

ABSORCIÓN DE FÁRMACOS

I. PRINCIPIOS GENERALES

Introducción

Paso de fármacos a través de las membranas biológicas

II. ABSORCIÓN DE FARMACOS

Vías de absorción o administración

Factores de los que depende la absorción de los fármacos

Factores que pueden alterar la absorción de los fármacos

Características de las principales vías de absorción

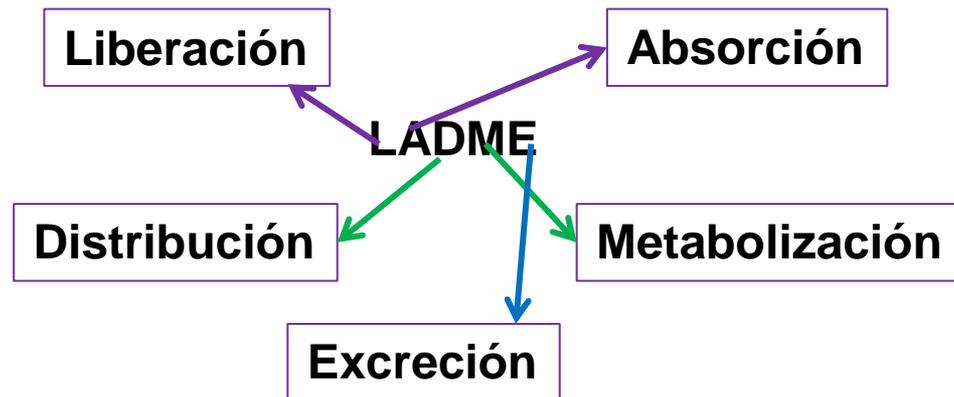
PRINCIPIOS GENERALES

Concentración adecuada \Rightarrow Efectos de un fármaco

- **Efecto:**

- Terapéutico
- Subterapéutico
- Tóxico

- **Conc. depende de:**



Concentración tras una dosis de fármaco no es constante.

Es resultado de equilibrio dinámico entre todos los procesos anteriores

Absorción

Definición: Entrada de fármaco en el organismo desde el lugar de administración.

Paso de fármacos desde el exterior hasta circulación sistémica.

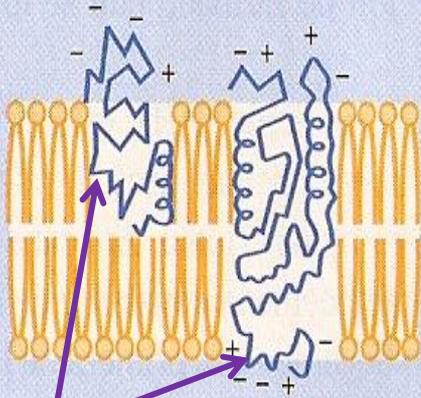


El fármaco debe ser capaz de atravesar las membranas biológicas.

Espesor de membrana: 7-10 nm

Mosaico. Fijar y transportar moléculas de mediano tamaño

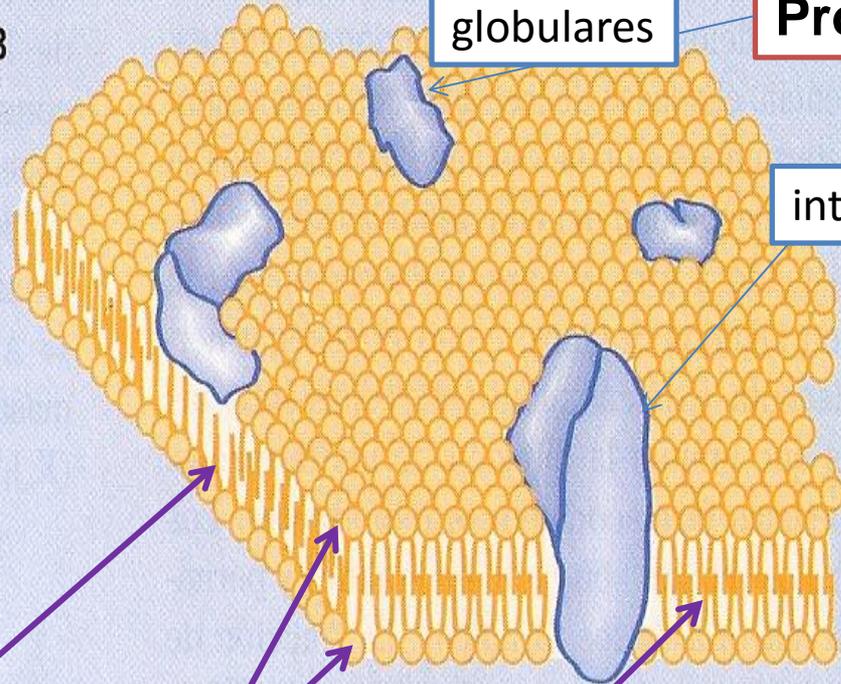
A



Poros hidrofílicos

Iones y sust. bajo PM

B



globulares

Proteínas

integrales

Doble capa lipídica

Parte hidrofílica

Parte hidrofóbica

**Glucolípidos
glucoproteínas**

Fosfolípidos: fosfatidilinositol, esfingomiélinea, fosfatidilserina, colesterol, glucolípidos, lecitina, cefalina

Mecanismos por los cuales los fármacos atraviesan las membranas

- **Procesos pasivos:**

- Difusión pasiva
- Filtración

- **Transporte especializado:**

- Transporte activo
- Difusión facilitada

- **Otros sistemas:**

- Endocitosis y exocitosis
- Utilización de ionóforos
- Utilización de liposomas

PROCESOS PASIVOS

- A favor de gradiente de concentración
- Sin transportador
- Sin gasto de energía.

Filtración

- Por pequeños poros (canales acuosos) en la membrana.
- Velocidad depende de:
 - **Presión hidrostática u osmótica**
 - **Concentración** en líquido que se filtra.
 - **Tamaño de moléculas** (neutras)
 - Pequeñas moléculas hidrosolubles (<0.4 nm): *urea, etanol*.
 - **Carga de moléculas**
 - Pared con proteínas cargadas positivamente → iones y moléculas positivas la pasan con dificultad: *Cl⁻, Na⁺*
 - **Tamaño de poros:**
 - *Glóbulos rojos, Epitelio intestinal*: poros < 4A ⇒ **< 3 C**
 - *Endotelios capilares*: poros de 40A ⇒ El paso depende de:
 - Vascularización y flujo sanguíneo
 - Permeabilidad: uniones entre células
 - Sistema nervioso: uniones estrechas
 - Glomérulos renales: uniones grandes.

Difusión pasiva

Disolución en bicapa lipídica. Depende de:

- Tamaño de molécula
- Diferencia de concentración a cada lado de la membrana.
- Lipofilia
 - Distribución lípido / agua
 - Grado de ionización: electrolitos débiles ácidos o bases: pKa y pH;

Ley de acción de masas:



$$K_a = \frac{[\text{H}^+] \cdot [\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$



$$K_a = \frac{[\text{B}^+] \cdot [\text{OH}^-]}{[\text{BOH}]}$$

Hidrosoluble

Liposoluble

Para ácidos: $\text{pKa} = \text{pH} + \log \frac{[\text{AH}]}{[\text{A}^-]}$

Para bases: $\text{pKa} = \text{pH} + \log \frac{[\text{B}^+]}{[\text{BOH}]}$

• Si $\uparrow \text{pH} \Rightarrow \uparrow \text{A}^-$ y $\downarrow \text{HA}$

• Si $\uparrow \text{pH} \Rightarrow \downarrow \text{B}^+$ y $\uparrow \text{BOH}$

Ecuación de Henderson-Hasselbach

Difusión pasiva

Para ácidos: $pK_a = pH + \log [AH] / [A^-]$

Para bases: $pK_a = pH + \log [B^+] / [BOH]$

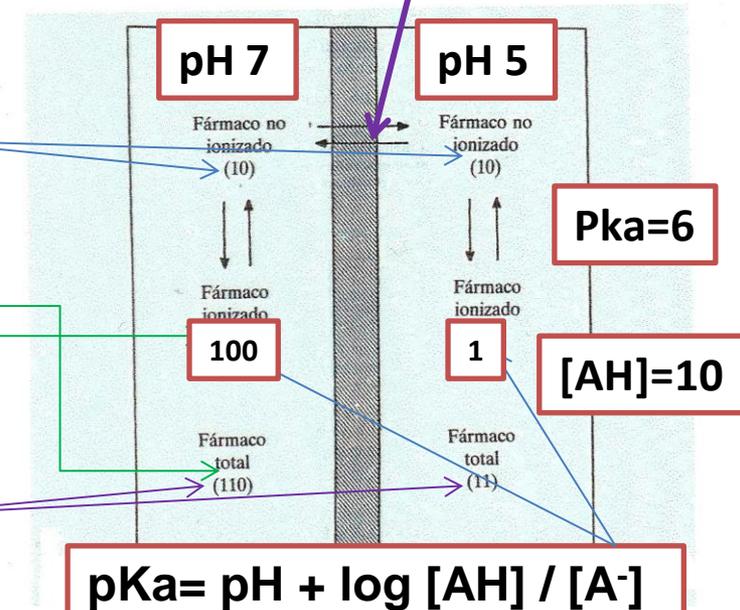
Importante en procesos de absorción, distribución y excreción

→ Membrana que separa dos compartimentos, sólo difundirá la forma no ionizada, hasta equilibrio en las conc. de ambos lados.

• A pH diferentes \Rightarrow conc. del fármaco a ambos lados diferente.

• $>$ conc. a $>$ grado de ionización (atrapamiento de fármacos).

sólo difundirá la forma no ionizada



Al variar el pH de uno de los lados:

\Rightarrow Varía la proporción entre las formas ionizada y no ionizada

\Rightarrow Difunden las moléculas no dissociadas a favor del gradiente

\Rightarrow concentración final del fármaco \neq a ambos lados de la membrana.

TRANSPORTE ESPECIALIZADO

- **Finalidad:** Regular entrada y salida de moléculas fisiológicamente importantes: glúcidos, aminoácidos, neurotransmisores, etc.
- **Transportador:** proteína de membrana que capta moléculas o iones
 - Modifica su conformación \Rightarrow complejo más liposoluble
 - Lo traslada a través de la membrana, se desdoble y lo libera al otro lado.
 - El transportador vuelve hacia atrás para captar nuevas moléculas.
- Es **mecanismo específico y saturable**
- **Competitivo** según afinidad al portador.
 - **Pasivo, sin energía y a favor del gradiente electroquímico \Rightarrow**
 - **Difusión facilitada**
 - Glucosa a través de vellosidades intestinales y epitelio renal.
 - **En contra de gradiente de conc \Rightarrow gasto energético (hidrólisis del ATP)**
 - \Rightarrow **Transporte activo**
 - Bloqueado por **inhibidores metabólicos**.
 - Túbulo renal proximal, intestino delgado, tracto biliar, hepatocitos, paso de LCR a la sangre, etc.

OTROS SISTEMAS DE TRANSPORTE

• Endocitosis y exocitosis

- Entrada y salida de macromoléculas de las células.
- Invaginación en la memb. que engloba partículas a transportar

○ **Exocitosis**

- **Neurotransmisores, hormonas, proteínas....**
- Moléculas en vesículas que fusionan sus memb. con la memb. Plasmática ⇒ Apertura de memb. ⇒ Expulsión de contenido de vesículas al exterior.

○ **Endocitosis**

- **Hormonas peptídicas y citoquinas: insulina, hormona del crecimiento, eritropoyetina, interleucinas, etc.**
- Las partículas se engloban en una invaginación ⇒ se fusionan los bordes de la cavidad formada ⇒ se forma una vacuola que es liberada al citosol.

OTROS SISTEMAS DE TRANSPORTE

•Utilización de ionóforos

- Moléculas **hidrófobas** que se disuelven en la doble capa lipídica y aumentan su permeabilidad a **iones** específicos
- Transporte a **favor de un gradiente** electroquímico.

•Utilización de liposomas

- Vesículas sintéticas:** capas concéntricas de fosfolípidos
 - Transportar fármacos hidrosolubles o liposolubles, macromoléculas, material genético, etc.
- Conseguir **liberación selectiva** en un tejido (tumores malignos)

VIAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

Paso de un fármaco desde el exterior al medio interno.

- Atravesando la **piel o las mucosas intactas** (Absorción mediata)
- Por **rotura** de estos revestimientos (Absorción directa o inmediata).

Vías de absorción mediatas

vía oral
vía sublingual
vía rectal
vía respiratoria
vía cutánea
vía conjuntival
vía genitourinaria

Vías de absorción inmediatas

Subcutánea
Intramuscular
Intraperitoneal
Intrapleural
Intraarticular
Intravascular:
- intravenosa
- intraarterial
- intracardíaca
- intralinfática
Intraósea
Intratecal
Intraneural

FACTORES DE LOS QUE DEPENDE LA ABSORCIÓN DE LOS FÁRMACOS

1. *Características fisicoquímicas del fármaco*

- Peso molecular: tamaño de la molécula
- Carácter ácido o básico y su pKa: grado de ionización
- Coeficiente de distribución lípido/agua: liposolubilidad

2. *Características de la preparación farmacéutica*

- Forma farmacéutica
- Tamaño partículas
- Excipientes y aditivos, etc. → velocidad de disgregación y disolución.

3. *Lugar de absorción*

- > **contacto** ⇒ > **Absorción**: superficie y espesor de la membrana del lugar de absorción, flujo sanguíneo, pH del medio y motilidad gastrointestinal (oral).

4. Eliminación presistémica

- Parte del fármaco administrado no llega a circulación sistémica.
 - Eliminación por **heces**
 - Inactivación por **pH** o por **enzimas** digestivas
 - Metabolización por **flora** intestinal

- **Metabolización por hígado (vía vena porta)** antes de que el fármaco llegue a circulación sistémica y tejidos diana ⇒ **Efecto 1^{er} paso ⇒ Metabolitos activos y/o inactivos**

FACTORES QUE PUEDEN ALTERAR LA ABSORCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Fisiológicos

- **Recién nacidos, embarazos o ancianos** ⇒ Alteraciones de la absorción
 - Vía oral: pH, motilidad intestinal, presencia de alimentos
 - Vía s.c. o i.m.: Alteraciones del flujo sanguíneo

Patológicos

- **Vía oral:** vómitos, diarreas y enfermedades digestivas que alteren el tiempo de permanencia, superficie de contacto, etc.
- **Vía parenteral:** insuficiencia cardíaca, shock, reducción del flujo sanguíneo.

Yatrogénicos

- **Interacciones** entre fármacos que pueden afectar la absorción: precipitados, modificaciones del pH, motilidad intestinal, flujo sanguíneo, etc.

**CARACTERÍSTICAS DE LAS
PRINCIPALES VÍAS DE ABSORCIÓN**

Administración Oral

- **Absorción en la mucosa estomacal e intestinal:**
 - **Caract. fisicoquímicas del fármaco**
 - **Peculiaridades de la mucosa.**
 - **Difusión pasiva**
 - **Excepcionalmente por transporte activo.**
- **Cómoda, barata y unipersonal.**
- **Requiere voluntariedad y capacidad de deglución.**

Tras la administración oral de un fármaco (boca).

1º. → Esófago → **Estómago**

- $\text{pH} \approx 2 \Rightarrow \text{AH y B}^+$
- Flujo sanguíneo: **250 ml/min.**
- Difusión pasiva

2º. → **Intestino delgado**

- $\text{pH} \approx 5.5-7.5$.
- **Superficie:** longitud (600 cm) + pliegues y microvellosidades $\Rightarrow \approx 200 \text{ m}^2$.
- **Flujo sanguíneo:** **1000 ml/min** + bills.
- **Transportadores.**
- **Degradación por enzimas.**

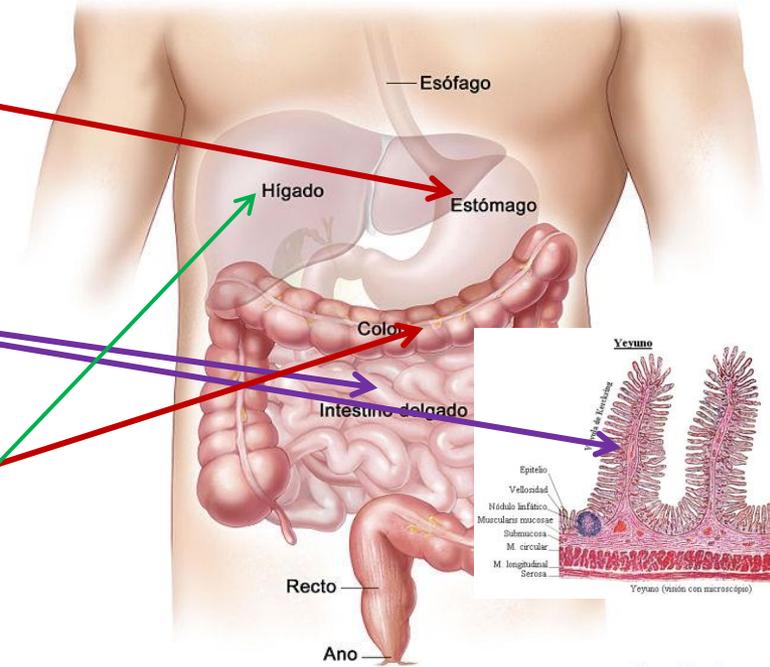
3º. → **Colon**

- Lugar inespecífico de absorción
- Flora bacteriana colónica \Rightarrow **degradación de fármacos**
- **O eliminación** por heces antes de que se complete su absorción.

• **Efecto de primer paso**

Metab. activos \Rightarrow Actividad

Metab. inactivos \Rightarrow ↓ o desaparición de actividad



FACTORES DE LOS QUE DEPENDE LA ABSORCIÓN ORAL

- **Forma farmacéutica:** Disolución del fármaco
 - Sólida o líquida, excipientes, recubrimiento, etc.
 - **Polvos > granulados > cápsulas de gelatina > comprimidos o grageas.**
- **Liposolubilidad:**
 - Ácidos débiles: Absorción gástrica (AAS)
 - Bases débiles: Absorción intestinal (Codeína)
- **Tiempo de contacto con la mucosa:**
 - Vaciamiento gástrico y Tránsito intestinal
- **Resistencia** a pH, enzimas digestivas o flora intestinal.

Administración oral

Ventajas

- Fácil administración
- Gran superficie de absorción

Inconvenientes

- Hiperdosificación (niños o suicidas).
- No emplear en:
 - Vómitos, diarreas
 - Intolerancia gástrica (irritante)
 - Estados de mala absorción.

Factores que interfieren en absorción oral

- Grado de ionización (amonios 4^o) o cambios de pH (↑ ionización)
- Presencia de comida, precipitaciones, formación de quelatos, u complejos.
- Estimulación excesiva del peristaltismo.

Vía sublingual

- Mucosa sublingual (muy vascularizada).
- Fármaco absorbido → venas maxilares y sublinguales → **venas yugulares**
- **Nitroglicerina, Diazepán**

Ventajas

- No paso por tracto GI
- No interferencia con alimentos
- No ataque por enzimas digestivas
- No destrucción por pH ácido ni flora
- No efecto de primer paso hepático

Inconvenientes

- Poca superficie de absorción
- Gran potencia farmacológica (acción sistémica).

Vía intravenosa

- **Inyectar fármaco en el compartimento vascular**
 - Uso hospitalario: **sueroterapia, antibioterapia.**
 - < periodo de latencia \Rightarrow rápida acción
 - Niveles sanguíneos estables.
 - volúmenes hasta **1000 ml** (sol. Acuosas)
 - Perfusión intravenosa

Inconvenientes

- Imposible **extraer** lo introducido.
- \uparrow excesivo de niveles sanguíneos \Rightarrow **> peligro de reacciones adversas (C.V., anafiláctica)**
- Extravasación o Contaminantes \Rightarrow Embolia, sepsis
- Flebitis, trombosis

Vía intramuscular

Inyección en tejido muscular → capilares → circulación

Deltoides: vel de absorción más rápida
Glúteos: Abs. Más lenta
Vasto externo: niños

- Absorción **muy rápida**
- **Soluciones acuosas**
- **Flujo sanguíneo local:** cond. fisiológicas y patológicas (↓ PA ⇒ escaso flujo muscular ⇒ cierre de capilares ⇒ absorción dificultosa)

Vía intramuscular

Usos:

- Fármacos con ↓ absorción o degradados p.o., o metab. 1º paso.
- Asegurar el cumplimiento terapéutico
- Pacientes con vómitos.
- Preparados de absorción mantenida (depot)

Inconvenientes:

- Irritación tisular con dolor y necrosis.
- Administración repetida en un mismo punto ⇒ fibrosis local.

Vía dérmica

Efecto tópico: cremas, pomadas, geles

Parches:

- Nitroglicerina
- Nicotina
- Estrógenos

Ventajas

- No 1º paso ni fluctuaciones de conc. plasm.
- ↓ variabilidad interindividual en la absorción
- ↑ duración de acción
- Mejora el cumplimiento terapéutico.
- La absorción depende de liposolubilidad (cuadros tóxicos)

Vía subcutánea

- Inyección subcutánea en tejido adiposo → tejido conjuntivo → circulación sistémica.
- **< flujo sanguíneo que i.m.**
- Abdomen > deltoides > muslos > glúteos
- Absorción más lenta:
 - ↓: hipotensión, vasoconstricción (frío)
 - ↑: vasodilatación (calor)
- Preparados de **absorción lenta**.
- **Insulina, Heparina, vacunas**
- Tratamientos domiciliarios...
 - [45º; 0,5-2ml]

Vía intradérmica

- Inyección en **capa dérmica** → **capilares** → circulación sistémica.
- [15 ° ; 0,5-0,5ml]
- Cara anterior del antebrazo
- Pruebas de **alergia** (Mantoux)
- Pruebas de hipersensibilidad (inyección antígenos)
- Vacunas o anestésicos locales por infiltración

Vía rectal

- Supositorios, enemas....
 - Absorción irregular por difusión pasiva
 - Mucosa rectal
 - venas hemorroidales inferior y media → **vena cava inferior**
 - venas hemorroidales superiores → **sistema porta** → **hígado**
- ⇒ **evita en parte el paso por el hígado** antes de llegar a la circulación sistémica.

Inconveniente:

Absorción errática por materia fecal que dificulta contacto del fármaco con mucosa.

Usos:

- Vómitos, inconscientes.
- Fármacos irritantes de mucosa gástrica.
- Fármacos sensibles a pH o enzimas digestivas
- Fármacos con sabor u olor no tolerados

Vía inhalatoria

- **Difusión pasiva** rápida y fácil

- Por pared alveolar y epitelio vascular (0.1-1 μ de espesor) y gran superficie alveolar ($\approx 200 \text{ m}^2$) y de capilares ($\approx 90 \text{ m}^2$)
- Tamaño de partículas: **5-30 μ (nasofaringea); 1-5 μ (tráquea y bronquios); 1 μ (alveolos)**

- **Acción sistémica**

- Gases terapéuticos (**O₂, anestésicos**)

- **Acción tópica**

- Depositar fármacos en **pared bronquial** para que actúen en mucosa y musculatura bronquial:
- **Broncodilatadores, corticoides, antibióticos.**

- Dispositivos: **Aerosoles, nebulizadores, inhaladores de polvo seco**

Inconvenientes:

- Entrada contaminantes: tabaco, alérgenos, etc.
- Obstrucción bronquial

Vías intratecal y epidural

Utilidad

- **Epidural:** Conc. elevadas (anestésicos) en raíces espinales.
- **Intratecal:** Hacer llegar al LCR fármacos que atraviesan mal la BHE (antibióticos, antineoplásicos, etc.)

Vía Epidural

- Se inyecta en el espacio epidural (L5-S1)
 - entre ligamento amarillo y duramadre
- **Anestesia.**

Inconvenientes

- Dificultad técnica
- Mayor riesgo de neurotoxicidad
- Peligro de infecciones por actuación incorrecta.

Vía Intratecal

- Punción lumbar
- Inyección en espacio subaracnoideo (LCR)
- **Extracción de LCR**

ADMINISTRACIÓN DE CITOSTÁTICOS

Detener crecimiento células tumorales

- **Conc. de fármaco en lugar de acción**
- **Cualquiera de las vías**
- **Administración en liposomas**
- **Unidades centralizadas de preparación y dispensación**
- **Servicio de farmacia hospitalaria**

- **Condiciones de asepsia**
- **Personal cualificado**
- **Con protección**
- **Evitar efectos mutágenos, carcinógenos y teratógenos.**
- **O efectos adversos locales**