**Pregunta Examen**

De acuerdo con la siguiente información de los fármacos A B y C, responda las preguntas:

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Fármaco* | *Vd (L/Kg)* | *PM (g/mol)* | *LogP* | *pKa* | *Vida media*  *(h)* |
| A (base) | 0,82 | 284,7 | 2,82 | 3,4 | 18 |
| B (base) | 0,20 | 477,6 | 2,03 | 9,1 | 7 |
| C (ácido) | 0,43 | 418,4 | 3,05 | 6,0 | 1 |



1. ¿Cuál de los fármacos penetrará en mayor proporción, por difusión pasiva, a través de la barrera hematoencefálica (BHE)?
2. ¿Qué modificación química realizaría al fármaco con menor permeabilidad celular?
3. ¿Cuáles son sus mecanismos de eliminación renal y qué factores lo afectan?

**Justifique sus respuestas**

***Respuestas***

1. El fármaco A es el que penetrará en mayor proporción la BHE por difusión pasiva.

Su Vd indica que no está en mayor proporción unido a proteínas plasmáticas (hay fármaco libre disponible en plasma), los valores de PM, LogP y suma de de N+O (3), están dentro de los rangos requeridos para la difusión pasiva. Además, el valor de su pKa y el carácter básico del compuesto indica que estará en un 99% no ionizado a pH fisiológico.

1. El fármaco B es el que tendrá menor permeabilidad celular.

Por su pKa, a pH fisiológico estará un 99% ionizado, por lo tanto, hay menos fracción de fármaco libre y no ionizado. Su LogP es el menor, reflejando menor lipofilia y también posee el mayor PM. Para mejorar su permeabilidad se puede aumentar la lipofilia, convirtiendo las aminas primarias y secundarias a aminas terciarias.

1. Por los valores de clearance (ClA=36,8 mL/min y ClB= 23,1 mL/min) los mecanismos de eliminación renal de los fármacos A y B es filtración glomerular y son parcialmente reabsorbidos. Los factores que influyen en la filtración glomerular son el peso molecular del fármaco, el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas (solamente pasa el fármaco libre). En este caso, el fármaco B tiene una alta unión a proteínas plasmáticas por lo que una pequeña fracción pasa por filtración glomerular afectando el tiempo de eliminación. El clearance del fármaco C es de Cl= 347,7 mL/min, por lo tanto, el mecanismo de eliminación es una combinación de filtración pasiva en el glomérulo y secreción activa en el túbulo proximal. La secreción tubular es por transporte activo, por lo tanto, es afectada por la disfunción de los transportadores, así como por la inhibición o competencia de otros fármacos por los transportadores. En forma general afectan en la excreción renal la fisiopatología (insuficiencia renal, obesidad, fibrosis quística), sexo, dieta y edad