

- 
- **Materia:** FARMACOLOGIA Y VETERINARIA I
 - **Tema:** ENSAYO DE LOS FACTORES QUE AFECTAN LA RESPUESTA DE LOS FÁRMACOS EN EL ORGANISMO
 - **Carrera:** MVZ
 - **Cuatrimestre:** 3°
 - **Alumno:** Téllez Méndez Alexa Yomara

Fármacos en el organismo

Los cambios fisiológicos que ocurren durante el desarrollo y crecimiento de los animales son múltiples y variados. En los primeros meses de vida la alimentación es exclusivamente a base de leche materna o algún sucedáneo de ésta y al iniciar su ablactación el animal amplía su relación con él y su medio ambiente. Si bien el efecto no ha sido estudiado adecuadamente, los cambios evolutivos deben influir en la absorción y metabolismo de fármacos. Incluso, la dosificación de muchos medicamentos en los animales, se basa en la extrapolación de la dosis recomendada, lo que suele ser con frecuencia, incorrecta. En el peso, a pesar de cambios de relevancia fisiológica, psicológica y social quedan aún sin estudiar la manera en que influyen en la farmacocinética y farmacodinamia de muchos medicamentos.

En teoría las pautas de dosificación en los animales deben ajustarse a la edad, las circunstancias fisiopatológicas que enfrentan e incluso a las diferencias que por género puedan existir. Aun cuando la dosis recomendada considera un adecuado margen de seguridad y eficacia, el conocimiento básico de los conceptos farmacocinéticos y farmacodinámicos permite comprender las implicaciones farmacológicas de los cambios fisiológicos que ocurren y su repercusión en la terapéutica.

Así, cada médico podrá entender situaciones particulares al indicar la administración de un medicamento, que a la dosis recomendada puede ser insuficiente, excesiva o adecuada para el animal. Se revisa el proceso de absorción en una perspectiva clínico-farmacológica, con la finalidad de facilitar la comprensión de algunas de las condiciones que influyen en la absorción de los medicamentos en los animales que pueden modificar la respuesta deseada.

APEGO AL TRATAMIENTO

En los enfermos valorados con el objetivo de conocer la concentración de un medicamento, es indispensable que las personas responsables de administrar éste, están conscientes de la enfermedad y de la importancia de la administración adecuada y responsable del medicamento; del apego a la dosis e intervalo en que recibirá el medicamento y la duración del tratamiento, dependerá en gran parte el éxito del tratamiento.

Si el paciente recibe el medicamento en una forma tardía, parcial e inadecuada, no se obtiene la respuesta terapéutica deseada por el médico y anhelada por el paciente. La elección entre las diferentes modalidades de administración de los medicamentos depende de múltiples aspectos clínicos y terapéuticos. Por ejemplo, en el paciente recién nacido se prefiere la administración por vía intravenosa debido a que la función gastrointestinal y hepática no ha alcanzado todavía su grado máximo de madurez fisiológica y, por lo tanto, la absorción de los medicamentos es defectuosa. Además, la escasez de masa muscular dificulta el uso de la vía intramuscular. En los animales recién nacidos a término y en los pacientes pediátricos de mayor edad, la vía de administración preferente es la oral. Por otra parte, durante la presencia de vómito y diarrea en un paciente pediátrico de cualquier edad se prefiere la vía intravascular tanto para la administración rápida y adecuada de líquidos y electrolitos como para la administración de los

medicamentos que se requieran. Sin embargo, también se debe considerar la disponibilidad y costo de los medicamentos en sus diferentes presentaciones.

Para poder decidir en forma adecuada ante una situación clínica a la que nos enfrentemos, en la selección de un medicamento y la vía de administración deberán considerarse los múltiples factores que podrían afectar el apego al tratamiento, mismo que dependen tanto de la persona responsable de la administración del medicamento como del paciente. Por ejemplo, la frecuencia de la dosificación, la dificultad para administrar el tratamiento, la duración del tratamiento y la edad del animal. El costo del tratamiento también podría, en muchos casos, ser un factor decisivo para el paciente. Todos estos factores se hacen más complejos cuando se administra una politerapia.

ABSORCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

Los fármacos administrados por vía extravascular deben atravesar varias membranas celulares con ciertas características semipermeables antes de llegar a la circulación general. Estas membranas actúan como barreras biológicas que, en muchos de los casos de forma selectiva impiden el libre paso de las moléculas del fármaco. Las membranas celulares se componen fundamentalmente de una matriz lipídica bimolecular que contienen colesterol y fosfolípidos.

La matriz lipídica proporciona estabilidad a la membrana y determinan sus características de permeabilidad. En ella se encuentran intercaladas macromoléculas proteicas de volumen y composición variables. Algunas de estas proteínas de la membrana participan en el proceso de transporte y también pueden tener la función de receptores para la regulación de las funciones celulares. Los fármacos pueden atravesar las barreras biológicas por diferentes procesos incluyendo difusión pasiva, difusión facilitada, transporte activo, y pinocitosis.

Es por ello que la cantidad de fármaco absorbido por vía extravascular será, en la mayoría de los casos, menor a la que teóricamente ingresaría al paciente en caso de haber sido administrado por vía intravascular. Excepto por segmentos limitados del aparato digestivo en donde la circulación venosa drena tanto al sistema porta como a venas afluentes directas de la vena cava inferior, la cantidad de fármaco absorbido en el intestino llegará al hígado en donde generalmente será sometido a uno o más procesos metabólicos. La cantidad de fármaco que se metaboliza durante el paso de la sangre por el hígado se conoce como "efecto del primer paso". Generalmente se cuantifica la cantidad que finalmente llega a la circulación sanguínea con respecto a la que realmente se administró por vía oral, como medida de biodisponibilidad. Sin embargo, las dosis de los medicamentos están diseñadas para que, a pesar de las pérdidas que ocurran, estará disponible en la sangre para su distribución sistémica, una cantidad de fármaco terapéuticamente útil.

CAUSAS DE BAJA BIODISPONIBILIDAD

La velocidad a la que se absorbe un fármaco y su biodisponibilidad, depende de las características fisicoquímicas del fármaco, de los procesos fisiológicos y de las alteraciones patológicas debidas a la enfermedad del paciente. Sin embargo, pueden influir de manera relevante, la edad, la presencia de alimento o la administración simultánea de otros medicamentos.

A) **Factores fisicoquímicos.** Las moléculas de peso relativamente elevado y de gran tamaño atraviesan las membranas celulares con dificultad; en cambio, las moléculas no ionizadas cruzan con mayor facilidad las barreras celulares. La

relación entre el carácter ácido o básico de una molécula y el pH del medio, facilitan o dificultan la absorción de los fármacos.

Aun las moléculas ionizadas de tamaño molecular pequeño, no atraviesan las barreras lipídicas. El carácter lipofílico de las moléculas representado por el coeficiente de partición octanol-agua (Log Poct) afecta el paso de los fármacos por las membranas celulares y los que son poco solubles en agua tienen una baja biodisponibilidad.

b) **Factores fisiológicos:** Antes de alcanzar la circulación general, un fármaco debe atravesar la pared intestinal, incorporarse al sistema porta y cruzar el hígado; en ambos sitios pueden ocurrir procesos metabólicos. Muchos fármacos que tienen una baja biodisponibilidad por los cambios en el primer paso como ocurre con el alprenolol, hidralazina, isoproterenol, lidocaína, meperidina, morfina, nifedipina, nitroglicerina, propanolol, testosterona, y verapamilo. En casos como el isoproterenol, noradrenalina, y testosterona, el metabolismo hepático es tan completo que su biodisponibilidad es prácticamente de cero por lo que su administración oral no puede ser usada con fines terapéuticos.

Algunos fármacos producen metabolitos activos, y las consecuencias terapéuticas del primer paso afectan significativamente a la contribución del fármaco y del metabolito a los efectos farmacológicos que pueden ser tanto deseables como tóxicos. Por ejemplo, el ácido valproico se metaboliza extensamente por vía hepática, formando 13 metabolitos, algunos de ellos con acción terapéutica

TRÁNSITO GASTROINTESTINAL

La permanencia insuficiente del fármaco en el aparato digestivo, como consecuencia de enfermedades gastrointestinales: las que suelen acompañarse de un incremento en la peristalsis, es una de las causas de una baja biodisponibilidad de los medicamentos. Si el fármaco no se disuelve con facilidad o si es incapaz de atravesar adecuadamente el epitelio intestinal (fármacos polares o muy ionizados) el tiempo en que permanece en el lugar de su absorción, puede ser insuficiente. En estos casos, la biodisponibilidad no sólo es baja, sino que puede variar ampliamente. Otros factores que modifican la biodisponibilidad de los fármacos son: la edad, el sexo, la actividad física, las variaciones genéticas que hay en ciertas enzimas hepáticas, el estrés, las enfermedades que se acompañan de vómito, la aclorhidria, los síndromes de absorción intestinal deficiente, y la resección de un amplio segmento intestinal.

OTRAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

Administración rectal. La administración rectal puede resultar útil en pacientes que no pueden ingerir medicamentos y su administración por vía intravenosa se dificulta o no se encuentra debidamente justificada. Por la vía rectal se aprovecha la doble circulación que tiene el recto, que permite que cierta porción de los medicamentos pase directamente a la circulación sanguínea sin cruzar el hígado a través del sistema porta. El midazolam y la atropina son más efectivos cuando se administran en forma rectal que cuando se administran en forma de inyección intramuscular. Sin embargo, los supositorios son la forma de administración cuya absorción suele ser variable, como acontece con algunos fármacos, como paracetamol; además, tienen menor aceptación en los animales de edad mayor.

Administración intramuscular. La administración de medicamentos por vía intramuscular depende de la vascularidad de la zona muscular. En neonatos el flujo

sanguíneo muscular es menor, mientras que los lactantes tienen una mayor densidad de capilares que los niños de mayor edad. La penicilina, amikacina, clindamicina y cefalotina, administrados por vía intramuscular, se absorben de manera más eficiente en los neonatos y en los lactantes que en los animales de mayor edad y los adultos. Esta vía de administración es dolorosa y no debe ser usada en forma rutinaria.

Administración tópica. La absorción percutánea es directamente proporcional al grado de hidratación y al área expuesta de la superficie corporal, pero es inversamente proporcional al grosor de la piel. Para ciertas enfermedades dermatológicas, la vía de administración tópica es fácil y rápida para lograr el efecto deseado. La absorción transdérmica de los medicamentos es mayor en los animales, especialmente en los neonatos, debido al menor espesor de la epidermis y del estrato córneo. Esto puede resultar relevante cuando se administran esteroides por vía tópica.

Administración inhalada. Esta vía ofrece un acceso rápido a la circulación general, debido a la superficie que ofrecen los alvéolos y la vascularización del sistema respiratorio. Esta ventaja es especialmente útil para la administración de anestésicos generales inhalados. Sin embargo, la administración de medicamentos por esta vía se usa principalmente para obtener un efecto local inmediato en vías aéreas. Cabe mencionar que una fracción del medicamento es absorbida, sea a través del parénquima pulmonar o por la ingestión no intencional del medicamento durante su administración inhalada.

Otras vías. Hay otras vías de administración cuyo efecto es bastante localizado. Por ejemplo, la administración ótica, oftálmica y nasal. La administración de medicamentos por cualquiera de estas vías puede ser relevante en algunos animales alérgicos. Los anestesiólogos suelen administrar anestésicos locales mediante técnicas de bloqueo central, con la finalidad de producir anestesia regional en procedimientos quirúrgicos mayores con riesgos menores, ya que implica menor riesgo que el de la anestesia general.

Una técnica especial es la del bloqueo caudal, que consiste en la administración de anestésicos locales: como lidocaína, bupivacaína, ropivacaína en el espacio epidural en la región caudal. El tiempo en el que se alcanza la máxima concentración de estos anestésicos locales en plasma es, aproximadamente, de 35 minutos para lidocaína, de 30 minutos para bupivacaína y de 60 minutos para ropivacaína. Estas diferencias se deben principalmente a las características lipofílicas del anestésico, y los efectos sistémicos adversos relacionados con los niveles plasmáticos, cuando los animales aún están sometidos al procedimiento quirúrgico o se encuentran en el posoperatorio inmediato.

En resumen, en la generalidad de los medicamentos administrados por vía oral, el jugo gástrico libera el fármaco (aunque en algunos es preciso protegerlos del ácido). Los administrados por vía extravascular deben atravesar membranas celulares semipermeables, antes de llegar a la circulación general. En el torrente sanguíneo el fármaco se distribuye, metaboliza y elimina. La biodisponibilidad corresponde a la concentración del fármaco en la circulación general. La velocidad con que se absorbe un medicamento y su biodisponibilidad dependen de las características fisicoquímicas del compuesto químico y de los procesos fisiológicos y fisiopatológicos.

Referencias

1. Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B, Russ A, Banati P, Kozlak M, et al. Evaluation of child/adult pharmacokinetics differences from a database derived from therapeutic drug literature. *Toxicol Sci* 2002; 66: 185-200.
2. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 667-86.
3. Hall SD, Thummel KE, Watkins PB, Lown KS, Benet LZ, Paine MF et al. Molecular and physical mechanisms of first-pass extraction. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 161-66