



PARTE I: Conceptos y mecanismos generales implicados en la acción y en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos.

1.- Estudio farmacocinético de un nuevo fármaco (tema 1)

Un laboratorio farmacéutico está desarrollando un nuevo fármaco. Tras su valoración farmacocinética, se estudia la posibilidad de administrarlo en diferentes formas farmacéuticas.

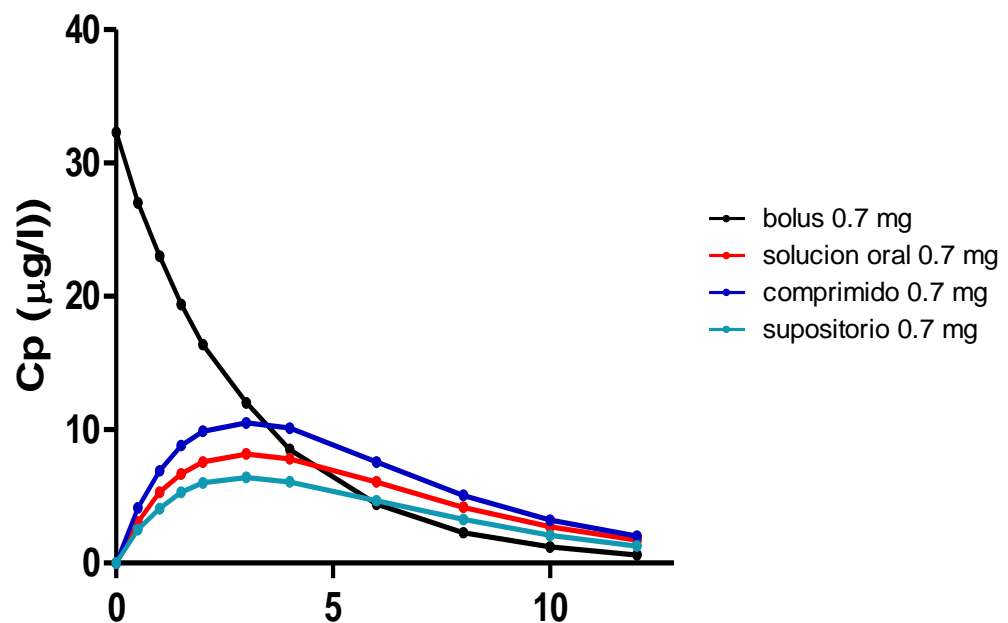
Los datos presentados en la tabla corresponden a los valores de concentración plasmática del fármaco a diferentes tiempos (y el AUC), obtenidos en 10 voluntarios sanos tras la administración de cuatro formas farmacéuticas diferentes:

Tiempo (h)	Cp ($\mu\text{g/l}$)			
	Bolus 0.7 mg	Solución oral 0.7 mg	Comprimido oral 0.7 mg	Supositorio 0.7 mg
0	32.3	0	0	0
0.5	27.0	3.1	4.15	2.5
1.0	23.0	5.3	6.9	4.1
1.5	19.4	6.7	8.8	5.3
2.0	16.4	7.6	9.9	6.0
3.0	12.0	8.2	10.5	6.4
4.0	8.5	7.8	10.1	6.1
6.0	4.4	6.1	7.6	4.7
8.0	2.3	4.2	5.1	3.3
10.0	1.2	2.7	3.2	2.1
12.0	0.6	1.7	2.0	1.3
AUC	96.5	67.5	84.0	58
BD (f)	1	0.69	0.87	0.60



- a) Represente gráficamente los datos:
- eje de ordenadas: concentración plasmática de fármaco
 - eje de abcisas: tiempo (h)

Se observa las diferentes áreas bajo la curva (AUC) que utilizamos para calcular la biodisponibilidad (BD o f) de cada forma farmacéutica. Es decir, el distinto curso temporal de las concentraciones plasmáticas según la forma farmacéutica administrada.



- b) Compare la biodisponibilidad de las formas farmacéuticas. ¿Qué conclusiones extrae del ejercicio?

Utilizando las AUC de la forma bolus en el denominador y la que queremos evaluar en el numerador podemos calcular la BD (f) de cada forma farmacéutica.

$$\text{Biodisponibilidad (f)} = \frac{\text{AUC } x}{\text{AUC bolus}}$$

La más elevada es la vía intravenosa o bolus ya que el fármaco se administra directamente en vena y no hay eliminación pre-sistémica. Después, la del comprimido, seguida de la de la solución oral o jarabe. Y por último la del supositorio que sufre absorción más errática.

Las conclusiones son:

1. La vía de administración condiciona la BD del fármaco ya que la dosis administrada ha sido la misma en todos los casos y sin embargo, la BD es distinta.
2. La forma farmacéutica también condiciona la BD del fármaco ya que la BD de dos formas administradas por vía oral, comprimido y jarabe, son distintas.



La BD (f) de cada forma farmacéutica parece en la última fila de la tabla. También pueden darse en % si multiplicamos el valor de (f) por 100.

2.- Volumen de distribución aparente (tema 2)

Calcule el volumen de distribución aparente del diazepam. Tras administrar i.v. 10 mg del fármaco a un adulto joven, la concentración plasmática encontrada fue de 0,13 µg/ml. ¿Cuál es el rango de valores de Vd en una persona de 70 kg?

$$Vd = D/Cp \quad Vd = 10.000 \mu\text{g} / 0.13 \mu\text{g/ml}$$

$$Vd = 76.92 \text{ L}$$

ó

$$Vd = 76.92/70\text{Kg} = 1.08 \text{ L/Kg}$$

En una persona de 70Kg el rango es de 42 L de todo el agua corporal (0.55 Kg/L). Por encima de estos valores se considera que el fármaco se acumula.

El Vd de la naltrexona (un antagonista opiode) es de 16 L/kg, y el de la hidrocloroquina (un antimalárico) es de 525 L/kg. ¿Cómo puede explicarlo?

$$Vd = D/Cp$$

Porque la hidrocloroquina es un fármaco con afinidad por los tejidos de manera que se acumula intensamente. Por ello el valor de Cp es bajo y así el Vd es alto.

3.- Ejercicio físico y farmacocinética (tema 2-3)

Después de leer el artículo "the effects of high physical activity on pharmacokinetics drugs interaction" de Thomas L Lenz (2011) responde a las siguientes preguntas

¿Cómo el ejercicio físico puede afectar a la absorción de un fármaco por vía transdérmica o subcutánea? ¿Y el masaje en la zona de administración?

El ejercicio incrementa el flujo del músculo esquelético por lo que se puede ver incrementada la absorción desde la dermis de fármacos aplicados en la zona próxima al músculo por vía intramuscular, subcutánea, y transdérmica. El mismo razonamiento se aplica al masaje.

¿Podría el ejercicio físico afectar a la absorción de un fármaco por vía oral?
¿Cómo?



Teóricamente, el ejercicio debería reducir la absorción oral de fármacos. Esto se explica por una reducción del flujo esplácnico y el vaciado gástrico ya que el flujo se redistribuye a zonas como músculo, corazón y pulmones. Sin embargo, el efecto puede ser variable debido a otros factores como la modificación del pH gástrico según la intensidad del ejercicio y su duración. Como hemos estudiado en el tema 2 el cambio en el pH del medio puede facilitar o dificultar la absorción de un fármaco según sus características físico-químicas, en concreto su pKa (naturaleza ácida o básica).

¿Puede el ejercicio físico modificar la distribución de digoxina?

Según los estudios analizados en la revisión, el ejercicio físico incrementa la fijación de digoxina al músculo esquelético por lo que podría afectar su distribución. La explicación se basa en que durante el ejercicio el flujo sanguíneo se ve incrementado en los músculos. Puesto que el lugar de acción de la digoxina es el miocardio (músculo cardíaco) es posible que durante el ejercicio se produzca una mayor distribución al corazón y esto repercuta en la intensidad efectos terapéuticos. La digoxina es un fármaco con un estrecho margen terapéutico, por lo que cambios en la distribución pueden favorecer también la aparición de efectos tóxicos a nivel cardíaco. Sin embargo, se requieren más estudios para confirmar esta hipótesis y extraer conclusiones que sean clínicamente relevantes.

4.- Farmacodinamia: concepto de eficacia y potencia farmacológica (tema 4-5)

Un amigo suyo presenta una rinitis alérgica que le obliga a tomar un fármaco antihistamínico clásico con frecuencia. La experiencia le ha enseñado a "jugar con las dosis", ya que ha comprobado que aunque dosis elevadas le alivian completamente la congestión, también le producen una somnolencia notable. Por eso probó dosis distintas y apuntó sus efectos, de forma que construyó una tabla como esta:



Dosis (mg)	Efecto descongestionante (%)	Efecto sedante (%)
1	5	2
2	20	5
4	50	20
8	80	50
16	95	80
32	98	95
64	99	98

¿Cómo clasificas el efecto sedante del antihistaminérgico clásico? ¿Cuál es su índice terapéutico?

El efecto sedante es una reacción adversa de tipo A - relacionada con su mecanismo de acción. Este tipo de fármacos atraviesan la barrera hematoencefálica y mediante el antagonismo H1/H3 producen sedación. Este efecto es dosis dependiente, al disminuir la dosis tendremos un menor efecto sedante pero también descongestionante. Estos efectos no se pueden discriminar.

El índice terapéutico (IT) es la relación entre la dosis que produce el efecto adverso, este caso sedación, y la que produce del terapéutico –descongestión, en la mitad de la población. Como en este ejercicio solo tenemos un paciente usaremos las DE50 y la DT50 para calcular el IT. En este caso $IT = 8/4 = 2$

DE50- Dosis que produce el 50% del efecto terapéutico=descongestión

DT50-Dosis que produce el 50% del efecto tóxico (adverso)=sedación

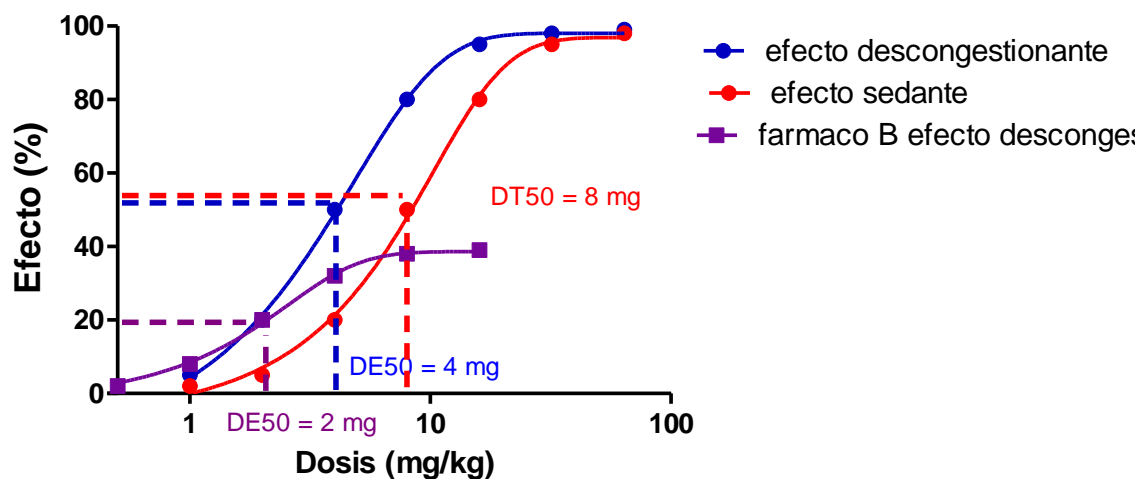
Una vez terminado el experimento su amigo determinó que 4 mg es la dosis aceptable para obtener el efecto anticongestivo adecuado con un nivel de sedación tolerable. Según la curva dosis-respuesta de este fármaco, ¿qué opina de esta conclusión?

Su amigo tiene noticias de un nuevo antihistamínico del que se dice que "es más potente" que el utilizado anteriormente y además "no produce sedación". Los datos para este nuevo fármaco son:



Dosis (mg)	Efecto descongestionante (%)
0,25	1
0,5	2
1	8
2	20
4	32
8	38
16	39

¿Es el antihistamínico nuevo más potente que el clásico? ¿Cuál de los dos es más eficaz? ¿Qué fármaco es mejor para el tratamiento de la rinitis en este paciente?



Con los datos de las tablas obtenemos las siguientes curvas dosis-respuesta para cada uno de los efectos y comparamos la potencia (DE50) y eficacia (Emax) de los dos fármacos.

La decisión de tomar 4mg es adecuada ya que el alivio es suficiente (50% de alivio) y los efectos adversos llevaderos (20% de sedación máxima). La dosis la elegiremos en función de la intensidad de la sintomatología y considerando el binomio beneficio/riesgo.



El antihistaminérgico nuevo es más potente que el clásico porque su DE50 es menor (2mg frente a 4mg). Sin, embargo, es más eficaz el nuevo ya que alcanza una mayor efecto descongestionante (99% frente a 39%). Por lo tanto, de nuevo elegiremos el fármaco en función de la sintomatología del paciente y la eficacia necesaria para aliviarla. Si es leve, puede que sea suficiente un 39% de eficacia (elegiremos el fármaco nuevo), pero si es más grave, tendremos que recurrir a un fármaco más eficaz, el fármaco clásico, a pesar de la sedación. El objetivo es aliviar al paciente aunque se presenten efectos adversos (sedación). En este caso, habrá que avisar al paciente de sus posibles consecuencias en las actividades diarias (conducción de vehículos, dificultad de concentración, etc...)