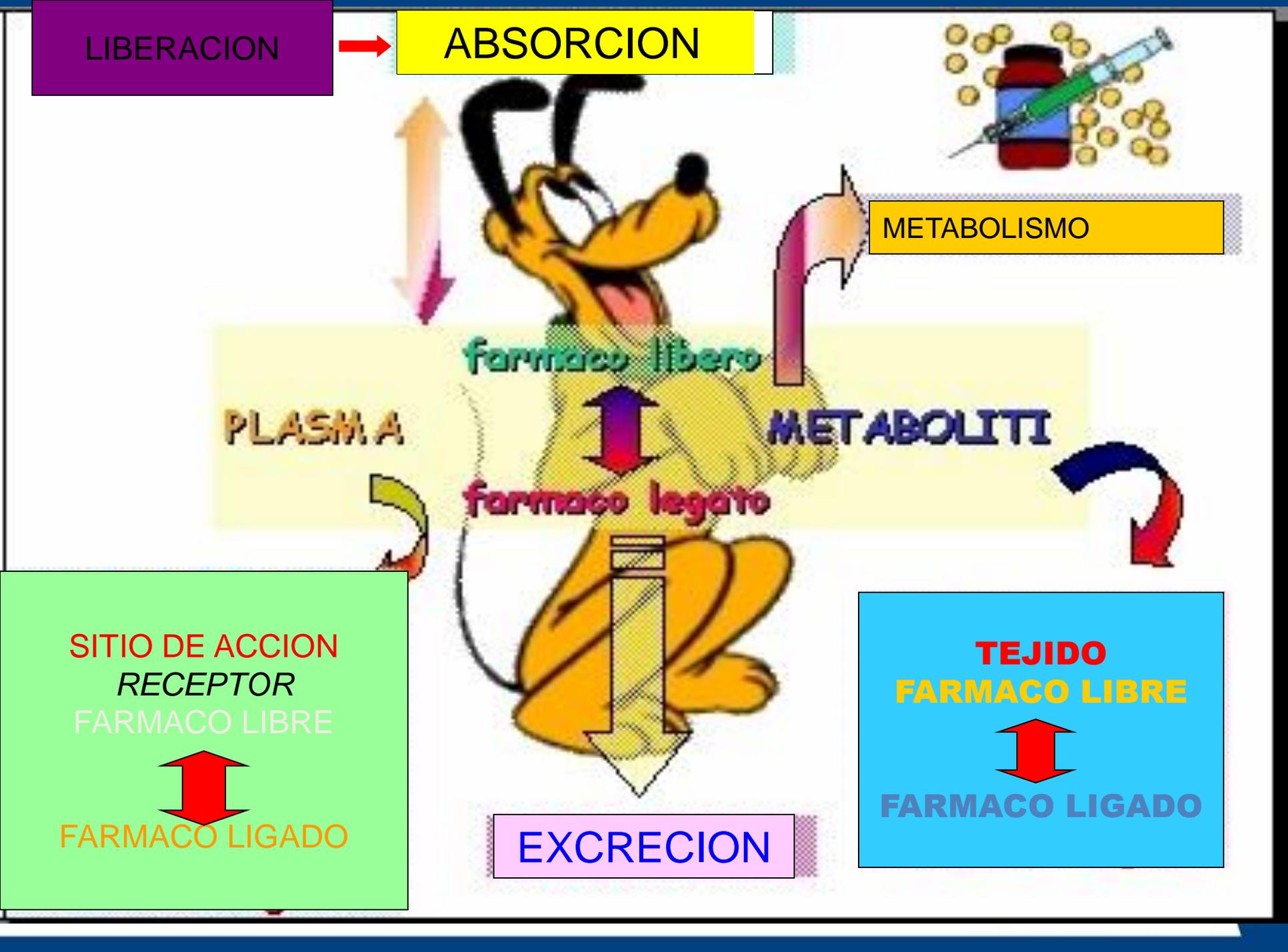
farmaco legato

SITIO DE ACCION
RECEPTOR
FARMACO LIBRE

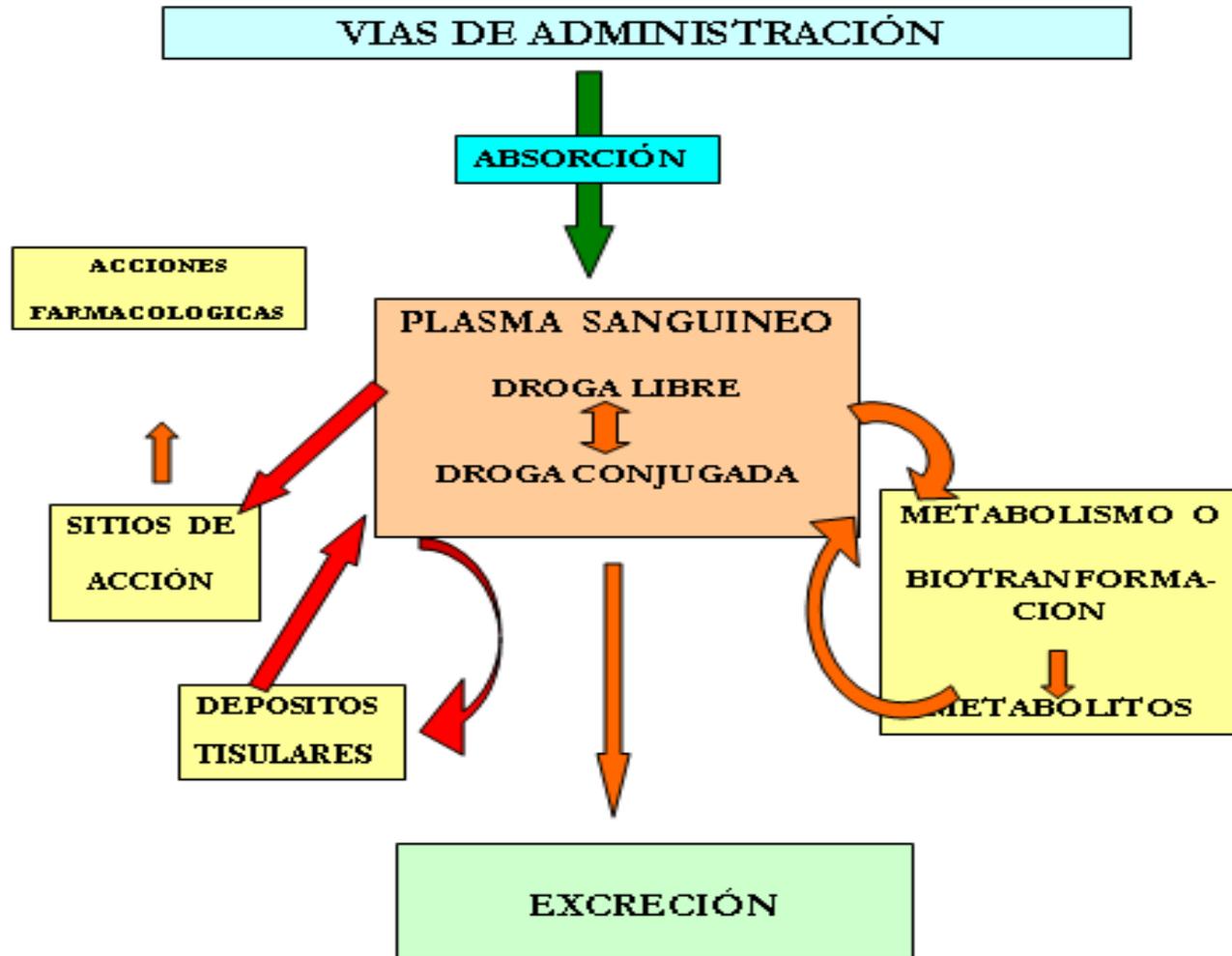
FARMACO LIGADO

TEJIDO
FARMACO LIBRE
FARMACO LIGADO

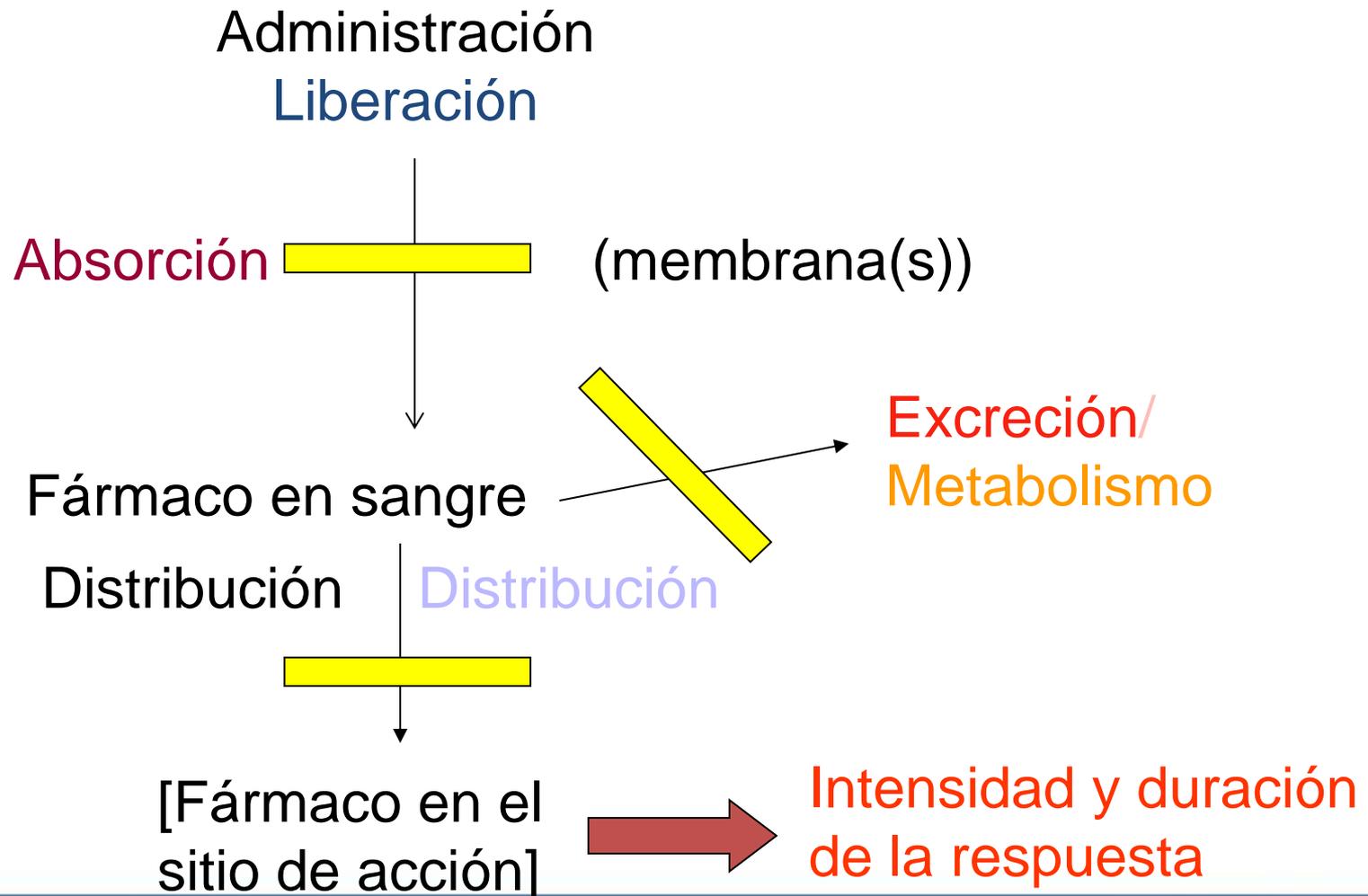
EXCRECION



Farmacocinética



CICLO FARMACOCINÉTICO

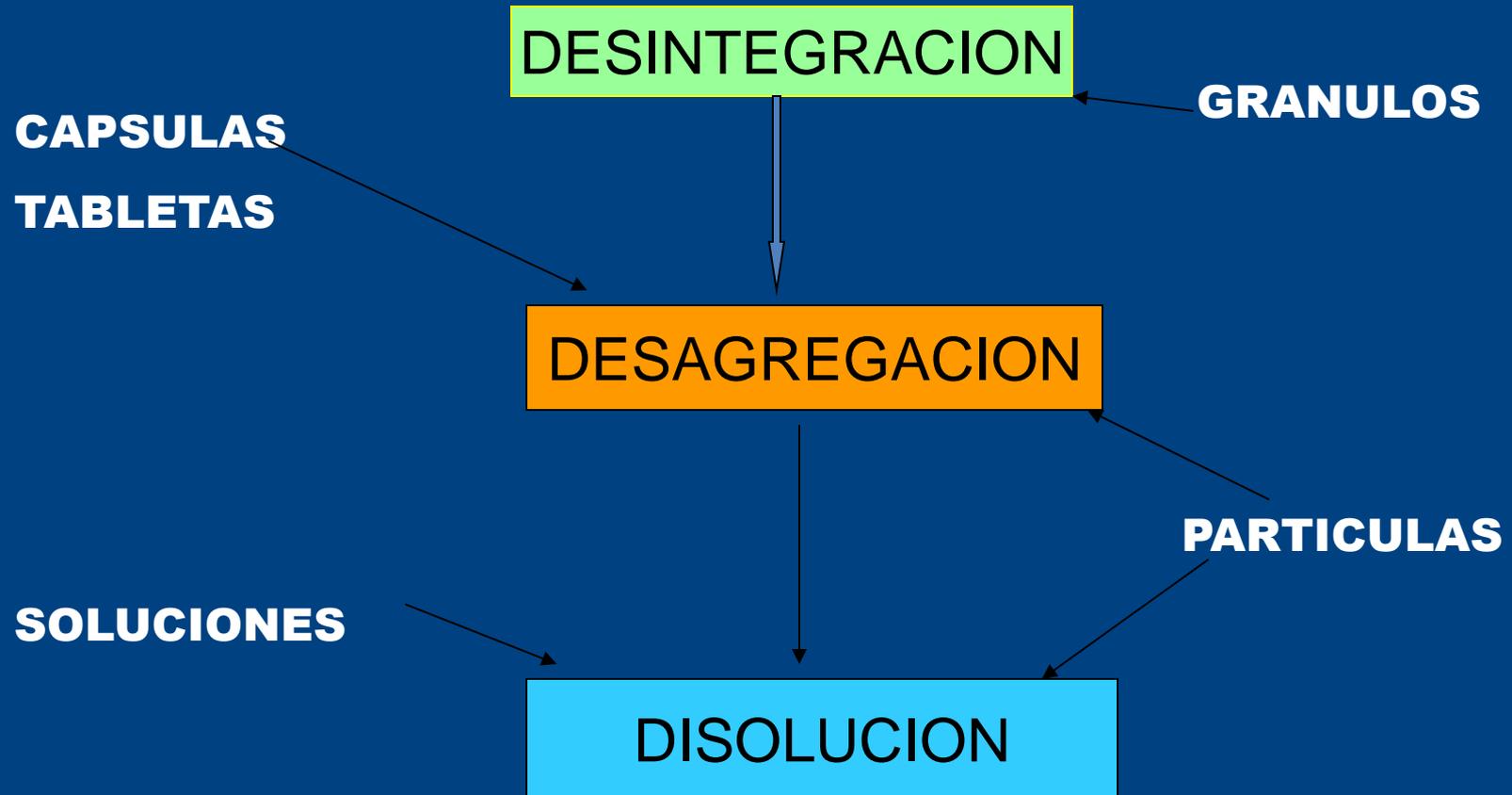


LIBERACION

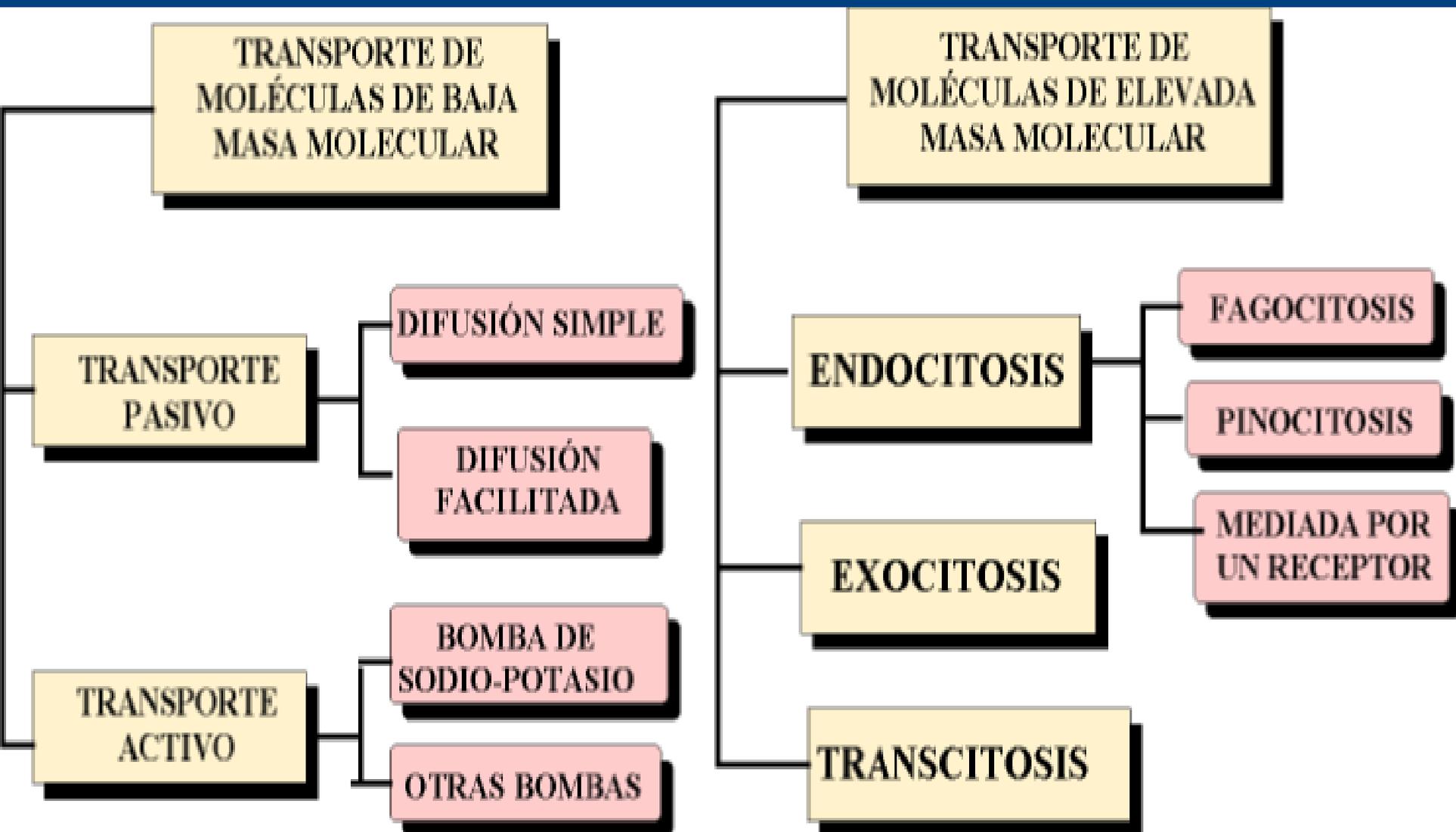
- Los medicamentos se expenden bajo una determinada forma de presentación :



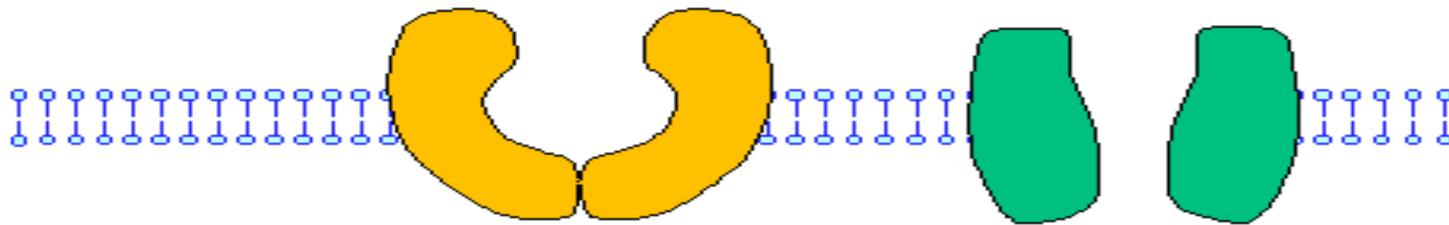
LIBERACION



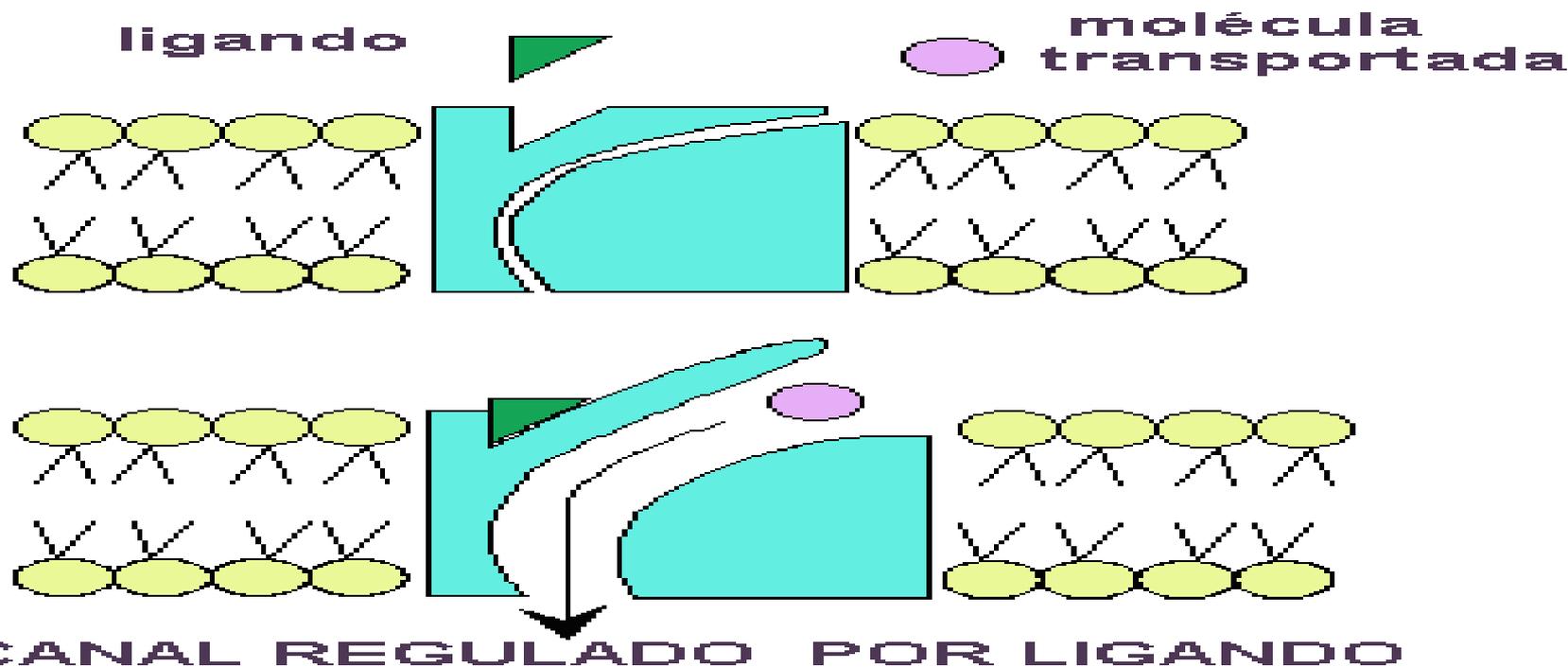
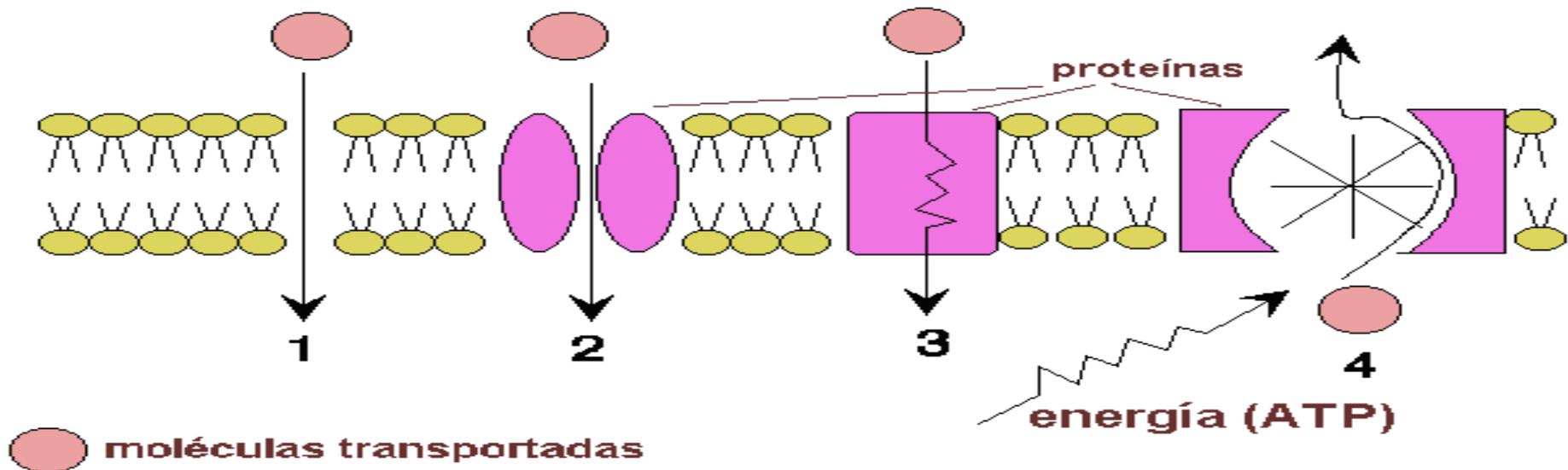
MECANISMOS DE ABSORCION

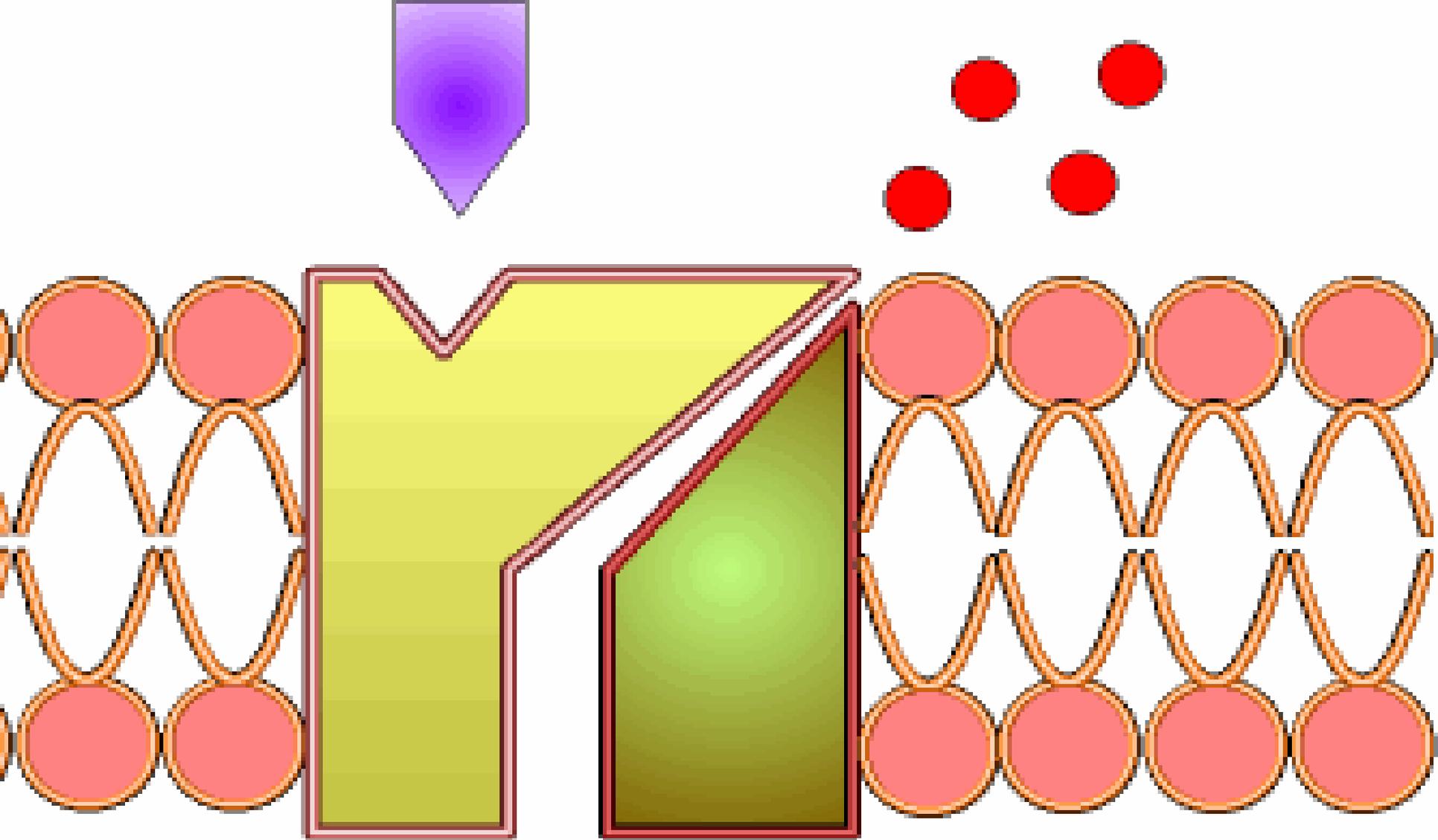


DIFUSION



TRANSPORTE PASIVO

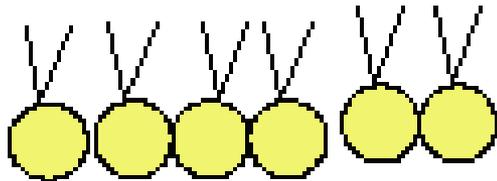
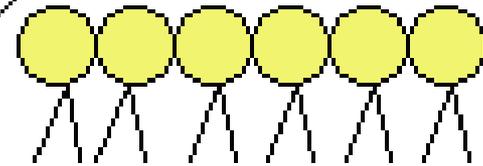
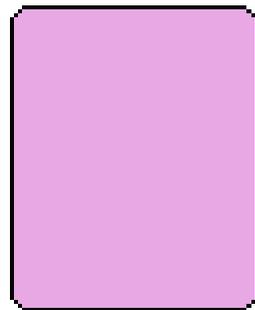
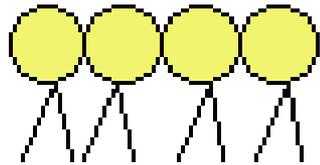
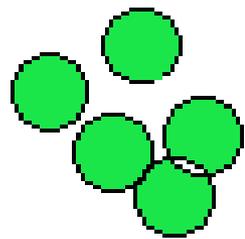




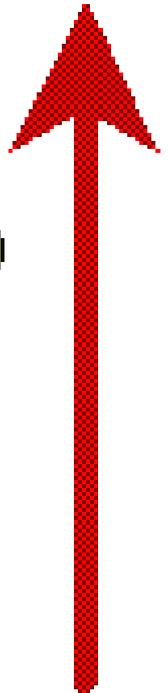
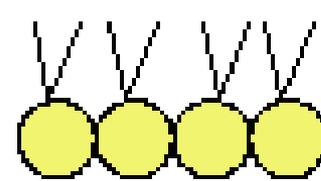
gradiente de
concentración
de Sodio

3 Na

gradiente de
concentración
de Potasio



CITOSOL

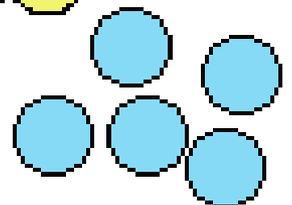


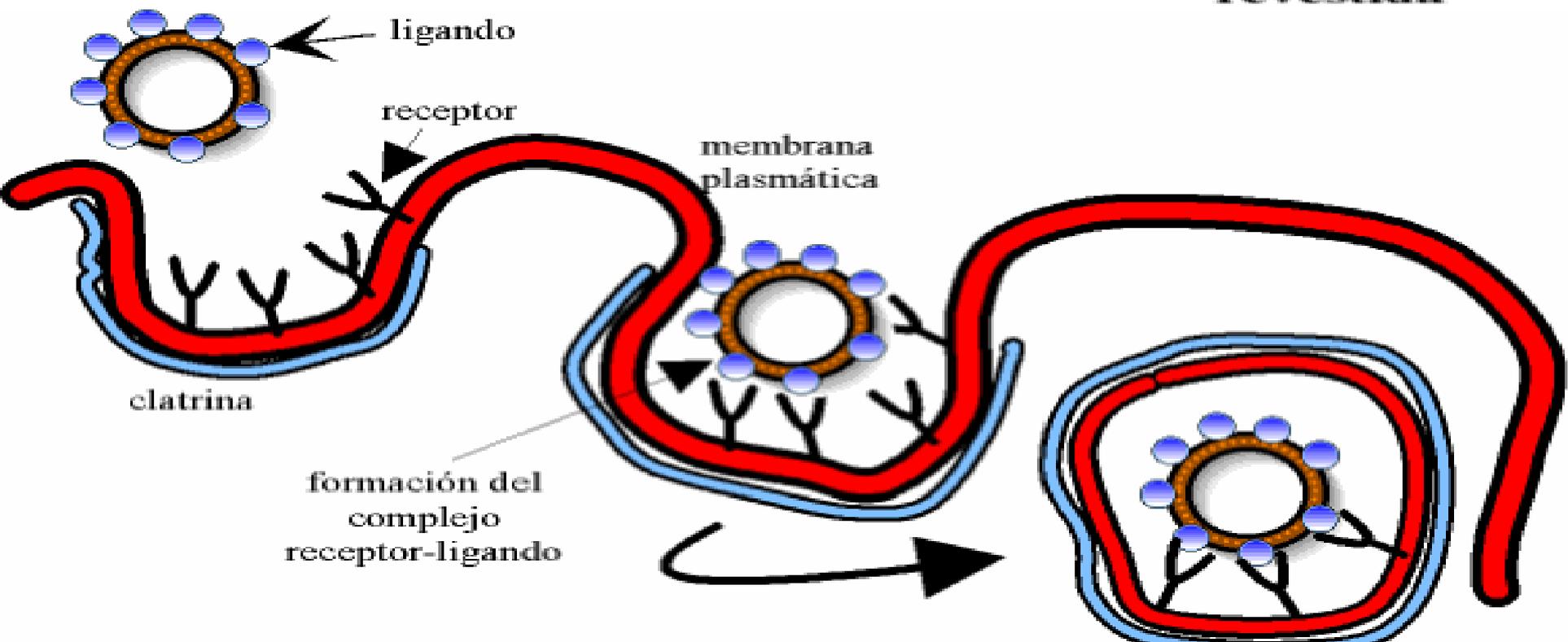
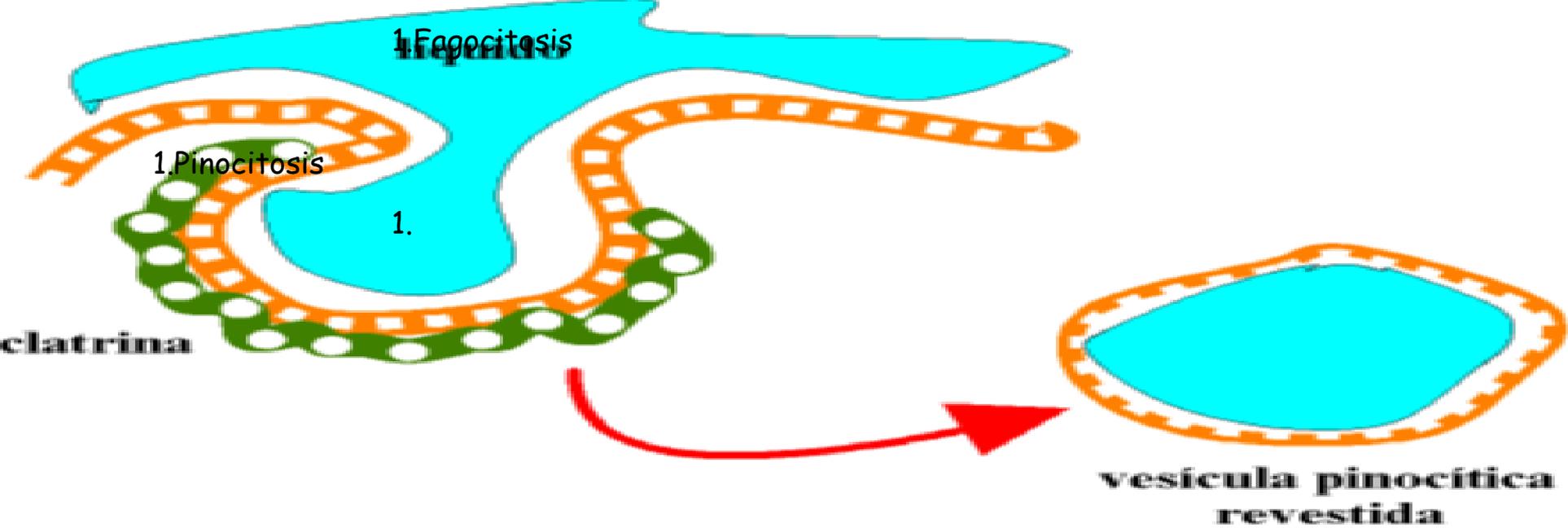
ATP

ADP + P



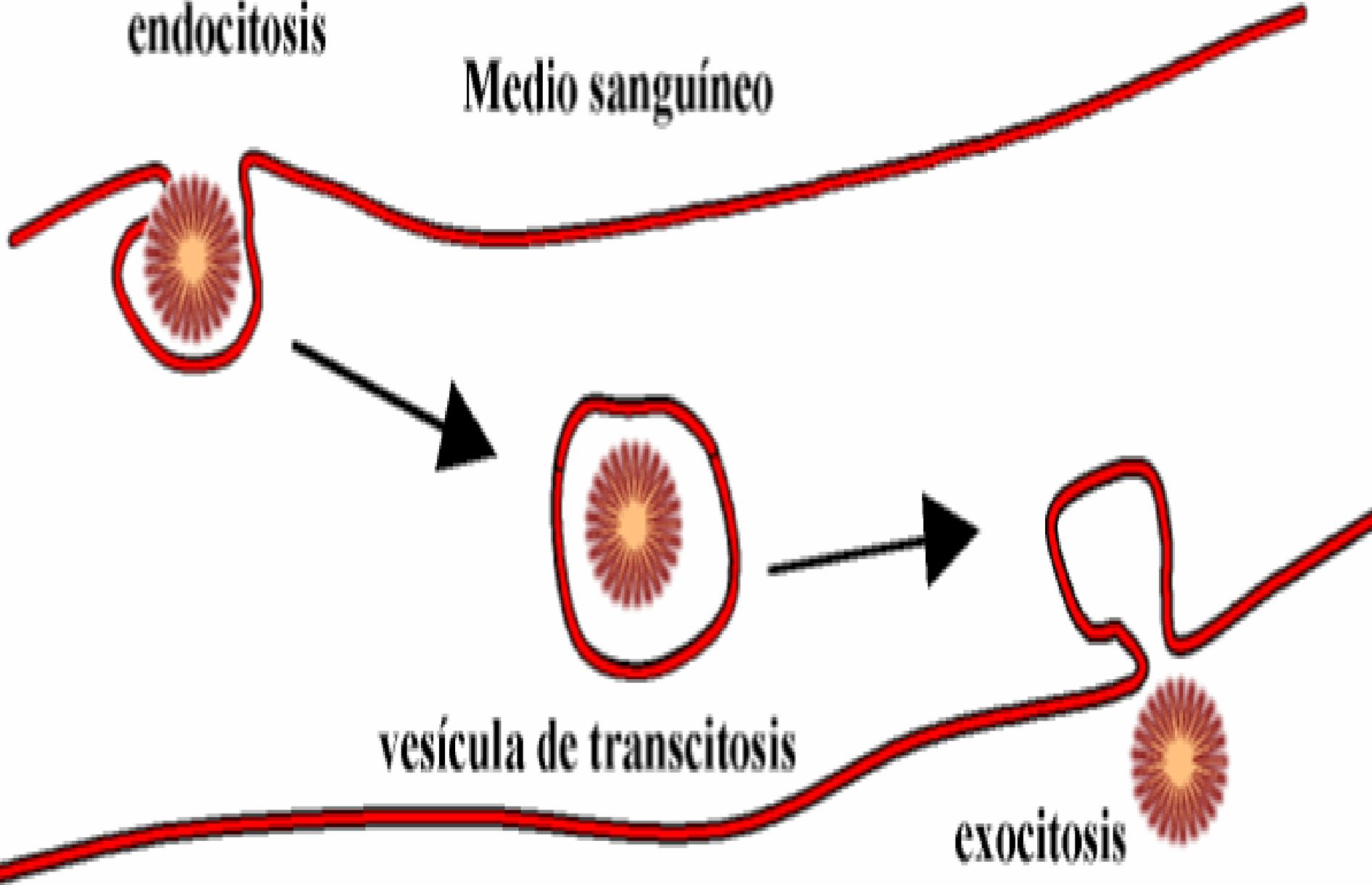
2 K





endocitosis

Medio sanguíneo



vesícula de transcitosis

exocitosis

Medio tisular

FACTORES QUE MODIFICAN LA ABSORCION

A) CARACTERISTICAS DE FARMACO:

- **Forma de presentación**
- **Tamaño molecular**
- **Gradiente de concentración**
- **Coeficiente de participación liquido/ agua (Liposolubilidad)**
- **Grado de ionización**



b) Características de la superficie absorbente

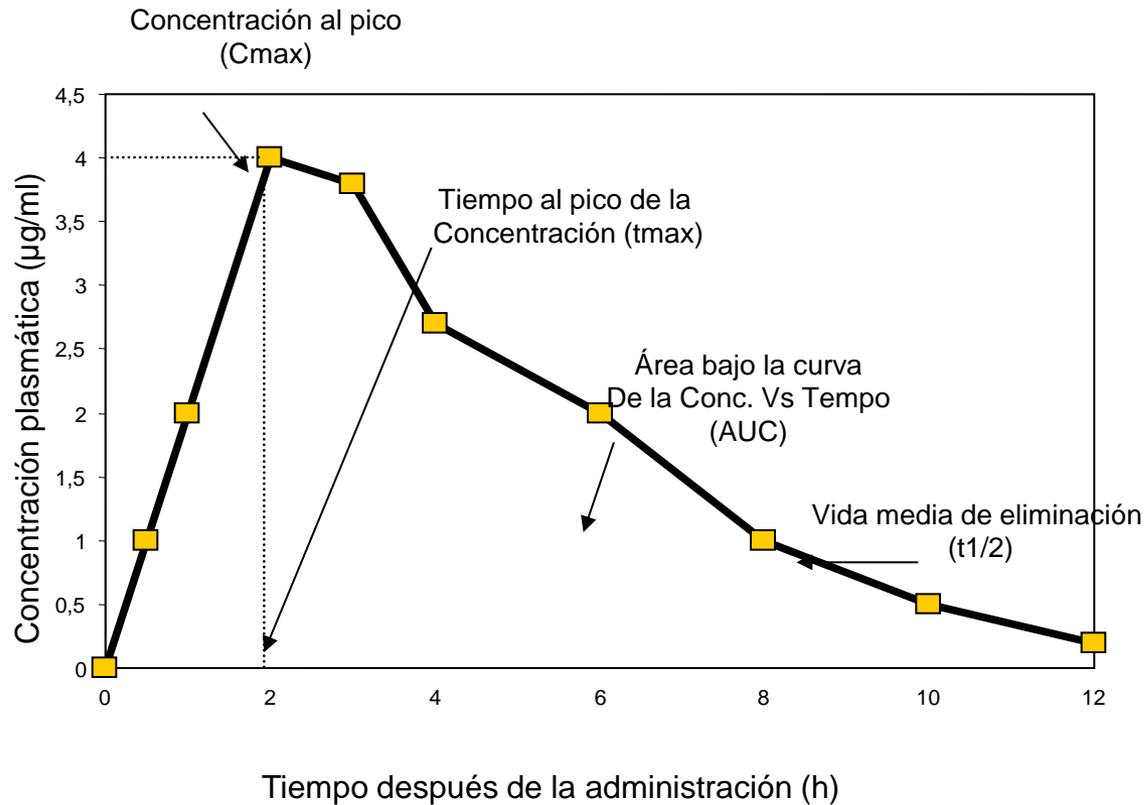
- **Area de absorción : TGI**
- **Irrigación**
- **TGI : por presencia de alimentos.**
- **Factores fisiológicos o patológico : velocidad de vaciamiento gástrico, motilidad intestinal etc.**

BIODISPONIBILIDAD :

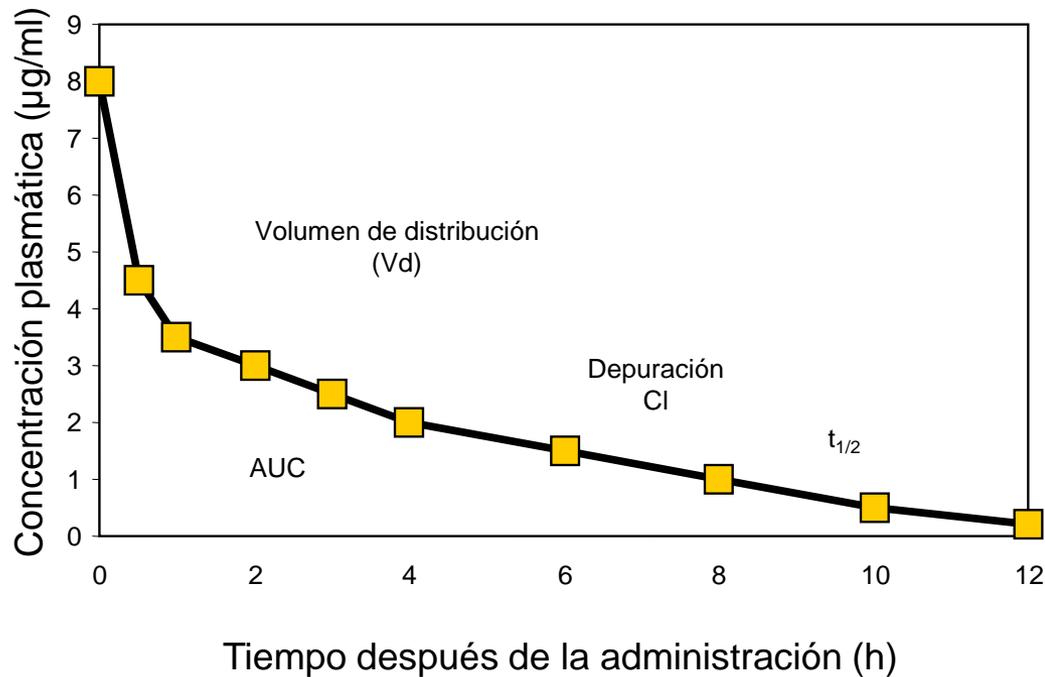
Representa la fracción de dosis administrada (por cualquier vía) que alcanza la circulación general en forma inalterada (activa)

- **Via EV : la disponibilidad es de 100%**
- **Vía oral : la biodisponibilidad no alcanza el 100% : Efecto de primer paso o metabolismo pre sistémico**

Parámetros farmacocinéticos después de una administración VO.

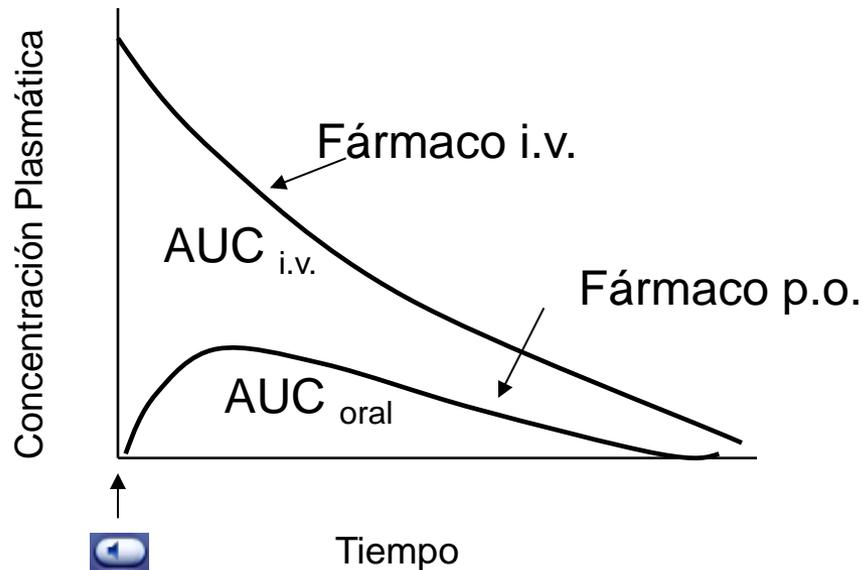


Parámetros farmacocinéticos después de una administración i.v.



BIODISPONIBILIDAD ABSOLUTA

$$\text{Biodisponibilidad} = \left\{ \text{AUC}_{\text{oral}} / \text{AUC}_{\text{i.v.}} \right\} \times 100$$



Biodisponibilidad oral

Fármaco	%	f
Ácido Valproico	100	1
Acetaminofén	88	0.88
Ampicilina	35	0.35
Gentamicina	0	0
Fenobarbital	100	1
Ciprofloxacina	95	0.95

DISTRIBUCION :

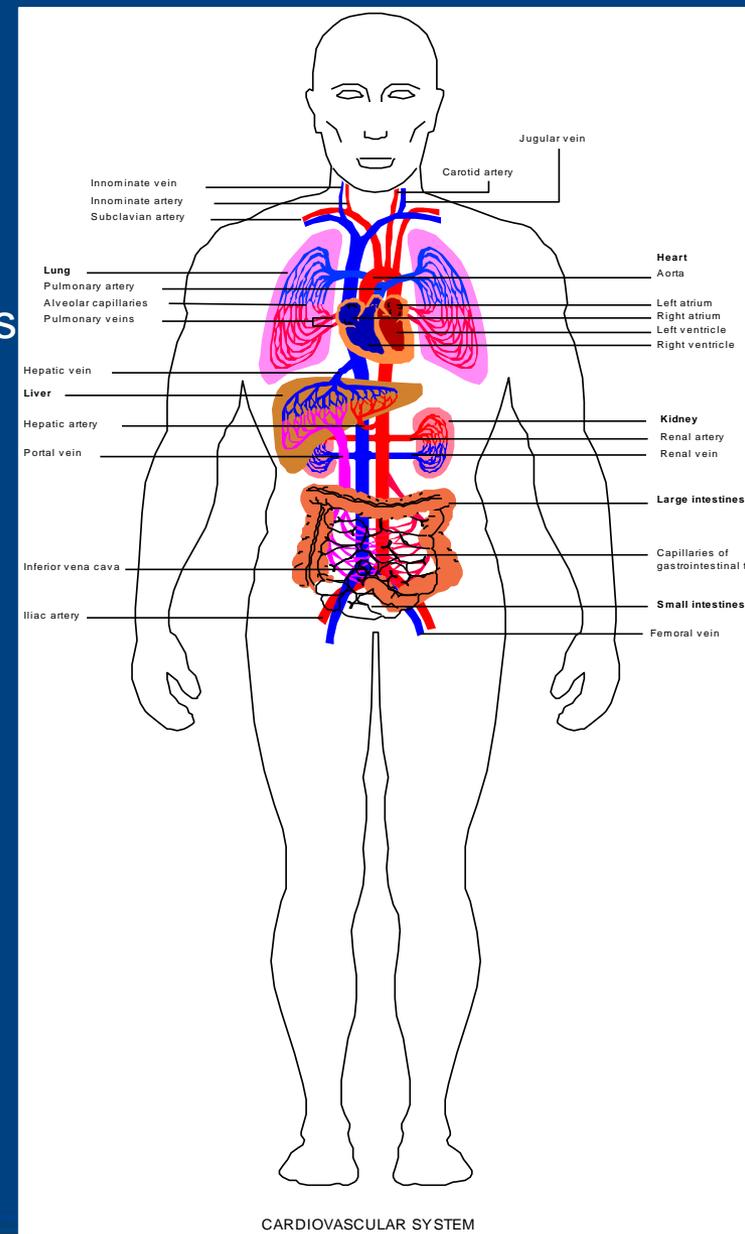
FASES :

a) **FASE INICIAL** : a los órganos más irrigados

b) **SEGUNDA FASE** : va zonas regionales

COMPARTIMENTOS

IC	IT
40%	15%
	IV
	5%



MECANISMOS DE DISTRIBUCIÓN

Los fármacos circulan en la plasma en dos formas:

Fracción libre:

Constituye la fracción farmacológicamente activa, pues es la que puede difundir hasta los tejidos donde ejerce su acción (*fracción difusible*); sin embargo, por esta misma razón, también está disponible para el metabolismo y excreción pues puede alcanzar los órganos donde se metaboliza y excreta.

Fracción ligada a las proteínas plasmáticas:

Se halla unida principalmente a las albúminas, por lo cual no puede difundir hacia los tejidos (fracción no difusible):

Es la fracción farmacológicamente inactiva (carece de acción), pues es incapaz de alcanzar los tejidos en donde ejerce sus efectos.

Atraviesa poco las membranas, por lo cual:

No llega a los tejidos.

No cruza la BHE (no alcanza concentraciones adecuadas en el LCR).

Se metaboliza con dificultad.

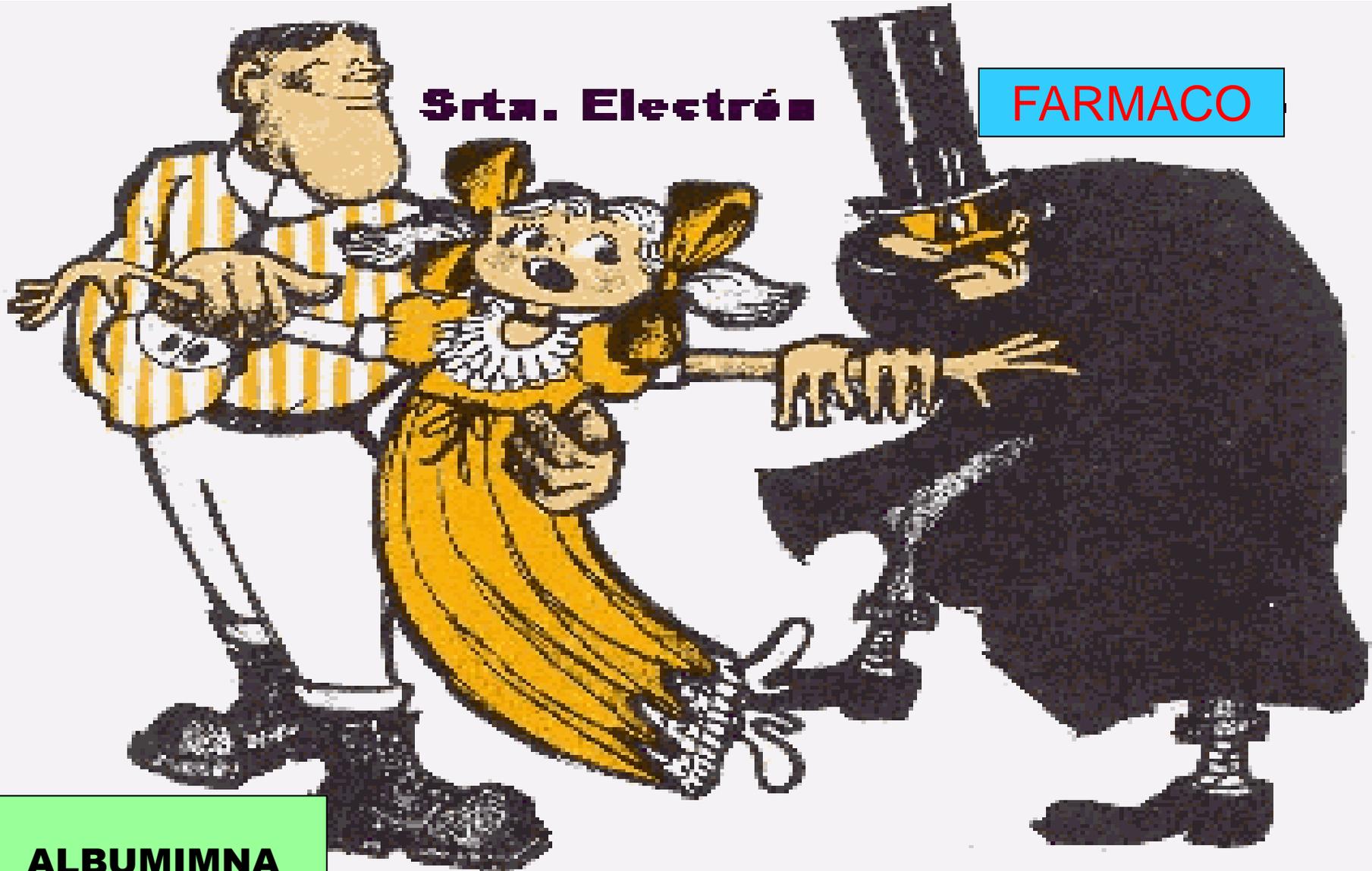
Sirve como reservorio del fármaco en la sangre que se libera con lentitud.

MECANISMOS DE DISTRIBUCION:

Srta. Electrón

FARMACO

ALBUMIMNA



FACTORES QUE MODIFICAN LA DISTRIBUCION

1. PROPIEDADES FISICO QUIMICAS DEL FARMACO :

* Se distribuyen mejor los fármacos Liposolubles, No ionizado y los de Bajo peso molecular

2. **GASTO CARDIACO** : alcanzan concentraciones elevadas en los órganos más irrigados.

3. **PERMEABILIDAD CAPILAR** : a mayor permeabilidad mejor distribución de los fármacos.

4. **CONTENIDO LIPIDICO DEL TEJIDO** : existen fármacos que son muy Liposolubles quedando atrapados en los Tejidos grasos y no aptos para distribución

5. **GRADO DE UNION A LAS PROTEINAS PLASMATICAS** : Sólo la fracción libre (la no unida a la proteínas) pueden difundir libremente.

6. BARRERAS CORPORALES :

*Barrera Hematoencefálica

*Barrera Placentaria

BARRERAS CORPORALES

- **BARRERA HEMATOENCEFALICA:**

- * Es permeable a Sustancias Liposolubles e Hidrosolubles muy pequeñas (Urea, Alcohol)

- * Las sustancias muy Ionizadas son incapaces de pasarlos (Penicilina y Aminas cuaternarias), pero si hay inflamación de las Meninges (MENINGITIS) aumenta la vasodilatación y permite el pasaje de los antibióticos.

- **BARRERA PLACENTARIA**

- * Los fármacos la atraviesan por Difusión pasiva, facilitada y Pinocitosis (Inmunoglobulinas tipo gammaglobulinas)

- * Es permeable a fracciones no ionizadas, a los no electrolitos liposolubles (cloroformo, Eter y sustancias volátiles)

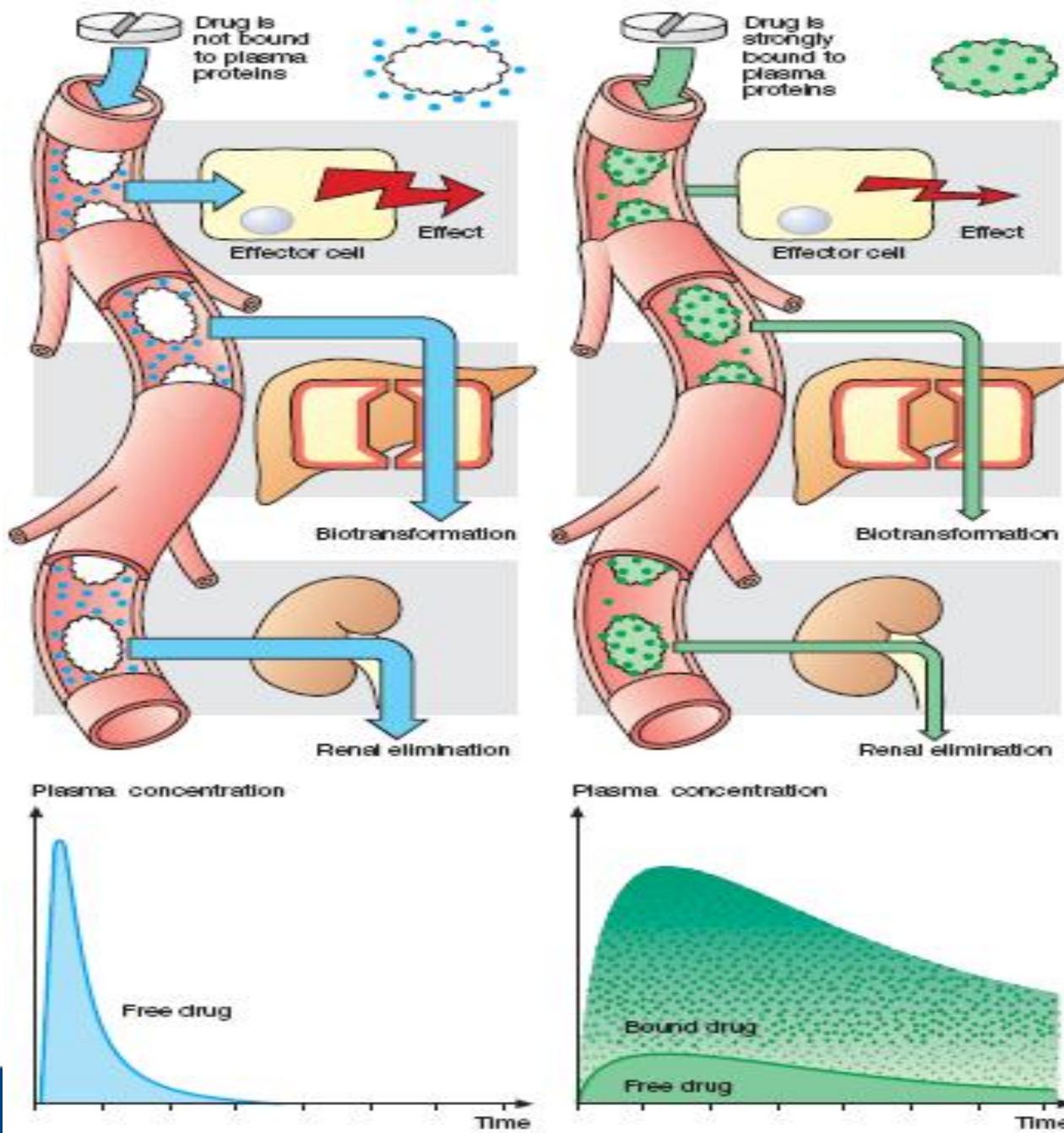
- * Es permeable a Hormonas esteroideas, alcohol, salicilatos, atropina, Barbitúricos, antibióticos , alcaloides y antihistaminicos.

VOLUMEN DE DISTRIBUCION (Vd)

El Vd relaciona la cantidad de fármaco en el organismo con su concentración plasmática:

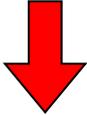
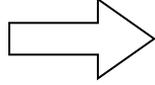
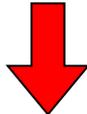
$$Vd = \frac{\text{Cantidad de fármaco en el organismo (en mg)}}{\text{Concentración plasmática del fármaco (en mg/L)}}$$

Unión a Proteínas



Importance of protein binding for intensity and duration of drug effect

Importancia clínica de la unión F-P

- 1.- [F] libre   actividad farmacológica y clearance renal 

- 2.- Desplazamiento competitivo
 - a.- entre Fármacos
 - b.- por sustancias endógenas (bilirrubina, ác. Grasos)

Efecto farmacológico del fármaco desplazado 

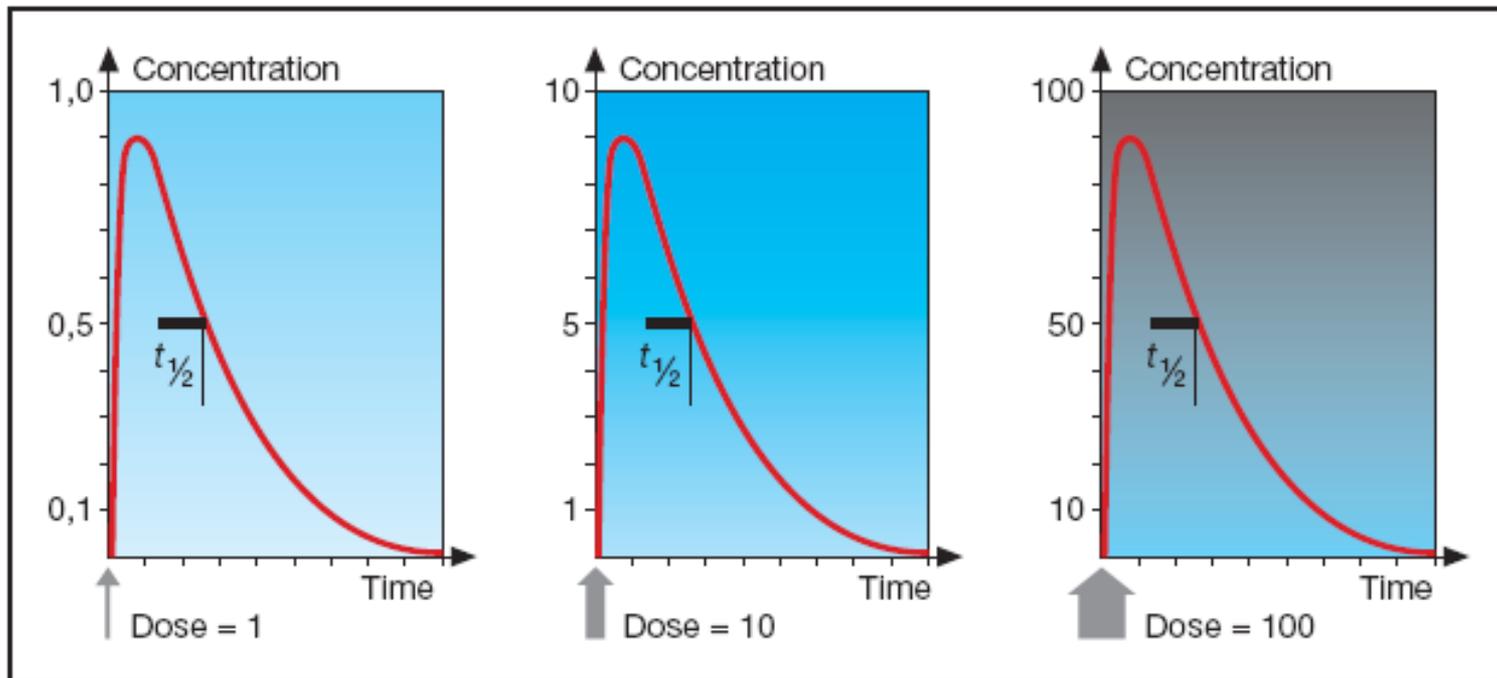
- 3.- En hipoalbuminemias (falla hepática, síndrome nefrótico)

[F] libre  a cualquier dosis

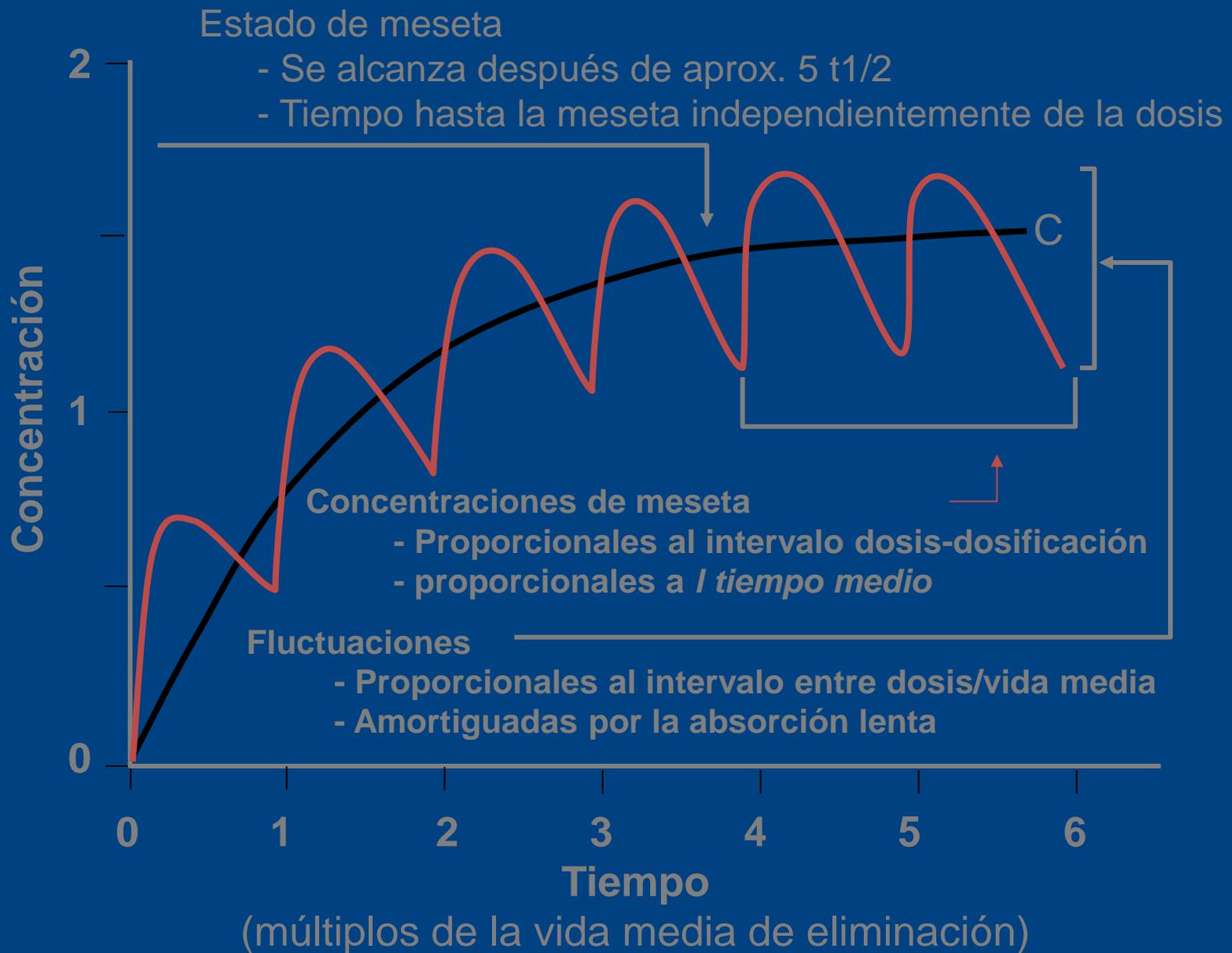
Tiempo medio de eliminación, $T_{1/2}$ o vida media:

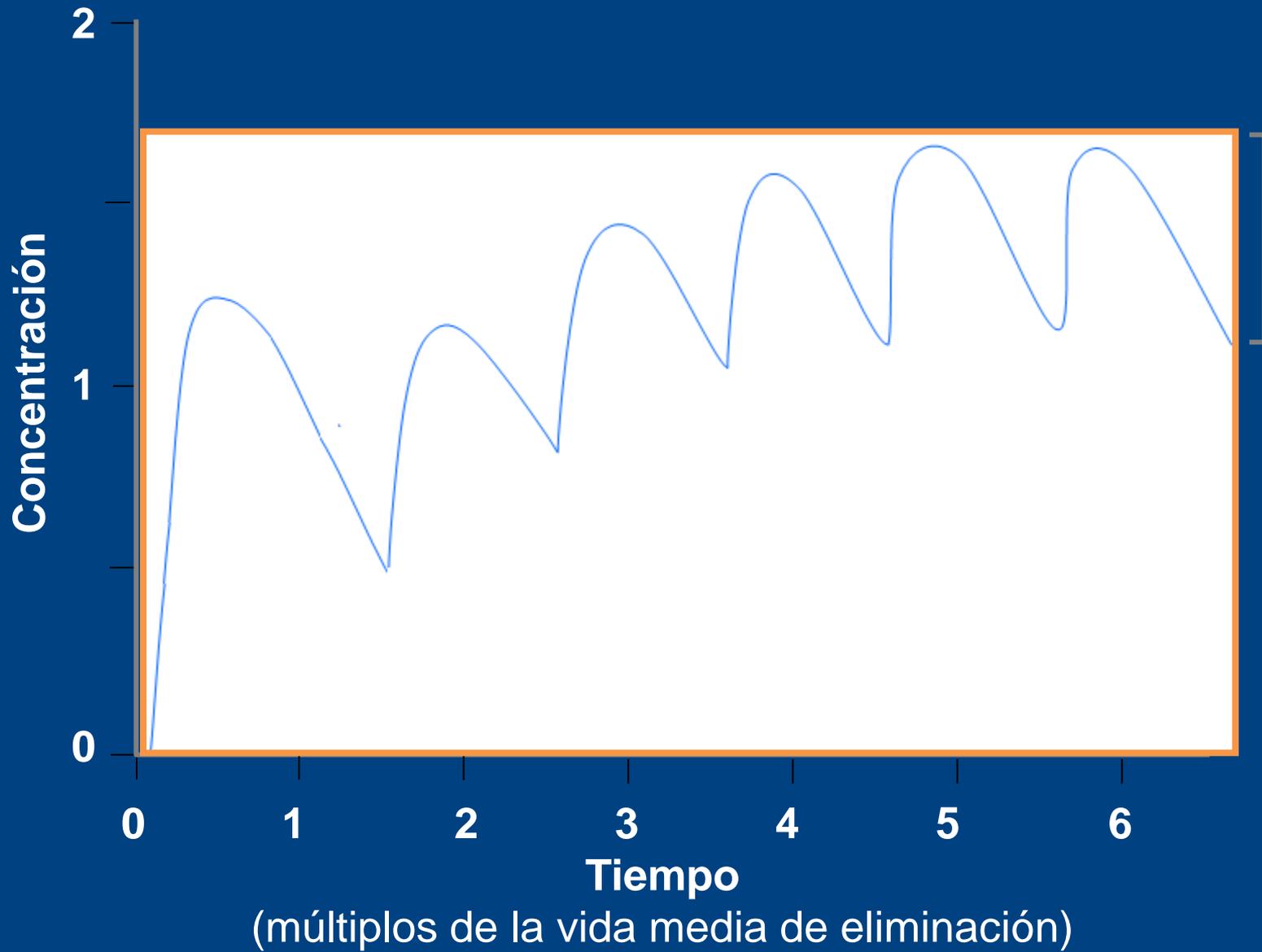
Tiempo necesaria para que la mitad del farmaco sea eliminada del torrente sanguíneo.,

Tiempo en el cual se elimina el 50 % del farmaco presente en el cuerpo en un momento dado.



A. Dose-linear kinetics



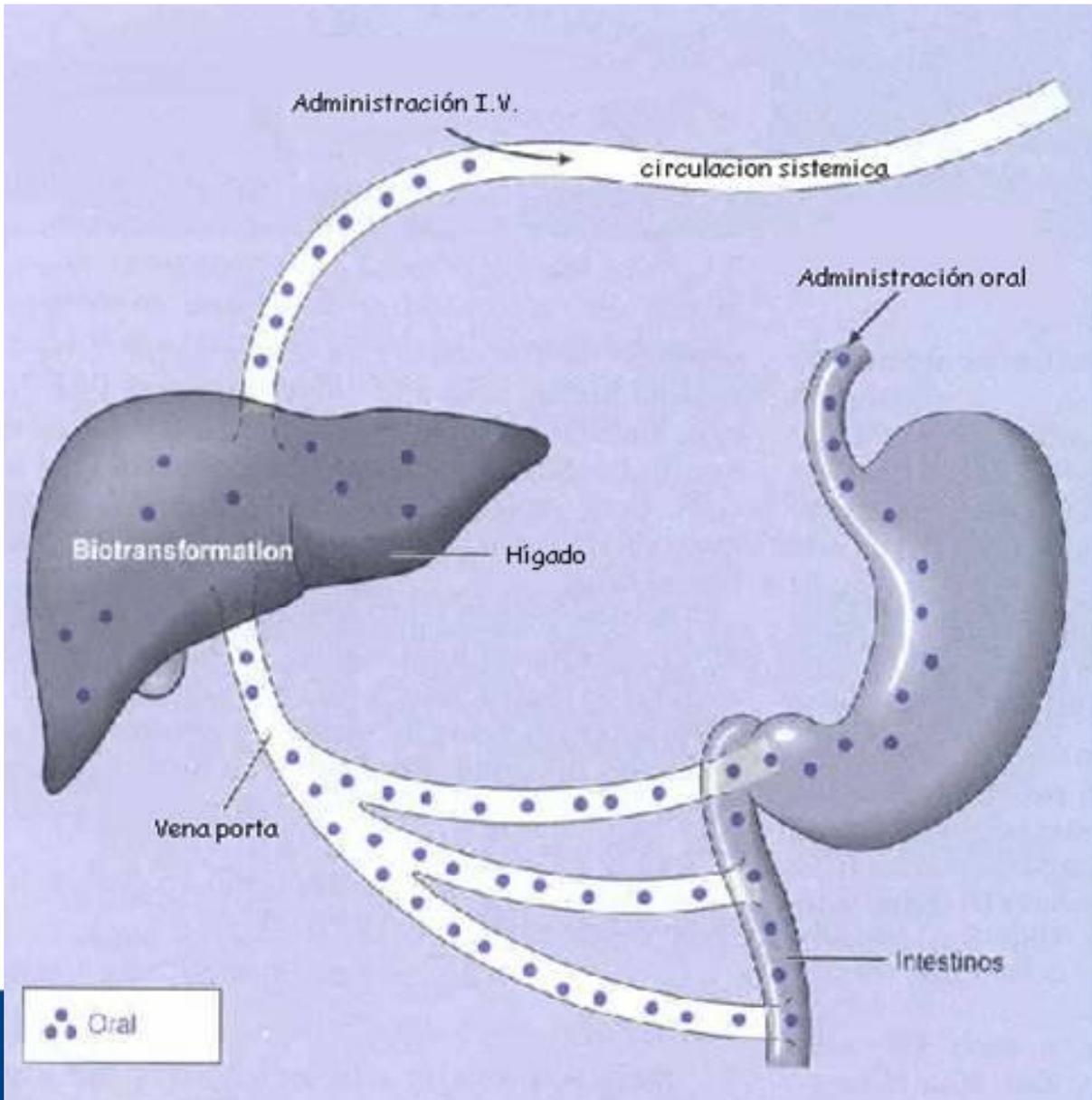


BIOTRASFORMACION : **IMPORTANCIA**

- Favorece la excreción del fármaco, al transformarlo en metabolitos que por lo general son mas polares, mas hidrosolubles menos liposolubles que la molécula madre (esto favorece su excreción y disminuye su V_d)
- En algunos casos conduce a la inactivación del fármaco o reduce su efecto, al transformarlo en metabolitos inactivos o con menor acción farmacológica que la molécula madre.

- En otros casos puede aumentar la acción del fármaco, al transformarlo en metabolitos con mayor efecto que la molécula madre. Esto se aprovecha para administrar un agente inactivo (profármaco) que se convierte en activo dentro del organismo (bioactivación).
- Los metabolitos pueden ejercer efectos semejantes o diferentes a los de la molécula madre, y pueden ser responsables RAM, toxicidad o interacciones con otros fármacos.

Farmacocinética: biotransformación, primer paso



Los fármacos que se absorben en el intestino pueden ser biotransformados por enzimas en la pared intestinal y en el hígado antes de llegar a la circulación general

Muchos fármacos son convertidos a metabolitos inactivos durante el fenómeno del primer paso, disminuyendo la biodisponibilidad

Metabolismo o Biotransformación

FASE I
Oxidación
Reducción
Hidrólisis
Decarboxilación
Hidroxilación

FASE II
Conjugación:
Ac. Glucurónico
Ac. Sulfúrico
Ac. Acético
Glutamina

FARMACO

METABOLITO

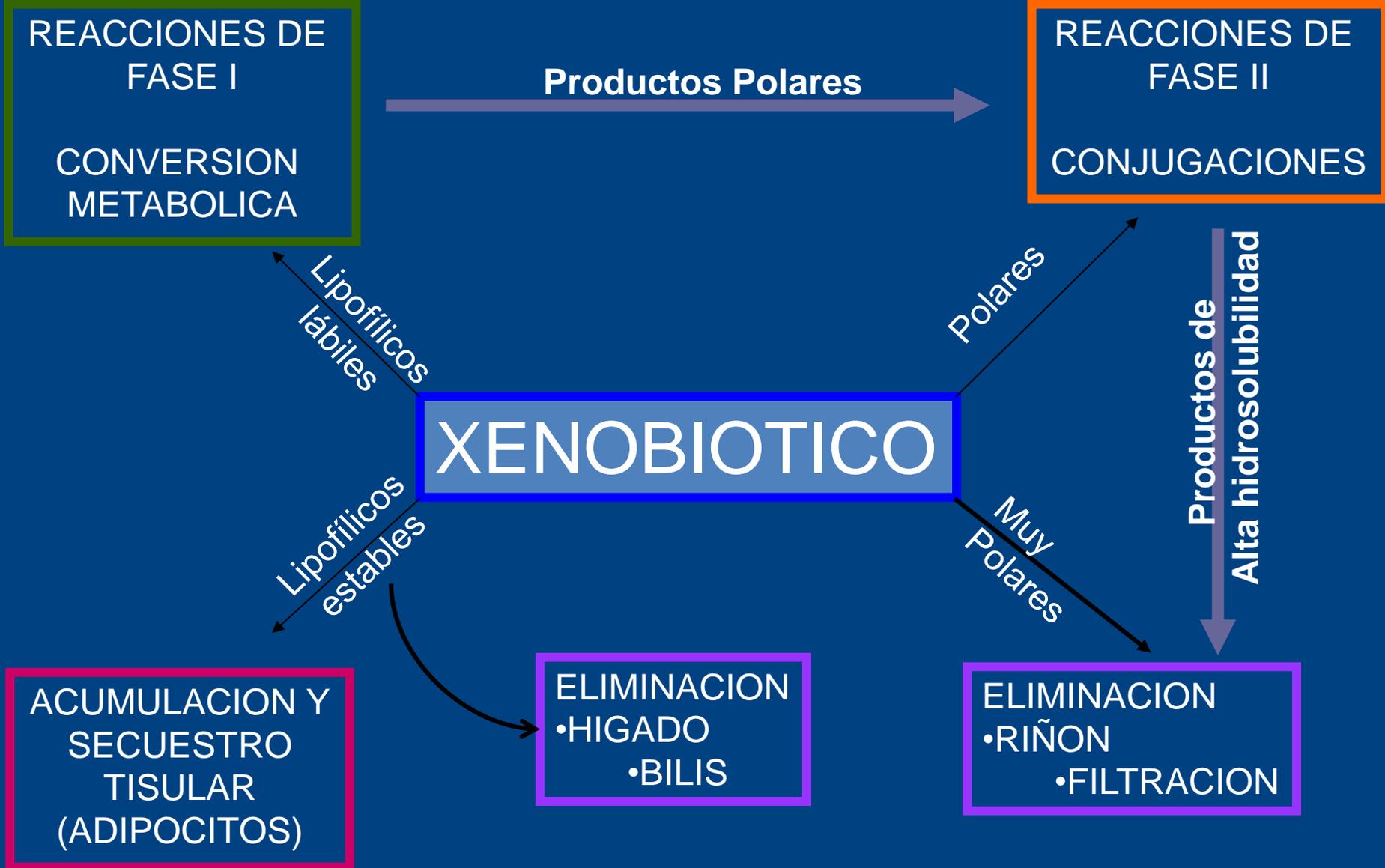
INACTIVO

Liposoluble
No polar
Activo

+/- Polar
+/- Inactivo

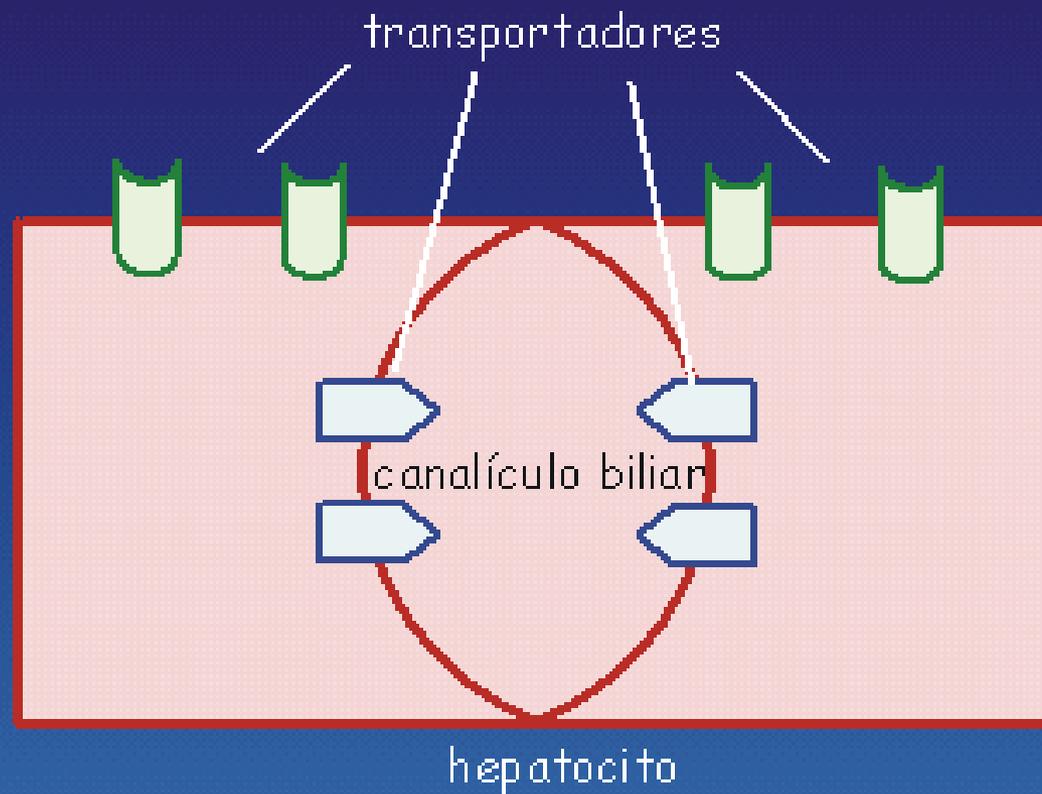
Polar
Hidrosoluble

Sist. Ez. Microsomal hepático



BILIAR Y FECAL

SISTEMAS DE TRANSPORTE ACTIVO EN LA EXCRECIÓN BILIAR



SIGNIFICADO DE LOS PROCESOS DE BIOTRANSFORMACION

BIOTRANSFORMACION

activo

inactivo

ACTIVACION

DESACTIVACION

profármaco

Fármaco
activo

inactivo

tóxico

UTILIDAD
TERAPEUTICA

TOXICIDAD

FACTORES QUE MODIFICAN LA BIOTRANSFORMACIÓN

- **Factores genéticos:** Determinan que el metabolismo de un mismo fármaco pueda ser distinto en individuos de la misma especie. Esto explica la hipersusceptibilidad a ciertos fármacos.

FACTORES FISIOLÓGICOS:

Edad. La biotransformación es acelerada en jóvenes y lenta en neonatos (debido a la inmadurez de los sistemas enzimáticos), y en los ancianos (en quienes las funciones renal y hepática se hallan disminuidas).

Sexo. Por ej, en la rata hembra el metabolismo de los barbitúricos es más lento que en el macho, debido a que el estradiol (hormona sexual femenina) inhibe la biotransformación de los barbitúricos.

Gestación: la placenta constituye un órgano que participa activamente en la biotransformación de fármacos.

Estrés: incrementa la biotransformación que inducen la biosíntesis de enzimas metabolizadoras.

FACTORES PATOLÓGICOS:

Desnutrición

Los mecanismos de biotransformación están alterados por falta de los sustratos orgánicos indispensables para tal fin.

Insuficiencia hepática:

cualquier alteración de la función hepática disminuye la capacidad de este órgano para metabolizar los fármacos.

Insuficiencia renal:

puede alterar el metabolismo de algunos fármacos que se metabolizan a este nivel.

FACTORES FARMACOLÓGICOS:

Vía de administración:

Los fármacos administrados por VO sufren metabolismo de primer paso, no así los que se administran por vía sublingual o intravascular.

Gradientes de pH:

Los fármacos existen bajo dos formas (ácidos y bases). Las formas ácidas se excretan en mayor proporción cuando se hallan en medio básico. Si se varía el pH la excreción disminuye y el fármaco tiene mayor posibilidad de metabolizarse.

Inductores enzimáticos:

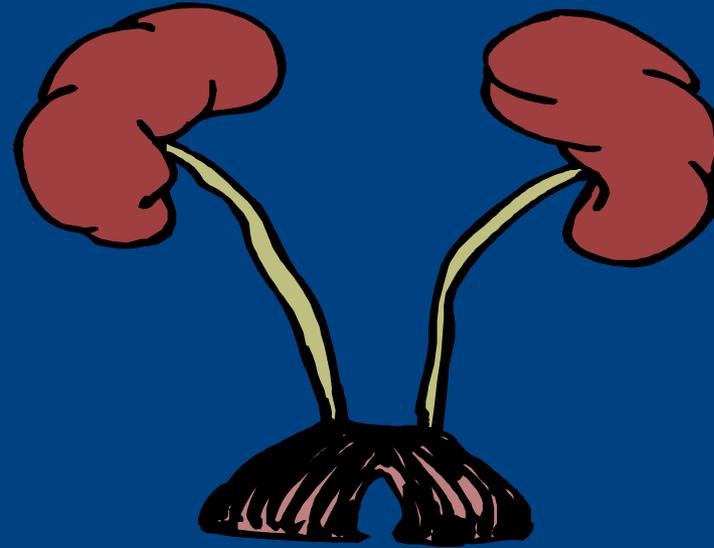
Algunos fármacos estimulan la síntesis de enzimas microsomales, aumentando su propia biotransformación o la de otros fármacos, lo que origina múltiples interacciones y efectos tóxicos. Por ej, los babilúricos (considerados entre los más potentes inductores enzimáticos) aceleran su propio metabolismo y el de otros medicamentos.

Interacción farmacológica.

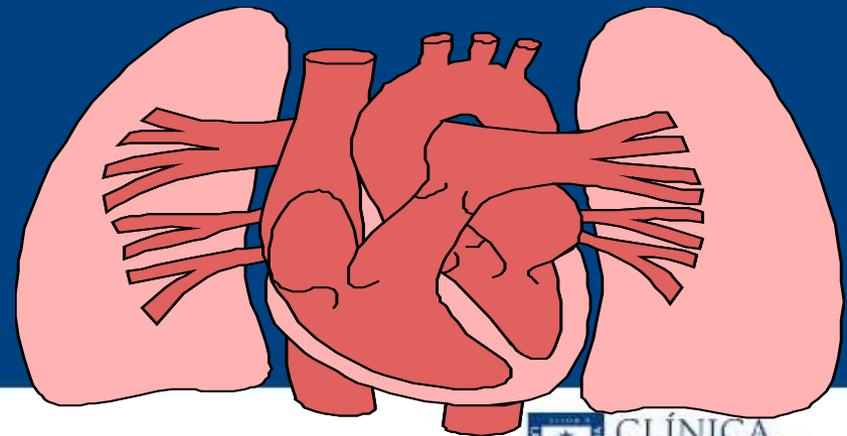
Los fármacos pueden interactuar entre sí, acelerando o retardando su biotransformación, lo cual puede originar efectos tóxicos. Por ej, la fenilbutazona acelera la biotransformación de los anticoagulantes, inhibiendo su efecto.

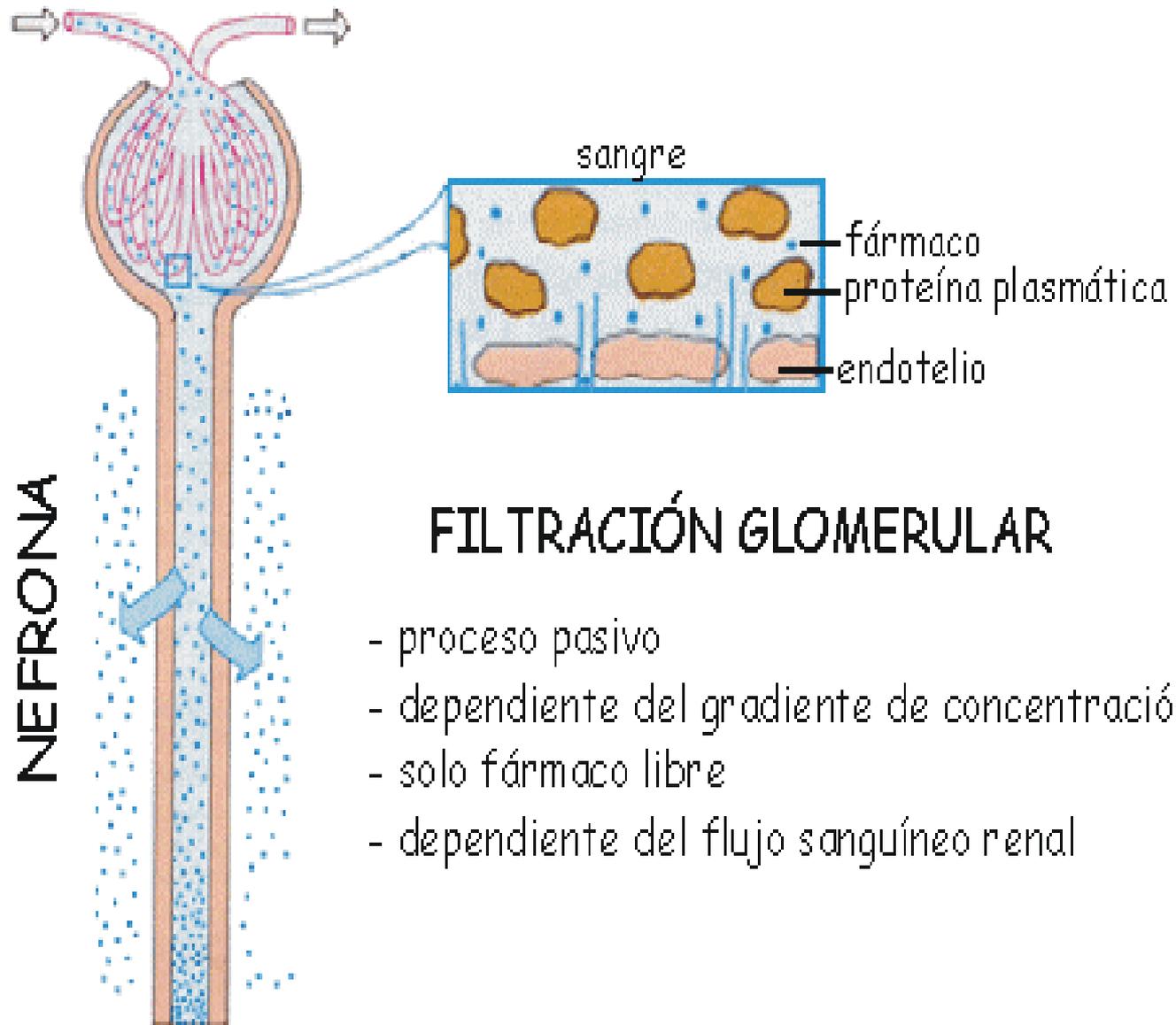
EXCRECION :

EXCRECION : expulsión del fármaco en forma intacta, como ingreso.



ELIMINACION: expulsión del fármaco intacto más sus metabolitos procedentes del metabolismo.



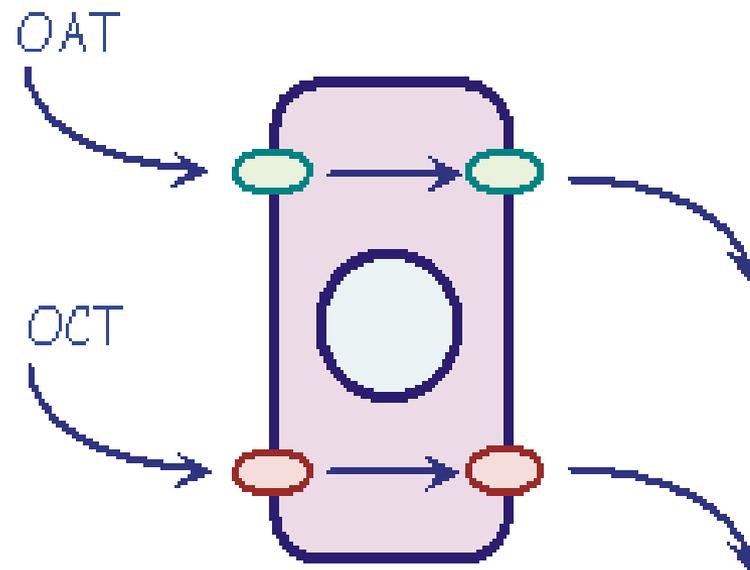
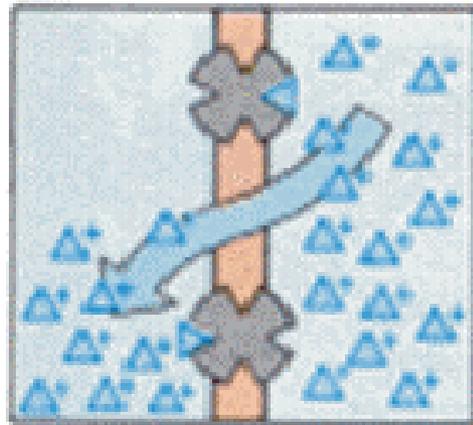


Filtración glomerular:

Todas las sustancias con PM menor a 69.000 filtran por el glomérulo renal.

Los compuestos polares insolubles en agua son incapaces de difundir de regreso a la circulación luego de ser filtrados, por lo que son excretados a menos que exista un sistema de transporte específico para su reabsorción.

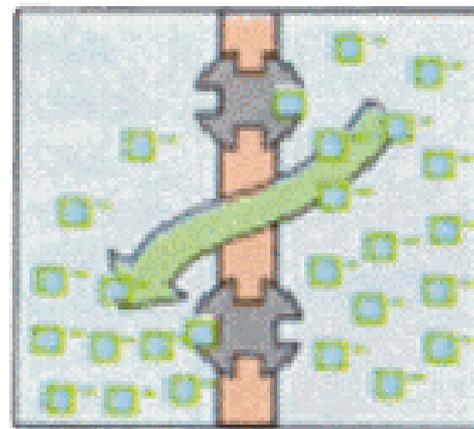
SECRECIÓN TUBULAR



 transportador

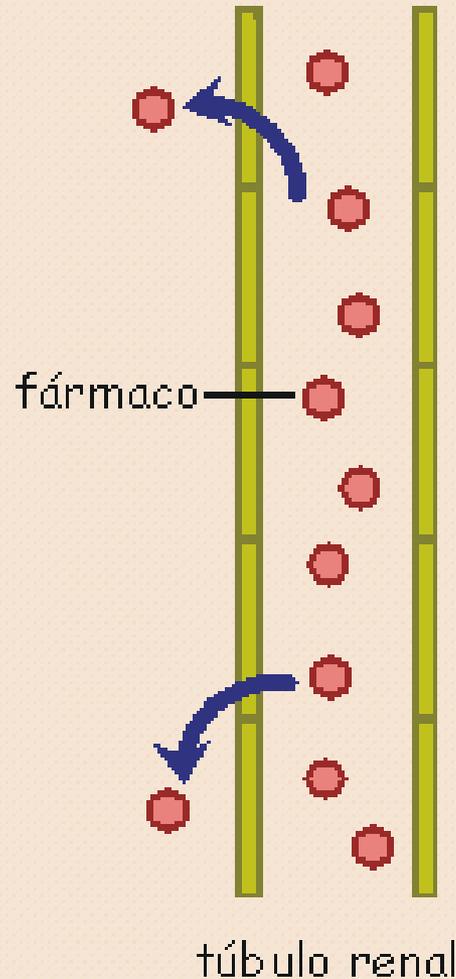
 bases (OCT)

 ácidos (OAT)



proceso activo
contra gradiente de concentración
saturable
susceptible de inhibición
independiente de la unión a PP

RIÑÓN :



REABSORCIÓN TUBULAR

- proceso casi siempre pasivo
- a favor del gradiente de concentración
- dependiente de:
 - ★ la liposolubilidad
 - ★ el grado de ionización (papel del pH)
 - ★ el flujo urinario

Secreción tubular activa :

Se realiza con los ácidos y bases orgánicas. Los mecanismos de secreción tubular activa se localizan en el túbulo contorneado proximal.

Reabsorción tubular pasiva:

Ocurre principalmente con los fármacos liposolubles.

Excreción urinaria

% de la dosis administrada que se elimina en forma intacta (no metabolizada) por el riñón.

Ejemplos:	%
Nifedipina	0 %
Warfarina	3 %
Acetaminofén	3 %
Eritromicina	12 %
Digoxina	60 %
Furosemida	66 %
Amikacina	98 %
Litio	95 %
Ampicilina	82 %

Funcion renal / Funcion hepática

Clearance renal Clearance hepático Clearance sistémico

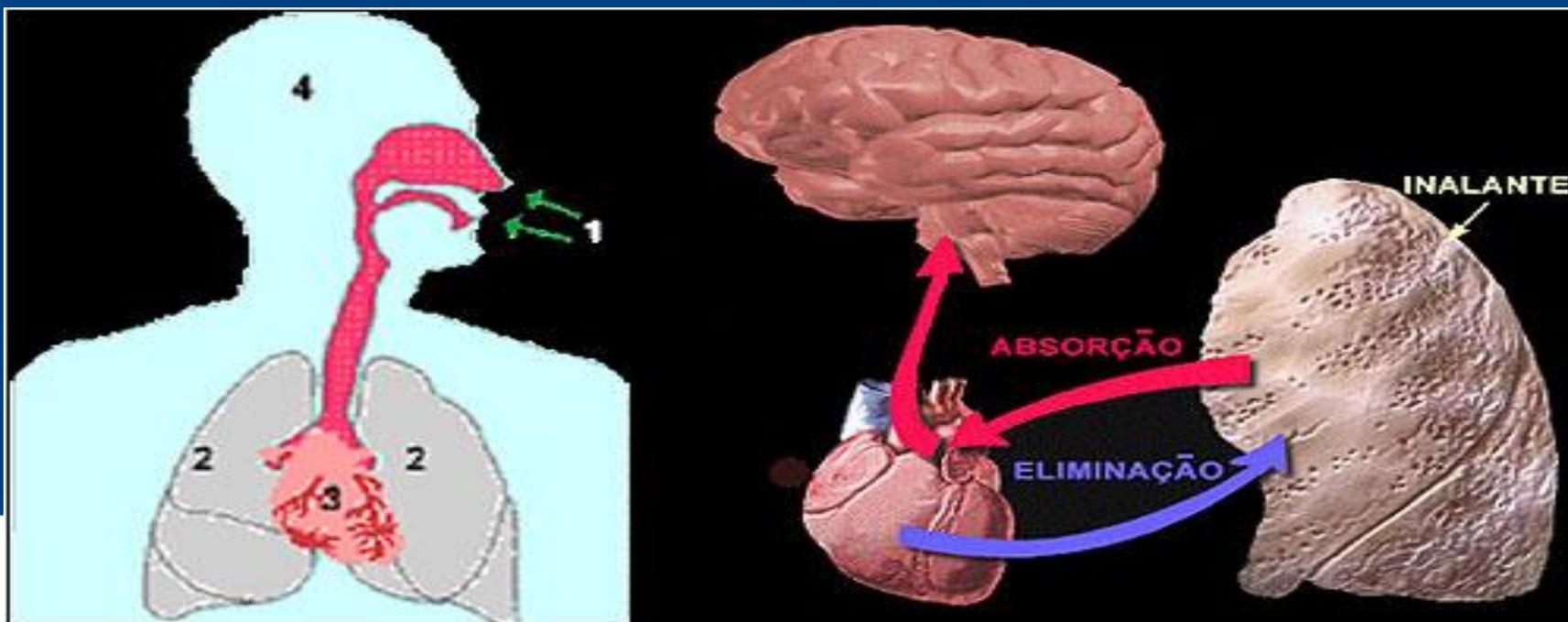
(Clearance = volumen de plasma limpiado /unidad de tiempo)

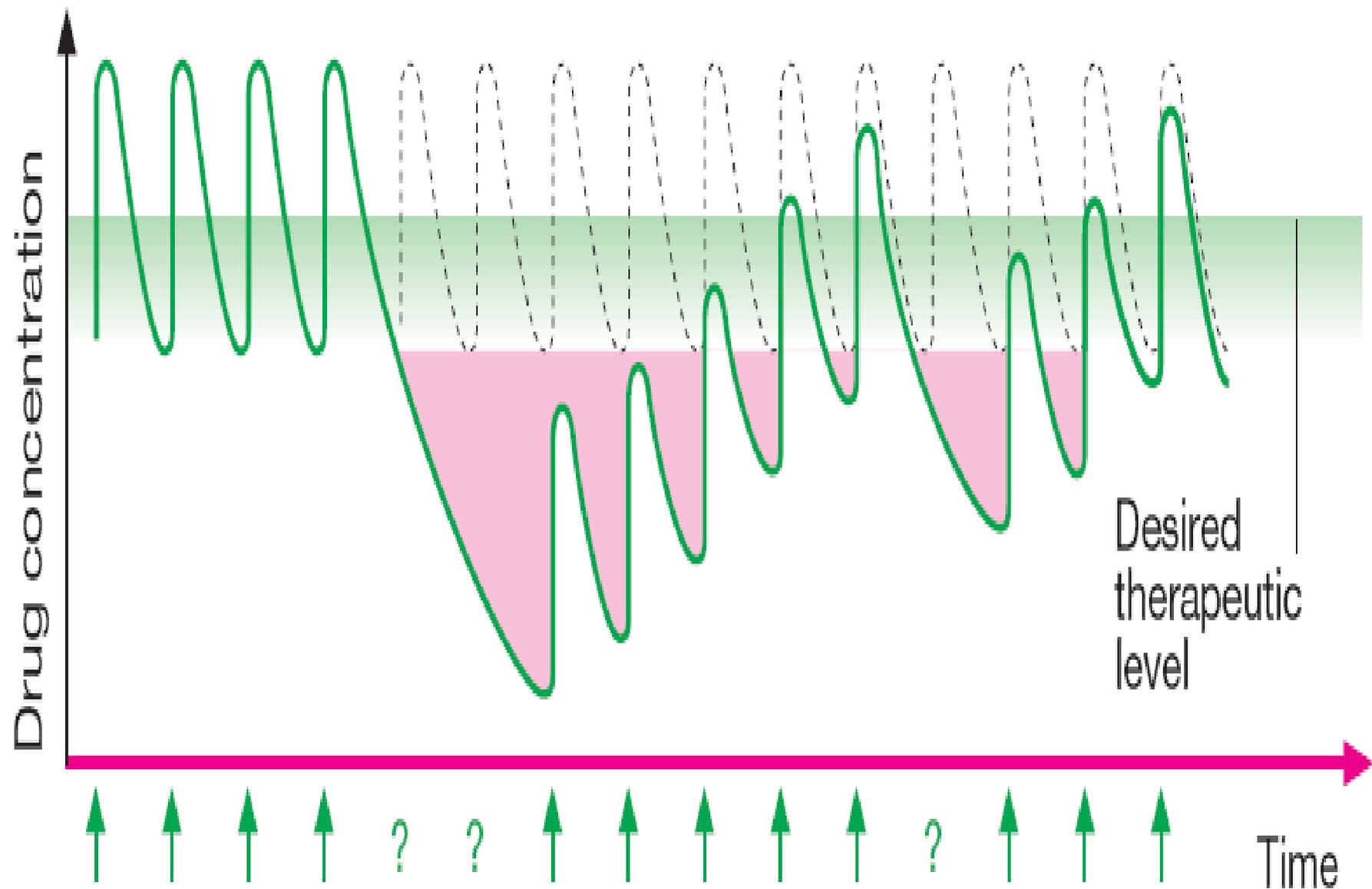
Excreción biliar y fecal:

Muchos metabolismos hepáticos se expulsan con la bilis y pueden eliminarse con las heces, pero lo más común es que sean reabsorbidos del intestino (circulación enterohepática) y se excreten por la orina. Las sustancias excretadas con las heces son principalmente los fármacos ingeridos que no han sido absorbidos, o los metabolitos excretados por la bilis que no fueron reabsorbidos.

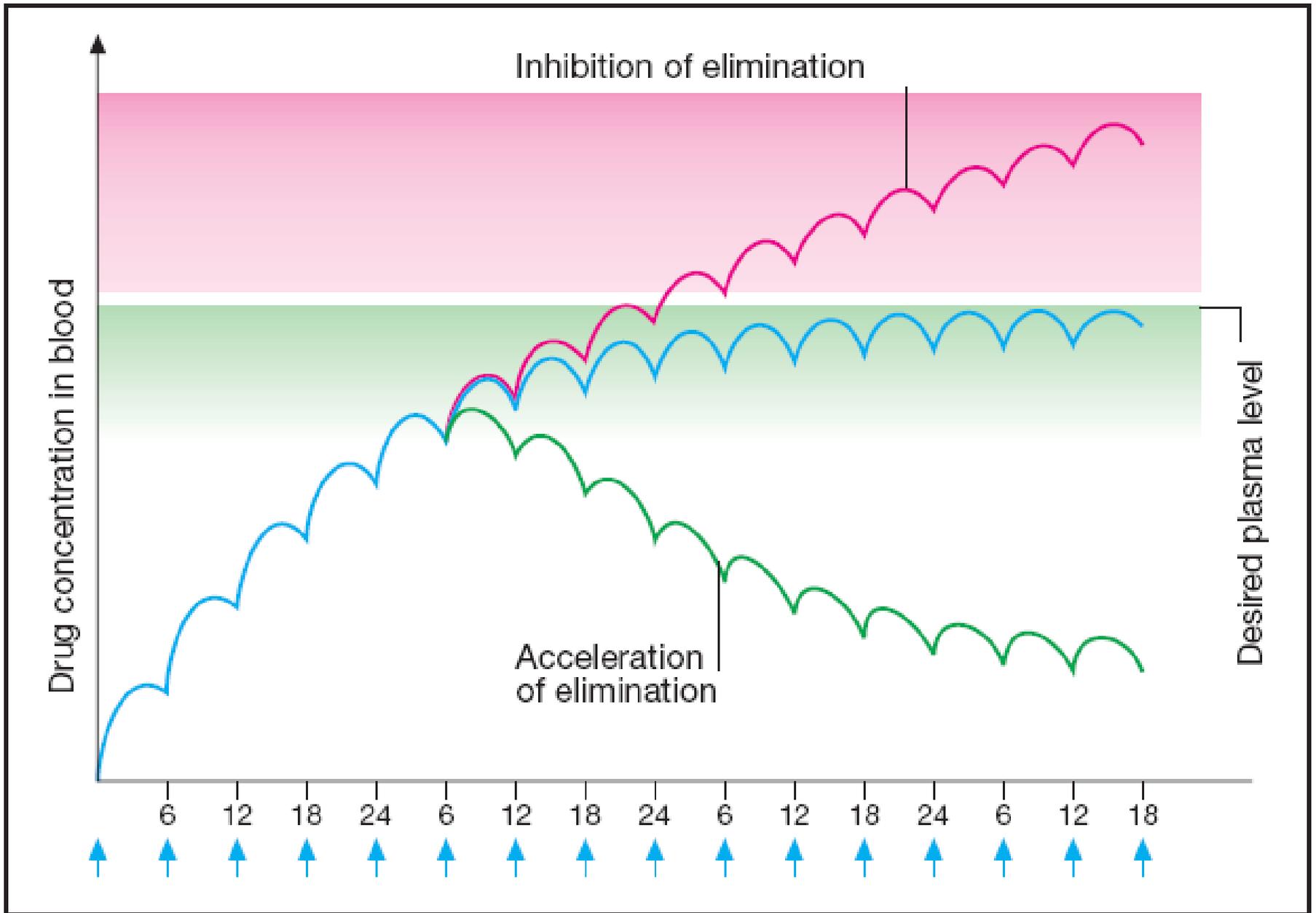
PULMONAR :

- **Farmacos inhalatorios se eliminan por esta via**
- **La membrana alveolo capilar debe estar indemne**
- **Depende del volumen tidal y de las patologías del pulmón**
- **Depende del estado neurológico del paciente.**





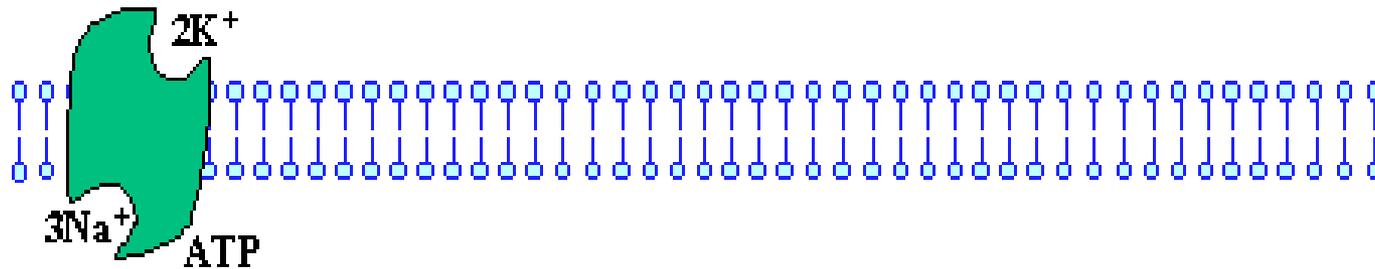
B. Time course of drug concentration with irregular intake



B. Changes in elimination kinetics in the course of drug therapy

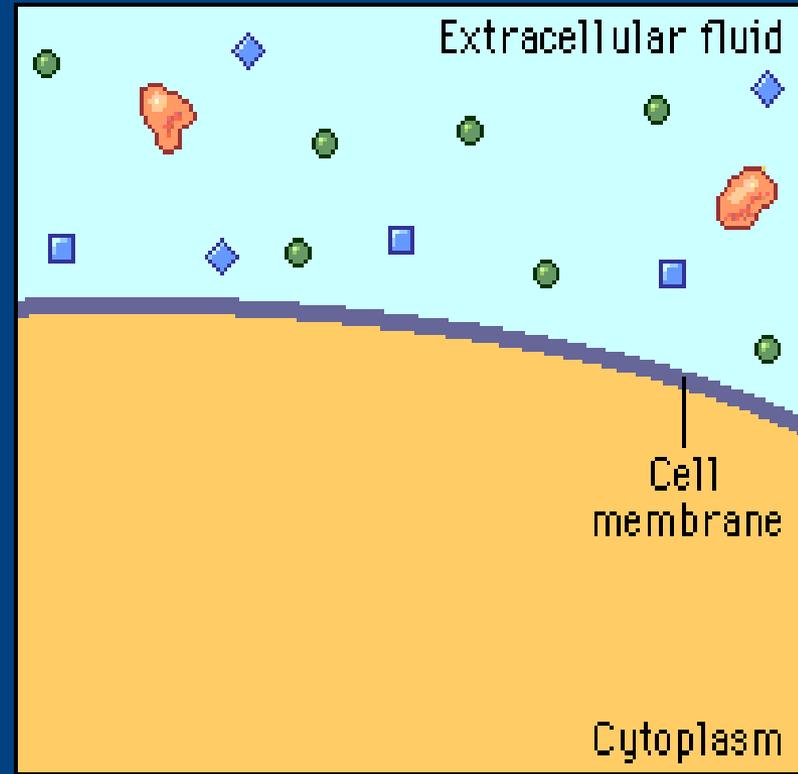
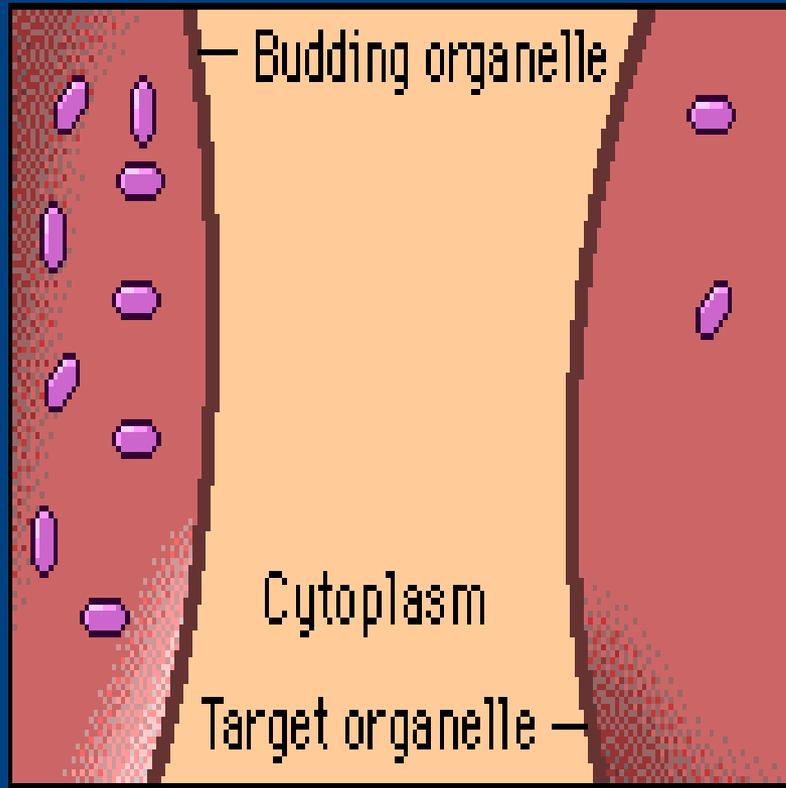
CONTESTAR

PRIMARIO



TRANSPORTE ACTIVO

CONTESTAR:



Dosis de Fármaco

Absorción

UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS
- albúmina

Concentración de fármaco libre en el agua extracelular

UNIÓN Y ALMACENAMIENTO EN TEJIDOS
- proteínas
- grasa

BIOTRANSFORMACIÓN
- microsomas hepáticos
- no-microsomal
- extrahepática

METABOLITOS
- inactivos
- activos

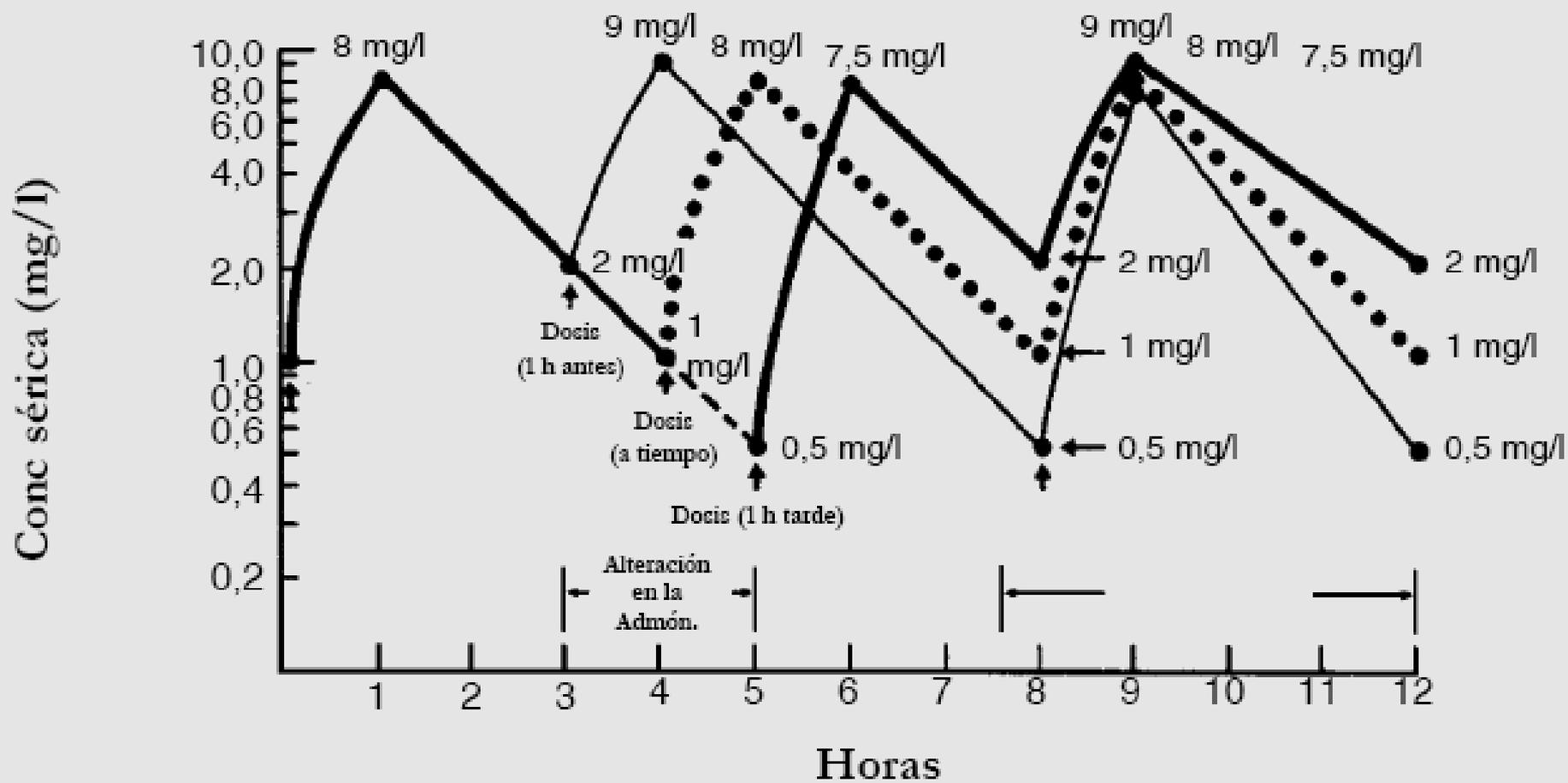
EXCRECIÓN BILIAR
- circulación enterohepática

EXCRECIÓN RENAL
- filtración glomerular
- secreción tubular
- reabsorción pasiva

Concentración de fármaco en el sitio de acción

Ocupación del receptor

Intensidad del efecto farmacológico



Influencia del horario de administración en las concentraciones séricas de un aminoglucósido. Simulación para $t_{1/2} = 1$ hora, intervalo de dosificación 4 horas, velocidad de infusión 1 hora, dosis = dosis que producirá una diferencia de 7 mg/l entre la concentración máxima y mínima. Tomado de Rodvold KA, Zokufa H, Rotschafer JC. Clin Pharm. 1988;7:608-613.

GRACIAS

www.evidenciaterapeutica.com

juliogc@clinicaunisabana.edu.co