

GLOSARIO DE ALGUNOS TERMINOS FARMACOCINETICOS Y BIOFARMACEUTICOS

Absorción: Proceso mediante el cuál las moléculas del fármaco alcanzan la circulación sanguínea. Este proceso no existe en el caso de la administración parenteral iv, aunque sí cuando se trata de una administración parenteral extravasal, como la intramuscular o subcutánea.

Acción de masas (ley): La velocidad de una reacción química es proporcional a la concentración (masa) de la sustancia que reacciona (o al producto de las concentraciones o masas de los reactivos si hay más de uno).

Aclaramiento: Es el volumen de sangre que es depurada de un fármaco por unidad de tiempo. Sus unidades son $v.t^{-1}$. Expresiones matemáticas: $Cl = Ke \cdot Vd$; Es la constante de proporcionalidad para la eliminación de una sustancia de la sangre por la cinética de primer orden

Aclaramiento intrínseco metabólico (Clint): Es la capacidad de los hepatocitos para eliminar una sustancia sin influencia del flujo sanguíneo. Refleja la capacidad máxima de extracción de las células hepáticas. Depende del coeficiente de reparto del fármaco entre los hepatocitos y la sangre, del tamaño del hígado y de la actividad enzimática de los hepatocitos. Matematicamente corresponde a la expresión $Clint = V_{m\acute{a}x}/K_m$.

Acumulación: Aumento progresivo de la cantidad de un fármaco en el organismo debido a que la velocidad de administración supera a la velocidad de metabolismo o eliminación.

Agua inaccesible: En realidad se trata de agua intracelular, pero se encuentra separada por barreras casi infranqueables al medicamento (como la contenida en huesos, cartílagos y conjuntivo denso). Aunque algunos medicamentos pueden atravesarlas, como es el caso de las tetraciclinas.

Agua intersticial: Es el exudado del plasma que se halla fuera de los vasos sanguíneos, bañando las células, pero sin penetrar en ellas; también se considera como agua intersticial la linfa circulante por los vasos linfáticos y el canal torácico. Tiene un volumen aproximado de 10 litros.

Agua intracelular: Es la que se encuentra dentro de las células de los tejidos más importantes, y su ocupación o no condiciona el que usemos el modelo monocompartimental o bicompartimental, ya que los medicamentos mono-compartimentales sólo ocupan el agua intracelular de los tejidos bien irrigados. En total hay unos 23 litros

Agua plasmática o intravascular: Es la que existe en la sangre, se conoce como plasma sanguíneo. Representa un 4,5% (V/P) del organismo, y en un adulto normal (70 kg.) es de 3 litros.

Agua transcelular: Es un tipo especial de agua que no se encuentra uniformemente repartida, sino formando acúmulos en determinados tejidos y órganos, y prácticamente está separada de la circulación general (líquido intraluminal del tracto gastrointestinal, saliva, bilis y el líquido contenido en los uréteres y vejiga urinaria) también se consideran como tales el líquido cefalorraquídeo y los humores vítreo y acuoso del ojo. Constituye aproximadamente 1 litro.

Area bajo la curva (AUC o ABC, según se utilice terminología anglosajona o española): es un parámetro que indica el grado o la intensidad de absorción que se consigue tras la administración de un medicamento. Corresponde al área existente entre el eje de abscisas y la curva que se obtiene al representar las concentraciones plasmáticas de un fármaco en función del tiempo. Viene expresada en unidades de concentración por tiempo. Expresiones: $AUC = D / Cl$; $AUC = Co/ke$; $AUC = D / Vd \cdot Ke$

Barrera hematoencefálica: Constituye una barrera celular que permite el paso selectivo de sólo algunos fármacos desde la sangre al sistema nervioso central, y que asienta morfológicamente en los capilares de los vasos cerebrales.

Barrera placentaria: existen numerosos fármacos que, administrados a la mujer durante la gestación o en el momento del parto, pueden llegar al feto y repercutir en su desarrollo, produciendo efectos tóxicos o farmacológicos. La placenta se comporta como muchas otras membranas biológicas con respecto a las sustancias extrañas al organismo: las lipófilas van a difundir fácilmente, mientras que las hidrófilas son poco absorbidas.

Biodisponibilidad: Puede definirse como la fracción de fármaco administrado que alcanza la circulación general y la velocidad con que ocurre dicho proceso. Se expresa en porcentaje, pudiendo encontrar valores desde muy próximos a 0 (fármacos con una absorción muy pobre, o con importantes efectos de primer paso) hasta

alcanzar el 100%, que indicaría que la totalidad del fármaco administrado ha llegado a la circulación sistémica sin sufrir ningún tipo de pérdida.

Biodisponibilidad relativa: Es la fracción de fármaco administrado que accede inalterado a circulación general en comparación con un preparado estándar del mismo.

Bioequivalencia: Biodisponibilidad comparada de dos formas farmacéuticas del mismo fármaco.

Biofarmacia: Ciencia que estudia la biodisponibilidad de los fármacos en sus formas farmacéuticas y el modo de alcanzar su óptimo a través del estudio de las interacciones fármaco – forma farmacéutica – sustrato biológico.

Biotransformación: Ver metabolismo.

Cinética de orden cero: Se dice que un proceso farmacocinético de absorción, distribución, metabolismo o eliminación sigue una cinética de orden cero cuando la velocidad a la que transcurre el proceso es constante en el tiempo, independientemente de la concentración del fármaco.

Cinética de orden uno: A diferencia de la anterior, la velocidad del proceso es proporcional a la concentración de fármaco con una proporcionalidad constante a lo largo del tiempo

Compartimento: Es una parte del organismo en la que el fármaco se supone uniformemente repartido y en la que goza de análogo comportamiento farmacocinético.

Compartimento central: Está constituido por :1. Fluidos: Plasma, fluido intersticial y agua intracelular. 2. Organos o tejidos con un flujo sanguíneo elevado, donde la distribución del fármaco es inmediata y uniforme. Estos tejidos u órganos son: Suprarrenales, tiroides, riñón, pulmones, hígado, intestino, corazón y cerebro. Estos órganos tienen un riego sanguíneo superior a 0.5 ml/g/min. Suman aproximadamente un 15% del total de agua corporal. Al cerebro y médula, por su flujo sanguíneo los hemos considerado como parte del CC, pero esto no es siempre cierto. Recordemos que existe una barrera hematoencefálica altamente lipófila y compacta, de modo que sólo los medicamentos muy lipófilos pueden atravesarla fácilmente.

Compartimento periférico: Está constituido por aquellas partes del organismo a las que el fármaco tiene un acceso más lento, al que llega el fármaco procedente del compartimento central. Entre ambos

compartimentos, al cabo de cierto tiempo de la administración del fármaco se establece un estado de equilibrio. Órganos: piel, músculo, tejido adiposo, tejido óseo, agua intracelular del cerebro. Estos órganos tienen un riego sanguíneo de 0.05 ml/g/min o menos.

Concentración en equilibrio estacionario: Cuando se administra una dosis de fármaco a intervalos de tiempo regulares, el fármaco se va acumulando en el organismo hasta que llega un momento en el que la cantidad de fármaco eliminado entre dos dosis, momento en que la concentración del fármaco se estabiliza.

Concentración máxima (C_{máx}): concentración máxima plasmática que se alcanza tras la administración de un medicamento. Se expresa en unidades de concentración.

Concentración máxima tolerada: Concentración que, si se sobrepasa, da lugar a la aparición de efectos tóxicos.

Concentración mínima efectiva: Concentración necesaria para que se produzca el efecto terapéutico.

Constante de eliminación Ke: se refiere a la concentración remanente del medicamento en el plasma, que es una magnitud variable en cada instante. Se expresa como tiempo recíproco (t^{-1}). Los fármacos que tienen un Ke baja son aquellos que se eliminan poco. Los fármacos que poseen una Ke alta son aquellos que tienen una elevada eliminación. La mayoría de los medicamentos poseen una Ke entre 0.01-3h⁻¹. Cuando se dice que $K = 0,17 h^{-1}$ se quiere significar con ello que la cantidad de fármaco eliminada cada hora es un 17 % de la concentración que existía una hora antes.

Constantes de transferencia (α y β): Son las constantes de disposición del modelo bicompartimental. Matemáticamente se cumple que $\alpha + \beta = K_{12} + K_{21} + K_e$. Por otro lado $\alpha * \beta = K_{21} * k_e$

Circulación enterohepática: Es la reabsorción a partir de la luz intestinal de los fármacos o metabolitos excretados por la bilis al intestino.

Curva dosis – respuesta: Es una representación gráfica de la relación entre la dosis administrada y el efecto biológico observado.

Depuración: Veáse aclaramiento.

Difusión pasiva: Proceso por el que los fármacos atraviesan las membranas celulares sin gasto de energía y que depende únicamente de la

diferencia de la concentración del fármaco a ambos lados de la membrana y de la capacidad del mismo para atravesar la zona lipídica de la membrana, es decir, su liposolubilidad.

Disposición: Término que incluye los procesos de distribución y eliminación

Distribución: Es el paso del fármaco de la circulación sistémica a los tejidos o compartimentos del organismo.

Dosis de choque o de carga (Dc): Es aquella que permite alcanzar de forma rápida niveles terapéuticos del fármaco. En determinadas situaciones interesa conseguir, con la primera dosis, la cantidad de fármaco terapéuticamente efectiva en lugar de esperar el tiempo necesario para que se alcance estado de equilibrio. Esta dosis inicial, terapéuticamente eficaz, se conoce como dosis de choque. $Dc = Dm \cdot R$ siendo Dm la dosis de mantenimiento y R el factor de acumulación. Otra forma de expresar la dosis de carga es $Dc = C_{ss} \cdot V_d$. Como $C_{ss} = D/Cl$ y $Cl = K_e \cdot V_d$ entonces $Dc = D/k_e$ (Método de Mitenko y Ogilvie).

Dosis de mantenimiento (Dm): Es aquella que permite mantener los niveles terapéuticos de un fármaco reponiendo la cantidad de fármaco eliminado en un intervalo posológico.

Dosis múltiples: Determina un incremento progresivo de la concentraciones del fármaco en el organismo, ya que se va acumulando hasta alcanzar un estado de equilibrio.

Ecuación de Henderson – Hasselbalch: Relaciona las proporciones de ácidos / bases débiles disociadas y no disociados con el pH de la solución (en equilibrio). Para un ácido débil $pK_a - pH = \log [AH]/ [A^-]$. Si $pK_a > 7,5$ estará siempre no ionizado cualquiera que sea el pH del organismo.

Eliminación: Es el conjunto del proceso que determina la desaparición del fármaco del organismo. Los fármacos son eliminables al exterior (excreción) o bien metabolizados y luego excretados.

Equivalencia química: se produce cuando se incorporan en dos formas farmacéuticas, a administrar por la misma vía (por ejemplo, comprimidos y cápsulas), un fármaco con dosis idénticas.

Equivalencia farmacéutica: corresponde a la incorporación en dos formas farmacéuticas iguales de un fármaco con dosis idénticas. Los

dos medicamentos podrían incluir excipientes diferentes.

Equivalencia biológica o bioequivalencia: corresponde a dos medicamentos, equivalentes químicos o farmacéuticos, que posean la misma biodisponibilidad, tanto en intensidad como en velocidad, en un mismo individuo y bajo las mismas condiciones experimentales. Por tanto, las dos curvas de niveles plasmáticos, obtenidas tras la administración de estos dos medicamentos, deben ser prácticamente superponibles.

Estado de equilibrio: Estado en que la velocidad de incorporación de un fármaco es igual a su velocidad de eliminación y, por tanto, la evolución de las concentraciones frente al tiempo es siempre la misma (meseta) mientras no se modifique el régimen posológico utilizado.

Excreción: Es la expulsión de un fármaco y/o sus metabolitos desde el organismo al exterior. Las moléculas más hidrosolubles se excretan como tales, ya que son a su vez las más polares. Las sustancias liposolubles, menos polares, son frecuentemente transformadas a productos más polares, más hidrosolubles y más fácilmente excretados por vía renal. Sólo la forma libre es la que difunde y la que interviene en el gradiente de concentración. La unión a proteínas juega así mismo un papel fundamental en la excreción.

Factor (o índice) de acumulación R: Es la relación de la cantidad de fármaco a un tiempo t dentro del intervalo en el estado de equilibrio con respecto a la cantidad de fármaco en ese mismo tiempo t dentro del intervalo tras la primera dosis. Depende de la constante de velocidad de eliminación y del intervalo posológico y es independiente de la dosis administrada $R = 1 / 1 - e^{-K_e \cdot T}$. Otra forma de expresión es: $R = Dc/Dm$.

Fármaco libre: Es la fracción del fármaco en plasma o tejidos que no está unido a proteínas. Se considera que, en general, es la fracción de fármaco activo.

Farmacocinética: El estudio y caracterización de la evolución temporal de los fármacos y sus metabolitos en el organismo, a través del análisis cinético de las curvas concentración / tiempo o cantidad/tiempo obtenidas a partir de muestras de fluidos biológicos.

Fenómeno flip – flop: Se produce cuando la constante de eliminación tiene un valor superior al de la constante de absorción.

Filtración glomerular: el paso del fármaco del plasma al filtrado glomerular se efectúa a través de la pared del glomérulo por filtración debida a un gradiente de presión. Solamente pueden atravesar esta membrana las moléculas que posean un tamaño lo suficientemente reducido; las macromoléculas, como la albúmina, las globulinas y otras proteínas plasmáticas no pueden atravesarla, ni mucho menos el fármaco que se encuentre unido a ellas.

Función de Bateman: Expresión matemática que nos permite relacionar la concentración plasmática de un fármaco administrado por vía extravasal con la concentración del fármaco a tiempo cero tras la administración iv a la misma dosis. Se asume que los procesos de absorción y de eliminación son de primer orden.

Inducción enzimática: Implica un aumento del metabolismo del medicamento, inducido por él mismo o por otros medicamentos denominados genéricamente inductores enzimáticos. Aumentan la actividad de los sistemas microsomales debido a un aumento de la síntesis de proteínas a nivel de retículo endoplasmático.

Inhibición enzimática: Implica una disminución del metabolismo del medicamento. La inhibición enzimática suele manifestarse de forma inmediata.

Ka (Constante de velocidad de absorción): constituye una constante de primer orden y se expresa en t^{-1} . La velocidad de absorción viene dada por el producto de esta constante por la concentración de fármaco disponible en el lugar de absorción.

LADME: El conjunto de procesos que caracterizan la evolución temporal de un medicamento, tras ser administrado a un organismo, en determinadas condiciones y bajo una vía de administración específica, se denomina LADME. El acrónimo LADME está formado por las iniciales de las cinco etapas que pueden llegar a producirse durante el tránsito del medicamento por el organismo: liberación, absorción, distribución, metabolización y excreción. Globalmente, la metabolización y excreción pueden agruparse bajo el término eliminación y, junto con la distribución, reciben la denominación de disposición

Liberación: Constituye la "salida" del fármaco de la forma farmacéutica que lo transporta. Por lo general, implica la disolución del fármaco en algún medio corporal. Mediante la aplicación de procesos farmacotécnicos adecuados se puede conseguir modular la velocidad de liberación,

pudiéndose liberar rápidamente o, de forma alternativa, efectuarse de un modo mucho más lento.

Margen terapéutico: Rango de concentraciones de fármaco en el que la probabilidad de que se produzca la respuesta terapéutica esperada es relativamente alta, mientras que la probabilidad de que se produzca toxicidad inadmisibles es relativamente baja. Por lo tanto, viene definido por la concentración mínima efectiva y por la concentración máxima tolerada.

Metabolismo: Es el proceso por el cual el organismo modifica la estructura química del compuesto que se le ha introducido. La mayor parte de los procesos de biotransformación tienen lugar en el hígado y en menor grado en otros tejidos como riñón, suprarrenales, intestino, plasma, etc.

Metabolitos: Por acción de las enzimas intestinales, hepáticas y/o pulmonares, el fármaco puede sufrir una biotransformación en compuestos denominados metabolitos. Estos presentan una característica fundamental: son más hidrosolubles que el compuesto inicial y se eliminan más fácilmente. El metabolito puede tener actividad farmacológica (metabolito activo) o no.

Método de los residuales o de la retroproyección: Es un método para calcular la constante de absorción K_a . Se basa en utilizar las curvas de niveles plasmáticos obtenidas tras la administración extravasal de la forma de dosificación en la cuál se supone que el fármaco presenta una absorción completa.

Método de Loo – Riegelman: Permite obtener una estimación de la constante de absorción K_a de fármacos bicompartimentales basándose en los parámetros farmacocinéticos K_{12} , K_{21} y K_e obtenidos tras la administración iv del fármaco. Se basa en acumular las cantidades (concentraciones) de fármaco absorbido.

Método de Wagner y Nelson o de la absorción acumulativa: Es un método para calcular la K_a . Se basa en el hecho de que la cantidad de fármaco absorbido a tiempo infinito es igual a la cantidad eliminada.

Modelo monocompartimental: Modelo que representa al organismo, a efectos de distribución, constituido por un solo compartimento de carácter fundamentalmente acuoso. Se supone que la distribución es instantánea.

Principio de superposición: Se utiliza para predecir las concentraciones plasmáticas tras dosis múltiples donde se produce un solapamiento o una superposición en la primera curva de las curvas sucesivas.

Proceso de orden cero: Sigue la ecuación: $dC/dt = k_0$; siendo dC/dt : velocidad. k_0 : constante de orden cero. Es un proceso en el que la velocidad es siempre constante, con independencia de la concentración y el tiempo.

Proceso de orden uno: Sigue la ecuación: $dC/dt = k \cdot C$; siendo dC/dt : velocidad. k : constante de orden uno; C : concentración o cantidad. Es un proceso en el que la velocidad es variable, dependiendo del valor que vaya tomando C .

Proceso de orden mixto (Michaelis – Menten): Sigue la ecuación $V = V_m \cdot Q / K_m + Q$ donde V_m es la velocidad máxima del proceso y K_m se corresponde con la cantidad de fármaco relativa a una velocidad que es la mitad de la velocidad máxima ($V_m/2$)

Profármacos: Son sustancias que de por sí no tienen actividad farmacológica a no ser que sufran alguna transformación en el organismo que los haga activos. Son derivados inactivos resultantes de la combinación de un fármaco con un vector.

Proteínas plasmáticas: Las proteínas plasmáticas y otras proteínas hícticas (macromoléculas) presentan lugares para la unión de fármacos que actúan como depósitos y no median un efecto biológico. Las fracciones de fármaco libre y unido se encuentran en equilibrio. Se producen interacciones por desplazamiento. Habitualmente el fármaco unido es inactivo.

Razón de dosis (dose ratio): Es la razón entre la dosis de carga y de mantenimiento $=D_c/D_m$. Como norma general, la razón de dosis debe ser igual a 2 cuando el intervalo de dosificación es igual a la semivida de eliminación

Reabsorción tubular: proceso por el que el fármaco que ha llegado a la luz tubular, ya sea por filtración glomerular o por secreción tubular, es reabsorbido a nivel tubular y pasa de nuevo a la sangre. Este proceso se efectúa por difusión pasiva, por lo que influyen notablemente la liposolubilidad, el grado de ionización y el peso molecular del fármaco a reabsorber.

Secreción tubular: proceso que sigue un mecanismo de transporte activo, que se efectúa en el túbulo proximal, por el que algunos fármacos presentes en la sangre pasan a la luz tubular. Se trata de un proceso saturable, existiendo, por tanto,

mecanismos de competición por un mismo sistema de transporte activo.

Semivida biológica de eliminación ($t_{1/2}$): Es el tiempo necesario para que una concentración plasmática determinada descienda al 50%. Puede calcularse de forma sencilla, conociendo la constante de eliminación. Es un parámetro que orienta sobre el tiempo de permanencia del fármaco en la sangre. Viene expresado en unidades de tiempo. Se expresa según la siguiente relación $t_{1/2} = 0,693 \cdot V / Cl$ donde V es el volumen de distribución y Cl es el aclaramiento sanguíneo. Para modelos no compartimentales $t_{1/2} = 0,693 \cdot TMR$

Tiempo medio de residencia: Tiempo promedio durante el cuál las moléculas del fármaco residen en el organismo después de una dosis única. Equivale al tiempo de recambio para las sustancias endógenas. Se demuestra que $TMR = AUMC/AUC$, donde $AUMC$ es el AUC del primer momento frente a la curva del tiempo. Otra forma de expresión es $TMR = 1/Ke$

T_{máx} : tiempo necesario para llegar a la máxima concentración plasmática. Se expresa en unidades de tiempo.

Transporte activo: Paso de fármacos a través de las membranas utilizando un sistema transportador y con gasto de energía y que es capaz de almacenar un fármaco en un lugar concreto, con una concentración mayor que en el espacio circundante, o hacer que un fármaco poco liposoluble atraviese una membrana biológica.

Ventana terapéutica: El término se aplica a una situación en la que el efecto terapéutico ocurre en un intervalo limitado de dosis o concentraciones plasmáticas, hallándose ausente a concentraciones tanto mayores como menores del fármaco. Algunos antidepresivos funcionan de este modo

Volumen aparente de distribución (Vd): es un parámetro farmacocinético que permite medir la amplitud de la distribución de un fármaco en el organismo. La magnitud de este volumen aparente, ficticio, será dependiente de la capacidad del fármaco para unirse a proteínas plasmáticas o tisulares. Aquellos que presenten un alto grado de afinidad por los tejidos tenderán a poseer elevados valores de volumen de distribución, indicativo de una amplia difusión tisular del fármaco. Por el contrario, los que se unen en alta proporción a proteínas plasmáticas pueden mostrar valores altos o bajos en este

parámetro. Viene expresado en unidades de volumen o volumen / peso.

Volumen de distribución en compartimento central (Vc): Es la relación entre cantidad de fármaco en el organismo y la concentración plasmática ($Vc = D / C_0$). Se expresa en l/kg. D= dosis administrada; C_0 = concentración extrapolada a tiempo cero.

Volumen de distribución en compartimento periférico (Vp): Se demuestra matemáticamente que $Vp = (K_{12}/K_{21}) * Vc$

Volumen de distribución en estado de equilibrio (Vdss): Se considera formado por dos volúmenes: Vc = volumen que el ocupa el fármaco en el compartimento central y Vp = volumen que ocupa en el compartimento periférico. $Vd = Vc + Vp$ Es equivalente al Vd del modelo bicompartimental. $Vd_{ss} = Vc + Vp = Vc [1 + (K_{12}/K_{21})]$

Volumen de distribución extrapolado Vd (extr): No es un valor exacto. Se aplica cuando no se conoce K_{12} , K_{21} o K_e Se calcula mediante la siguiente expresión $Vd (extr) = D / B_0$. Es análogo al Vc pero aplicable a modelos bicompartimentales.

Volumen de distribución en función del área Vd (área): Es el volumen de distribución en la fase monoexponencial terminal de la curva de niveles plasmáticos. Se aplica cuando los puntos experimentales de los que se dispone, es decir, los niveles plasmáticos, permiten calcular con suficiente aproximación el valor del AUC desde tiempo cero a infinito mediante el método de los trapecoides $Vd(área) = D / \lambda * AUC$.
Cuantitativamente, los diferentes volúmenes de distribución presentan la siguiente secuencia: $Vd(área) > Vd(ss) > Vc$