



FARMACODINAMIA Y FARMACOCINETICA

DR VICTOR ESPINOZA ROMAN



FARMACOCINETICA



FARMACOCINETICA

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



- **Absorción** : Movimiento de un fármaco desde el sitio de administración hasta la circulación sanguínea. :
- **Distribución** : Proceso por el que un fármaco difunde o es transportado desde el espacio intravascular hasta los tejidos y células corporales.
- **Metabolismo** : Conversión química o transformación, de fármacos o sustancias endógenas, en compuestos más fáciles de eliminar.
- **Eliminación** : Excreción de un compuesto, metabolito o fármaco no cambiado, del cuerpo mediante un proceso renal, biliar o pulmonar.



FARMACOCINETICA

- **ABSORCIÓN:** Para que una droga realice su acción farmacológica en el sitio de acción es necesario que cumpla los mecanismos de absorción, pasando a través de membranas semipermeables hasta llegar a la sangre.



ABSORCIÓN

- De esta fase se desprende el concepto de *biodisponibilidad* o sea la fracción de un fármaco que alcanza el compartimiento central (volumen de plasma circulante) y la velocidad con que esto ocurre.
- Biodisponibilidad = $\frac{\text{Cantidad absorbida}}{\text{Cantidad administrada}} \times 100$
- la administración por vía intravenosa en cuyo caso se alcanza 100%.

ABSORCIÓN

- En general, cuando un compuesto se ingiere en dosis elevadas se puede esperar una concentración plasmática máxima (C_{max}) elevada en un tiempo máximo (T_{mx}) menor y una área bajo la curva (ABC) mayor

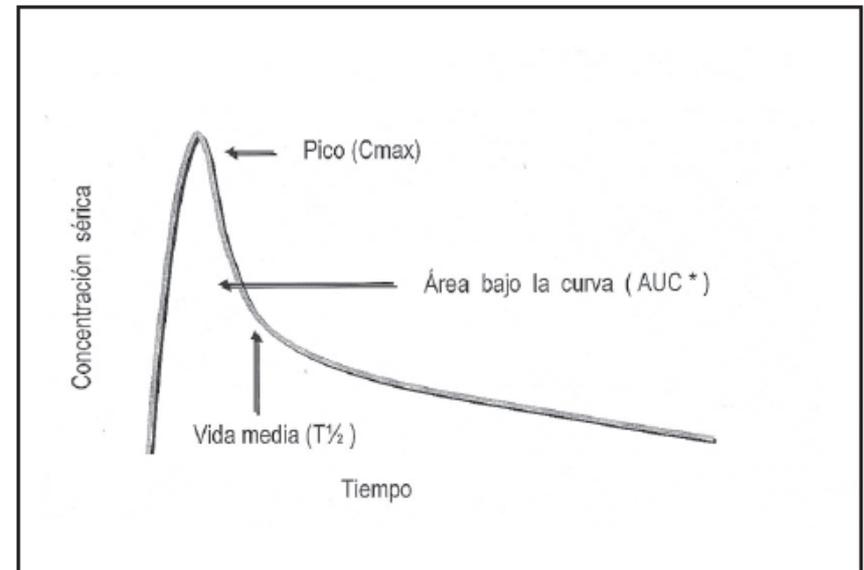


Figura 2. Farmacocinética: Curva concentración-tiempo.

ABSORCIÓN

- Absorción Depende de la vía de administración empleada y del grado de ionización y de la liposolubilidad de la droga.



Otros factores que influyen:

características del fármaco y su excipiente
(concentración de la droga, tamaño molecular, vehículo acuoso u oleoso, envoltura protectora, etc.)



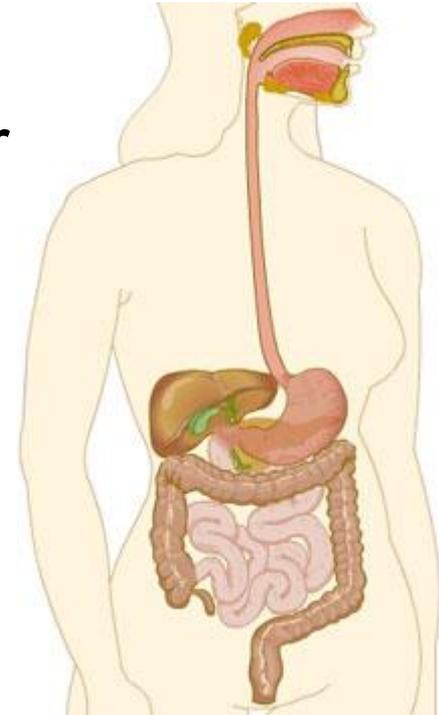


Otros factores que influyen:

Area y tamaño de la superficie de absorción, tiempo que la droga permanece en contacto con dicha superficie, contenido intraluminal y flora local.

ABSORCIÓN

- **Absorción gastrointestinal:**
- la mayoría de los fármacos se absorben en el tubo digestivo por difusión pasiva.
- Existen variables que dependen del paciente que pueden influir sobre la velocidad y cantidad de droga absorbida





ABSORCIÓN

- El pH gástrico, la presencia o ausencia de alimento, el tiempo de vaciamiento gástrico, y la motilidad gastrointestinal.
- La difusión de las drogas se realiza por un vehículo, la sangre cuyo pH es de 7.4, en contraste con el pH gástrico de 1-2, el yeyunal 5-6 y el del intestino grueso aproximadamente 8.

ABSORCIÓN



- Las drogas con pH ácido se mantendrán en el estómago en estado no ionizado siendo absorbidas a este nivel rápidamente y en la primera porción de intestino delgado (Aspirina), por el contrario las bases se absorberán mejor en el intestino.



ABSORCIÓN

- **Tiempo de vaciamiento gástrico y motilidad intestinal:** La mayoría de los fármacos administrados por vía oral se absorben en el intestino delgado, por lo tanto la velocidad de vaciamiento gástrico influye en el grado y cantidad de absorción de un fármaco.

ABSORCIÓN

- **Presencia de alimento:** La presencia de alimento en el estómago puede alterar la absorción. Si la unión del agente a alguno de los componentes del alimento es reversible, su biodisponibilidad no se modifica, si es irreversible se modifica la biodisponibilidad y el tiempo de vaciado.



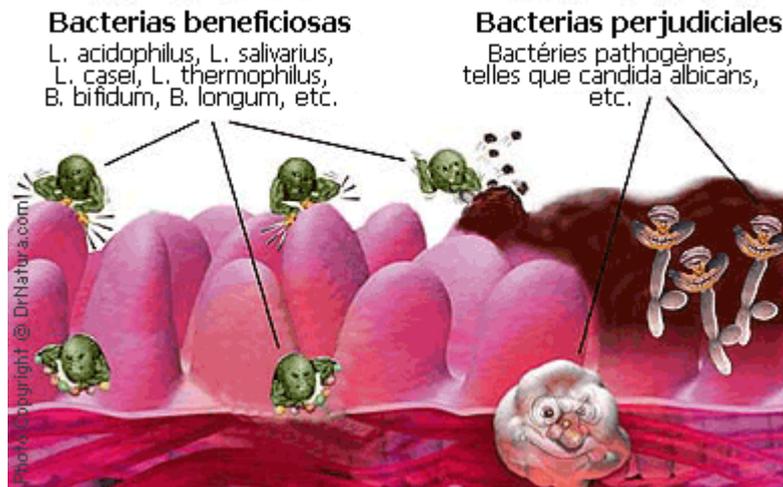


ABSORCIÓN

- Un ejemplo clásico es el de las tetraciclinas que forman quelatos con el calcio de la leche, disminuyendo en un 50% la absorción.
- Otros casos se produce un aumento de la biodisponibilidad ejemplo la hidroclorotiazida, la hidralazina, el propranolol, la carbamacepina, la griseofulvina.

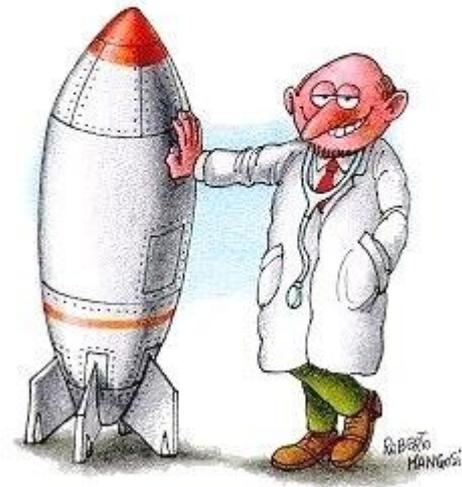
ABSORCIÓN

- **Colonización bacteriana del tubo digestivo:** la microflora intestinal es capaz de metabolizar algunas drogas e influir en su biodisponibilidad. Estas reacciones de metabolización son principalmente de hidrólisis y reducción.



ABSORCIÓN

- **Absorción rectal:** La superficie rectal es pequeña pero muy vascularizada. En cambio las venas hemorroidales superiores vierten la sangre al sistema porta por medio de la vena mesentérica inferior. De tal manera que una parte de las drogas administradas por esta vía escapan a la influencia hepática.





ABSORCIÓN

- **Absorción intramuscular:** Los mismos factores fisicoquímicos y fisiológicos que influyen en la absorción G-I influyen en la absorción de fármacos inyectados, siendo importante en este caso la perfusión vascular del área inyectada para permitir el pasaje del fármaco a la circulación sistémica.



ABSORCIÓN

- **Absorción por vía respiratoria:** Los vapores de líquidos volátiles y gases anestésicos pueden administrarse por vía inhalatoria. El acceso a la circulación es rápido debido a la gran superficie de absorción que ofrecen los alvéolos y la gran vascularización del sistema.



DISTRIBUCIÓN

- Una vez que el fármaco sufrió los procesos de absorción ingresa a la sangre y el plasma sanguíneo se liga a proteínas en parte y el resto circula en forma libre, la fracción libre es la farmacológicamente activa y la que llega al sitio de acción



DISTRIBUCIÓN

- El volumen de distribución de un antimicrobiano es variable entre personas por factores como disfunción de órganos excretores u obesidad



DISTRIBUCIÓN

- Por definición el V_{da} es el volumen de los diferentes compartimientos en los cuales se distribuye un compuesto en la misma concentración que alcanzó en el compartimiento plasmático.



DISTRIBUCIÓN

- El volumen de distribución aparente de un fármaco (V_d) no es un volumen fisiológico verdadero, sin embargo es un parámetro farmacocinético importante que permite saber la cantidad total de fármaco que hay en el organismo en relación con su concentración sanguínea.



DISTRIBUCIÓN

- el parámetro farmacocinético que da una idea de la distribución extravascular de una droga es el V_d . Un V_d pequeño indica una retención del fármaco a nivel vascular, si el fármaco posee un gran volumen de distribución es porque el mismo se distribuye a nivel tisular.



DISTRIBUCIÓN

- Cuando esta distribución es en los compartimientos acuosos, el V_{da} es por lo general 1 L/kg (100%); cuando la distribución ocurre en otro tipo de compartimentos particularmente los ricos en tejido graso, el V_{da} tiende a ser muy elevado, en ocasiones superior a 10-15 L/kg (1000-1500%).



VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS UTILIZADOS FRECUENTEMENTE EN PEDIATRÍA

FARMACO	Vd (l/Kg)
Aspirina	0,15
Paracetamol	0,95
Amikacina	0,27
Amoxicilina	0,41
Ampicilina	0,28
Betametasona	1,4
Cafeína	0,61
Teofilina	0,46
Carbamazepina	1,4
Fenitoína	0,64
Fenobarbital	0,64
Acido valproico	0,13
Diazepam	1,1
Digoxina	7
Furosemida	0,11
Warfarina	0,11



DISTRIBUCIÓN

- La administración de dos o más drogas puede ocasionar una interacción a nivel del transporte, compitiendo los fármacos por el sitio de unión proteica, pudiendo producir incremento de la fracción libre de uno de ellos y llegar a niveles tóxicos.



DISTRIBUCIÓN

- Las alteraciones de las proteínas plasmáticas como la hipoalbuminemia (hepatopatías, nefropatías, desnutrición o la hipoalbuminemia transitoria de la menstruación), dan lugar a un incremento de la fracción libre y por ende la posibilidad de causar efectos tóxicos.



METABOLISMO

- **METABOLISMO O BIOTRANSFORMACION**
- Los fármacos para ser eliminados del organismo deben ser transformados en compuestos más polares e hidrosolubles, facilitándose su eliminación por los riñones, bilis o pulmones.



METABOLISMO

- El mecanismo de biotransformación de las drogas origina modificaciones de las drogas llamadas metabolitos, estos generalmente son compuestos inactivos



METABOLISMO

- La principal biotransformación de drogas ocurre en el hígado, aunque los pulmones, riñones, suprarrenales y piel pueden biotransformar algunas drogas.
- Las reacciones de metabolización pueden ser reacciones no sintéticas o de Fase I y reacciones sintéticas, de conjugación o de Fase II.



METABOLISMO

- **Reacciones no sintéticas o de Fase I:**
- como la oxidación reducción, hidrólisis e hidroxilación.
- Los procesos de oxidación y reducción dependen del sistema enzimático del citocromo P450 y de la NADPH-reductasa, presentes en la membrana del retículo endoplásmico del hepatocito y tracto gastro intestinal.



METABOLISMO

- **Reacciones sintéticas o de Fase II:** o de conjugación producen casi invariablemente un metabolito inactivo estas reacciones también están catalizadas por enzimas microsomales hepáticas que se encuentran el retículo endoplásmico liso.



- **EXCRECIÓN**

- Las drogas son eliminadas del organismo en forma inalterada (moléculas de la fracción libre) o como metabolitos activos o inactivos. El riñón es el principal órgano excretor de fármacos.



EXCRESIÓN

- El principal órgano que excreta el fármaco es el riñón
- 1. por mecanismos de ultrafiltración
- 2. por secreción por los tubulos
- 3. por reabsorción tubular





EXCRESIÓN

- **ULTRAFILTRACIÓN GOMERULAR**
- Para fármacos: -liposolubles
- Hidrosolubles de bajo PM

- **SECRECIÓN TUBULAR**
- -Para fármacos: -ácidos
- -bases débiles
- -usa un sistema de transporte activo (necesita energía de la hidrólisis del ATP)



EXCRESIÓN

- REABSORCIÓN TUBULAR
- -Para fármacos:
 - liposolubles
 - no ionizados
- Son reabsorbidos y vuelven a la sangre para volver a surgir efecto



EXCRESIÓN

- EXCRECIÓN DE FÁRMACOS X EL HÍGADO VÍA BILIS:
- Se excretan después de la biotransformación
- Se excretan: -fármacos hidrosolubles



EXCRESIÓN

- CLEARENCE
- Mide la capacidad de eliminar el fármaco del organismo.
- El clearance es el volumen de un fluido biológico (plasma) depurado de fármaco en la unidad de tiempo.
- se expresa en litros /Kg/hr o ml/Kg/min.

- Clearance renal= $U * V/P$
- U = [] de fármaco por ml de orina
- V = Volumen de orina excretado por minuto
- P = [] de fármaco por ml de plasma
- Si el clearance es mayor a 125 ml /min este fármaco se esta secretando



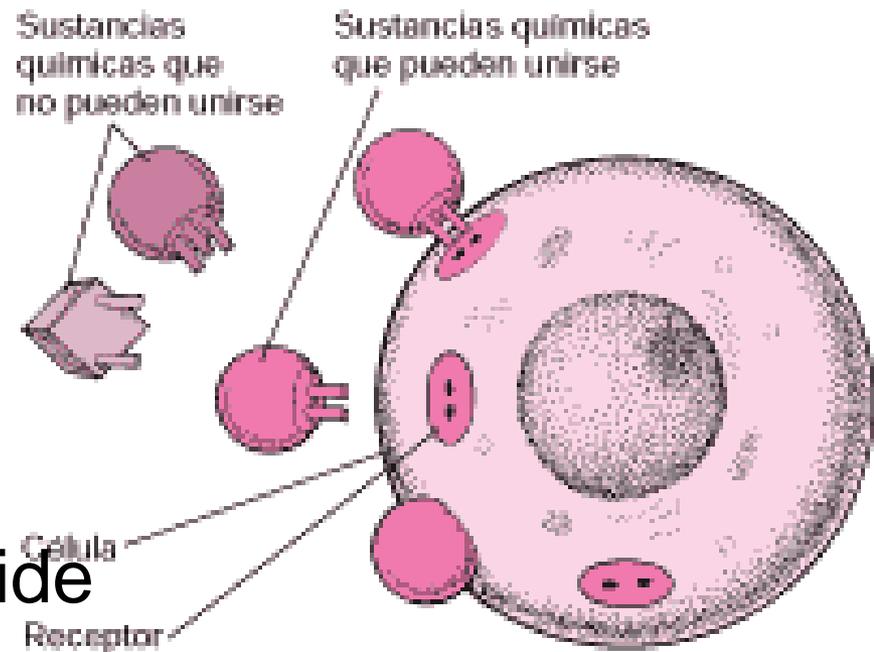
FARMACOCINETICA



- La farmacodinamia comprende el estudio del mecanismo de acción de las drogas y de los efectos bioquímicos, fisiológicos o farmacológicos de las drogas.



- Molécula, generalmente proteica, ubicada en la célula, estructuralmente específica para un autacoide o un fármaco cuya estructura química sea similar al mismo.
- Uniones químicas generalmente lábiles y reversibles

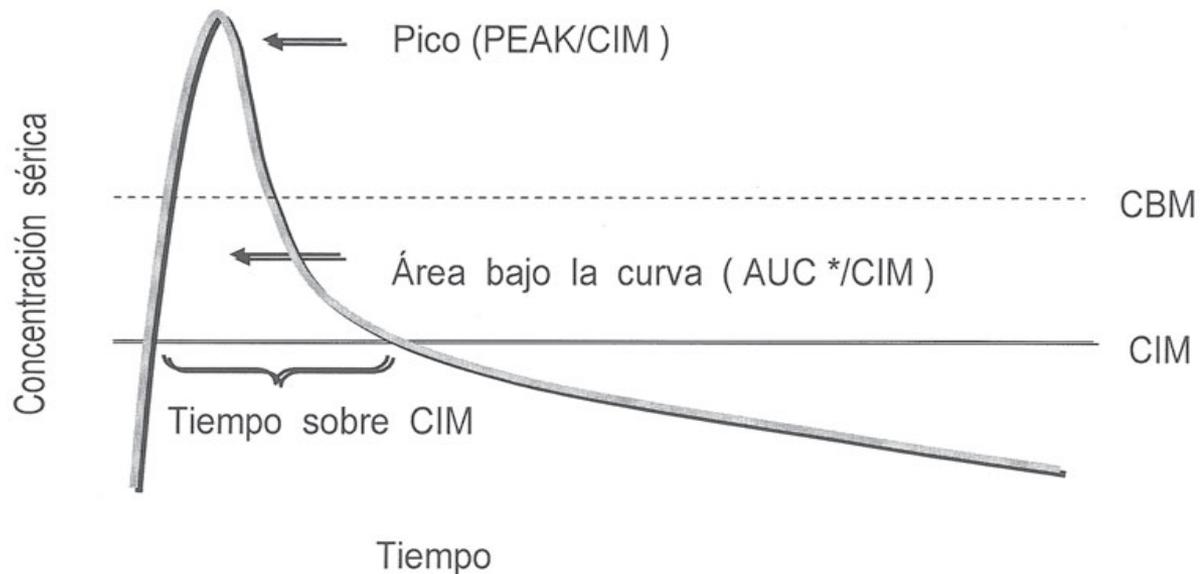




- La farmacodinamia describe la compleja interrelación que se establece entre el perfil farmacocinético del antimicrobiano y la susceptibilidad *in vitro* de la bacteria.



- Los parámetros farmacocinéticos son expresados en función de la CIM:
- $C_{m\acute{a}x}/CIM$
- AUC/ CIM
- $T > CIM$ (tiempo sobre la CIM).





- CIM de la bacteria que es la concentración del antimicrobiano a la cual se logra inhibir el crecimiento bacteriano
- Concentración bactericida mínima (CBM) que es la concentración a la cual se obtiene la lisis de la bacteria.



- El mecanismo de acción de cada familia de antimicrobianos determina una cinética bactericida específica. Ciertos antimicrobianos como aminoglucósidos y quinolonas tienen una acción bactericida concentración-dependiente,

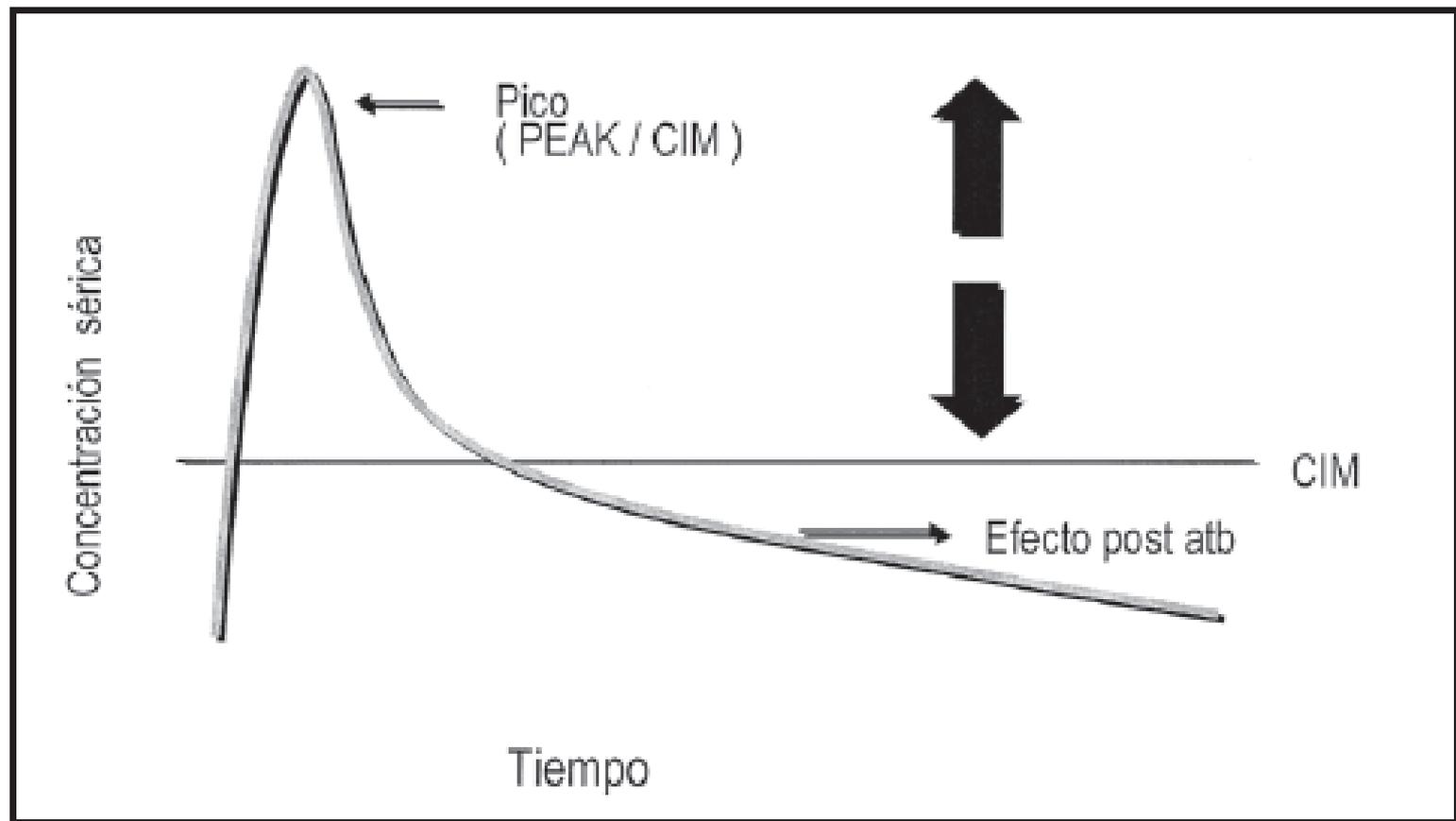
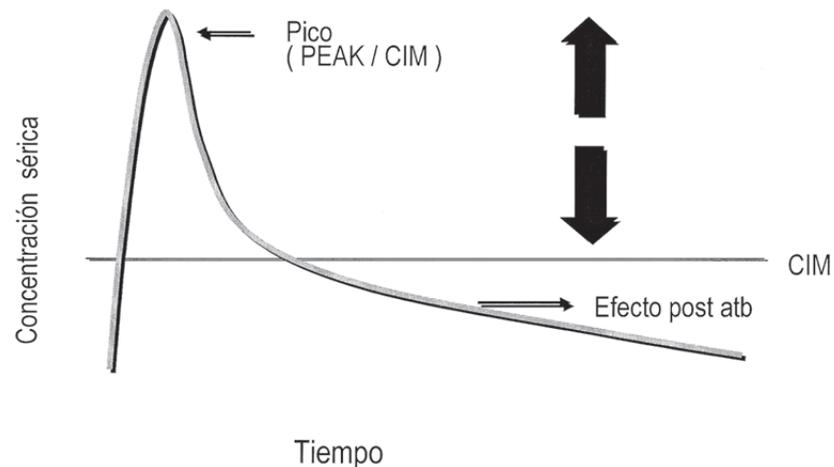


Figura 4. Farmacodinamia de antibacterianos con acción concentración-dependiente.



- Independientemente de que las concentraciones caigan posteriormente por debajo de la CIM, por cuanto no se alcanza a producir recrecimiento bacteriano significativo, fenómeno conocido como efecto post-antibiótico





Concentración dependiente

Antimicrobiano

Enoxacina

Ciprofloxacina

Ciprofloxacina

Levofloxacina

Gentamicina

Gentamicina

Amikacina

Amikacina



- Los antimicrobianos que actúan sobre la pared celular como β -lactámicos tienen un mecanismo tiempo-dependiente, es decir la actividad bactericida es máxima con $C_{m\acute{a}x}$ 4 veces sobre la CIM y no aumenta con concentraciones mayores, máxima eficacia con de tiempos prolongados de concentración del antibacteriano

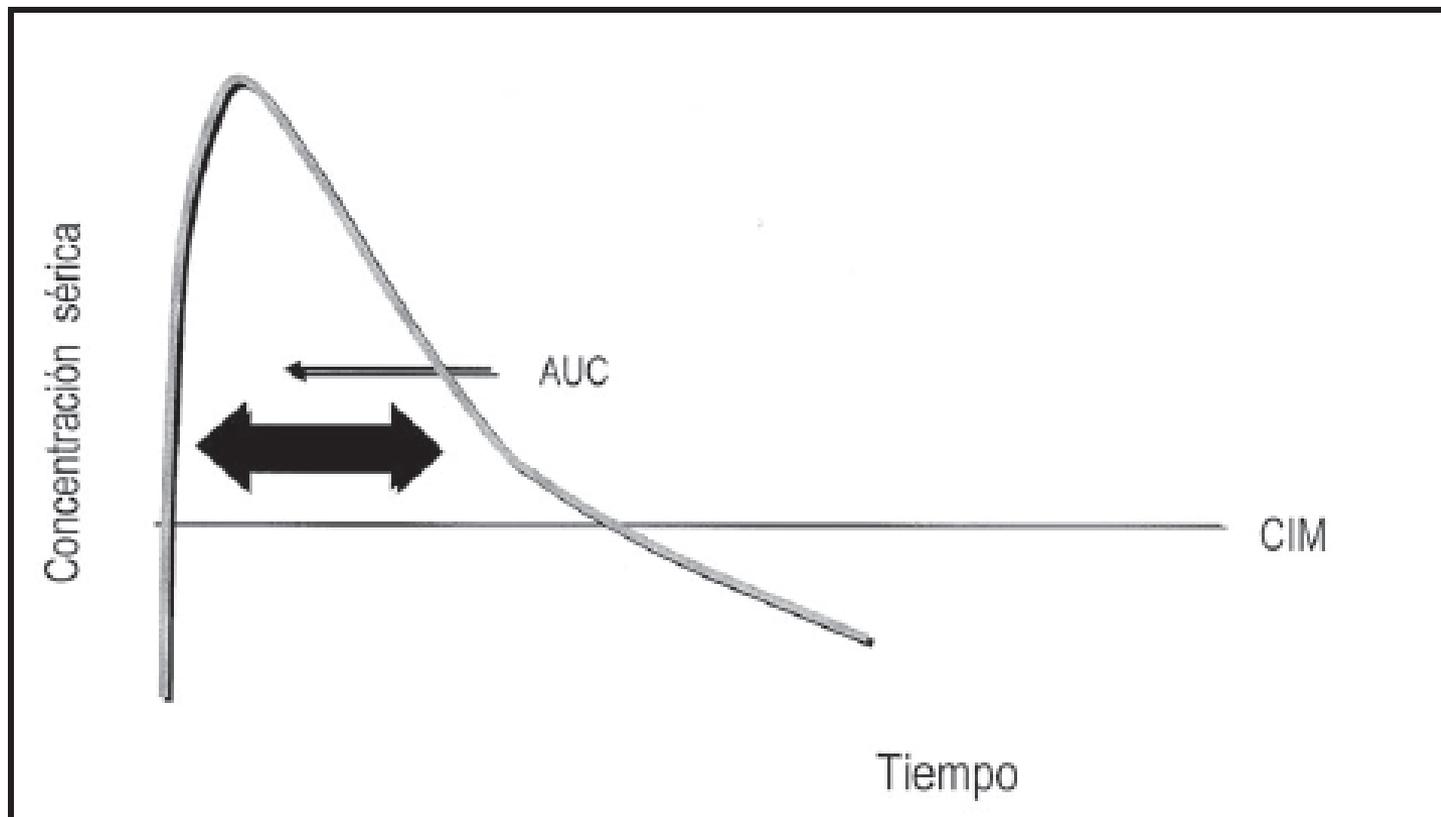


Figura 5. Farmacodinamia de antibacterianos con acción tiempo - dependiente.



- Se recomienda el uso de dosis fraccionadas ajustadas a la vida media de cada antibacteriano.

Antimicrobiano

Cefotaxima

Cefalosporinas 3^agen

Cefepime

Vancomicina

Vancomicina



- En general la administración de uno o más
- antibacterianos siempre debe considerar los niveles plasmáticos alcanzados y la CIM de las bacterias susceptibles, de manera de asegurar la máxima eficacia del tratamiento.



- En infecciones sobre órganos con baja penetración de antibacterianos, las consideraciones farmacodinámicas adquieren la máxima importancia, por cuanto la concentración sérica del antimicrobiano no siempre se correlaciona con la concentración en el sitio de infección.



- En infecciones del SNC los antimicrobianos lipofílicos no ionizados como rifampicina y metronidazol penetran ampliamente, mientras que la mayoría de los β -lactámicos, quinolonas y glicopéptidos tiene una penetración limitada