

Absorción de Fármacos

Mecanismos de Transporte a través de Membranas

Biodisponibilidad

UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE FARMACOLOGÍA MOLECULAR Y CLÍNICA

LABORATORIO DE FARMACOCINÉTICA Y FITOFARMACOLOGÍA

La **absorción** es un proceso farmacocinético que comprende el ingreso de la molécula de fármaco al organismo, desde su sitio de administración inicial hasta alcanzar la circulación sistémica. Por ende, es muy relevante comprender los mecanismos de transporte de las moléculas de fármacos a través de las *membranas biológicas*, las que constituyen barreras a su paso a través de las células de los distintos tejidos.

Existen varios factores que condicionan la absorción como también circunstancias que pueden alterar este proceso. La vía de administración, a su vez, impone determinadas características especiales que determinan cambios en el proceso de absorción.

1. MECANISMOS DE TRANSPORTE A TRAVÉS DE MEMBRANAS

A excepción de la *vía intravenosa*, donde por definición *no existe* el proceso de absorción, cualquier vía de administración de fármacos sitúa a las moléculas de fármaco en un lugar inicial en el cual dichas moléculas deben entrar en solución con los líquidos del medio en el que se encuentran. Cualquier desplazamiento de las moléculas de fármaco dentro del organismo deberá realizarse a través de las *membranas biológicas*, que no son otra cosa que las membranas plasmáticas de las células que componen los diferentes tejidos.

La membrana plasmática de todas las células, está constituida por una bicapa de lípidos y proteínas. Los lípidos son moléculas *anfipáticas*, con su porción polar o hidrófila orientada hacia el exterior de la membrana y su porción apolar o hidrófoba, se orienta hacia el interior de la bicapa lipídica. De modo que el paso de una molécula a través de una membrana celular debe enfrentar dos medios polares separados por uno apolar, lo que termodinámicamente representa barreras de energía que se oponen a su cruce.

Revisaremos tres tipos de transporte a través de membranas: *transporte pasivo*, *transporte activo* y *filtración*.

2. TRANSPORTE PASIVO

El transporte pasivo se caracteriza porque la fuerza impulsora del proceso para vencer la barrera de energía que impone la bicapa lipídica a las moléculas de fármaco, se

obtiene de la formación de una *gradiente electroquímica* (electro por la gradiente de moléculas que presentan carga eléctrica neta y química por la gradiente de concentración de las moléculas). Termodinámicamente, la gradiente favorece la disipación de su energía almacenada en la dirección y sentido que va de mayor a menor concentración molecular y de carga eléctrica de las moléculas del fármaco (figura 1). Por tanto, es un proceso que energéticamente, no representa gasto alguno para la economía celular.

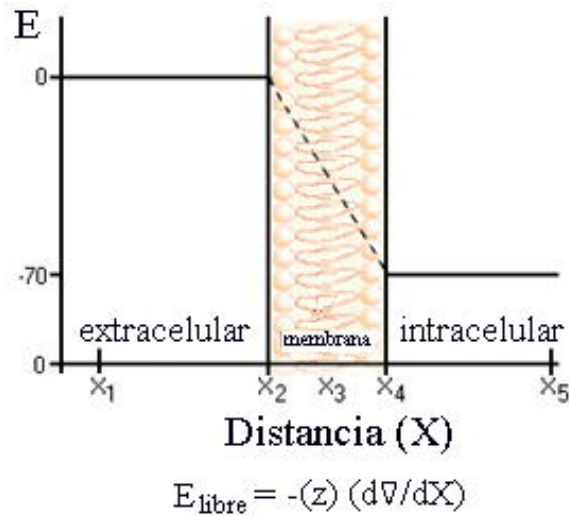


Figura 1. Representación gráfica de la disipación de la energía libre almacenada en el gradiente electroquímico, la cual actúa como fuerza motriz del transporte pasivo a través de la bicapa lipídica. $-(z)$, magnitud de la gradiente eléctrica si la molécula presenta carga eléctrica. (dV/dX) , variación de la gradiente de concentración química de la molécula.

2.1. Difusión simple. La difusión simple es la forma más sencilla de transporte pasivo. La mayoría de los fármacos, por su peso molecular bajo a mediano, pueden cruzar la bicapa lipídica venciendo la barrera de energía de ésta a favor del gradiente electroquímico.

Otra característica importante que debe presentar una molécula para cruzar por difusión simple es su liposolubilidad, mientras mayor ésta sea, aumentará la velocidad de difusión. La liposolubilidad de una molécula está expresada por su coeficiente de partición (o distribución) lípido/agua. Todas estas características fisicoquímicas de las moléculas están incluidas en la ley de Fick, que predice la velocidad de difusión (ds/dt) de una molécula al cruzar una bicapa lipídica:

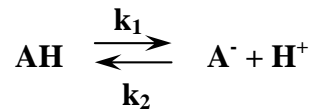
$$ds/dt = (A D \beta [C_e - C_i]) 1/\Delta X$$

donde **A** es el área de la bicapa sobre la cual ocurrirá la difusión y ΔX la distancia que debe recorrer a través de la bicapa la molécula que difunde. Las características fisicoquímicas *propias* de la molécula están representadas en **D**, la constante de difusión

de la molécula y por β , el coeficiente de partición lípido/agua. La fuerza electromotriz del proceso aparece en la expresión $[C_e - C_i]$, es decir, la gradiente electroquímica.

La ausencia de carga eléctrica de la molécula es un factor muy importante, ya que una molécula apolar difunde con mayor facilidad que otra de iguales características, pero polar. Sin embargo, el grado de polaridad de las moléculas de fármacos no es un valor absoluto, sino que depende del pH del medio en el cual se encuentra la molécula.

La mayoría de los fármacos son electrolitos débiles, tanto ácidos como bases y, en el medio acuoso del organismo, éstos se encuentran *parcialmente ionizados*.



La ecuación anterior representa el equilibrio ácido-base de un ácido débil, donde k_1/k_2 es la constante de asociación, K_a . El grado de ionización dependerá de la K_a de la molécula y de la concentración de H^+ del medio

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

Si aplicamos el logaritmo decimal a ambos lados de la ecuación, ésta queda expresada como

$$\text{Log } K_a - \text{Log } [\text{H}^+] = \text{Log } \{[\text{A}^-] / [\text{AH}]\}$$

y reemplazando por la función **p**, o $-\text{Log}$ (argumento) y reordenando los términos:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \text{Log } \{[\text{A}^-] / [\text{AH}]\}$$

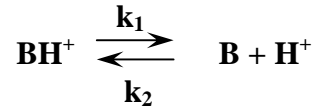
que es la conocida ecuación de Henderson-Hasselbach (para un ácido débil). La forma no ionizada de la molécula (AH, en el ejemplo del ácido débil) difundirá libremente a través de la bicapa lipídica en función de su liposolubilidad. Por el contrario, la forma ionizada (A^- en nuestro ejemplo), estará termodinámicamente dificultada para cruzar la membrana celular debido a la presencia de carga eléctrica que interactúa con los dipolos del agua.

Luego podemos concluir que si una membrana semipermeable, como la membrana celular, separa dos compartimientos (extra e intracelular, por ejemplo) en los que se encuentran disueltas las moléculas del fármaco, *sólo podrán difundir a su través la forma no ionizada* hasta que se logre el *estado de equilibrio* en el que las concentraciones de la forma no ionizada a ambos lados de la membrana se igualen.

En el caso de un fármaco ácido débil, su *absorción será favorecida* en un ambiente ácido. Ahora bien, si los dos compartimientos separados por la membrana tienen *diferente* pH, la *concentración del fármaco será también diferente* una vez alcanzado el equilibrio. La concentración será *mayor* en el lado en que el pH induzca

mayor ionización de la molécula. Este fenómeno se conoce como *atrapamiento de fármaco*.

¿Y qué ocurrirá si el fármaco es una base débil?



¿Cómo resulta la ecuación de Henderson-Hasselbach? ¿Bajo qué condiciones de pH aumenta la forma no ionizada? ¿Qué valores de pH favorecerían la absorción de un fármaco base débil?

Finalmente, debido a que el fármaco es retirado constantemente de su lugar de administración por la sangre que lo distribuye en el organismo, nunca se alcanza el estado de equilibrio como ocurre *in vitro*, manteniéndose permanentemente el gradiente electroquímico entre el sitio de administración y la sangre, lo que permite que el proceso de absorción se complete.

2.2 Difusión facilitada. Las proteínas de membrana que se encuentran en las superficies extra e intracelular de la membrana cumplen variadas funciones. Una de ellas, las denominadas *proteínas transportadoras*, son capaces de transportar ciertas sustancias de un lado a otro de la membrana plasmática. No se conoce con exactitud cómo ocurre el proceso; hay evidencia que sugiere que algunas proteínas transportadoras se mueven libremente dentro de la fase lipídica de la membrana. Son capaces de ligar, en sitios específicos, una sustancia en uno de los lados de la membrana y, usando la *energía de la gradiente electroquímica*, pueden traslocar a la sustancia ligada al otro lado de la membrana, donde es liberada.

Muchos aminoácidos son transportados de esta manera (figura 2). Algunos fármacos poseen estructuras químicas que les permiten reconocer y unirse al sitio de ligamen de la proteína transportadora y ser translocados al interior celular, usando la energía almacenada en su gradiente electroquímico.

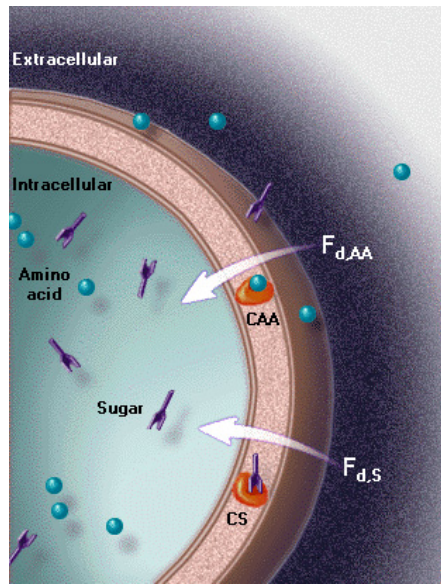


Figura 2. Esquema de difusión facilitada de aminoácidos (AA) y azúcar (Az) por medio de proteínas transportadoras al interior celular. La fuerza motriz para el proceso, proviene de la energía almacenada en la gradiente de concentración de AA o de Az.

La existencia de sitios de unión en la proteína transportadora, que normalmente son usados por las sustancias endógenas, hacen que el sistema sea *saturable* cuando se ocupan en su totalidad los sitios de unión del transportador. Por la misma razón, existe la posibilidad de *inhibición competitiva* del transporte por la presencia de las sustancias endógenas, o bien, por moléculas afines por el mismo transportador. La figura 3 muestra la comparación entre un sistema de transporte por difusión simple y otro por difusión facilitada.

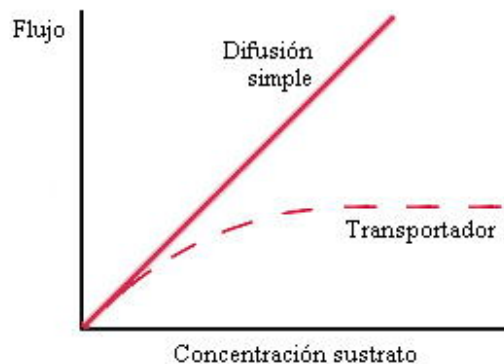


Figura 3. Gráfica comparativa entre el flujo y concentración del sustrato, transportado por difusión simple (línea continua) y por difusión facilitada (línea discontinua). Al ocupar el sustrato todos los sitios de unión del

transportador, el transporte se satura, cosa que no ocurre en la difusión simple, donde un aumento de la concentración de sustrato induce un mayor flujo.

3. TRANSPORTE ACTIVO

Los sistemas de transporte activo, a menudo llamados *bombas*, utilizan la energía libre almacenada en los enlaces de alta energía del fosfato del ATP como fuente de energía para producir el movimiento de la proteína transportadora y la traslocación de la sustancia transportada a través de la membrana, ya que la traslocación tiene lugar *contra* la gradiente electroquímica. Existen dos tipos de transporte activo: *primario* y *secundario*.

3.1 Transporte activo primario. Usa la energía del ATP directamente en el proceso de transporte mediante la acción de una ATP-asa que rompe el enlace del grupo fosfato terminal del ATP. La figura 4 (parte superior) ilustra este proceso. La bomba de Na^+/K^+ es responsable de establecer y mantener las gradientes de concentraciones de iones sodio y potasio que existen a través de la membrana de las células.

Otros ejemplos de transporte activo primario son la Ca^{2+} -ATPasa de la membrana celular externa (responsable de transportar calcio fuera de la célula) y, la Ca^{2+} -ATPasa del retículo sarcoplásmico de las células musculares (transporta calcio desde el citoplasma al retículo sarcoplásmico).

3.2 Transporte activo secundario. Usa la energía de una gradiente de concentración previamente establecida por un proceso de transporte activo primario (figura 4, parte inferior). Por tanto, el transporte activo secundario usa *indirectamente* la energía derivada de la hidrólisis del ATP. El intercambio de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ a través de la membrana celular es un ejemplo, como lo es el transporte de azúcares y aminoácidos. Los fármacos pueden utilizar este sistema de transporte activo al ser capaces de unirse al sitio de ligamen del transportador.

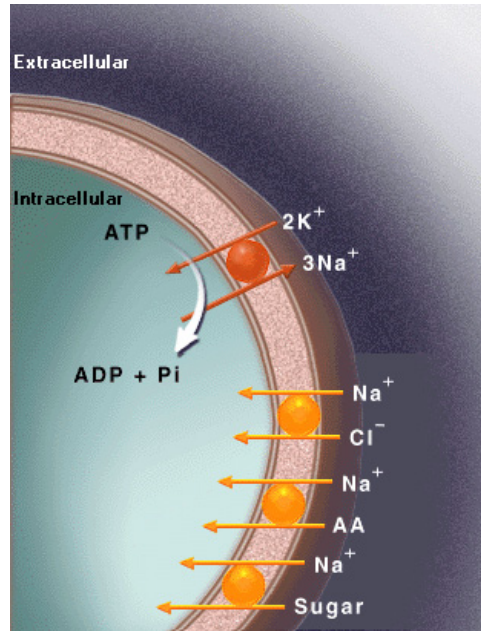


Figura 4. La bomba Na^+/K^+ -ATPasa (parte superior) hidroliza el ATP a ADP y fosfato inorgánico (**Pi**), liberando la energía libre del enlace fosfato terminal. La energía liberada se usa para cambiar la conformación de la proteína transportadora, resultando en el transporte de 3Na^+ desde el interior al exterior celular y 2K^+ en el sentido opuesto. La energía almacenada en la gradiente de sodio es usada en varios procesos de transporte activo secundario (parte inferior de la figura). Los aminoácidos (**AA**), cloruros y azúcares, como algunos fármacos, son transportados al interior celular vía transporte activo secundario.

Al igual que en el transporte por difusión facilitada, en los sistemas de transporte activo, por utilizar proteínas transportadoras con un número finito de sitios de unión a ligando, poseerán *cinética saturable* (figura 3) y serán susceptibles de *inhibición competitiva* con el sustrato endógeno.

El transporte activo puede ser inhibido, además, por sustancias o condiciones que (a) *bloqueen la producción de energía* celular, como inhibidores metabólicos (CN^-), atmósfera anaerobia, cambios en la temperatura, etc., (b) *sustancias que bloqueen a la proteína transportadora*, como la uabaína, que bloquea la bomba Na^+/K^+ -ATPasa y, (c) por *inhibición de la síntesis* de la proteína transportadora.

4. FILTRACIÓN

La filtración es un proceso de transporte a través de las *hendiduras intercelulares*, por ende, difiere sustancialmente de los sistemas de transporte previamente descritos. De preferencia ocurre en la pared de los capilares sanguíneos, pasando las moléculas del

fármaco a través de los espacios existentes entre las células, junto a las moléculas de agua en la cual está disuelto, desplazándose entre los intersticios celulares.

Este mecanismo de transporte *intercelular* coexiste con los otros mecanismos de transporte que ocurren en la membrana de las células.

La velocidad de filtración (es decir, el flujo de las moléculas de fármaco) depende de varios factores.

- (a) Del *tamaño* de la *molécula de fármaco* y del *espacio intercelular*. La fracción de fármaco unida a proteínas plasmáticas no puede pasar a través de estos espacios. Además, la filtración observada de un tejido a otro varía considerablemente, debido a las características histológicas de la red capilar que posea.
- (b) De la concentración del fármaco en el líquido que se está filtrando, ya que una mayor gradiente de concentración representa una mayor fuerza motriz para el proceso.
- (c) De las *presiones hidrostática* y *coloidosmótica* que se ejercen sobre la dosolución (diferentes dependiendo del territorio capilar) y que actúan como fuerza motriz. En la parte arterial del territorio capilar es mayor la influencia de la presión hidrostática, en tanto que en la parte venosa, predomina la presión coloidosmótica.

5. PROCESO DE ABSORCIÓN.

Como ya mencionamos, el proceso de absorción de fármacos comprende el paso del fármaco desde el lugar de administración hasta la circulación sistémica. Existen múltiples factores que no solo condicionan el proceso de absorción, sino que también factores que pueden alterar el normal desarrollo del proceso.

5.1. FACTORES DETERMINANTES EN LA TASA DE ABSORCIÓN DE FÁRMACOS.

La tasa de absorción de un fármaco depende de los siguientes parámetros: *características fisicoquímicas* de la molécula de fármaco, *forma farmacéutica*, *lugar de absorción* y *eliminación presistémica* del fármaco.

5.1.1. Características fisicoquímicas de la molécula. El *peso molecular* o tamaño de la molécula es muy relevante, en particular para el transporte por difusión simple. Otro factor determinante en el tipo de transporte es su *carácter ácido* o *base* y el valor de su *pKa* por cuanto determinarán el grado de *ionización molecular*. El *coeficiente de partición lípido/agua*, β , determina su liposolubilidad. Estos factores condicionan el mecanismo de absorción (tipo de transporte) y la velocidad del proceso.

5.1.2. Forma farmacéutica. Para que ocurra el proceso de absorción, el fármaco debe estar en solución en los líquidos tisulares. Por esta razón las diferentes formulaciones farmacéuticas condicionan la velocidad de disgregación y disolución. Las principales formas farmacéuticas son solución, suspensión, polvo, cápsulas y comprimidos. La presencia de los excipientes y los aditivos, que junto al principio activo conforman al medicamento, también tienen una influencia significativa en la capacidad de disgregación y disolución de la preparación farmacéutica, condicionando la velocidad de absorción.

5.1.3. Lugar de absorción. La velocidad de absorción será mayor mientras mayor sea el *área*, el *tiempo de exposición* y la *irrigación* del lugar de absorción. Recordemos que la irrigación mantiene el gradiente de concentración del fármaco. Si el *pH del medio* favorece la forma no ionizada del fármaco se facilitará el proceso de absorción.

5.1.4. Eliminación presistémica. La administración de fármaco por cualquier vía, excepto la *iv*, puede impedir la llegada de todo el fármaco administrado a la circulación sistémica. Principalmente el paso del fármaco desde su sitio de administración al hígado por medio del sistema vena porta antes de alcanzar la circulación sistémica y los tejidos, en los que debe ejercer su acción farmacológica, se conoce como *efecto de primer paso*. El primer paso del fármaco por el hígado puede significar un primer proceso de metabolización por parte de las enzimas de las células hepáticas.

El pulmón es otro órgano que produce eliminación presistémica. Otras formas de eliminación del fármaco administrado es a través de las heces antes de ser completamente absorbido, inactivación por el pH del medio o por enzimas digestivas y, la metabolización del fármaco por las células del sistema gástrico o las bacterias intestinales.

5.2. FACTORES QUE ALTERAN LA ABSORCIÓN DE FÁRMACOS.

Existen tres factores principales capaces de alterar significativamente el normal proceso de absorción de fármacos: *fisiológicos*, *patológicos* y *yatrogénicos*.

5.2.1. Factores fisiológicos. Son variados dependiendo de la vía de administración. Entre éstos podemos mencionar la presencia de alimentos, que disminuye el tiempo de exposición y área de absorción. El embarazo altera la absorción debido a cambios en la motilidad intestinal, cambios en el pH y alteraciones del flujo sanguíneo. La edad condiciona cambios en la motilidad intestinal y alteraciones del pH, dependiendo si estamos en presencia de un prematuro, un adulto o un anciano.

5.2.2. Factores patológicos. En el caso de la administración de fármacos por vía oral, son muy importantes el vómito y la diarrea, por disminuir el tiempo de permanencia del fármaco en el tracto gastrointestinal. En la vía intramuscular los factores más importantes que alteran el proceso de absorción son la alteración del flujo sanguíneo, estados de *shock* y la insuficiencia cardíaca.

5.2.3. Factores yatrogénicos. Son interacciones entre fármacos que alteran el proceso de absorción, ya sea en forma directa por la formación de precipitados entre ellos que impiden la normal absorción del fármaco, o bien interacciones indirectas, al modificar el pH del medio, alterar la motilidad intestinal o el flujo sanguíneo.

6. NIVELES PLASMÁTICOS. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS Y BIODISPONIBILIDAD.

6.1. Curva de Niveles Plasmáticos.

La curva de niveles plasmáticos representa la evolución temporal de la concentración en el plasma del fármaco administrado. Usualmente, se determina administrando una dosis determinada del fármaco en estudio a un paciente (o a un

voluntario sano) y tomando muestras sanguíneas cada cierto intervalo de tiempo. La muestra sanguínea es analizada por HPLC para detectar la presencia de las moléculas del fármaco y cuantificar su concentración, usualmente en μg de fármaco por ml de plasma. El análisis de la curva de nivel plasmático, característico del fármaco y de la vía de administración, permite determinar una serie de parámetros farmacocinéticos, como se aprecia en la figura 5.

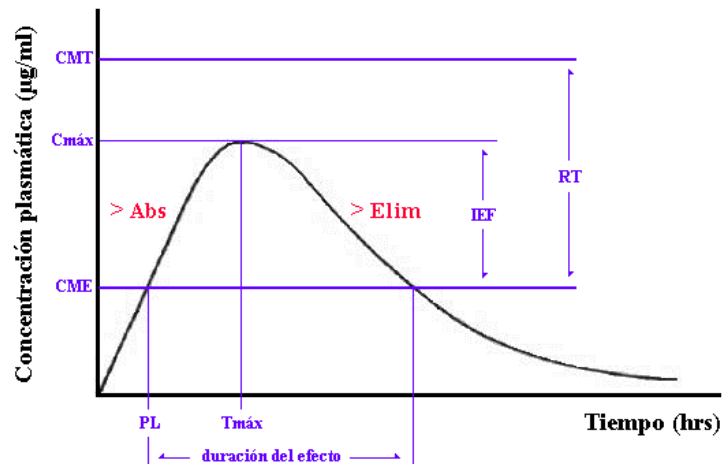


Figura 5. Curva de la evolución temporal del nivel plasmático de un fármaco administrado por una vía distinta de la *iv*. Se observa una curva con una primera fase ascendente, donde la velocidad del proceso de absorción es superior al de eliminación, seguida de una segunda fase descendente, donde los procesos de eliminación superan la velocidad del proceso de absorción. **CME** concentración mínima efectiva, **C_{máx}** concentración máxima, **CMT** concentración mínima tóxica, **PL** período de latencia, **T_{máx}** tiempo máximo, **IEF** intensidad del efecto farmacológico, **RT** rango terapéutico.

Para toda vía, excepto la *iv*, la curva de niveles plasmáticos se caracteriza por mostrar una fase ascendente y otra descendente, pasando por un punto de inflexión. La *fase ascendente*, representa gráficamente el proceso de *absorción* y su *pendiente* la *velocidad de absorción*. A tiempo cero, el momento de administración, la concentración plasmática es cero, aumentando progresivamente hasta alcanzar un máximo, la concentración máxima (**C_{máx}**). Para la mayoría de los fármacos, la **C_{máx}** se relaciona con la intensidad del efecto farmacológico. Trás el punto de inflexión, donde el valor de la pendiente es cero, sigue una *fase descendente*, que representa gráficamente los procesos de *eliminación* (biotransformación y excreción) y su pendiente la velocidad de dicho proceso.

Es importante hacer notar que durante el desarrollo temporal de la curva de niveles plasmáticos, ocurren simultáneamente los procesos de absorción y eliminación. La fase ascendente y descendente representan la velocidad resultante de la sumación de velocidades parciales de los dos procesos que antagonizan el nivel plasmático del

fármaco. Así, en la fase ascendente de la curva, la velocidad parcial del proceso de absorción es mayor que la velocidad parcial de los procesos de eliminación y, como resultado neto, la curva tiene pendiente positiva, aumentando la concentración del fármaco en la sangre. En la fase descendente ocurre exactamente lo contrario, siendo mayor la velocidad parcial de los procesos de eliminación que la velocidad parcial del proceso de absorción, determinando una pendiente negativa y la disminución de la concentración del fármaco en la sangre. En el punto de inflexión, ambas velocidades parciales se igualan, siendo la velocidad del proceso de absorción igual a la de los procesos de eliminación.

Todo fármaco requiere una *concentración mínima* en el plasma para que su acción farmacológica tenga valor terapéutico (CME, figura 5). El tiempo transcurrido en alcanzar este valor de concentración se conoce como *período de latencia*, el cual varía dependiendo del tipo de fármaco y, con un mismo fármaco, varía dependiendo de la vía de administración utilizada. Todo el tiempo en el cual la concentración del fármaco esté por encima de la CME, representa la *duración del efecto farmacológico*. Así mismo, para la mayoría de los fármacos, mientras mayor sea la diferencia entre la $C_{m\acute{a}x}$ y la CME, mayor será la *intensidad del efecto farmacológico*. El *rango terapéutico* (RT), o margen de seguridad, es el rango de concentración entre la CME y la *concentración mínima tóxica* (CMT, la mínima concentración del fármaco en el plasma capaz de inducir efectos tóxicos). A mayor RT, existirá mayor seguridad en el rango de dosificación del fármaco.

La administración de fármacos por vía intravenosa, por definición, carece del proceso de absorción (¿Podría Ud. dibujar la curva de niveles plasmáticos *iv* sobre la curva de la figura 5?). Así, la dosis administrada a tiempo cero representa la $C_{m\acute{a}x}$. Pero, para un mismo fármaco, ¿la $C_{m\acute{a}x}$ alcanzada por *iv* es equivalente a la alcanzada por otra vía, digamos oral?

Aquí entra en juego un nuevo concepto, la biodisponibilidad.

6.2. Biodisponibilidad.

La *biodisponibilidad* indica la cantidad y forma en que un fármaco llega a la circulación sistémica y, por tanto, está disponible para acceder a los tejidos y producir su efecto farmacológico.

La biodisponibilidad depende grandemente del proceso de absorción y de las variables que lo condicionan, de la vía de administración y del efecto de eliminación presistémica, en particular el efecto de primer paso hepático.

La vía intravenosa tiene una biodisponibilidad del 100%, misma que es significativamente inferior por otra vía. Para cuantificar la biodisponibilidad por *vo*, por ejemplo, recurrimos a la curva de niveles plasmáticos.

Ya que mientras más veloz sea el proceso de absorción mayor será la $C_{m\acute{a}x}$ y aumentará la biodisponibilidad. Expresado matemáticamente no es otra cosa que la derivada en el rango en que ésta es mayor que cero, es decir:

$$d(C_p) / dt$$

Dado que la cantidad de fármaco biodisponible está representado por el área bajo la curva, matemáticamente representa la sumatoria de todas las variaciones infinitesimales de la C_p en el tiempo:

$$\int d(C_p) / dt, \text{ entre } t=0 \text{ y } t=\infty$$

Vemos entonces, que la biodisponibilidad está afectada por la velocidad de absorción y se puede cuantificar mediante el área bajo la curva de niveles plasmáticos. Existen variados procedimientos para cuantificar el área y la velocidad a partir de la curva de niveles plasmáticos sin tener que recurrir a las expresiones matemáticas que las describen.

No obstante, es de mayor interés el definir una herramienta que nos permita comparar las biodisponibilidades entre distintas vías de administración con la *iv*, la cual es máxima.

Se define la *fracción de absorción (f)* como la razón entre la biodisponibilidad de la vía en estudio (oral en nuestro ejemplo) y la biodisponibilidad *iv*. El resultado siempre será un número cuyo valor esté entre 0 y 1. Generalmente, se multiplica por 100 para expresarlo en porcentaje:

$$f = [(ABC \text{ vo}) / (ABC \text{ iv})] 100$$

donde ABC representa el Área Bajo la Curva de la vía en cuestión.

La figura 6B muestra el efecto del cambio de la *f* en la biodisponibilidad de un fármaco administrado por *vo*. Observe cómo otros parámetros pueden modificar la biodisponibilidad de un fármaco al variar la constante de absorción, *K_a* (figura 6A), o la constante de eliminación, *K_e* (figura 6C).

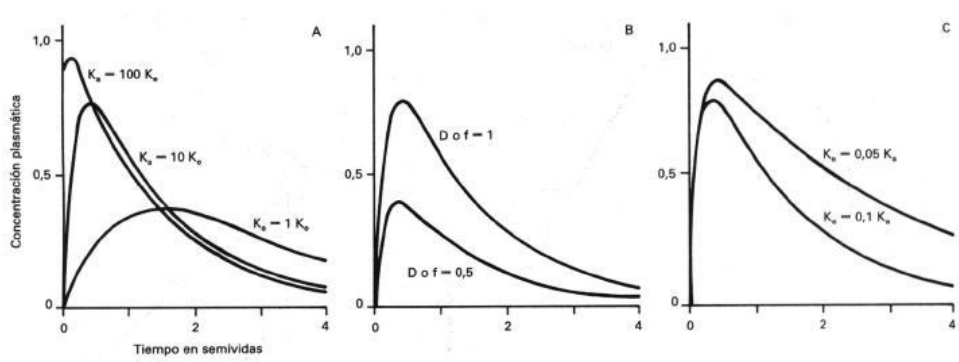


Figura 6. Curvas de niveles plasmáticos de un fármaco administrado por *vo* y su biodisponibilidad de acuerdo a diferentes parámetros farmacocinéticos. **A,**

efecto de la velocidad de absorción al modificar en tres órdenes de magnitud la constante cinética de absorción (K_a). **B**, influencia en un incremento del 100% de la dosis (D) o de la fracción de absorción (f). **C**, efecto de la velocidad de eliminación al duplicar el valor de la constante cinética de eliminación (K_e).

El comprender el proceso de absorción de fármacos, junto a los demás procesos de la farmacocinética, permiten, por ejemplo, determinar el régimen de dosificación de un fármaco, o adaptarlo a los requerimientos individuales de la persona que requiere la farmacoterapia.

Finalmente, como ejercicio, analice la absorción y biodisponibilidad del fármaco administrado por las vías *a*, *b*, *c* y *d* de la figura 7.

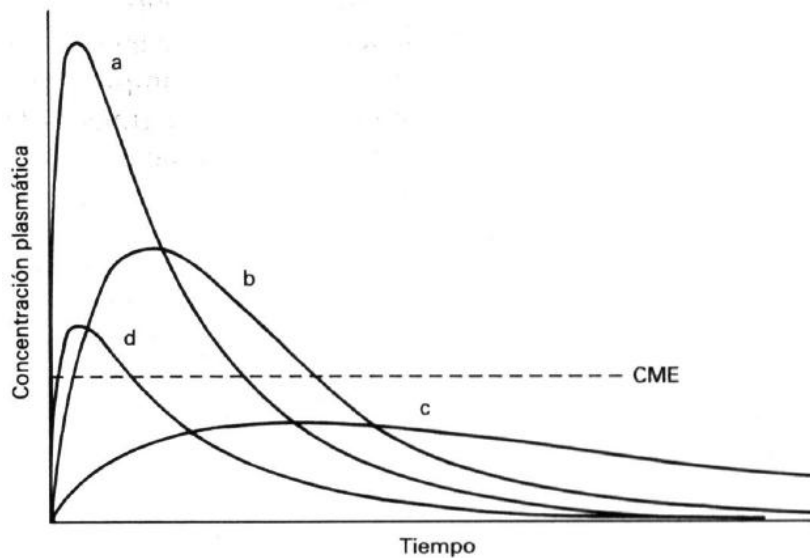


Figura 6. Curva de nivel plasmático de un fármaco administrado por diferentes vías.

BIBLIOGRAFÍA

Biofísica y Fisiología Celular. Latorre, López-Barneo, Bezanilla y Llinás. Primera Edición. Editorial Universidad de Sevilla. España, 1996.

Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. J. Hardman, L. Limbird, P. Molinoff, R. Ruddon y A. Goodman Gilman. Novena Edición, Vol I. Editorial Mc Graw-Hill-Interamericana, Traducción al Español. México, 1996.

Farmacología Humana. Flórez. Segunda Edición. Editorial Masson-Salvat. España, 1994.

Velázquez, Farmacología. A. Velasco, P. Lorenzo, J. Cerrano y F. Andrés-Trelles. Decimosexta Edición. Editorial Mc Graw-Hill-Interamericana. Madrid, 1993.