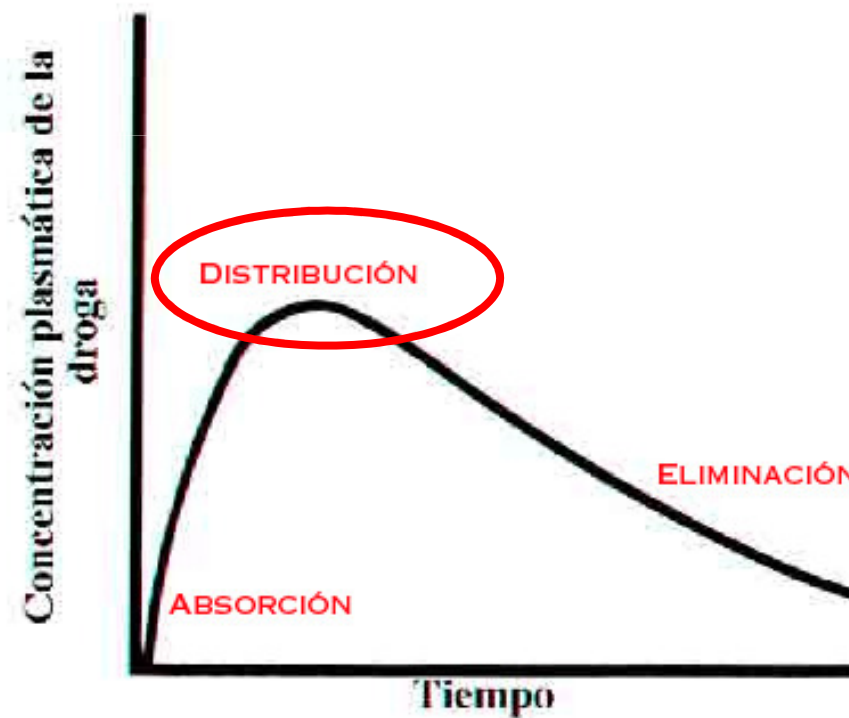


Tema 3

Distribución de los fármacos al sitio activo



Dos conceptos fundamentales determinan la distribución de las drogas en el organismo:

1. Las drogas se unen a las proteínas del plasma (albúmina, glicoproteínas)

El % de unión de c/ droga depende de:

- a) sus propiedades físico-químicas
- b) ionización (pH)

(Hay drogas que se unen 99.9% , otras 20%, otras 0.1% a las proteínas del plasma).

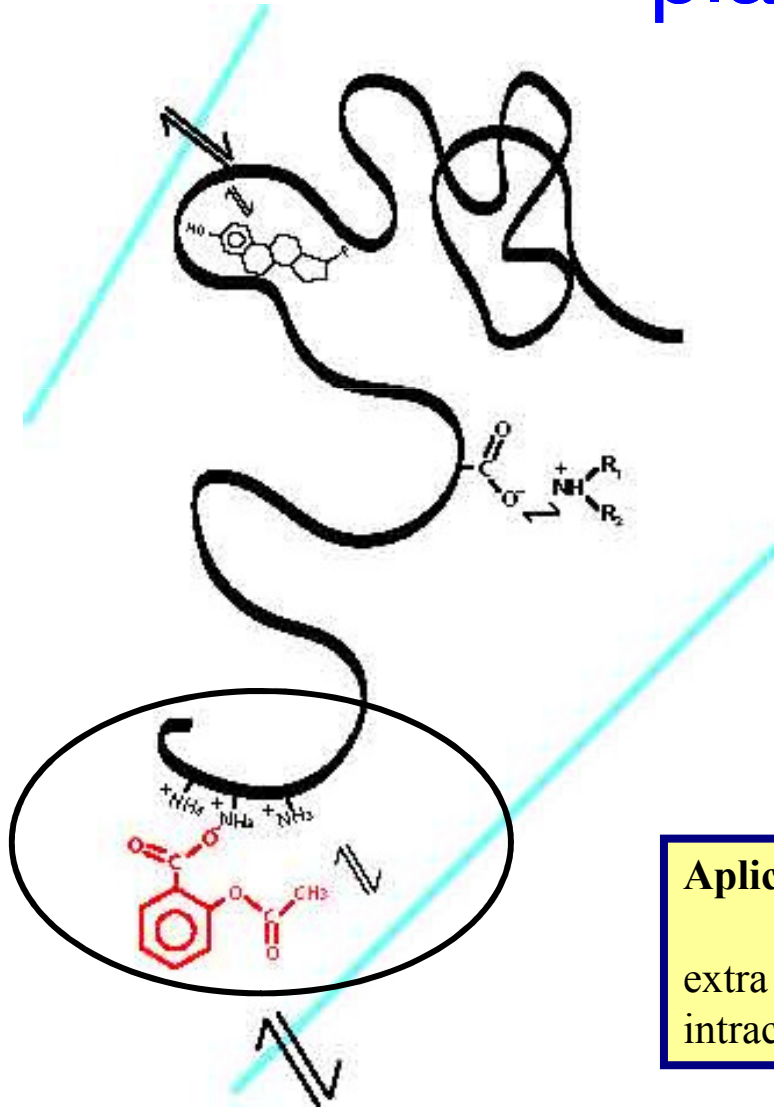
2. Volumen de distribución aparente (Vd):

Es variable para cada droga:

$$\text{Dosis Adm} = [\text{plasma}] \times Vd$$

$$\text{Dosis Adm} / [\text{plasma}] = Vd \text{ aparente}$$

Ligamen de drogas a proteínas plasmáticas



1 -La unión de las drogas a las proteínas plasmáticas es dinámica, porque las uniones son débiles; el ligamen está en continuo equilibrio.

2-El % de unión depende de las propiedades físico-químicas de cada droga, de su ionización al pH local.

Aplicación de concepto

Investigue la unión de drogas a las proteínas tisulares extra e intracelular. Si una droga se une en alto% a las proteínas intracelulares, ¿cómo será su Vd ?

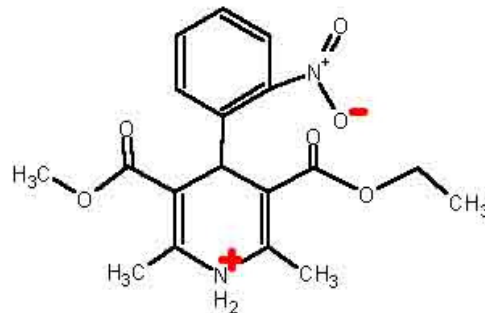
Las drogas tienen grupos ionizables, los que influyen en su ligamen a proteínas y en su mecanismo de acción.



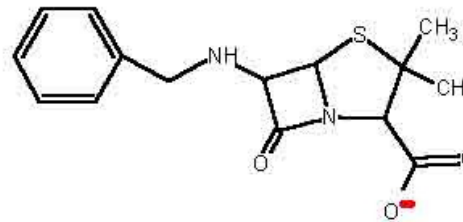
(Aspirina)
Acido acetilsalicílico



Captopril



Nifedipina (Adalat)

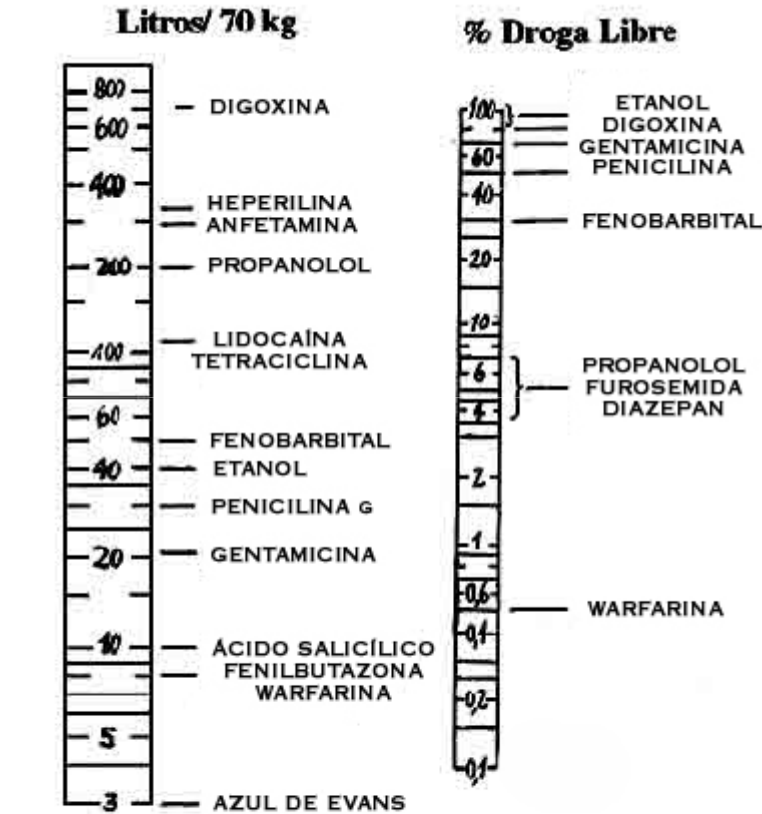


Penicilina G

Aplicación de concepto

- ¿Qué enlaces participan en la unión de estas drogas a las proteínas del plasma? Explique la reversibilidad del ligamen, y el paso de estas drogas al espacio extravascular y a los tejidos.
- ¿Qué efecto podría tener en los niveles plasmáticos la administración conjunta de dos o más drogas ácidas o básicas?

% de ligamen de drogas a proteínas plasmáticas y su Vd aparente



Volumen Aparente Distribución

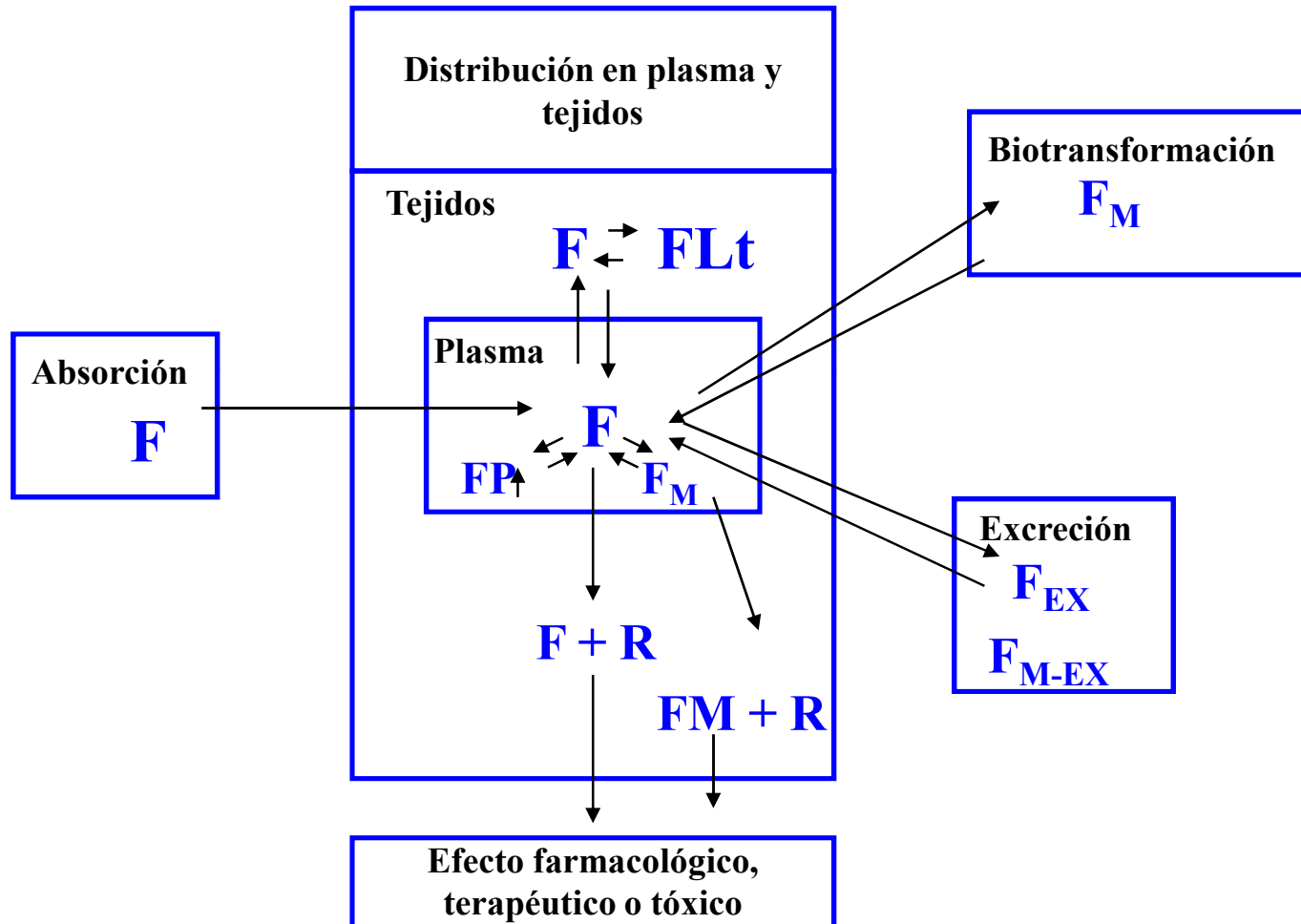
$$\text{Dosis Adm.} = [\text{Plasma}] \times Vd$$

$$Vd = \text{Dosis Adm} / [\text{Plasma}]$$

Aplicación de conceptos

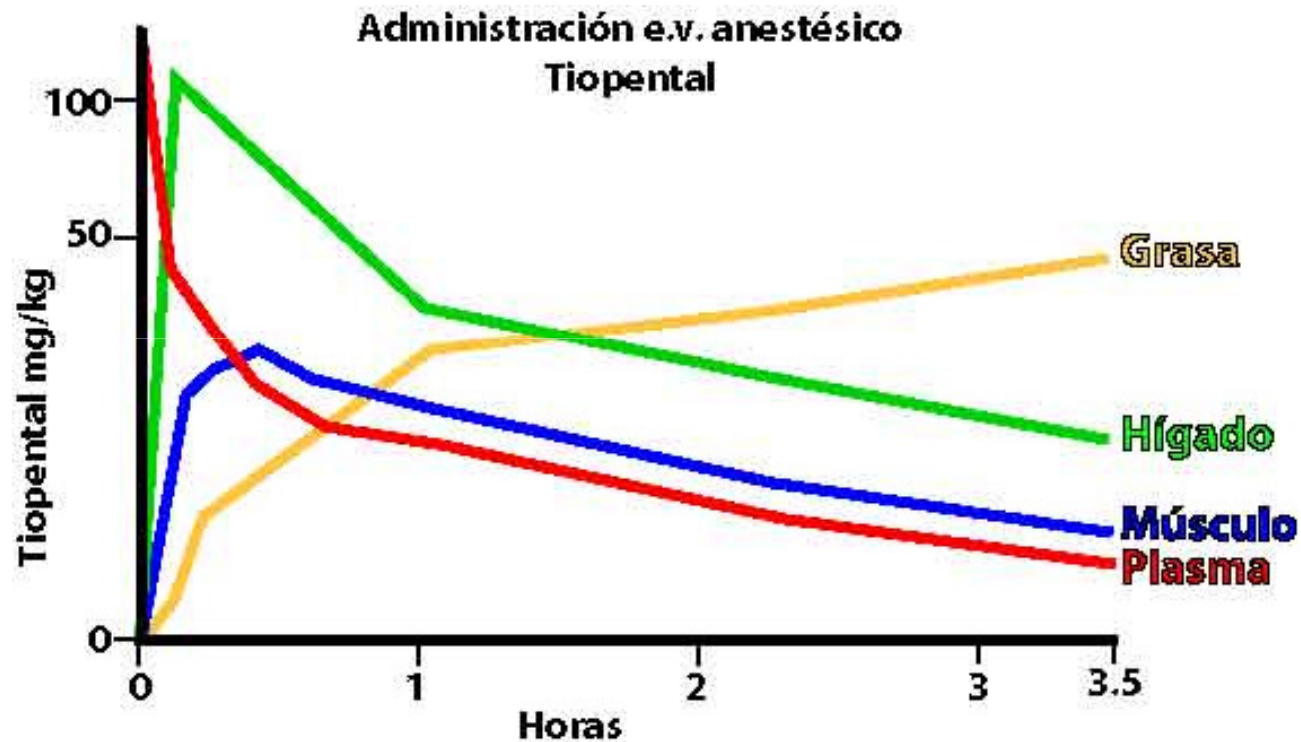
- Investigue posibles relaciones entre el Vd y el % del ligamen a proteínas plasmáticas y/o a proteínas tisulares.
 - ¿Qué significa en la práctica que la digoxina tenga un Vd de 600 L?
 - Relacione el Vd con el clearance y el $t_{1/2}$ eliminación, que se explica mas adelante.
 - ¿Qué implicación clínica podría tener que la administración de una droga modifique el Vd de otra droga que se usa en el tratamiento del mismo paciente?
- Investigue que patologías pueden cambiar los Vd de las drogas, y que relevancia tiene este hecho en la terapéutica?

Equilibrio de un fármaco (F) con las proteínas plasmáticas y las proteínas tisulares.



Sólo la droga libre atraviesa membranas; no la droga unida a proteínas.

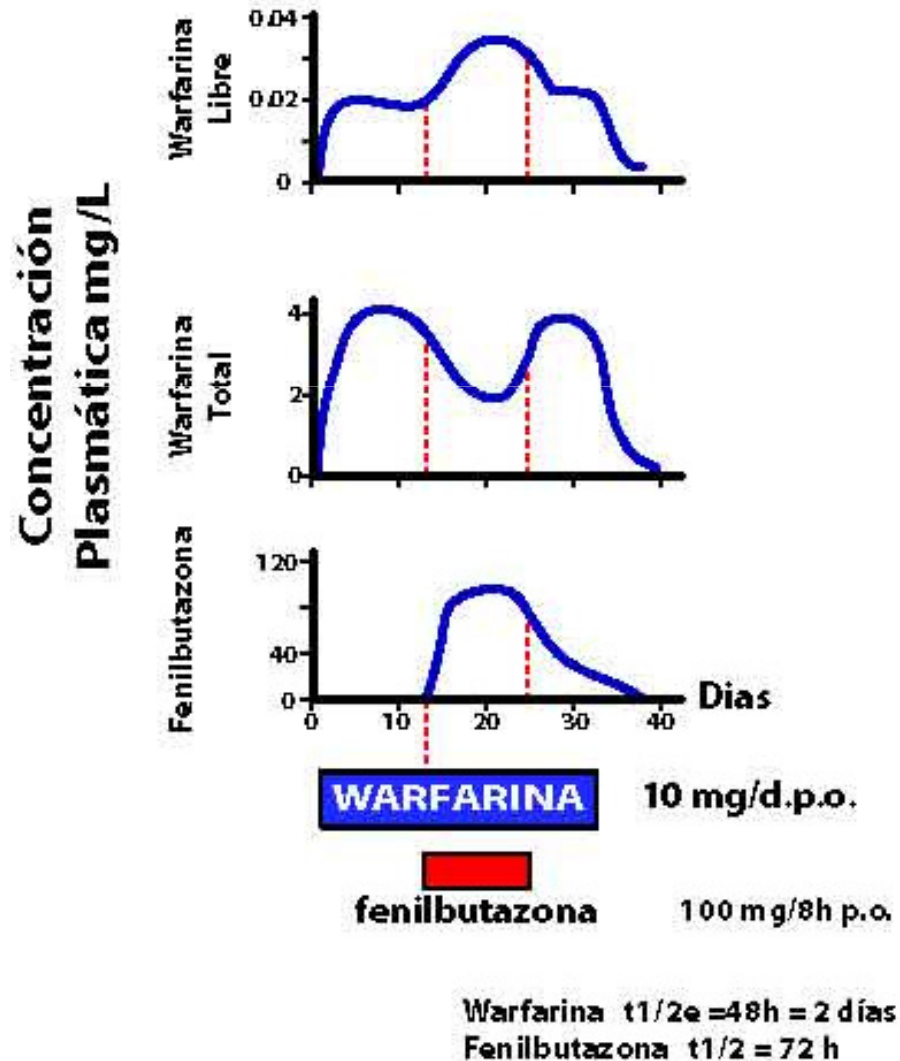
Distribución y redistribución del tiopental administrado como bolus, e.v.



Aplicación de concepto:

- Describa el fenómeno de redistribución de las drogas.
- Repase el concepto del débito sanguíneo a: cerebro, hígado, riñón, corazón, etc.

Resuelva este caso clínico histórico



- Un enfermo coronario fue tratado con Warfarina, un anticoagulante oral durante 12 días. Al Cabo de este tiempo, se le administra simultáneamente un antiinflamatorio llamado fenilbutazona. Durante el tratamiento combinado de estas drogas, aparecieron hemorragias múltiples. ¿Por qué?
Analice posibles causas de los efectos adversos del uso conjunto de estas drogas y discuta como resolvería esta situación.

Aplicación de concepto

¿Qué precauciones hay que tomar al administrar dos o mas fármacos simultáneamente?

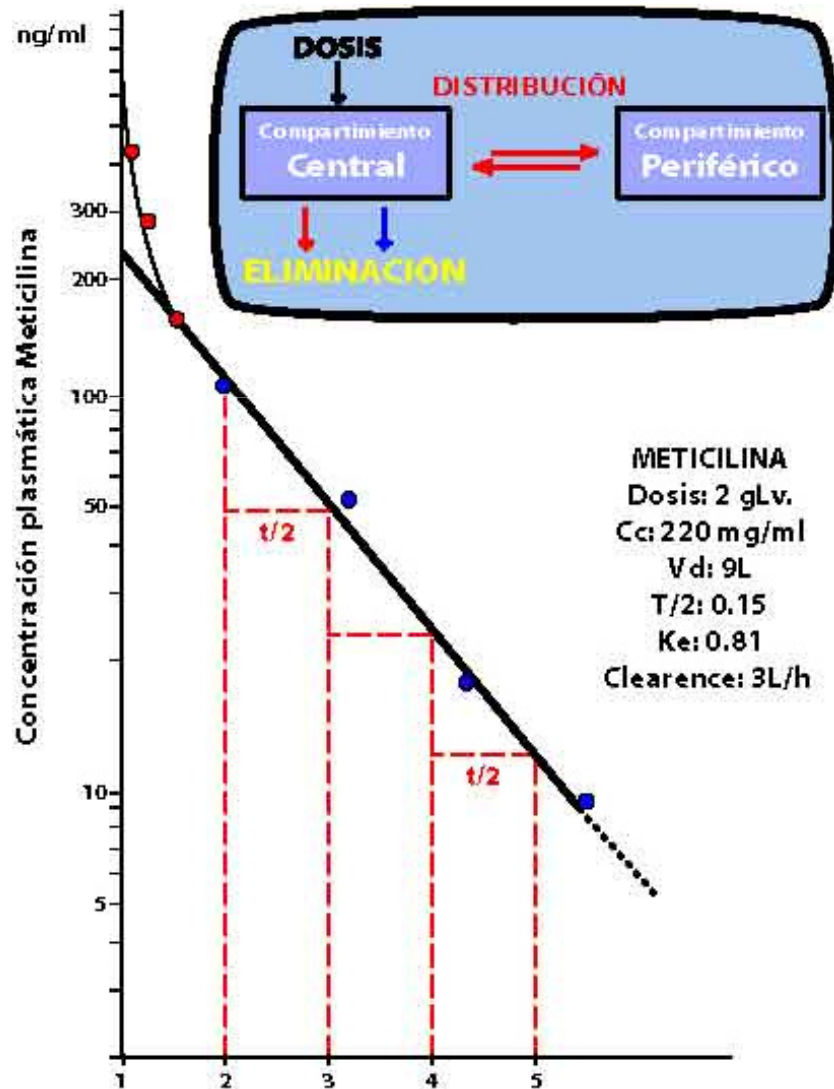
Distribución de drogas



T/2 de eliminación ($t^{1/2}_e$)

- **$t^{1/2}_e$: tiempo necesario para que \downarrow concentración plasmática de una droga en un 50%. Este valor se puede obtener manualmente de un gráfico de concentración plasmática vs tiempo.**
- Si se administra 1 g de una droga cuyo $t^{1/2}_e$ es ≈ 8 h, y si está se elimina sólo por excreción renal, en un proceso lineal de 1^{er} orden y su eliminación es completa y su biodisponibilidad es 100 %, entonces la caída de los niveles plasmáticos sigue esta secuencia:
 - **1 $t^{1/2}_e = 8$ h \Rightarrow 500 mg**
 - **2 $t^{1/2}_e = 16$ h \Rightarrow 250 mg**
 - **3 $t^{1/2}_e = 24$ h \Rightarrow 125 mg**
 - **4 $t^{1/2}_e = 32$ h \Rightarrow 62.5 mg**
 - **5 $t^{1/2}_e = 40$ h \Rightarrow 31.25 mg**
 - **6 $t^{1/2}_e = 48$ h \Rightarrow 15.65 mg**
- En la práctica, se obtienen muestras de sangre a distintos tiempos. Se mide la concentración de la droga y se grafican estos datos para obtener el $t^{1/2}_e$.

Cálculo gráfico real del $t_{1/2}$ de la Meticilina, un antibiótico β lactámico



- Este esquema plantea la distribución en dos compartimentos.

- ¿Cuáles serían estos compartimentos?

- ¿Qué importancia práctica tienen?

Aplicación de concepto:
 Calcule gráficamente el $t_{1/2}$.
 ¿Por qué el $t_{1/2}$ es constante, e independiente del tiempo en que se mide?

Ecuación clave de la farmacocinética que relaciona el $t^{1/2e}$ con el Vd y el clearance

$$\text{Dosis Adm} / [\text{plasma}] = Vd$$

$$V_{\text{elim}} / [\text{plasma}] = \text{Clearance}$$

$$K_{\text{elim}} \times \text{Dosis} / [\text{plasma}] = \text{Clearance}$$

$$K_{\text{elim}} = 0.7 / t^{1/2e}$$

$$K_{\text{elim}} \times Vd = \text{Clearance}$$

$$t^{1/2e} = \frac{(0.7 \times Vd)}{\text{Clearance}}$$

·El clearance, o tasa de depuración, debe ser entendido como la suma de todos los procesos de clearance que operan en la eliminación de una droga.

·Algunas drogas tienen un clearance esencialmente renal o hepático, pero otras combinan estos mecanismos. **El clearance total de eliminación de una droga es equivalente a la suma del clearance renal + el hepático + GI + el adrenal, etc.**

Aplicación de conceptos

- Deduzca como los cambios en el $t^{1/2e}$ influyen en el Vd y/o el clearance.
- Investigue casos clínicos en que el $t^{1/2e}$ se altera por clearance.
- Que patologías y por qué pueden alterar el Vd ?

Cálculos clínicos básicos con dos marcadores de función renal típicos.

Clearance de Creatinina = 125 ml/min

Vd Creatinina = 42 ml/min

Clearance Inulina = 125 ml/min

VD Inulina = 16 ml/min

Aplicación de conceptos:

- Calcule para cada caso el $t^{1/2}_e$ de la creatinina y de la inulina.
- ¿Qué importancia clínica tienen estos $t^{1/2}_e$?