

Universidad Autónoma del Estado de México Facultad de Medicina
 Unidad de Aprendizaje: Farmacología
 Programa Educativo: Médico Cirujano
 Espacio Académico: Facultad de Medicina
 Responsable de la Elaboración: M.A.M. Ricardo Paulino José Gallardo Díaz
 Fecha de elaboración: septiembre de 2019

GUIÓN EXPLICATIVO

La Unidad I de la Unidad de Aprendizaje de Farmacología de la Licenciatura de Médico Cirujano, comprende INTRODUCCION entre los que se encuentra la Subunidad número 1.2.

FARMACOCINÉTICA

DIPOSITIVA NÚMERO	EXPLICACION
1	Portada e Identificación Institucional, título y quien es el autor
2	Título de la Presentación: FARMACOCINÉTICA
3	Objetivo de la presentación. Al finalizar la revisión de la temática el lector habrá entendido y comprendido la importancia de la farmacocinética para el estudio de la farmacología. Debe analizar todos y cada uno de los conceptos mostrados para que de esa manera se forme una idea global de lo que sucede con una droga al ser suministrada el organismo y de esa manera estar en condiciones de saber que sucede cuando un paciente ingiere un medicamento y se presente el efecto farmacológico.
4	Justificación Académica. Para el estudiante de medicina el estudio de la farmacología se inicia con la Farmacocinética; pues esta propone las pautas para entender tanto a la farmacodinamia, como a todos los detalles que corresponden a cada grupo de fármacos. Se define como lo que el organismo le hace a la droga y precisamente este es el tema de estudio de nuestra UA en donde se revisan todos aquellos factores que están implícitos en el estudio de las drogas para el tratamiento de las enfermedades desde la perspectiva de una medicina racional y científica, en donde no se trata el síntoma; sino se busca que la droga actúe sobre algún mecanismo de acción que se alteró (exceso o deficiencia) ante el padecimiento. Por ello se hace necesario el análisis académico de la farmacocinética para explicar cuándo y porque una droga llega a tal o cual receptor.
5	Farmacocinética. Se presentan el concepto operativo del tema a estudiar, el cual es: <ul style="list-style-type: none"> - Lo que el organismo le hace a la droga - El destino de la droga en el organismo Así mismo se plantea a la FARMACODINAMIA, que corresponde al mecanismo de acción de las drogas o lo que la droga le hace al organismo. Así se tiene que con la Farmacocinética se van a explicar todos los sucesos que acontecen a la droga cuando ingresa al organismo y como para pasar del sitio de absorción a la sangre se requieren diversos mecanismos hasta llegar al torrente circulatorio, en el que el fármaco en su forma libre llega a todos los espacios del organismo en el proceso denominado distribución y en una de esas fases

	alcanzará el sitio del receptor para interactuar con él y provocar un efecto farmacológico.
6	<p>FARMACOCINÉTICA. Regula la dosis- concentración, para que se efectúe este proceso se requieren diversas etapas que van a regular el destino de la droga en el organismo.</p> <p>Etapas de la farmacocinética:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABSORCIÓN • DISTRIBUCIÓN • BIOTRANSFORMACIÓN • DEPOSITOS TISULARES • EXCRECIÓN • MECANISMO DE ACCIÓN –farmacodinamia- <p>La absorción y la distribución son mecanismos secuenciales, en tanto que a partir de la segunda las etapas son simultaneas, es decir suceden para depurar la droga del organismo y no va una por delante y otra por detrás, sino que el fármaco en su forma libre llega a su destino al circular con las proteínas de la sangre como sucesos continuos.</p>
7	Se observa como el proceso inicia al considerar la dosis del fármaco a administrar, luego aparece la absorción, para dar pauta a la BIODISPONIBILIDAD que nos lleva a visualizar la concentración del fármaco en circulación sistémica para que este llegue al sitio de acción y ejerza el efecto farmacológico a través de la interacción de la droga con su receptor (FARMACODINAMIA); en seguida se presenta la Respuesta Clínica que depende de tal interacción con dos posibilidades similares, pero que dependen de la dosis del medicamento: TOXICIDAD y EFECTIVIDAD.
8	En esta diapositiva apreciamos las etapas de la farmacocinética a partir de la absorción, en donde el cuadrángulo en color verde corresponde al medio interno y la línea negra a la piel que lo separa del medio externo. Se observa la biodisponibilidad, la que se define la cantidad de droga que llega a la circulación dosis-dependiente. Y se observa la distribución a partir de la cual el fármaco se une a las proteínas plasmáticas –albumina o globulina- para llegar a todos los sitios del organismo, esta forma de la droga, se llama CONJUGADA, ya que forma un complejo Droga-proteína, constituyendo un depósito transitorio para la droga, que es desde el punto de vista farmacológico inactivo. Y así parte de la droga, la que no se conjugo queda libre y circula con la sangre como tal para sufrir las etapas consecutivas de la farmacocinética.
9	Se muestra una imagen de la anatomía microscopía de la membrana celular para identificar la ABSORCIÓN.
10	Se define a la ABSORCIÓN como, ABSORCIÓN: paso de una droga del exterior al interior del organismo. Se comentan los elementos que determinan tal etapa de la farmacocinética: Vías de administración <ul style="list-style-type: none"> • Vías de absorción • Membranas celulares – mecanismos de transporte celular- • Electrolitos débiles, pK y pH • Biodisponibilidad
11	Se presenta la clasificación de las vías de absorción: ENTERALES y PARENTERALES, CON EFRACCIÓN Y SIN EFRACCIÓN DE LOS TEGUMENTOS y SISTÉMICA Y LOCAL. La efracción implica ruptura como es el caso de la vía I.M., la

	terapéutica sistémica es local, donde se aplica el medicamento ahí actúa y sistémico como su nombre lo señala se distribuye por todo el organismo.
12	Se presentan las diversas VÍAS DE ADMINISTRACIÓN, así como su clasificación en ENTERALES y PARENTERALES.
13	Observamos las VÍAS DE ABSORCIÓN. Las que corresponden a las membranas celulares que atraviesa la droga para llegar a la sangre. Utiliza los mecanismos de transporte membrana. Tales vías son: DIFUSIÓN, DIFUSIÓN FACILITADA, ENDOCITOSIS, TRANSPORTE ACTIVO y OSMOSIS, cada mecanismo suele ser específico para las vías; consume energía el Transporte Activo.
14	Absorción, pH y pK. Se considera que el paso de una droga a través de una membrana, considerando dos medios cada uno con un pH diferente y un fármaco que llega tendrá su pK (Constante de disociación) y al entrar en contacto con un grado determinado de pH ácido o básico, el fármaco se disocia o no se disocia. Y la fracción que conserva la liposolubilidad es la fracción NO DISOCIADA.
15	Se aprecia en la parte alta de la diapositiva una línea que representa los valores del pH en una escala que va del 1 al 14 y a la mitad la representación del pH neutro, o sea 7. Se anota el pK, como el valor del pH al cual se ioniza el 50% de las moléculas, y se anota un ejemplo en donde se considera en pK del AAS que es 4 y a un pH semejante, o sea 4, el 50% de las partículas se ionizan y el otro 50% no se ioniza; por lo tanto se absorbe este 50%.
16	FACTORES QUE DETERMINAN LA ABSORCIÓN. La absorción está condicionada por la vía de administración y la vía de absorción, y a esta la determina las condiciones anatómicas del tejido, cuando se emplea la V.O., tales factores son: Flujo sanguíneo en el sitio de absorción, Área de superficie disponible para la absorción, Tiempo de contacto con la superficie de absorción.. así tenemos que tejidos muy vascularizados la absorción es amplia, en tanto que el área de superficie corresponde al corte transversal, en donde a mayor corte la absorción será grande; así mismo el tiempo de contacto de la presentación farmacéutica con la superficie de absorción debe de ser directamente proporcional, o se a mayor tiempo de contacto aumenta la absorción.
17	BIODISPONIBILIDAD. Cantidad de fármaco y la velocidad de llegada, así como su depuración. Se consideran las variables: forma farmacéutica, la vía de administración y la fisiopatología del paciente. Para el caso de la V.O. la forma farmacéutica es la manera en que viene el medicamento para ser administrado, así tenemos que la absorción varía con las tabletas con o sin cubierta entérica, las capsulas, etcétera; y al pasar a la circulación la biodisponibilidad del fármaco variará. La vía de administración determina la biodisponibilidad es diferente para cada vía, por ejemplo la biodisponibilidad para la I.V. es del 100% pues no requiere proceso de absorción, pues el medicamento es colocado directamente en el torrente sanguíneo. La fisiopatología del paciente condiciona la biodisponibilidad pues pacientes en los que no puede emplearse la V.O. deben administrarse por vías parenterales y la dosificación debe ser precisa para evitar efectos máximos o tóxicos.
18	BIODISPONIBILIDAD. Lo comentado en la diapositiva 17 se presente como sigue: <ul style="list-style-type: none"> - Cantidad y forma del fármaco que llega a la circulación - Refleja diferencias en la absorción

	<ul style="list-style-type: none"> - Se valora por el área bajo la curva (se explica más adelante) - Vista terapéutico, interesa: biodisponibilidad programada
19 y 20	BIODISPONIBILIDAD. ÁREA BAJO LA CURVA. En esta curva se compara la "Concentración plasmática" del fármaco contra el tiempo de eliminación de tres vías de administración. El área AUC, es el espacio bajo la curva que representa la concentración del fármaco biodisponible y se observa lo que sucede con la vía rectal, la V.O. y la vía I.M.
21	BIODISPONIBILIDAD. Es la: "Fracción inalterada del fármaco que llega a la circulación sistémica, luego de su administración por cualquier vía". Se señala el área AUC que corresponde a la biodisponibilidad y se comparan dos vías de administración, la I.V. y la I.M.
22	BIODISPONIBILIDAD Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN. Ya fue comentado que la "máxima biodisponibilidad se alcanza con la vía I.V. -100%". Otras vías que requieran absorción pueden tener valores similares o menores a uno -Absorción incompleta o efecto de primer paso-. La depuración del fármaco en cierto momento hace que disminuya la fracción biodisponible.
23	FACTORES QUE MODIFICAN LA BIODISPONIBILIDAD. Son: Metabolismo hepático de primer paso, Solubilidad del fármaco –hidrosolubilidad y liposolubilidad, Inestabilidad química del fármaco, Formula química del fármaco.
24	DISTRIBUCIÓN
25	Distribución de fármacos. Distribución por los diversos espacios del organismo, considerando el Líquido intersticial y el Líquido intracelular, como al espacio mayor en el que distribuye la droga. Así mismo la rapidez está determinada por: Gasto Cardíaco, Flujo Sanguíneo y el Volumen Tisular. Las Proteínas plasmáticas, determinan la fracción del fármaco libre y fármaco conjugado, siendo el primero el que llevará a cabo la DISTRIBUCIÓN. Debe de considerarse que esta unión a proteínas plasmáticas es un fenómeno saturable y no lineal. Así mismo considerar los llamados "Depósitos histicos", que constituyen los tejidos del organismo en los que se almacena la droga. La Re-distribución . Se comenta por separado dada su importancia, ya que muchos fármacos sufren ese fenómeno y es cuando el fármaco es "eliminado de la circulación" hacia un órgano de excreción y éste por su condición fisiológica lo lleva nuevamente a la circulación para incrementar la fracción biodisponible y su nueva distribución.
26	Distribución por L.I. y L.I.C. La distribución del fármaco será de la forma libre del mismo en todos los espacios del organismo a los que llegue la sangre, pudiendo llegar al Líquido Intesrticial, dependiendo del Flujo Sanguíneo, la permeabilidad capilar, la concentración de la forma libre y la liposolubilidad del agente.
27	Flujo sanguíneo. El Flujo Sanguíneo hacia cerebro, hígado y riñón es mayor respecto al músculo esquelético, en tanto que el tejido adiposo tiene F.S. menor; sin embargo el Volumen de distribución es mayor para el músculo esquelético. Esto sucede porque el peso total de la masa del músculo esquelético es mayor que la de cualquier órgano y por tanto la cantidad del fármaco que llega en cierto momento será mayor que la de los órganos muy vascularizados.
28	Transporte de los fármacos en la sangre. La sangre se convierte en el vehículo a través del cual la fracción del fármaco no ionizado llegará a todos los espacios del

	<p>organismo y para ello lo hará de la manera siguiente: Disueltas en la sangre, Incorporadas a las células; eritrocitos o Unidas a las proteínas plasmáticas. Así la droga llega a todos los espacios por los que se distribuirá. Sobre todo la unión a proteínas plasmáticas (albumina y globulina se realiza por medio de enlaces covalentes, puentes de hidrogeno, fuerzas de Wanderwalls y enlaces iónicos. Cuando se forman enlaces covalentes coordinados la unión es irreversible y la droga “envejece” en su sitio de unión.</p>
29	<ul style="list-style-type: none"> • Unión de fármacos a proteínas. Se comenta que el El fármaco biodisponible se considera como la forma libre y en estas condiciones es posible que el fármaco absorbido tenga dos posibilidades: <ul style="list-style-type: none"> a) Permanezca en su FORMA LIBRE b) Se CONJUGUE con proteínas plasmáticas.
30	<p>Se presenta la conjugación con proteínas plasmáticas, que es la unión del fármaco con las proteínas del organismo: albumina, globulinas, tejidos hísticos y las del receptor. La mayor parte de fármacos se unen a la albúmina y se conjugan en reacciones reversibles a través de: Puentes de Hidrogeno, enlaces iónicos, Fuerzas de Wander Waals y enlaces covalentes.</p> <p>La albúmina tiene mayor afinidad por los fármacos aniónicos (ácidos débiles) y los hidrofóbicos.</p>
31	<p>VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN (Vd). Un fármaco con alto PM o alta unión a P.P., se mantiene dentro del capilar, por tanto el medicamento se distribuye en un volumen –plasma- que representa alrededor del 6% del peso corporal, cerca de 4 lts. Del agua corporal total; de manera tal que su Vd es bajo</p> <p>Ejemplo: aminoglucosidos, tetraciclinas o yoduro</p>
32	<p>Un fármaco que llega hasta el L.I. y el L.I.C. tendrá un volumen de distribución elevado</p> <p>Llegará a todas las células del organismo y como son muy liposolubles fácilmente atraviesan la membrana para ocupar el mayor volumen, dado el número de células que existen en el organismo</p>
33	<p>Esquema en el que se muestra el Vd de los fármacos. En la figura de la izquierda el fármaco en color azul se encuentra solamente en la circulación y en la segunda figura se observa como va pasando paulatinamente al Espacio Intersticial(L.I.). en la tercer figura esta abandonando la circulación y el L.I. para adentrarse en el espacio intracelular, que como se ve en la última figura está totalmente ausente del fármaco la circulación y el L.I. para encontrarse todo en el L.I.C., pudiendo se considerar este fármaco como muy liposoluble.</p>
34	<p>RE-DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS. Este es un fenómeno que ya se comentó, en el esquema se presenta como sucede la re-distribución del fármaco desde el hígado, previamente su paso por el estómago donde es absorbido y en la circulación se depura y una fracción del mismo llega hasta la glándula hepática en la que sale con la bilis hacia el duodeno para ser re-absorbido y llegar nuevamente a la circulación en un nuevo ciclo.</p>
35	<p>BIOTRANSFORMACIÓN DE DROGAS. Mal llamado metabolismo de drogas. Es el proceso bioquímico por el cual una droga es convertida en metabolitos hidrosolubles (polares) y de esa manera ser eliminadas. Hay algunos fármacos que dan origen a metabolitos liposolubles y vuelven a re-distribuirse para interactuar con su receptor.</p>

36	Se muestran las reacciones bioquímicas que intervienen en la “biotransformación de drogas”, básicamente son de dos tipos: REACCIONES DE FASE I: OXIDACIÓN, REDUCCIÓN, METILACIÓN, DESULFURACIÓN y REACCIONES DE FASE II O CONJUGACIONES: GLUCORONACIÓN, ESTERIFICACIÓN, AMIDACIÓN. De esta manera el fármaco se hace hidrosoluble y de esta manera se elimina por la vía renal, a través del proceso que puede realizarse en el hígado, riñón o cualquier sitio donde exista la enzima específica.
37	Nombre de la diapositiva: BIOTRANSFORMACIÓN. La duración e intensidad del efecto farmacológico está determinado por diversos factores, incluyendo la velocidad con la cual el fármaco es biotransformado o excretado. La biotransformación interviene en la depuración de fármacos, lo que de alguna manera determina la duración del mismo en la circulación.
38	<p>BIOTRANSFORMACIÓN. Además interviene en diversos procesos como se enlistan en seguida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determina la vida media ($t_{1/2}$) –tiempo que transcurre para que las concentraciones disminuyan a la mitad. • Depuración, volumen de plasma que es limpiado de un fármaco por unidad de tiempo; ml/min. • Constante de Eliminación. Fracción de la cantidad de fármaco en el organismo que se elimina por unidad de tiempo. <p>La vida media de un fármaco es el tiempo en que se elimina la mitad de la dosis e influye en la posología del medicamento. La depuración, es el proceso por el cual el fármaco sale de la circulación hacia: depósitos hísticos, órganos de biotransformación y excreción. Constante de eliminación, es una medida con la cual los metabolitos inactivos o el fármaco son excretados; cuando se trata del fármaco este sale del organismo y por un desplazamiento estequimétrico la concentración sanguínea se mantiene constante y cuando deja de administrarse hace la curva de descenso.</p>
39	<p>BIOTRANSFORMACIÓN. Se mencionan características de esta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si es muy intensa, entonces: <ul style="list-style-type: none"> - Vida Media es corta y depuración y Constante de Eliminación altas • Si es baja, entonces: <ul style="list-style-type: none"> - Vida Media larga y Constante de Eliminación y depuración disminuyen - El proceso de excreción también influye en la V.M. <p>Si es intensa debido a las reacciones bioquímicas que convierten el fármaco en metabolitos activos e inactivos. Los primeros son liposolubles y se re-distribuyen para actuar como fármacos, en tanto que los inactivos son hidrosolubles y se eliminan del organismo (excreción). Si la biotransformación es baja, la V.M. se prolonga, ya que aumenta su tiempo de permanencia en la sangre, de manera semejante la depuración disminuye.</p>
40	<p>BIOTRANSFORMACIÓN. Se define como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conjunto de reacciones químicas de tipo ENZIMÁTICO y NO ENZIMÁTICO; por medio de las cuales los tejidos modifican la estructura química de los fármacos –los hace más polares • Su importancia clínica radica –en términos cuantitativos y cualitativos, si los metabolitos son activos o inactivos, actividad similar, más potentes, con nuevas acciones y toxicidad
41	BIOTRANSFORMACIÓN O METABOLISMO DE DROGAS.

	<ul style="list-style-type: none"> • Las drogas lipofílicas se absorben y cuando se biotransforman y se hacen más polares o hidrofílicas fácilmente se eliminan • Las reacciones de biotransformación de fármacos se clasifican en: <ol style="list-style-type: none"> a) Reacciones de Fase I, funcionalización o no sintéticas (retículo endoplásmico liso): NADH y CITO Cromo P450 –CYP- b) Reacciones de fase II o Conjugación o Biosíntesis (microsomias o citosol)
42	<p>Esquema en el que se muestra la biotransformación o metabolismo de fármacos, comparando dos vías de administración: la oral vs. Una parenteral, se observa el sitio de absorción el cual es diferente; para la vía oral la mucosa intestinal y la parenteral llega a la sangre sin pasar por el tubo digestivo. El fármaco en la Fase I es oxidado y en la Fase II es conjugado. Cuando se eliminan con la bilis se redistribuyen y se excretan con las heces fecales. Y cuando van en la sangre los metabolitos hidrosolubles se eliminan por la orina, respiración y en otros fluidos.</p>
43	<p>Nombre de la diapositiva: Factores que modifican el metabolismo de fármacos, son los que se señalan en seguida:</p> <p>Variabilidad individual. El efecto de un fármaco puede variar de una persona a otra por factores como son peso y talla, capacidad metabólica, raza y sexo.</p> <p>Factores genéticos. Hay humanos en los que la resistencia a algunos fármacos puede obedecer a la herencia.</p> <p>Determinantes ambientales, como la dieta. Por ejemplo el repollo inhibe la acción de los citocromos y por ende las reacciones de biotransformación están disminuidas.</p> <p>Enfermedades con repercusiones metabólicas. Cuando el hígado está comprometido funcionalmente la biotransformación de drogas está disminuida con sus consecuencias respectivas.</p> <p>Edad y sexo. La dosificación en los extremos de la vida debe hacerse con sumo cuidado, ya sea por kilogramo de peso o área de superficie corporal. De manera semejante hay fármacos que tienen mayor efecto en las mujeres, por ejemplo los sedantes hipnóticos y los antidepresivos.</p>
44	<p>Nombre de la diapositiva: EXCRECIÓN. En seguida se presentan los factores que influyen y determinan la salida de un fármaco del organismo o sea su excreción.</p>
45	<p>EXCRECIÓN. Existen órganos de excreción como son el tubo digestivo (bilis y heces fecales), glándulas lagrimales y sudoríparas (rifampicina), pulmón (alcohol y anestésicos por inhalación), riñón se excretan sustancias hidrosolubles junto con la orina.</p> <p>El riñón elimina fundamentalmente de dos formas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Filtración: por canales acuosos de glomérulos hasta orina. - Secreción tubular: por transporte activo forzado, se produce cuando tiene carga eléctrica. <p>Características del fármaco para que se pueda eliminar;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poco liposoluble, es hidrosoluble - Coeficiente de partición lípido-agua bajo, es una característica de la hidrosolubilidad.
46	<p>EXCRECIÓN. Se comentan las características de los metabolitos para ser eliminados o excretados del organismo.</p> <p>Un fármaco ácido débil se eliminaría mejor en un medio básico, porque así predomina la forma ionizada, que es la no liposoluble.</p>

	<p>Si fuera en medio ácido, se absorbería porque predomina la forma no ionizada que es la liposoluble.</p> <p>Dependiendo del pH de la orina se determina la eliminación del fármaco:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pH ácido: se absorbe • pH básico: se elimina <p>Por ejemplo, cuando hay intoxicación por fenobarbital (pK 7.4) la excreción por vía renal se incrementa al alcalinizar la orina con bicarbonato.</p>
47	<p>EXCRECIÓN DE FÁRMACOS. Es el proceso por el cual el organismo elimina de la circulación y lo lleva a un órgano específico que sacará al metabolito o a la droga del cuerpo empleando vías de excreción. En algunos casos se elimina la droga como fue administrada, por ejemplo con las heces fecales por el tubo digestivo. Los fármacos se eliminan del organismo sin cambios o se transforman en metabolitos.</p> <p>Órganos excretores, eliminan compuestos polares -excepto pulmón- Son vías de excreción: riñones, bilis y heces, sudor, saliva y lágrimas.</p>
48	<p>DEPÓSITOS HÍSTICOS. Forma parte de la farmacocinética y corresponde a algunos tejidos del organismo en donde las drogas se unen a las proteínas formando el COMPLEJO DROGA-PROTEÍNA, en una unión laxa y reversible, que cuando la concentración del fármaco en la circulación se depura, está unión desaparece y el fármaco retorna a la circulación.</p> <p>Son espacios del organismo en donde el fármaco en su FORMA LIBRE -cuando se está distribuyendo- llega a algunos tejidos y el fármaco se ALMACENA formando una unión laxa y reversible con las proteínas locales, formando el COMPLEJO D P, con uniones similares a las de la unión con la albúmina plasmática.</p>
49	<p style="text-align: center;">BIBLIOGRAFÍA</p> <p>Katzung, B.G. (2018). Farmacología Básica y Clínica. McGrawHill, Education, 14ava. Ed. México. P 41-73</p> <p>Lorenzo P., Moreno A. Leza J.C. Lizasoain I. Moro M.A., Portolés A. (2017). Velázquez Farmacología Básica y Clínica. Panamericana, 19eva. Ed. China. p 13-50</p> <p>Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J. (2008). Farmacología. ELSEVIER. 6ta. Ed. España. p 98-113</p>