

1.1 Introducción

- Movimiento y modificación de la medicación por parte del cuerpo
- “*Lo que el cuerpo le hace a la droga*”.

ADME:

- Administración
- Distribución
- Metabolismo
- Excreción o Eliminación

1.2 Absorción

Definición

- Proceso en el cuál la medicación pasa del sitio de administración a la circulación.
- Todas las vías la droga deben atravesar **por lo menos** 1 membrana celular para llegar a la circulación sistémica.
 - Excepto vía I.V.

Vías de administración

Enterales

- Vías que involucran el tracto gastrointestinal
 - VO
 - Más común y utilizada
 - Comprimidos o capsulas
 - Afectadas por primer paso hepático (ver más adelante)
 - Sublingual
 - Saltea primer paso hepático
 - Rectal
 - Saltea primer paso hepático

Parenteral

- Vía I.V.
 - Droga administrada directamente al torrente sanguíneo
 - Vía más rápida de administración
 - Situaciones de emergencia
- Vía I.M.
 - Debe atravesar al menos una membrana
- Vía S.C.
 - Debe atravesar al menos una membrana

Otras

- Vía inhalatoria
 - Absorción rápida por gran área de superficie y rica vascularización de alveolo
- Vía intratecal
 - Útil para drogas que no pasan BHE
- Vías tópicas
 - Cremas o gotas

Biodisponibilidad

- Fracción de droga administrada que llega a la circulación sistémica
- Proporción de la droga absorbida sobre la droga administrada.
- Administración I.V
 - $BD=100\%$
- Administración Oral
 - $BD < 100\%$
 - Absorción no es total
 - **Primer paso hepático**
 - Corresponde a la medicación que es metabolizada por el hígado ANTES de llegar a la circulación sistémica.

Transporte de Moléculas

- Para atravesar membrana utilizan distintos medios de transporte

Transporte Pasivo

- **Siempre es a favor del gradiente de concentración**
- **Difusión pasiva**
 - Permite el pasaje de drogas de menor tamaño, lipofílicas y no polares a través de las membranas plasmáticas.
- **Difusión facilitada**
 - Permite el pasaje de drogas de mayor tamaño, polares e hidrofílicas (solubles en agua), a través de la membrana gracias a **proteínas transportadoras** como canales o carriers.

Transporte Activo

- Transportadas en contra del gradiente de concentración
- Es saturable
- Utiliza ATP como fuente de energía
- Carriers protéicos

- Endocitosis

1.3 Variables de Absorción

- Influyen en la cantidad y el tiempo en el que la droga alcanza la circulación

pH del medio

- Solo las moléculas no ionizadas pueden atravesar la membrana.
- "Un ácido débil se define mejor como una molécula neutra que puede disociarse de manera reversible en un anión, que posee carga negativa, y un protón"
 - $AH \rightleftharpoons A^- + H^+$
- "Una base débil se puede definir como una molécula neutra que puede formar un catión, que posee carga positiva, al combinarse con un protón"
 - $BH + H^+ \rightleftharpoons BH_2^+$
- La mayoría de las drogas van a ser ácidos débiles o bases débiles.
 - Existen en dos estados que se encuentran en equilibrio:
 - **No Ionizada (FNI)**
 - No cargada
 - Soluble en lípidos, no polar
 - Difunde a través de la membrana plasmática
 - **Ionizada (FI)**
 - Cargada
 - Soluble en agua, polar
 - **NO** difunde a través de la membrana plasmática.
 - El ratio o proporción entre las dos formas va a estar determinado por:
 - La fuerza de unión de átomos de las bases y ácidos débiles
 - Medido por pKa
 - pH del medio

pKa

- **Ka (constante de disociación)**
 - Inversamente proporcional a la fuerza.
- **p (-log)**
 - Directamente proporcional a la fuerza
- Indica al pH en la cual la droga se encuentra en un **50% no ionizada y un 50% Ionizada.**
- A partir del pKa de la droga y el pH del medio se puede inferir si la droga se encuentra predominantemente en una forma u otra.
- **NO INDICA SI LA DROGA ES ACIDO O BASE.**
- Drogas ácidas se absorben mejor en medios ácidos
 - Duodeno proximal
- Drogas básicas se absorben mejor en medios alcalinos
 - Íleo distal.

Atrapamiento iónico

- Fenómeno que ocurre cuando una membrana separa dos compartimentos con distinto pH
- Molécula que se encuentra en su FNI en un medio cruza la membrana y al cambiar el pH esta se ioniza, imposibilitando su retorno al medio anterior

Área de superficie

- El **intestino delgado** (villi y microvilli)
 - Area= 200 m²
 - Principal sitio de absorción
- **Estómago**
 - Absorción de ácidos débiles y drogas liposolubles
 - Membrana gruesa de células y moco perjudica la absorción.
- La presencia de comida u otro material puede tanto promover como inhibir la absorción de la droga.

1.4 Distribución

- Movimiento de la medicación desde la circulación a los tejidos.
- La droga, dependiendo cuanto se distribuya, va a alcanzar distintos **compartimientos corporales**.
 - Drogas más liposolubles cruzan más membranas
 - Mayor distribución a los tejidos
 - Drogas con menor liposolubilidad
 - Tienden a permanecer en el plasma.
- **Perfusión de cada tejido**
 - Mayor distribución a órganos que se encuentren más perfundidos como el SNC, el hígado y los riñones;
 - mientras que los tejidos más pobremente perfundidos como la piel y el tejido adiposo van a recibir menos cantidad. Sin embargo, no se olviden que para que una medicación llegue al SNC tiene que primero atravesar la BHE.

Unión a proteínas plasmáticas.

Albumina

- Une drogas ácidas

Alfa glicoproteína ácida

- Une drogas básicas
- *La albumina se encuentra en mayor concentración por lo que también se une a drogas básicas en gran medida.

Libre

- **Difunde** libremente a los tejidos para interactuar con receptores
- Moléculas de la droga unidas a proteínas se mantienen en plasma
 - Actúan como "reserva"

Volumen de Distribución

- Es el volumen total del organismo en el que al droga aparenta distribuirse luego de que llega a un equilibrio
- Se expresa en unidades de volumen (litros).
- Representa que tanto se distribuye una medicación a lo largo y ancho del cuerpo.
- Cociente entre la dosis administrada (mg) y la concentración de la droga en plasma (mg/L).
- *“A mayor volumen de distribución hay mayor concentración de la droga en los tejidos, mientras que a menor volumen de distribución hay mayor concentración de la droga en el plasma”.*
- **Volumen de distribución**
 - < **3L**
 - Permanecen en plasma
 - > **16L**
 - LEC
 - > **46L**
 - Todos los compartimentos celulares
- Puede variar en caso de enfermedad hepática o renal
 - Menor síntesis de proteínas transportadoras que aumentan la distribución en tejidos.

1.5 Metabolismo

- Ocurre principalmente en hígado.
- Droga activa —> metabolito menos activo o **inactivo**
 - Facilitar excreción.
- Drogas inactivas (prodrogas)—> Metabolitos **activos**—> Metabolitos inactivos

Fases de metabolismo

- No necesariamente ocurre la I y después la II

Fase I

- “No sintética”
- Citocromo P450
- Convierte moléculas no polares y lipofílicas a polares e hidrofílicas
- Reacciones de **reducción, oxidación e hidrólisis**

Fase II

- Reacciones de **conjugación**
 - Con glutatión y ácido glucurónico
- Reacciones de **metilación, glucuronidación, acetilación y sulfación.**
- Crean moléculas polares e hidrofílicas que se excretan con más facilidad

Inductores e inhibidores

- El metabolismo puede variar también en presencia de otras drogas o compuestos que actúen como **inductores** o **inhibidores** del sistema enzimático **CitP450**.

AFRIKA

- **Inductores**
 - Alcohol
 - Fenobarbital y Fenitoína
 - Rifampicina
 - Isoniazida
 - Tabaco
- **Inhibidores**
 - Ketoconazol
 - Amiodarona
 - Jugo de pomelo

1.6 Eliminación

- Es el descenso de los niveles de la droga en cualquier compartimiento, sin importar el proceso involucrado.

Metabolismo

- Droga es convertida a metabolitos inactivos
- Hígado

Excreción

- Medicación es transportada fuera del cuerpo
- **Riñones**
 - Orina
- **Sistema gastrointestinal**
 - **Heces**
 - **Circulación enterohepática**
 1. Excreción a través de conductos biliares
 2. Droga puede ser reabsorbida a circulación
 3. Es nuevamente metabolizada en hígado
- **Pulmones**
 - Exhalación
- **Secreciones**

- **Saliva, sudor y lagrimas**
- **Leche materna**
 - Considerar transferencia a neonatos

Excreción Renal

- **Nefrona**
 - **Glomérulo**
 - Ultrafiltración de sangre
 - **TCP**
 - Secreción
 - **TCP**
 - Reabsorción
 - Por cambio de gradiente de concentración

Atrapamiento iónico

- Se utilizan métodos de alcalinización o acidificación de orina con el fin de que las moléculas secretadas predominen en su FI y no se reabsorban.

1.7 Cinética de eliminación

- No todas las medicaciones se eliminan a la misma velocidad

Vida media

- Tiempo requerido para que la concentración de la droga en plasma sea reducida a la mitad.
- Vida media **Alfa**
 - De **distribución**
- Vida media **Beta**
 - De **eliminación**
 - A la que se hace referencia cuando se dice vida media.

Cinética Orden 1

- Cinética por la cuál se eliminan la mayoría de las drogas
- Velocidad de eliminación es **directamente proporcional** a la concentración de la droga
- **Orden independiente**
 - Vida media **NO** depende de la concentración de la droga

Cinética Orden 0

- Velocidad de eliminación es **constante**
 - **NO** depende de la concentración de la droga
- **Orden dependiente**
 - Vida media **depende** de la concentración de la droga en plasma

Concepto de Cinética de Michaelis- Menten no lineal dosis dependiente

- Modelo en el que la **cinética** de eliminación cambia en base a la concentración de droga en plasma.
 1. Cinética de eliminación de **Orden 1**
 2. Sistema se **satura** y la cinética de eliminación se convierte en **Orden 0**

Cinética de acumulación y principios de dosificación

Esquema de dosificación

- Se determina la **frecuencia** de administración y la **cantidad** administrada (**dosis**).
 - Variables que afectan el comienzo de acción de la droga y la duración de acción

Dosis única

- Se produce un ascenso en la concentración que alcanza un pico y luego disminuye gradualmente.
- Una droga se elimina por completo **luego de que transcurre el tiempo equivalente a 4 vidas medias**.

Dosaje intermitente

- Administración de dosis en intervalos regulares
- Si se administran 2 dosis en un tiempo **menor** a 4 vidas medias entonces ocurre **acumulación**
- Patrón de picos y valles
 - Si se elimina la misma cantidad que se administra entonces nos encontramos en la **meseta**
 - La meseta debe estar por **encima** de los niveles terapéuticos y por **debajo** de los niveles subterapéuticos
 - Se busca llegar a los efectos terapéuticos sin que se produzcan efectos tóxicos.
 - **SIEMPRE** se tarda entre 4 a 5 vidas medias en llegar a la meseta

Grado de acumulación

- Depende de
 - **Intervalo entre dosis**
 - **Vida media**
- A medida que aumenta el intervalo entre dosis, el grado de acumulación disminuye.
- Si el intervalo entre dosis es mayor a 4-5 veces de la vida media **NO** hay acumulación.
- Fármacos con vida media corta
 - Acumulación se produce rápidamente.
- Fármacos con vida media larga
 - Acumulación se produce más lentamente.

Factor de acumulación.

- Cociente de la **concentración** de un fármaco en el estado de meseta y la **concentración** alcanzada justo después de la **primera dosis administrada**.
- **Mayor que 1**
 - El fármaco se **acumula** en el organismo y alcanza niveles de concentración cada vez más altos con cada dosis sucesiva administrada.
- **Menor que 1**
 - El fármaco **NO** se acumula y sus concentraciones en el organismo decrecen progresivamente entre dosis.
- Determina el **régimen de dosis óptimo** para un fármaco dado

Dosis de ataque o de carga

- Utilizado cuando no se puede esperar al tiempo equivalente a 4 vidas medias
- Situaciones de emergencia
- **DA=FAxDM**