

Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e >

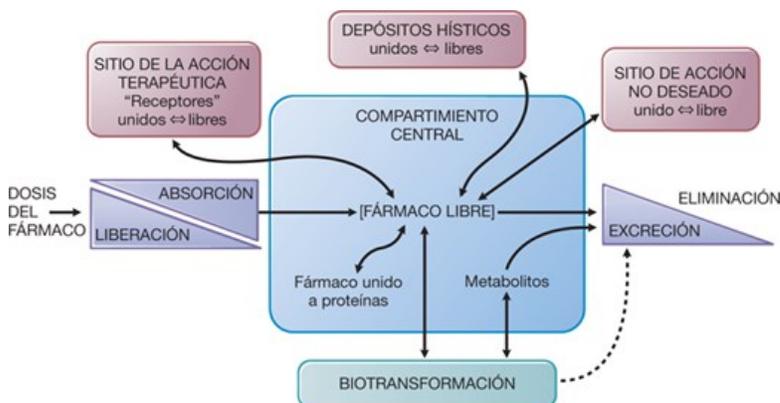
## Capítulo 2: Farmacocinética: la dinámica de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos

### INTRODUCCIÓN

La absorción, distribución, metabolismo (biotransformación) y eliminación (ADME) de los fármacos son los procesos de la *farmacocinética* (figura 2-1). La comprensión y el uso de los principios farmacocinéticos incrementan la probabilidad de éxito terapéutico y reducen la incidencia de efectos farmacológicos secundarios en el cuerpo.

Figura 2-1

Interrelación de la absorción, distribución, unión, metabolismo y excreción de un fármaco y su concentración en los sitios de acción. No se muestran la posible distribución y unión de metabolitos en relación con sus acciones potenciales en los receptores.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e*:  
www.accessmedicina.com  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

### FACTORES FÍSICOQUÍMICOS EN LA TRANSFERENCIA DE LOS FÁRMACOS A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS

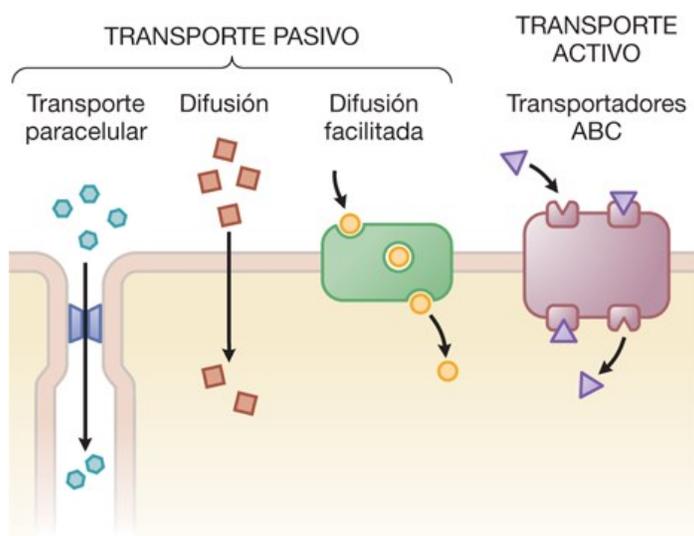
La absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco incluyen su paso a través de las membranas celulares. Los mecanismos por los que los fármacos cruzan las membranas y las propiedades fisicoquímicas de las moléculas y membranas que influyen en esta transferencia son cruciales para comprender la disposición de los fármacos en el cuerpo humano. Las características de un compuesto que predicen su desplazamiento y disponibilidad en los sitios de acción son su peso molecular; características estructurales; el grado de ionización; la solubilidad relativa en lípidos de sus formas ionizada y no ionizada, y su unión con proteínas séricas e hísticas. Aunque las barreras al movimiento de los fármacos pueden ser una capa sencilla de células (p. ej., epitelio intestinal) o varias capas de células y la proteína extracelular relacionada (p. ej., piel), la membrana plasmática es la barrera frecuente a la distribución del fármaco.

La membrana plasmática está formada por una doble capa de lípidos anfipáticos, con sus cadenas hidrocarbonadas orientadas hacia el centro de la doble capa para formar una fase hidrófoba continua, con sus cabezas hidrófilas dirigidas al exterior. Las moléculas de lípidos individuales en la doble capa varían con la membrana en particular y pueden moverse hacia los lados y organizarse con colesterol (p. ej., esfingolípidos) y conferir así a la membrana propiedades como fluidez, flexibilidad, gran resistencia eléctrica e impermeabilidad relativa a moléculas polares. Las proteínas de la membrana incrustadas en la bicapa sirven como anclas estructurales, receptores, conductos iónicos o transportadores para comunicarse con las vías de señalización eléctrica o química y proporcionar blancos selectivos para las acciones farmacológicas. Las membranas son estructuras muy

ordenadas y divididas en compartimientos. En ocasiones, las proteínas de la membrana se vinculan con caveolina y quedan atrapadas en caveolas, se excluyen de las caveolas o se organizan en dominios de señalización ricos en colesterol y esfingolípido que no contienen caveolina ni otras proteínas del andamiaje (o sea, balsas lipídicas). Las membranas celulares son relativamente permeables al agua, ya sea por difusión o por el flujo impulsado por diferencias hidrostáticas u osmóticas a ambos lados de la membrana; el flujo neto del agua puede llevar consigo fármacos de molécula pequeña (< 200 Da). El paso paracelular por los espacios intercelulares es lo bastante grande como para que la transferencia a través del endotelio capilar esté limitada por el flujo sanguíneo (figura 2-2). Los capilares del sistema nervioso central (CNS, *central nervous system*) y diversos tejidos epiteliales tienen uniones herméticas. La transferencia por flujo es limitada cuando la masa molecular del soluto es mayor de 100-200 Da. Por consiguiente, la mayoría de los fármacos lipófilos debe pasar por la membrana celular misma (figura 2-2) mediante procesos pasivos y activos.

Figura 2-2

Variedad de las formas en que los fármacos se desplazan a través de las barreras celulares por todo el cuerpo. Véanse los detalles en la figura 5-4.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e*: www.accessmedicina.com  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

## TRANSPORTE PASIVO A TRAVÉS DE LA MEMBRANA.

En el transporte pasivo, la molécula del fármaco suele penetrar por difusión a lo largo de un gradiente de concentración gracias a su solubilidad en la bicapa lipídica. Esta transferencia es directamente proporcional a la magnitud del gradiente de concentración a través de la membrana, al coeficiente de reparto entre lípidos y agua del fármaco y a la de superficie de la membrana expuesta al fármaco. Una vez que se alcanza un estado estable (equilibrio), la concentración del fármaco libre es la misma en ambos lados de la membrana siempre y cuando el fármaco no sea un electrólito. En los compuestos iónicos, las concentraciones estables dependen del gradiente electroquímico del ion y las diferencias en el pH a través de la membrana, que modifican el estado de ionización de la molécula de manera desigual en ambos lados de la membrana.

## ELECTRÓLITOS DÉBILES E INFLUENCIAD DEL pH.

Casi todos los fármacos son ácidos o bases débiles que están en solución en su forma no ionizada liposoluble y difusible, y la especie ionizada liposoluble no difusible. La distribución transmembrana de un electrólito débil depende de su  $pK_a$  y el gradiente de pH a través de la membrana. El  $pK_a$  es el pH en el que la mitad del fármaco (ácido débil o electrólito base) se encuentra en su forma ionizada. La proporción entre el fármaco no ionizado y el ionizado en cualquier pH determinado puede calcularse con la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

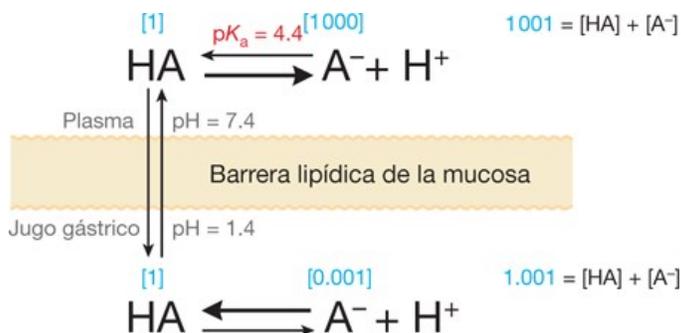
$$\log \frac{[\text{forma protonada}]}{[\text{for on protonada}]} = pK_a - pH \quad \log[\text{forma protonada}]/[\text{for on protonada}] = pK_a - pH \text{ (ecuación 2-1)}$$

La ecuación 2-1 correlaciona el pH del medio que rodea al fármaco y la constante de disociación ácida ( $pK_a$ ) de esta última con la relación entre las formas protonada ( $HA$  o  $BH^+$ ) y no protonada ( $A^-$  o  $B$ ), en la que  $HA \leftrightarrow A^- + H^+$  ( $K_a = [A^-][H^+] / [HA]$ )  $HA \leftrightarrow A^- + H^+$  ( $K_a = [A^-][H^+] / [HA]$ ) describe la

disociación de un ácido y  $BH^+ \leftrightarrow B + H^+$  ( $K_a = \frac{[B][H^+]}{[BH^+]}$ )  $BH^+ \leftrightarrow B + H^+$  ( $K_a = \frac{[B][H^+]}{[BH^+]}$ ) indica la disociación de la forma protonada de una base. En equilibrio, un fármaco ácido se acumula en el lado más básico de la membrana y uno básico en el lado más ácido. Este fenómeno, conocido como *atrapamiento iónico*, es un proceso importante en la distribución de fármacos (figura 2-3).

Figura 2-3

Influencia del pH en la distribución de un ácido débil ( $pK_a = 4.4$ ) entre el plasma y el jugo gástrico separados por una barrera lipídica. La disociación del ácido débil en el plasma (pH 7.4) y el ácido gástrico (pH 1.4). La forma sin carga, HA, se equilibra a través de la membrana. Los números azules entre corchetes muestran las concentraciones relativas de HA y  $A^-$  calculadas con la ecuación 2-1.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e: www.accessmedicina.com*  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

## TRANSPORTE DE MEMBRANA MEDIADO POR TRANSPORTADOR.

El *transporte activo* y la *difusión facilitada* son procesos mediados por un transportador. Los transportadores con importancia farmacológica median la captación o la salida del compuesto y a menudo facilitan el transporte vectorial a través de células polarizadas. Un transportador de salida importante es la glucoproteína P, codificada por el gen de resistencia a múltiples fármacos-1 (*MDR1*) (cuadro 5-4). La glucoproteína P localizada en los enterocitos limita la absorción de algunos fármacos administrados por vía oral porque exporta compuestos hacia la luz del tubo digestivo después de su absorción. La glucoproteína P también puede conferir resistencia a algunos fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer (capítulos 60-63). En el capítulo 5 se describen con detalle los transportadores y su función en la acción farmacológica.

## ABSORCIÓN, BIODISPONIBILIDAD Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS

*Absorción* es el movimiento de un fármaco desde su sitio de administración al compartimiento central (figura 2-1). En las formas posológicas sólidas, primero es necesario que se disuelva la tableta o cápsula, liberando así el fármaco. El médico considera sobre todo la biodisponibilidad, no la absorción. La *biodisponibilidad* describe la fracción del fármaco que llega a su sitio de acción o a un líquido corporal del cual el medicamento tenga acceso a su sitio de acción.

Por ejemplo, un fármaco administrado por vía oral debe absorberse primero del tubo digestivo, pero es posible que la absorción neta esté limitada por las características de la forma de administración, las propiedades fisicoquímicas de la sustancia, el metabolismo intestinal y por la exportación hacia la luz intestinal. A continuación, el fármaco absorbido pasa por el hígado, donde puede haber metabolismo y excreción biliar antes que el compuesto llegue a la circulación sistémica. Por tanto, es posible que una parte del fármaco administrado y absorbido se inactive o desvíe en el intestino y el hígado antes que pueda llegar a la circulación general para distribuirse a sus sitios de acción. Si la capacidad metabólica o excretora del hígado y el intestino para el fármaco es grande, la biodisponibilidad se reduce de manera sustancial (*efecto de primer paso*). Esta disminución de la disponibilidad está en función del sitio anatómico en donde ocurre la absorción; otros factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden influir en la biodisponibilidad (véase más adelante), por lo que la selección de la vía de administración debe basarse en el conocimiento de tales situaciones.

## ADMINISTRACIÓN ORAL (ENTERAL) Y ADMINISTRACIÓN PARENTERAL.

En el cuadro 2-1 se comparan algunas características de las principales vías usadas para obtener un efecto sistémico del fármaco.

Cuadro 2-1

**Algunas características de las vías frecuentes de administración farmacológica.<sup>a</sup>**

VÍA	PATRÓN DE ABSORCIÓN	UTILIDAD ESPECIAL	LIMITACIONES Y PRECAUCIONES
Intravenosa	Evita la absorción. Posibles efectos inmediatos. Adecuada para volúmenes grandes o mezclas complejas.	Valiosa para uso urgente. Permite titular la dosis. Casi siempre es necesario para fármacos con MW alto (péptidos, proteínas).	Mayor riesgo de efectos secundarios. Como regla, deben inyectarse despacio las soluciones. No adecuada para soluciones oleosas o sustancias poco solubles.
Subcutánea	Pronta para solución acuosa. Lenta y sostenida con preparaciones de depósito.	Adecuada para algunas suspensiones poco solubles e implantes de liberación lenta.	No adecuada para volúmenes grandes. Posibilidad de dolor o necrosis por irritantes.
Intramuscular	Pronta para solución acuosa. Lenta y sostenida con preparaciones de depósito.	Adecuada para volúmenes moderados, vehículos oleosos y algunos irritantes. Adecuada para autoaplicación (p. ej., insulina).	Contraindicada si se usan anticoagulantes. Puede interferir con la interpretación de ciertas pruebas diagnósticas (p. ej., creatina cinasa).
Oral	Variable, depende de muchos factores (véase el texto).	La más conveniente y económica; casi siempre es más segura.	Requiere observancia del paciente. Posibilidad de biodisponibilidad errática e incompleta.

<sup>a</sup> Véase el texto respecto a la revisión y otras vías.

La *ingestión oral* es el método más frecuente para administrar un fármaco. También es el más seguro, más conveniente y más económico. Sus desventajas incluyen la absorción limitada de algunos fármacos por sus características físicas (p. ej., baja solubilidad en agua o escasa permeabilidad de la membrana), vómito causado por la irritación de la mucosa gastrointestinal, destrucción de algunos fármacos por las enzimas digestivas o el pH gástrico bajo, irregularidades en la absorción o propulsión en presencia de alimento u otros fármacos y la necesidad de cooperación por parte del paciente. Además, es posible que en el tubo digestivo los fármacos se metabolicen por acción de enzimas de la flora intestinal, la mucosa o el hígado antes de llegar a la circulación general.

La *inyección parenteral* de fármacos tiene ventajas distintivas sobre la administración oral. En algunos casos, la administración parenteral es esencial para suministrar el fármaco en su forma activa, como en el caso de los anticuerpos monoclonales. Por lo regular, la disponibilidad es más rápida, extensa y predecible cuando un compuesto se administra por inyección; puede administrarse la dosis efectiva con más exactitud. La administración parenteral puede ser necesaria en el tratamiento urgente y cuando el sujeto está inconsciente, no coopera o no puede retener nada administrado por vía oral; aunque también tiene desventajas: debe mantenerse la asepsia, sobre todo cuando se administran fármacos durante cierto tiempo (p. ej., administración intravenosa o intratecal); la inyección puede causar dolor; y a veces es difícil que los pacientes se apliquen por sí solos las inyecciones cuando es necesaria la automedicación.

**ADMINISTRACIÓN ORAL.**

La absorción en el tubo digestivo está regida por factores como el área de superficie para absorción, la corriente sanguínea en el sitio de absorción, el estado físico del fármaco (forma posológica en solución, suspensión o sólida), hidrosolubilidad y concentración en el sitio en que se absorbe. En fármacos que se administran en forma sólida, la rapidez de disolución puede ser el factor limitante de su absorción. Como la mayor parte de los fármacos se absorbe en el tubo digestivo por difusión pasiva, la absorción se favorece cuando el fármaco se encuentra en la forma no ionizada y más lipófila. Con base en el concepto de partición por pH (figura 2-3) se prevería que los fármacos que son ácidos débiles se absorberían mejor en el estómago (pH 1-2) que en la parte proximal del intestino (pH 3-6), y viceversa para las bases débiles. Sin embargo, el epitelio gástrico está recubierto

con una gruesa capa de moco y su superficie es pequeña; en cambio, las vellosidades de la parte proximal del intestino conforman una superficie enorme (~ 200 m<sup>2</sup>). Por esa razón, la fracción absorbida de un fármaco será mayor en el intestino que en el estómago incluso cuando el agente se encuentre predominantemente ionizado en el intestino y altamente no ionizado en el estómago. En consecuencia, es probable que cualquier factor que acelere el vaciamiento gástrico incremente el índice de absorción de un medicamento, en tanto que cabe esperar que todo factor que lo retrase tenga el efecto opuesto. El ritmo del vaciamiento gástrico depende de muchos factores, que incluyen el contenido calórico de los alimentos; volumen, osmolalidad, temperatura y pH del líquido ingerido; variación diurna e interpersonal; estado metabólico (reposo o ejercicio), y la temperatura ambiental. En las mujeres el vaciamiento gástrico también se modifica por los efectos del estrógeno (en comparación con los varones es más lento en las mujeres premenopáusicas y las que toman tratamiento de reemplazo estrogénico).

Los fármacos que se destruyen con las secreciones gástricas y el pH bajo, o que causan irritación gástrica, a veces se administran en formas con cubierta entérica que impide su disolución en el contenido gástrico ácido. Las cubiertas entéricas son útiles para fármacos como el ácido acetilsalicílico, que puede causar irritación gástrica, y para llevar un fármaco como la mesalamina hasta los sitios de acción en el íleon y el colon ([figura 47-4](#)).

#### Preparaciones de liberación controlada.

El ritmo de absorción de un fármaco administrado en forma de tableta u otra formulación sólida oral depende en parte de su tasa de disolución en los líquidos gastrointestinales. Esta es la base para las preparaciones farmacéuticas de *liberación controlada*, *liberación extendida*, *liberación sostenida* y *acción prolongada* que se diseñan para permitir la absorción uniforme y lenta de un fármaco durante 8 h o más. Las ventajas potenciales de tales preparaciones son la reducción en la frecuencia de administración con respecto a las formas de administración convencional (a menudo con mejor observancia del paciente), mantenimiento del efecto terapéutico durante la noche y disminución en la incidencia o intensidad de efectos indeseables (al amortiguar los picos en la concentración farmacológica) y las concentraciones no terapéuticas del compuesto (al eliminar los descensos máximos en la concentración) que ocurren a menudo con el uso de formulaciones de liberación inmediata. Las preparaciones de liberación controlada son las más apropiadas para fármacos con semivida corta ( $t_{1/2} < 4$  h) o en grupos de pacientes específicos, como los que reciben antiepilépticos.

#### Administración sublingual.

El drenaje venoso de la boca llega a la vena cava superior, evita el paso por la circulación portal, por lo que protege al fármaco del metabolismo rápido intestinal y de primer paso en el hígado. Por ejemplo, la nitroglicerina ([capítulo 27](#)) es eficaz cuando se retiene debajo de la lengua porque es un compuesto no aniónico y con liposolubilidad muy elevada.

#### ABSORCIÓN TRANSDÉRMICA.

La absorción de fármacos que penetran la piel intacta depende de la superficie sobre la que se aplican y de su liposolubilidad (véase [capítulo 65](#)). La absorción sistémica de los fármacos es mucho más fácil a través de la piel lesionada, quemada o desnuda. Los efectos tóxicos se deben a la absorción a través de la piel de sustancias muy liposolubles (p. ej., un insecticida liposoluble en un solvente orgánico). La absorción a través de la piel puede intensificarse si el fármaco se suspende en un vehículo oleoso para frotar la preparación en la piel. Puede recurrirse a la hidratación de la piel con un vendaje oclusivo para facilitar la absorción. Cada vez están más disponibles los parches tópicos de liberación controlada, como los que tienen [nicotina](#) para la abstinencia de tabaco, [escopolamina](#) para la cinetosis, nitroglicerina para la angina de pecho, [testosterona](#) y estrógeno para el reemplazo hormonal, varios estrógenos y progestinas como anticonceptivos y [fentanilo](#) para alivio del dolor.

#### ADMINISTRACIÓN RECTAL.

Casi 50% del fármaco que se absorbe por el recto evita el pasaje por el hígado, reduciendo así el efecto hepático de primer paso. Sin embargo, la absorción rectal puede ser irregular e incompleta, y ciertos fármacos irritan la mucosa rectal.

#### INYECCIÓN PARENTERAL.

Las principales vías de administración parenteral son intravenosa, subcutánea e intramuscular. La absorción desde sitios subcutáneos e intramusculares ocurre por difusión simple, en favor del gradiente del depósito del fármaco al plasma. La velocidad se limita por el área de las membranas capilares absorbentes y la solubilidad de la sustancia en el líquido intersticial. Los conductos acuosos relativamente grandes en la

membrana endotelial explican la difusión indiscriminada de moléculas, cualquiera que sea su solubilidad en lípidos. Las moléculas más grandes, como las proteínas, entran despacio a la circulación mediante los conductos linfáticos. Los fármacos administrados a la circulación sistémica por cualquier vía, excepto la intraarterial, están sujetos a la posible eliminación de primer paso en los pulmones antes de su distribución al resto del cuerpo. Los pulmones también sirven como filtro de partículas que se administran por vía intravenosa y representan una vía de eliminación de sustancias volátiles.

#### Vía intravenosa.

La inyección intravenosa de fármacos evita factores importantes para la absorción porque la biodisponibilidad es completa y rápida. Asimismo, se controla el aporte del medicamento, que se obtiene con una precisión y rapidez que no son posibles con otro procedimiento. Ciertas soluciones irritantes sólo pueden administrarse en esta forma, porque si se inyecta el fármaco con lentitud la sangre lo diluye bastante.

La administración intravenosa tiene ventajas y desventajas. Cuando se obtienen concentraciones altas pasajeras de un fármaco o su vehículo en el plasma y los tejidos pueden ocurrir reacciones desfavorables. En algunas circunstancias terapéuticas es conveniente administrar un fármaco mediante inyección en bolo (p. ej., activador del plasminógeno hístico) y en otros casos es aconsejable inyectar un fármaco con lentitud (p. ej., antibióticos). La administración intravenosa de fármacos amerita vigilancia estrecha de la respuesta del paciente; una vez que se inyecta el medicamento, a menudo no hay vuelta atrás. Las inyecciones intravenosas repetidas dependen de la capacidad para mantener una vena permeable. No deben administrarse por esta vía fármacos en un vehículo oleoso, que precipiten constituyentes sanguíneos o destruyan los eritrocitos ni combinaciones de medicamentos que formen precipitados.

#### Subcutánea.

Un fármaco sólo se inyecta en un sitio subcutáneo cuando no irrita los tejidos; de lo contrario, pueden ocurrir dolor intenso, necrosis y esfacelo hístico. Después de una inyección subcutánea, el ritmo de absorción del fármaco suele ser suficientemente constante y lento para proporcionar un efecto prolongado. Más aún, es posible alterar de manera intencional el periodo de absorción de un medicamento, como se logra con la insulina mediante el tamaño de la partícula, complejos proteínicos y el pH. La incorporación de un vasoconstrictor en la solución de un fármaco que va a inyectarse por vía subcutánea también retrasa su absorción. Un fármaco implantado bajo la piel en forma de tableta sólida se absorbe con lentitud durante un periodo de semanas o meses; algunas hormonas (p. ej., anticonceptivos) se administran con eficacia de esta manera.

#### Intramuscular.

Los fármacos en solución acuosa se absorben con rapidez después de su inyección intramuscular según el índice del flujo sanguíneo en el sitio en que se inyecta. Ello puede regularse en cierto grado mediante calor o masaje local, o ejercicio. Generalmente la velocidad de absorción de un preparado acuoso es más rápida si se inyecta en el deltoides o el vasto externo que cuando se aplica en el glúteo mayor. En mujeres, la velocidad es en particular lenta cuando se inyecta en este último músculo. Esto se atribuye a la diferencia en la distribución de la grasa subcutánea en varones y mujeres, y a que la grasa tiene una perfusión relativamente pobre. Un fármaco puede absorberse de manera lenta y constante del sitio intramuscular cuando se inyecta en solución oleosa, o en varios otros vehículos de depósito.

#### Intraarterial.

En ocasiones, un compuesto se inyecta de manera directa en una arteria para localizar su efecto en un tejido u órgano particular, como en el tratamiento de los tumores hepáticos y los cánceres de cabeza y cuello. Los agentes diagnósticos a veces se administran por esta vía (p. ej., [albúmina humana sérica](#) marcada con tecnecio).

#### Intratecal.

Las barreras hematoencefálica y la que separa la sangre y el líquido cefalorraquídeo (LCR) impiden o retardan con frecuencia la penetración de fármacos en el sistema nervioso central (SNC). Por esta razón, cuando se desea obtener efectos locales y rápidos en las meninges o el eje cefalorraquídeo, se inyectan en ocasiones los fármacos directamente en el espacio raquídeo subaracnoideo. Los tumores encefálicos pueden tratarse mediante la administración intraventricular directa de medicamentos.

#### ABSORCIÓN PULMONAR.

Los fármacos gaseosos y volátiles pueden inhalarse y absorberse a través del epitelio pulmonar y las mucosas de las vías respiratorias. Por este medio, es rápido el acceso a la circulación porque la superficie pulmonar es grande. Además, las soluciones de los fármacos pueden atomizarse y se inhalan las finas gotas en el aire (aerosol). Las ventajas incluyen la absorción casi instantánea de un compuesto a la sangre, la prevención de la pérdida por el primer paso hepático y en el caso de la enfermedad pulmonar, la aplicación local del fármaco en el sitio de acción deseado ([capítulos 19 y 36](#)).

## APLICACIÓN TÓPICA

### Mucosas.

Se aplican fármacos en las mucosas conjuntival, nasofaríngea, bucofaríngea, vaginal, de colon, uretra y vejiga principalmente por sus efectos locales.

### Ojo.

Se utilizan fármacos oftálmicos de aplicación tópica por sus efectos locales ([capítulo 64](#)).

## BIOEQUIVALENCIA

Los medicamentos se consideran como equivalentes farmacéuticos si contienen los mismos ingredientes activos y son idénticas su potencia o concentración, presentación y vía de administración. Dos productos farmacéuticamente equivalentes se consideran *bioequivalentes* cuando las velocidades y grados de biodisponibilidad del principio activo en ambos productos no difieren significativamente en condiciones de prueba adecuadas. Sin embargo, el nombre comercial y las formas genéricas del mismo fármaco no siempre son equivalentes desde el punto de vista legal; las demandas legales que han tenido éxito contra los fabricantes de marcas comerciales han fallado contra los productores de las formas genéricas equivalentes (véanse los casos recientes referentes a Phenergan y la [prometazina](#) genérica). La prescripción de medicamentos de marca frente a los genéricos se describe con más detalle en relación con la nomenclatura farmacológica y la elección del nombre del medicamento cuando se escriben prescripciones (apéndice I).

## DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Después de su absorción o administración sistémica en el torrente sanguíneo, un fármaco se distribuye en los líquidos intersticial e intracelular según sus propiedades fisicoquímicas particulares. El gasto cardíaco, el flujo sanguíneo regional, la permeabilidad capilar y el volumen de tejido determinan velocidad de "llegada" y la posible cantidad de medicamento que se distribuye en los tejidos. Al inicio, la mayor parte del fármaco la reciben el hígado, riñones, encéfalo y otros órganos altamente perfundidos, en tanto que el aporte es mucho más lento a la mayor parte de las vísceras, la piel y la grasa. Esta segunda fase de distribución quizá requiera minutos a varias horas antes que se equilibre la concentración del fármaco en el tejido con la de la sangre. La segunda fase incluye una fracción mucho más grande de la masa corporal (p. ej., músculo) que la fase inicial y suele corresponder a la mayor parte de la distribución extravascular del medicamento. Con excepciones como el cerebro, la difusión de un fármaco al líquido intersticial ocurre en poco tiempo por la naturaleza tan permeable de la membrana endotelial capilar. En consecuencia, la distribución en los tejidos depende del reparto del fármaco entre la sangre y el tejido particular.

## PROTEÍNAS PLASMÁTICAS.

Muchos fármacos circulan en el torrente sanguíneo unidos de manera reversible a proteínas del plasma. La [albúmina](#) es un transportador importante para fármacos ácidos; la glucoproteína ácida  $\alpha_1$  une fármacos básicos. El enlace inespecífico a otras proteínas plasmáticas suele ser mucho menos frecuente. La unión casi siempre es reversible. Además, ciertos fármacos pueden unirse a proteínas que funcionan como proteínas transportadoras de hormonas específicas, por ejemplo, la unión de estrógenos o [testosterona](#) a la globulina transportadora de hormonas sexuales, o la unión de hormona tiroidea a la globulina transportadora de tiroxina.

La fracción del fármaco total en plasma que se une está determinada por su concentración, la afinidad de los sitios de unión para el fármaco y el número de estos últimos. En la mayor parte de los medicamentos, el rango de concentraciones terapéuticas es limitado; en consecuencia, la magnitud de la unión y de la fracción libre son relativamente constantes. El grado de unión a las proteínas plasmáticas puede afectarse por factores relacionados con enfermedades (p. ej., hipoalbuminemia). Las afecciones que causan una respuesta de fase aguda (p. ej., cáncer, artritis, infarto del

miocardio y enfermedad de Crohn) aumentan las concentraciones de glucoproteína ácida  $\alpha_1$  e incrementan la unión de fármacos básicos. Los cambios en la unión con proteínas causados por enfermedades e interacciones entre los fármacos que tienen relevancia clínica, sobre todo para un pequeño subgrupo de fármacos de eliminación acelerada con índice terapéutico estrecho que se administran por vía intravenosa, como la **lidocaína**. Cuando hay cambios en la unión con proteínas plasmáticas, el fármaco libre se equilibra con rapidez en todo el cuerpo y sólo se produce un cambio significativo transitorio en la concentración plasmática libre. Sólo los fármacos que tienen una relación casi instantánea entre la concentración plasmática libre y el efecto (p. ej., antiarrítmicos) muestran un efecto mensurable. Por tanto, las concentraciones plasmáticas del fármaco libre muestran cambios significativos sólo cuando hay suministro del compuesto o eliminación del fármaco libre como consecuencia del metabolismo o el transporte activo. Un problema más frecuente derivado de la competencia de los fármacos por los sitios para unión con proteína es la mala interpretación de las concentraciones medidas de los medicamentos en el plasma, ya que la mayoría de las pruebas no distinguen entre el fármaco libre y el unido.

La unión de un fármaco a proteínas plasmáticas limita su concentración en los tejidos y en su sitio de acción porque sólo el fármaco libre se encuentra en equilibrio a través de las membranas. Por consiguiente, una vez que se logra una distribución equilibrada, la concentración de fármaco libre activo en el agua intracelular es igual a la del plasma, excepto cuando se lleva a cabo el transporte por medio de transportadores. La unión de un fármaco con proteínas plasmáticas también limita su filtración glomerular. El transporte y metabolismo de un fármaco también está limitado por la unión a proteínas plasmáticas, excepto cuando éstos son especialmente eficientes, y la eliminación del fármaco, calculada sobre la base del fármaco libre, excede al flujo plasmático del órgano.

## FIJACIÓN HÍSTICA.

Muchos medicamentos se acumulan en los tejidos en concentraciones mayores que en los líquidos extracelulares y la sangre. La unión de fármacos a los tejidos suele llevarse a cabo con componentes celulares como proteínas, fosfolípidos o proteínas nucleares y por lo general es reversible. Una fracción importante del fármaco en el organismo puede unirse en esta forma y servir como un reservorio que prolonga su acción en el mismo tejido o en un sitio distante a través de la circulación. Esta unión y acumulación hística también puede causar toxicidad local.

## LA GRASA COMO DEPÓSITO.

Muchos fármacos liposolubles se almacenan por solución física en la grasa neutra. En personas obesas, el contenido de grasa del cuerpo puede ser tan alto como de 50%, e incluso en las magras constituye 10% del peso corporal; por consiguiente, la grasa puede servir como un reservorio para fármacos liposolubles. La grasa es un reservorio bastante estable debido a su flujo sanguíneo relativamente bajo.

## HUESO.

Los antibióticos tetraciclinas (y otros compuestos quelantes de iones metálicos divalentes) y los metales pesados pueden acumularse en el hueso por adsorción en la superficie de los cristales óseos, con incorporación final en el entrelazado de cristales. El hueso puede convertirse en reservorio para la liberación lenta de agentes tóxicos, como el plomo o el radio; por tanto, sus efectos pueden persistir mucho después del cese de la exposición. La destrucción local de la médula ósea también puede reducir el flujo sanguíneo y prolongar el efecto de reservorio porque el compuesto tóxico queda sellado fuera de la circulación; esto puede aumentar más el daño local al hueso. Se genera un círculo vicioso en el que mientras mayor es la exposición al agente tóxico, es menor su tasa de eliminación. La adsorción del fármaco en la superficie cristalina del hueso y su incorporación en la celosía de cristales tiene ventajas terapéuticas en la osteoporosis.

## REDISTRIBUCIÓN.

La terminación del efecto farmacológico después de la suspensión de un medicamento casi siempre se debe al metabolismo y excreción, aunque también puede ser resultado de la redistribución del fármaco de su sitio de acción a otros tejidos o sitios. La redistribución es un factor para terminar el efecto farmacológico, sobre todo cuando se administra una sustancia muy liposoluble que actúa en el cerebro o el sistema cardiovascular rápidamente por vía intravenosa o inhalación, como el anestésico intravenoso **tiopental**, un compuesto muy liposoluble. Como el flujo sanguíneo cerebral es tan alto, el **tiopental** alcanza su máxima concentración en el cerebro al minuto siguiente de su inyección intravenosa. Después de terminar la inyección, las concentraciones plasmáticas y cerebrales disminuyen conforme el **tiopental** se redistribuye a otros tejidos, como el músculo. La concentración del fármaco en el cerebro sigue a la plasmática porque se une poco con los constituyentes cerebrales. Por tanto, el inicio y la terminación del efecto del **tiopental** son rápidos y ambos tienen relación directa con la concentración del fármaco en el cerebro.

## SNC Y LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR).

Las células del endotelio capilar del encéfalo tienen uniones estrechas continuas; en consecuencia, la penetración de un fármaco en este órgano depende más del transporte transcelular que del paracelular. Las características únicas de las células del endotelio capilar del encéfalo y las células gliales pericapilares constituyen la barrera hematoencefálica. En el plexo coroideo existe una barrera similar entre la sangre y el LCR formada por células epiteliales con uniones herméticas entre ellas. En consecuencia, la liposolubilidad de las formas no ionizadas y la fracción libre de un fármaco es un determinante importante de su captación por el encéfalo; es decir, cuanto más lipófilo sea, cruzará la barrera hematoencefálica con mayor facilidad. Los químicos farmacéuticos han usado esta característica para regular el grado de penetración de los fármacos al SNC (p. ej., comparar los antihistamínicos de primera y de segunda generación; [capítulo 32](#)). En general, la función de la barrera hematoencefálica está bien conservada, pero la inflamación meníngea y encefálica aumenta la permeabilidad local. Los fármacos también pueden entrar y salir del SNC por acción de transportadores específicos ([capítulo 5](#)).

## TRANSFERENCIA PLACENTARIA DE LOS FÁRMACOS.

La transferencia de fármacos a través de la placenta tiene una importancia crítica porque pueden causar anomalías en el feto en desarrollo. La liposolubilidad, la magnitud de la unión a las proteínas plasmáticas y el grado de ionización de ácidos y bases débiles son determinantes generales importantes en la transferencia de fármacos a través de la placenta. El plasma fetal es ligeramente más ácido que el materno (pH 7.0-7.2 comparado con 7.4), de manera que los fármacos básicos sufren atrapamiento iónico. El concepto de que la placenta es una barrera absoluta para los fármacos es erróneo, en parte porque también existen varios transportadores de entrada. Hasta cierto grado, el feto está expuesto a todos los medicamentos que consume la madre.

## EXCRECIÓN DE FÁRMACOS

Los fármacos se eliminan del organismo sin cambios o como metabolitos. Con exclusión del pulmón, los órganos excretorios eliminan con mayor eficiencia compuestos polares que sustancias con alta liposolubilidad. En consecuencia, los medicamentos liposolubles no se excretan con facilidad hasta que no se metabolizan en compuestos más polares. Los riñones son los órganos más importantes para la excreción de fármacos y sus metabolitos. La excreción renal del fármaco sin cambios es una vía de eliminación principal para 25 a 30% de los medicamentos administrados a los seres humanos. Las sustancias que se eliminan por las heces son medicamentos administrados por vía oral que no se absorbieron o metabolitos de fármacos excretados por la bilis o secretados directamente al intestino y que no se resorbieron. La excreción de fármacos en la leche materna es importante, no por la cantidad eliminada sino porque las sustancias excretadas pueden afectar al lactante. La excreción pulmonar es importante para la eliminación de los gases anestésicos, sobre todo ([capítulo 19](#)).

### EXCRECIÓN RENAL.

La excreción de fármacos y metabolitos en la orina comprende tres procesos diferentes: filtración glomerular, secreción tubular activa y resorción tubular pasiva. Los cambios en la función global de los riñones suelen afectar los tres procesos en un grado similar. En recién nacidos, la función renal es baja comparada con la masa corporal, pero madura con rapidez en el transcurso de los primeros meses después del nacimiento. Durante la vida adulta, hay una declinación lenta de la función renal, de alrededor de 1% por año, de manera que los pacientes de edad avanzada pueden tener un grado importante de deterioro funcional.

La cantidad de fármaco que penetra en la luz de los túbulos por filtración depende de la tasa de filtración glomerular y el grado de unión plasmática del medicamento; sólo se filtra el fármaco libre. En el túbulo renal proximal, la secreción tubular activa mediada por portador también puede añadir fármaco al líquido tubular ([capítulo 5](#)). Los transportadores de membrana, situados principalmente en el túbulo renal distal, son responsables de cualquier resorción activa del medicamento desde la luz tubular hacia la circulación sistémica; sin embargo, en los túbulos proximal y distal, las formas no ionizadas de ácidos y bases débiles se someten a resorción pasiva neta. El gradiente de concentración para la resorción retrógrada es creado por la resorción de agua con  $\text{Na}^+$  y otros iones inorgánicos. Debido a que las células tubulares son menos permeables a las formas ionizadas de electrolitos débiles, la resorción pasiva de estas sustancias depende del pH. Cuando la orina tubular se torna más alcalina, aumenta la fracción ionizada de los ácidos débiles que se excretan más rápido y en mayor grado. Cuando la orina tubular se torna más ácida, la fracción ionizada del fármaco se reduce y su excreción también disminuye. La alcalinización y acidificación de la orina tienen efectos opuestos en la eliminación de bases débiles. En el tratamiento de la intoxicación farmacológica, es posible acelerar la excreción de ciertos fármacos mediante la alcalinización o

acidificación apropiada de la orina.

## EXCRECIÓN BILIAR Y FECAL.

Los transportadores presentes en la membrana canalicular del hepatocito (**capítulo 5**) secretan fármacos y metabolitos de manera activa a la bilis. La P-gp y BCRP (*breast cancer resistance protein*, o ABCG2) transportan una gran cantidad de compuestos liposolubles anfipáticos, mientras que MRP2 participa sobre todo en la secreción de los metabolitos no conjugados de los fármacos (p. ej., conjugados de glutatión, glucurónidos y algunos sulfatos). Por último, los fármacos y metabolitos presentes en la bilis se liberan al intestino durante el proceso digestivo. Más tarde, estos compuestos y metabolitos pueden reabsorberse desde el intestino, lo que en el caso de los metabolitos conjugados, como los glucurónidos, puede requerir antes la hidrólisis enzimática de la flora intestinal. Si este *reciclaje enterohepático* es extenso, puede prolongar mucho la presencia de un fármaco (o toxina) y sus efectos en el cuerpo antes de su eliminación por otras vías. Por tal razón, los fármacos pueden administrarse por vía oral para unirse con sustancias excretadas en la bilis.

## EXCRECIÓN POR OTRAS VÍAS.

La excreción de fármacos en el sudor, saliva y lágrimas carece de importancia cuantitativa. La eliminación por estas vías depende sobre todo de la difusión de la forma liposoluble no ionizada de los compuestos a través de las células epiteliales de las glándulas, así como del pH. Los mismos principios se aplican a la excreción de fármacos en la leche materna. Como la leche es más ácida que el plasma, los compuestos alcalinos pueden concentrarse un poco más en este líquido; por el contrario, la concentración de compuestos ácidos en la leche es menor a la plasmática. Los compuestos no electrolíticos (p. ej., **etanol** y urea) entran con facilidad a la leche materna y alcanzan la misma concentración que en el plasma, cualquiera que sea el pH de la leche. Por tanto, la administración de fármacos a las mujeres lactantes implica la precaución general de que el lactante se encuentra expuesto en cierta medida al compuesto y sus metabolitos. En ciertos casos, como en el tratamiento con el bloqueador  $\beta$  **atenolol**, el lactante puede exponerse a cantidades significativas de la sustancia. Aunque la excreción al pelo y la piel carece de importancia, los métodos sensibles para detección de fármacos en estos tejidos tiene relevancia forense.

## METABOLISMO DE FÁRMACOS

La mayoría de los fármacos terapéuticos son compuestos lipófilos filtrados por el glomérulo y reabsorbidos a la circulación sistémica durante su paso por los túbulos renales. A fin de que los fármacos y otros xenobióticos se eliminen del organismo, y así terminen sus actividades biológica y farmacológica, es esencial que se metabolicen en metabolitos más hidrófilos. En general, las reacciones de biotransformación generan metabolitos inactivos más polares que se eliminan con facilidad del cuerpo. Sin embargo, en algunos casos se producen metabolitos con potente actividad biológica o con propiedades tóxicas. Muchos de los sistemas enzimáticos que transforman los fármacos en metabolitos inactivos también generan metabolitos de compuestos endógenos con actividad biológica, como en la biosíntesis de esteroides.

Los sistemas enzimáticos que intervienen en la biotransformación de fármacos se encuentran principalmente en el hígado. Otros órganos con capacidad metabólica significativa incluyen el tubo digestivo, riñones y pulmones. Los *profármacos* son compuestos sin actividad farmacológica diseñados para maximizar la cantidad de la forma activa que llega a su sitio de acción. Los profármacos inactivos se convierten con rapidez en metabolitos activos, a menudo por hidrólisis de un enlace éster o amida (el **capítulo 6** presenta los detalles del metabolismo farmacológico).

## FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

La farmacocinética clínica se basa en la relación que existe entre los efectos farmacológicos de un medicamento y su concentración medible (p. ej., en sangre o plasma). En la mayoría de los casos, la concentración del fármaco en sus sitios de acción se relaciona con su concentración en la circulación sistémica (**figura 2-1**). El efecto farmacológico resultante puede ser el efecto clínico deseado o un efecto tóxico adverso. Los cuatro parámetros más importantes que regulan la disposición del fármaco son la *biodisponibilidad*, la fracción del compuesto absorbido como tal a la circulación sistémica; el *volumen de distribución*, una medida del espacio aparente en el cuerpo disponible para contener el compuesto basada en la cantidad administrada frente a la que existe en la circulación sistémica; *depuración (eliminación)*, una medida de la eficiencia del cuerpo para eliminar el compuesto de la circulación sistémica, y  *$t_{1/2}$  de eliminación*, una medida de la velocidad con la que se retira el fármaco de la circulación sistémica.

Para algunos fármacos no existe una relación clara o simple entre el efecto farmacológico y la concentración plasmática, mientras que para otros resulta impráctica la medición de la concentración farmacológica como parte de la vigilancia terapéutica.

## ELIMINACIÓN

La depuración ( $CL$ ) constituye el concepto más importante que debe considerarse cuando se planea un esquema racional para administrar un medicamento durante un tiempo prolongado. Por lo general, el médico desea conservar concentraciones de equilibrio de un fármaco dentro de un rango de *ventana terapéutica* que se asocia con la eficacia del tratamiento y una toxicidad mínima para un medicamento determinado. Suponiendo que la biodisponibilidad es completa, la concentración estable del fármaco en el organismo se obtiene cuando la velocidad de eliminación sea igual a la de administración del fármaco (ecuación 2-2). Por consiguiente:

$$\text{Dosis} = CL \cdot C_{ss} \quad \text{Dosis} = CL \cdot C_{ss} \text{ (ecuación 2-2)}$$

donde  $CL$  es la depuración del fármaco desde la circulación general y  $C_{ss}$  su concentración estable o en equilibrio (estado estacionario). Si se conoce la concentración plasmática o sanguínea del compuesto en equilibrio deseada, la velocidad de depuración farmacológica del paciente dictará la velocidad a la que debe administrarse el medicamento.

Las enzimas metabolizantes y los transportadores no suelen saturarse y en consecuencia la velocidad absoluta de eliminación del fármaco es esencialmente una función lineal (primer orden) de su concentración en el plasma, en donde se elimina del organismo una fracción constante por unidad de tiempo. Cuando se saturan los mecanismos de eliminación de un determinado fármaco la cinética se aproxima al orden cero (el caso del **etanol**), en la que se elimina una cantidad constante del fármaco por unidad de tiempo. Con la cinética de primer orden, la eliminación ( $CL$ ) varía con la concentración del compuesto, a menudo acorde con la ecuación 2-3:

$$CL = v_m / (K_m + C) \quad CL = v_m / (K_m + C) \text{ (ecuación 2-3)}$$

en donde  $K_m$  es la concentración con la que se alcanza la mitad de la tasa máxima de eliminación (en unidades de masa/volumen) y  $v_m$  es igual a la tasa máxima de eliminación (en unidades de masa/tiempo). Por tanto, la eliminación se obtiene en unidades de volumen/tiempo. Esta ecuación es análoga a la de Michaelis-Menten para la cinética enzimática.

La eliminación de un fármaco es la velocidad de eliminación por todas las vías, normalizada para su concentración en algún líquido biológico en el que puede medirse:

$$CL = \text{velocidad de eliminación} / C \quad CL = \text{velocidad de eliminación} / C \text{ (ecuación 2-4)}$$

Por consiguiente, cuando la eliminación es constante, la velocidad de eliminación del fármaco es directamente proporcional a su concentración. Eliminación (depuración) es el volumen de líquido biológico, como sangre o plasma, del cual tendría que removerse por completo el medicamento para que correspondiera a la depuración (p. ej., ml/min/kg). La eliminación puede definirse además como depuración sanguínea ( $CL_b$ ), depuración plasmática ( $CL_p$ ) o depuración basada en la concentración del fármaco libre ( $CL_u$ ), según la medición realizada ( $C_b$ ,  $C_p$  o  $C_u$ ). La eliminación farmacológica en varios órganos es aditiva. La eliminación del compuesto de la circulación sistémica puede ser resultado de procesos ocurridos en los riñones, el hígado y otros órganos. La división de la velocidad de eliminación de cada órgano por la concentración del fármaco (p. ej., concentración plasmática) proporcionará la eliminación o depuración respectiva por ese órgano. La suma de estas depuraciones separadas equivaldrá a la depuración sistémica:

$$CL_{\text{renal}} + CL_{\text{hepática}} + CL_{\text{otras}} = CL \quad CL_{\text{renal}} + CL_{\text{hepática}} + CL_{\text{otras}} = CL \text{ (ecuación 2-5)}$$

La eliminación sistémica puede determinarse en equilibrio utilizando la ecuación 2-2. Para una dosis única de un fármaco con biodisponibilidad completa y cinética de eliminación de primer orden, la depuración sistémica puede determinarse por balance de masa y la integración de la ecuación 2-4 en función del tiempo:

$$CL = \text{Dosis} / AUC \quad CL = \text{Dosis} / AUC \text{ (ecuación 2-6)}$$

donde  $AUC$  es el área total bajo la curva que describe la concentración medida del fármaco en la circulación general en función del tiempo (desde cero hasta el infinito) como en la [figura 2-6](#).

### Ejemplos.

La depuración plasmática del antibiótico **cefalexina** es 4.3 ml/min/kg, 90% del compuesto se excreta sin cambios en la orina. Para un varón de 70 kg, la eliminación plasmática sería 301 ml/min, la depuración renal realizaría 90% de esta eliminación. En otras palabras, el riñón es capaz de excretar la **cefalexina** a una tasa tal que el compuesto se elimina (depura) del todo de ~ 270 ml de plasma cada minuto (depuración renal = 90% de la depuración

renal). Como por lo general se asume que la depuración permanece constante en un sujeto en condiciones médicas estables (p. ej., sin deterioro agudo de la función renal), la tasa de eliminación de la [cefalexina](#) depende de la concentración plasmática de la misma (ecuación 2-4).

El antagonista del receptor adrenérgico  $\beta$  [propranolol](#) se elimina de la sangre a una tasa de 16 ml/min/kg (o 1 120 ml/min en un varón de 70 kg), casi sólo por vía hepática. Por tanto, el hígado es capaz de eliminar la cantidad de [propranolol](#) contenida en 1 120 ml de sangre en un minuto. Aunque el hígado es el órgano dominante para la eliminación, la depuración plasmática de algunos fármacos rebasa la velocidad del flujo sanguíneo a este órgano. A menudo, esto se debe a que el compuesto se divide con facilidad en los eritrocitos y la velocidad con la que llega al órgano que lo elimina es mucho más alta a la esperada con base en su concentración plasmática. El texto original tiene una descripción más amplia de la depuración en el [capítulo 2](#) y el apéndice II.

#### ELIMINACIÓN HEPÁTICA.

Cuando un fármaco se elimina de forma eficaz de la sangre por procesos hepáticos (metabolismo, excreción o ambos, del fármaco hacia la bilis), su concentración en la sangre que sale del hígado será baja, la tasa de extracción se aproximará a la unidad y su eliminación de la sangre será dependiente del flujo sanguíneo hepático. Los fármacos con depuración hepática eficiente (p. ej., compuestos con depuración sistémica  $> 6$  ml/min/kg, como [diltiazem](#), [imipramina](#), [lidocaína](#), [morfina](#) y [propranolol](#)) tienen una tasa de eliminación limitada, no por los procesos hepáticos, sino por la velocidad con la que pueden transportarse en la sangre hasta el hígado.

#### ELIMINACIÓN RENAL.

La depuración renal de un fármaco determina su presencia en la orina. La tasa de filtración de un medicamento depende del volumen de líquido que se filtra en el glomérulo y de su concentración libre en el plasma porque el fármaco unido a proteínas no se filtra. La velocidad de secreción renal de un medicamento dependerá de la depuración intrínseca del fármaco por acción de los transportadores que intervienen en la secreción activa, modificada por la unión del fármaco a proteínas plasmáticas, el grado de saturación de estos transportadores y la rapidez de llegada del fármaco al sitio secretor. Además, deben considerarse los procesos que intervienen en la resorción del medicamento desde el líquido tubular. Estos factores se alteran en las enfermedades renales.

## DISTRIBUCIÓN

### VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN.

El volumen de distribución ( $V$ ) relaciona la cantidad del fármaco en el cuerpo con su concentración ( $C$ ) en la sangre o plasma, según el líquido que se mida. Este volumen no siempre se refiere a un volumen fisiológico identificable, sino al volumen de líquido que se necesitaría para contener todo el fármaco del cuerpo en la misma concentración medida en la sangre o el plasma:

(ecuación 2-7)

Cantidad de fármaco en el cuerpo/ $V = C$ , o  $V =$  cantidad de fármaco en el cuerpo/ $C$ Cantidad de fármaco en el cuerpo/ $V = C$ , o  $V =$  cantidad de fármaco en el cuerpo/ $C$

Por consiguiente, el volumen de distribución de un fármaco refleja la extensión en la cual aparece en tejidos extravasculares y no en el plasma. Considérese  $V$  como un volumen imaginario, ya que para muchos fármacos  $V$  excede el volumen conocido de cualquiera y todos los compartimientos corporales. Por ejemplo, el valor de  $V$  para el antipalúdico lipófilo [cloroquina](#) es cercano a 1 500 L, aunque el volumen plasmático de un varón típico de 70 kg es de 3 L, su volumen sanguíneo es  $\sim 5.5$  L, el volumen extracelular fuera del plasma es 12 L y el volumen del agua corporal total es  $\sim 42$  L.

Muchos fármacos tienen volúmenes de distribución mucho mayores que estas cifras. Por ejemplo, si hubiera 500  $\mu\text{g}$  del glucósido cardíaco [digoxina](#) en el cuerpo de un sujeto de 70 kg, se obtendría una concentración plasmática  $\sim 0.75$  ng/ml. Si se divide la cantidad de fármaco en el cuerpo entre la concentración plasmática, se obtiene un volumen de distribución  $\sim 667$  L para la [digoxina](#), un valor casi 15 veces mayor que el volumen corporal total de un varón de 70 kg. En realidad, la [digoxina](#) se distribuye de manera preferente al músculo y al tejido adiposo, así como a sus receptores específicos ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP-asa), lo que deja una cantidad muy pequeña del compuesto en el plasma, que se mide. Para los fármacos que mantienen un alto porcentaje de unión con proteínas plasmáticas, pero no con los componentes hísticos, el volumen de distribución se aproxima al plasmático porque el compuesto unido con la proteína plasmática es mensurable con la prueba para la mayoría de los fármacos. En cambio, algunos medicamentos tienen volúmenes de distribución altos aunque el fármaco en la circulación esté unido a la [albúmina](#) porque estos medicamentos son también “secuestrados” en otros sitios.

El volumen de distribución puede variar ampliamente según los grados relativos de unión a sitios receptores de alta afinidad, las proteínas plasmáticas e hísticas, el coeficiente de partición del fármaco en la grasa y la acumulación en tejidos pobremente perfundidos. El volumen de distribución de un medicamento determinado puede variar según la edad del paciente, género, la composición corporal y la presencia de alguna enfermedad. Por ejemplo, el agua total del cuerpo de lactantes menores de un año es 75 a 80% del peso corporal, en tanto que el de varones adultos es 60% y el de mujeres adultas 55 por ciento.

El volumen de distribución que se define en la ecuación 2-7 considera el organismo como un solo compartimiento homogéneo. En este modelo unicompartimental, todo el fármaco administrado pasa directamente al compartimiento central y su distribución es instantánea en todo el volumen ( $V$ ). La eliminación del fármaco de este compartimiento ocurre con una cinética de primer orden, como se explicó en la ecuación 2-4; es decir, la cantidad de fármaco eliminado por unidad de tiempo depende de su cantidad (concentración) en el compartimiento corporal. En la figura 1-3A y la ecuación 1-7 se describe la disminución de la concentración plasmática con el tiempo de un fármaco introducido en este compartimiento central:

$$C = [\text{dosis}/V] [e^{-kt}] \quad C = [\text{dosis}/V] [e^{-kt}] \text{ (ecuación 2-8)}$$

donde  $k$  es la constante de velocidad de eliminación que refleja la fracción de fármaco que es removido del compartimiento, por unidad de tiempo. Esta constante de velocidad guarda una relación inversa con la  $t_{1/2}$  del medicamento [ $k_{1/2} = \ln 2 = 0.693$ ]. El modelo unicompartimental "ideal" no describe toda la evolución cronológica que sigue la concentración plasmática a lo largo del tiempo. Es decir, habrá que distinguir entre ciertos reservorios hísticos y el compartimiento central, por lo que la concentración del fármaco parece disminuir de una manera que podría describirse en términos exponenciales múltiples (figura 2-4B).

Figura 2-4

Curvas de concentración plasmática, tiempo después de la administración intravenosa de un fármaco (500 mg) a un paciente de 70 kg de peso. **A)** Se midieron las concentraciones del fármaco en plasma cada 2 h después de administrarlo. La gráfica semilogarítmica de concentración plasmática ( $C_p$ ) en función del tiempo indica al parecer que el fármaco se elimina de un solo compartimiento mediante un proceso de primer orden (ecuación 2-8) con una semivida de 4 h ( $k = 0.693/t_{1/2} = 0.173 \text{ h}^{-1}$ ). El volumen de distribución ( $V$ ) puede determinarse a partir del valor de  $C_p$  obtenido por extrapolación a  $t = 0$  (

$C_p^0 = 16 \mu\text{g/ml}$ ). El volumen de distribución (ecuación 2-7) para el modelo de un solo compartimiento es de 31.3 L o 0.45 L/kg ( $V = \text{dosis}/$

$C_p^0$ ). La depuración del fármaco es de 90 ml/min, para el modelo monocompartimental,  $CL = kV$ . **B)** El muestreo antes de 2 h indica que, de hecho, el fármaco sigue cinéticas multiexponenciales. La semivida de la disposición terminal es de 4 h, la depuración de 84 ml/min (ecuación 2-6),  $V_{\text{área}}$  de 29 L (ecuación 2-8) y  $V_{\text{ss}}$  de 26.8 L. El volumen de distribución inicial o "central" del fármaco ( $V_1 = \text{dosis}/$

$C_p^0$ ) es de 16.1 L. El ejemplo seleccionado indica que cuando el muestreo no se efectúa en los tiempos iniciales pueden pasarse por alto cinéticas multicompartmentales. En este caso particular, sólo hay un 10% de error en la estimación de la depuración cuando se ignoran las características multicompartmentales. En muchos fármacos pueden observarse cinéticas multicompartmentales que se extienden por periodos significativos, y el no considerar la fase de distribución puede conducir a errores importantes en los cálculos de eliminación y en las predicciones de las dosis apropiadas. Asimismo, cuando se decide una estrategia de dosis de saturación, es importante la diferencia entre el volumen de distribución "central" y otros términos que indican una distribución más amplia.

$C_p^0$

## VELOCIDAD DE DISTRIBUCIÓN.

En muchos casos, grupos de tejidos con tasas similares de perfusión-partición se equilibran prácticamente con la misma rapidez de tal manera que se observa sólo una fase de distribución aparente (disminución inicial rápida de la concentración del fármaco inyectado por vía intravenosa, como se ve en la figura 2-4B). Es como si el fármaco comenzara en un volumen "central" (figura 2-1), que incluye los reservorios plasmático e hístico en los que el medicamento se equilibra rápidamente y se distribuyera hasta llegar a un volumen "final", a partir del cual las concentraciones plasmáticas disminuyen en una forma logarítmica lineal con una constante de velocidad  $k$  (figura 2-4B). El modelo de compartimientos múltiples de la disposición farmacológica puede considerarse como si la sangre y los órganos magros con perfusión intensa, como el corazón, cerebro, hígado, pulmones y riñones, se acumularan como un solo compartimiento central, mientras que los tejidos con perfusión menor, como el músculo, piel, grasa y hueso, se comportaran como el compartimiento final (el compartimiento tisular).

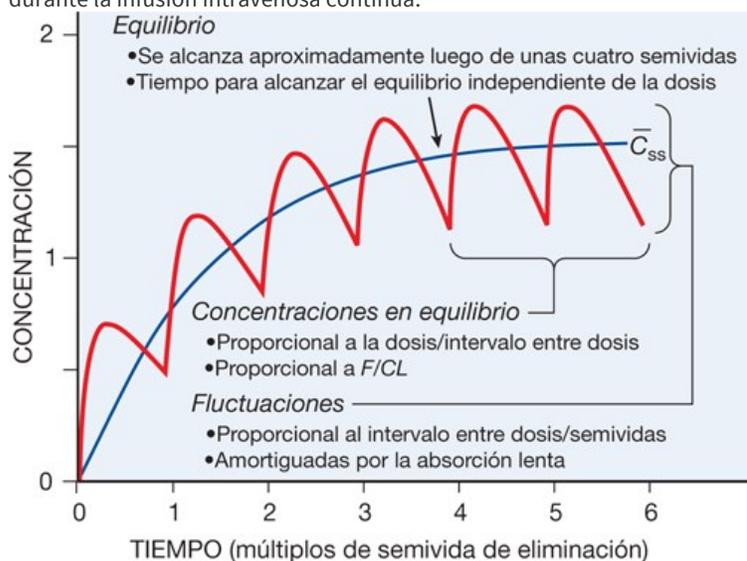
## EQUILIBRIO.

La ecuación 2-2 (dosificación =  $CL \cdot C_{SS}$ ) indica que al final se alcanzará una concentración de estado estable (equilibrio) si el fármaco se administra a una velocidad constante. En este punto, la eliminación farmacológica (producto de la depuración y la concentración; ecuación 2-4) es igual a la velocidad de disponibilidad del compuesto. Este concepto se extiende también a la dosificación intermitente regular (p. ej., 250 mg de medicamento cada 8 h). Durante cada intervalo entre las dosis, aumenta la concentración del fármaco con la absorción y disminuye por eliminación. En estado de equilibrio, se repite el ciclo de manera idéntica en cada intervalo (véase figura 2-5). La ecuación 2-2 también se aplica para la administración intermitente, pero ahora describe la concentración promedio del fármaco en equilibrio ( $\bar{C}_{ss}$ ) durante un intervalo entre las dosis, en la que  $F$  es la biodisponibilidad fraccional de la dosis y  $T$  es el intervalo de administración (tiempo). Al sustituir la velocidad de infusión por  $F \cdot \text{dosis}/T$ , la fórmula es equivalente a la ecuación 2-2 y proporciona la concentración mantenida en equilibrio durante la infusión intravenosa continua.

Figura 2-5

*Relaciones farmacocinéticas fundamentales en la administración repetida de fármacos.* La línea gris es el perfil de acumulación de un fármaco durante su administración repetida a intervalos iguales a su semivida de eliminación cuando su absorción es 10 veces más rápida que la eliminación. A medida que aumenta la velocidad de absorción, la concentración máxima se aproxima a 2 y la mínima a 1 durante el equilibrio. La línea sólida indica el perfil plasmático durante la administración de una dosis equivalente por venoclisis continua. Las curvas corresponden a un modelo de un solo compartimiento. La concentración farmacológica promedio en equilibrio (

$\bar{C}_{ss}$ ) se obtiene con la ecuación 2-10, mientras que la tasa de administración es la dosis por intervalo de tiempo ( $T$ ),  $F$  es la biodisponibilidad fraccional y  $CL$  es la depuración (eliminación). La sustitución de la velocidad de infusión por  $F \cdot \text{dosis}/T$  proporciona la concentración mantenida en equilibrio durante la infusión intravenosa continua.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e*: [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com)  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

## SEMIVIDA.

La  $t_{1/2}$  es el tiempo que tarda la concentración plasmática en reducirse en 50%. Para el modelo de un compartimiento (figura 2-4A), la  $t_{1/2}$  es fácil de establecer por inspección y se utiliza para tomar decisiones sobre la dosis del medicamento. Sin embargo, como se indica en la figura 2-4B, las concentraciones farmacológicas plasmáticas a menudo siguen un patrón de descenso multiexponencial, reflejo de la cantidad cambiante del compuesto en el cuerpo. Cuando se utiliza la farmacocinética para calcular la administración del fármaco en caso de enfermedad, observe en la ecuación 2-9 que la  $t_{1/2}$  cambia en función de la eliminación y el volumen de distribución:

$$t_{1/2} \cong 0.693 \cdot V_{ss}/CL \quad t_{1/2} \cong 0.693 \cdot V_{ss}/CL \text{ (ecuación 2-9)}$$

Esta  $t_{1/2}$  refleja el descenso en las concentraciones sistémicas del fármaco durante un intervalo de administración en equilibrio, como se muestra en la figura 2-5.

La *depuración* es la medida de la capacidad del cuerpo para eliminar un fármaco; por tanto, conforme disminuye la depuración, por ejemplo a causa de alguna enfermedad, se esperaría que la  $t_{1/2}$  aumentara, mientras el volumen de distribución permanece sin cambios. Por ejemplo, la  $t_{1/2}$  del **diazepam** aumenta con la edad, pero no es la depuración la que cambia en función de la edad sino el volumen de distribución. De igual manera, los cambios en la unión con proteínas de un fármaco afectan su depuración y su volumen de distribución, lo que produce cambios impredecibles en la  $t_{1/2}$  como resultado de la enfermedad. La  $t_{1/2}$  definida en la ecuación 2-9 proporciona una aproximación del tiempo necesario para alcanzar el equilibrio después de iniciar o cambiar un régimen de administración (p. ej., 4 semividas para alcanzar ~ 94% de un equilibrio nuevo) y una manera de calcular el intervalo de administración adecuado.

## GRADO Y TASA DE ABSORCIÓN

### BIODISPONIBILIDAD

Es importante diferenciar entre tasa (velocidad) y grado de absorción de un fármaco, y la cantidad del mismo que llega finalmente a la circulación general. Esto no sólo depende de la dosis administrada sino también de la fracción de la dosis ( $F$ ) que se absorbe y escapa a cualquier eliminación de primer paso. Esta fracción es la *biodisponibilidad* del fármaco.

Cuando se administran fármacos por una vía que está sujeta a una extracción de primer paso, las ecuaciones que se presentaron anteriormente que incluyen los términos *dosis* o *dosificación* también deben incluir el término de biodisponibilidad  $F$ . Por ejemplo, la ecuación 2-10 cambia a:

$$F \cdot \text{dosificación} = CL \cdot C_{ss} \quad F \cdot \text{dosificación} = CL \cdot C_{ss} \text{ (ecuación 2-10)}$$

donde el valor de  $F$  se encuentra entre 0 y 1. El valor de  $F$  varía ampliamente para fármacos que se administran por vía oral y aún es posible alcanzar éxito terapéutico con algunos medicamentos con valores de  $F$  tan bajos como 0.03 (p. ej., etidronato).

### VELOCIDAD DE ABSORCIÓN.

Aunque, en general, la tasa de absorción de un fármaco no influye en la concentración estable promedio del mismo en el plasma, puede afectar la farmacoterapia. Si un fármaco se absorbe con rapidez (p. ej., una dosis administrada en un bolo intravenoso) y tiene un volumen “central” pequeño la concentración del medicamento será alta al inicio. A continuación disminuye a medida que el fármaco se distribuye hasta su volumen “final” (mayor) (figura 2-4B). Si el mismo fármaco se absorbe con más lentitud (p. ej., por infusión lenta), una cantidad significativa del mismo se distribuye mientras se administra, y la concentración máxima será más baja y se alcanzará más tarde. Los preparados de liberación controlada están diseñados para que la absorción sea lenta y sostenida y así producir una concentración plasmática/perfil cronológico menos fluctuante durante el intervalo entre una y otra dosis, en comparación con las formulaciones de liberación más inmediata. Debido a que los efectos favorables, no tóxicos, de los medicamentos se basan en alcanzar un rango de concentración plasmática ideal o deseado, el mantenimiento de este rango evitando grandes cambios entre las concentraciones máximas y mínimas puede mejorar el resultado terapéutico final.

## FARMACOCINÉTICA NO LINEAL

En farmacocinética, la falta de linealidad (es decir, cambios en parámetros como eliminación, volumen de distribución y semivida en función de la dosis o la concentración de fármacos) suele deberse a la saturación de la unión a proteínas, el metabolismo hepático o el transporte activo del fármaco a nivel renal.

### UNIÓN SATURABLE A PROTEÍNAS.

Conforme aumenta la concentración de un fármaco, se incrementa finalmente la fracción libre (al saturarse todos los sitios de unión, si bien esto suele ocurrir sólo cuando las concentraciones plasmáticas del fármaco alcanzan órdenes de decenas [10] o centenas [100] de  $\mu\text{g/ml}$ ). Cuando un medicamento se metaboliza por el hígado con una proporción de eliminación intrínseca/extracción baja, la saturación de la unión a proteínas plasmáticas hará que  $V$  y  $CL$  aumenten; por consiguiente, la vida media ( $t_{1/2}$ ) puede permanecer constante (ecuación 2-9). En el caso de este fármaco, la

$C_{SS}$  no aumentará de manera lineal conforme lo haga la tasa de administración del medicamento. Si los fármacos son eliminados con índices de depuración intrínseca/extracción elevados, la  $C_{SS}$  puede permanecer linealmente (directamente) proporcional al ritmo de administración del medicamento. En este caso, la eliminación hepática no cambia y el aumento en  $V$  aumenta la semivida de desaparición por la disminución en la fracción del fármaco corporal total que llega al hígado por unidad de tiempo. Casi todos los medicamentos se encuentran entre estos dos extremos.

### ELIMINACIÓN SATURABLE.

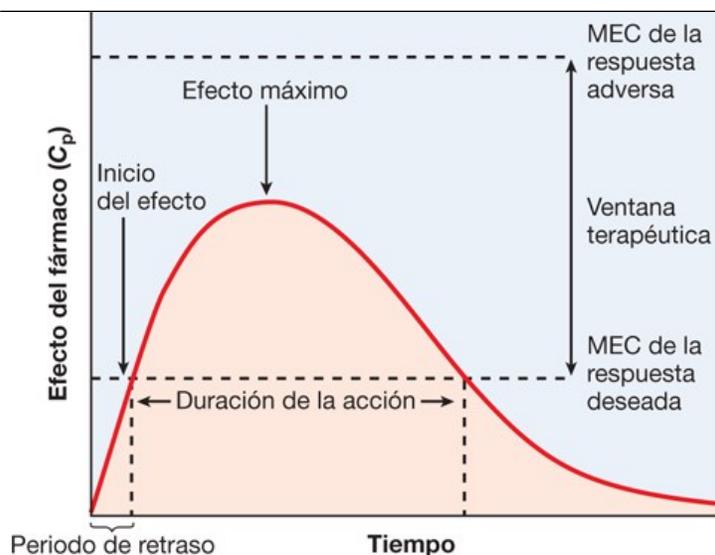
En esta situación, la ecuación de Michaelis-Menten (ecuación 2-3) casi siempre describe la no linealidad. Sin duda, todos los procesos activos son saturables, pero parecerán lineales si las concentraciones del fármaco que se encuentran en la práctica son mucho menores que el  $K_m$ . Cuando las concentraciones del fármaco exceden el  $K_m$  se observan cinéticas no lineales. Las principales consecuencias de la saturación del metabolismo o el transporte son opuestas a las de la saturación de la unión a proteínas. La saturación de la unión con proteínas aumenta la  $CL$  porque ésta se incrementa conforme se eleva la concentración farmacológica, mientras que la saturación del metabolismo o el transporte puede reducir la  $CL$ . El metabolismo saturable hace que el metabolismo de primer paso luego de la administración oral sea menor de lo anticipado (*biodisponibilidad fraccional* más alta, y existe un aumento fraccional mayor en  $C_{SS}$  al incremento fraccional correspondiente en el ritmo de administración del medicamento. El texto original incluye una descripción más detallada.

## DISEÑO Y OPTIMIZACIÓN DE LOS ESQUEMAS POSOLÓGICOS

La intensidad del efecto de un fármaco depende de que sus concentraciones plasmáticas se encuentren por arriba de la concentración efectiva mínima, en tanto que la duración de esta acción refleja el tiempo que permanece el nivel del medicamento por arriba de esta concentración (figura 2-6). En general, estas consideraciones se aplican a los efectos deseables e indeseables (adversos) y, como resultado, existe una *ventana terapéutica* que indica los límites de concentración eficaces sin toxicidad inaceptable.

Figura 2-6

*Características temporales del efecto de un fármaco y su relación con la ventana terapéutica (p. ej., dosis única, administración oral).* Antes que la concentración plasmática de un fármaco ( $C_p$ ) supere a la concentración eficaz mínima (MEC) para el efecto deseado hay un periodo de retraso. Después que se inicia la respuesta, aumenta la intensidad del efecto a medida que el medicamento continúa absorbiéndose y distribuyéndose. Éste llega a un máximo después del cual su eliminación resulta en una declinación de la  $C_p$  y de la intensidad del efecto. El efecto desaparece cuando la concentración del fármaco es menor que la MEC. En consecuencia, la duración de la acción de un medicamento está determinada por el periodo en el cual la concentración excede la MEC. Hay una MEC para cada respuesta adversa y si la concentración del fármaco la excede se presentará toxicidad. El objetivo terapéutico es obtener y conservar concentraciones dentro de la ventana terapéutica para la respuesta deseada con mínima toxicidad. La respuesta al fármaco por debajo de la MEC para el efecto deseado será subterapéutica; mientras que por arriba de la MEC para un efecto secundario, aumentará la probabilidad de toxicidad. El incremento o la disminución de la dosis del fármaco desplaza la curva de respuesta hacia arriba o abajo de la escala de intensidad y se utiliza para modular el efecto del fármaco. El incremento de la dosis también prolonga la duración de acción del medicamento pero aumentando la probabilidad de efectos secundarios. A menos que el fármaco no sea tóxico (p. ej., penicilinas), el incremento de la dosis no es una estrategia útil para prolongar la duración de la acción. En lugar de ello, debe administrarse otra dosis del fármaco, programada para mantener las concentraciones dentro de la ventana terapéutica. Puede utilizarse el área bajo la curva de concentración sanguínea-tiempo (área bajo la curva, o ABC, indicada en tono gris) a fin de calcular la eliminación (véase ecuación 2-6) para una eliminación de primer orden. El AUC también se utiliza como una medida de la biodisponibilidad (definida como 100% para un medicamento administrado por vía intravenosa). La biodisponibilidad será  $< 100\%$  en fármacos que se administran por vía oral, debido principalmente a la absorción incompleta, el metabolismo de primer paso y la eliminación.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e*: [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com)  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Se aplican consideraciones similares después de las dosis múltiples que son características de los tratamientos prolongados y determinan la cantidad y frecuencia de administración del medicamento a fin de lograr un efecto terapéutico óptimo. En general, el límite inferior del terapéutico es casi igual a la concentración del fármaco que produce alrededor de la mitad del mayor efecto terapéutico posible y el límite superior del margen terapéutico es tal que no más de 5 a 10% de los pacientes tendrá un efecto tóxico. Para algunos medicamentos, esto significa que el límite superior de este margen no supere dos veces el límite inferior. Por supuesto, estas cifras pueden ser muy variables y es posible que algunos pacientes se beneficien mucho con concentraciones de fármacos que exceden los márgenes terapéuticos, en tanto que otros pueden presentar toxicidad importante con valores mucho más bajos (p. ej., *digoxina*).

En un número limitado de medicamentos es posible medir con facilidad algún efecto del fármaco (p. ej., presión arterial, glucemia), lo que puede utilizarse para optimizar la dosificación utilizando un método de “ensayo y error”. Incluso en un caso ideal, surgen ciertos problemas cuantitativos, como la frecuencia con que deben cambiarse las dosis y el grado de estas modificaciones. Ello suele determinarse con reglas empíricas sencillas basadas en los principios comentados (p. ej., no cambiar la dosificación más de 50% y con una frecuencia no mayor de cada tres a cuatro semividas). De manera alternativa, algunos fármacos tienen muy poca toxicidad relacionada con la dosis y suele ser conveniente una eficacia máxima. En estos casos, dosis mucho mayores del promedio necesario asegurarán la eficacia (si es posible) y prolongarán la acción farmacológica. Esta estrategia de “dosis máxima” se utiliza típicamente para las penicilinas. Sin embargo, en muchos medicamentos, es difícil medir los efectos (o éste se administra con fines profilácticos), hay peligro potencial de toxicidad e ineficacia o el índice terapéutico es estrecho. En tales circunstancias, las dosis deben ajustarse cuidadosamente y la posología del fármaco se limita por la toxicidad más que por la eficacia.

## DOSIS DE MANTENIMIENTO

En casi todas las situaciones clínicas, los medicamentos se administran en una serie de dosis repetidas o por venoclisis continuas a fin de conservar una concentración estable del fármaco dentro de la ventana terapéutica. Un objetivo fundamental es calcular la dosis de mantenimiento apropiada. A fin de conservar el equilibrio o la concentración blanco seleccionada, se ajusta la tasa de administración del medicamento de manera que la velocidad de ingreso sea igual a la velocidad de egreso o pérdida. Esta relación se expresa aquí en términos de la concentración blanco deseada:

$$\text{Frecuencia de dosificación} = C_p \text{ blanco} \cdot CL / F$$

Si el médico elige la concentración plasmática del fármaco deseada y conoce la depuración y biodisponibilidad de ese medicamento en un paciente particular, pueden calcularse la dosis y el intervalo de administración apropiados. En el tratado se incluye un ejemplo del cálculo de la dosis de mantenimiento para la *digoxina* oral.

## INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN PARA DOSIS INTERMITENTES

En general, no son convenientes grandes fluctuaciones en las concentraciones de un medicamento entre las dosis. Si la absorción y distribución

fueran instantáneas, las fluctuaciones en las concentraciones de un fármaco entre las dosis dependerían por completo de la semivida de eliminación del medicamento. Si se eligiera un intervalo  $T$  entre las dosis igual a la semivida ( $t_{1/2}$ ), entonces se duplicaría la fluctuación total; esta opción suele ser una variación tolerable.

Ciertas consideraciones farmacodinámicas modifican la situación anterior. En medicamentos con un margen terapéutico reducido, puede ser importante estimar las concentraciones máximas y mínimas que ocurrirán en un intervalo de administración particular. Es posible determinar la concentración mínima en equilibrio  $C_{SS,\text{mín}}$  utilizando la ecuación:

$$C_{SS,\text{mín}} = \frac{F \cdot \text{dosis}/V_{ss}}{1 - \exp(-kT)} \cdot \exp(-kT) \quad C_{SS,\text{mín}} = F \cdot \text{dosis}/V_{ss} \cdot 1 - \exp(-kT) \cdot \exp(-kT) \quad (\text{ecuación 2-12})$$

donde  $k$  es igual a 0.693 dividido entre la  $t_{1/2}$  plasmática clínicamente relevante y  $T$  es el intervalo entre dosis. De hecho, el término  $\exp(-kT)$  es la fracción de la última dosis (corregida para la biodisponibilidad) que permanece en el organismo al final de dicho intervalo de administración. El texto original presenta ejemplos sobre el uso de la ecuación 2-12.

### DOSIS DE SATURACIÓN (“CARGA”)

Una dosis de saturación o “*dosis de carga*” es una dosis o una serie de ellas que se administra al inicio del tratamiento con el fin de obtener con rapidez la concentración deseada. La magnitud apropiada de la dosis de saturación es

$$\text{Dosis de saturación} = C_p \text{ deseada en el sitio blanco} \cdot V_{ss}/F \quad \text{Dosis de saturación} = C_P \text{ deseada en el sitio blanco} \cdot V_{ss}/F \quad (\text{ecuación 2-13})$$

Una dosis de saturación suele ser conveniente cuando el tiempo necesario para alcanzar el equilibrio con la administración del fármaco a una tasa o ritmo constante (deben transcurrir al menos cuatro semividas) es prolongado en relación con las exigencias del padecimiento que se trata, como ocurre con el tratamiento de arritmias o la insuficiencia cardíaca. El uso de una dosis de saturación también tiene desventajas importantes. Primero, un sujeto muy sensible puede tener exposición súbita a una concentración tóxica de un fármaco que tarda mucho en descender (o sea,  $t_{1/2}$  prolongada). Las dosis de saturación tienden a ser grandes y con frecuencia se administran por vía parenteral y con rapidez; ello puede ser particularmente peligroso si ocurren efectos tóxicos como resultado de las acciones del medicamento en sitios que se encuentran en equilibrio rápido en plasma. Por tanto, casi siempre se recomienda dividir la dosis de saturación en varias dosis fraccionales menores que se administran durante cierto tiempo. Otra opción es administrar la dosis de carga en infusión intravenosa continua durante cierto periodo con una bomba de infusión computarizada. El texto original incluye muestras de cálculos.

### MONITOREO TERAPÉUTICO DE MEDICAMENTOS

La mayor utilidad de medir las concentraciones de los fármacos (en equilibrio) es “para afinar” el cálculo de  $CL/F$  de un paciente en tratamiento (utilizando la ecuación 2-10 reordenada que se indica a continuación:

$$CL/F(\text{paciente}) = \text{dosificación}/C_{SS} \text{ (medida)} \quad CL/F(\text{paciente}) = \text{dosificación}/C_{SS} \text{ (medida)} \quad (\text{ecuación 2-14})$$

La nueva estimación de  $CL/F$  puede utilizarse en la ecuación 2-11 para ajustar la dosis de mantenimiento a fin de lograr la concentración blanco deseada. El texto original incluye una presentación más completa de los detalles, precauciones y limitaciones de la vigilancia farmacológica terapéutica.

### NOTA

Para una lista completa de la bibliografía, véase Goodman & Gilman: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 12a. edición.