

Farmacología general.....

.....para el MIR 1

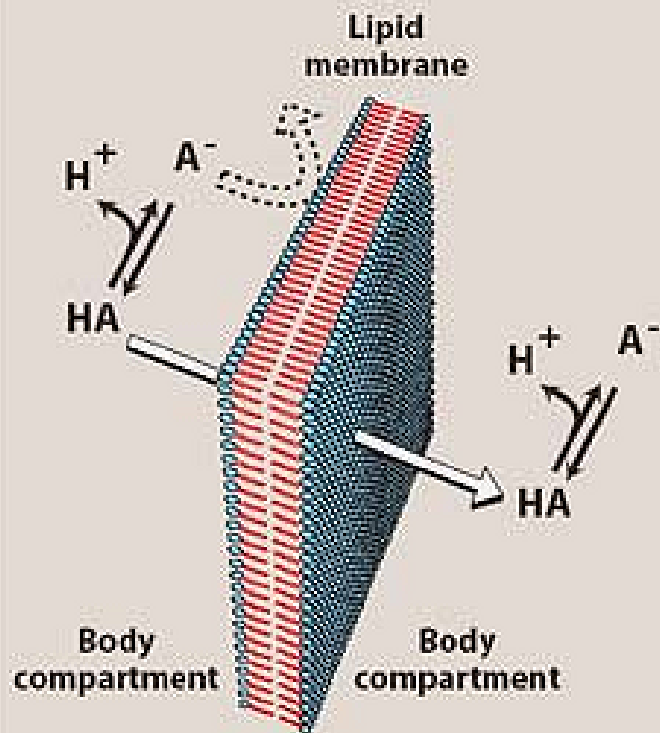
Dr.José Luis Ortiz Belda



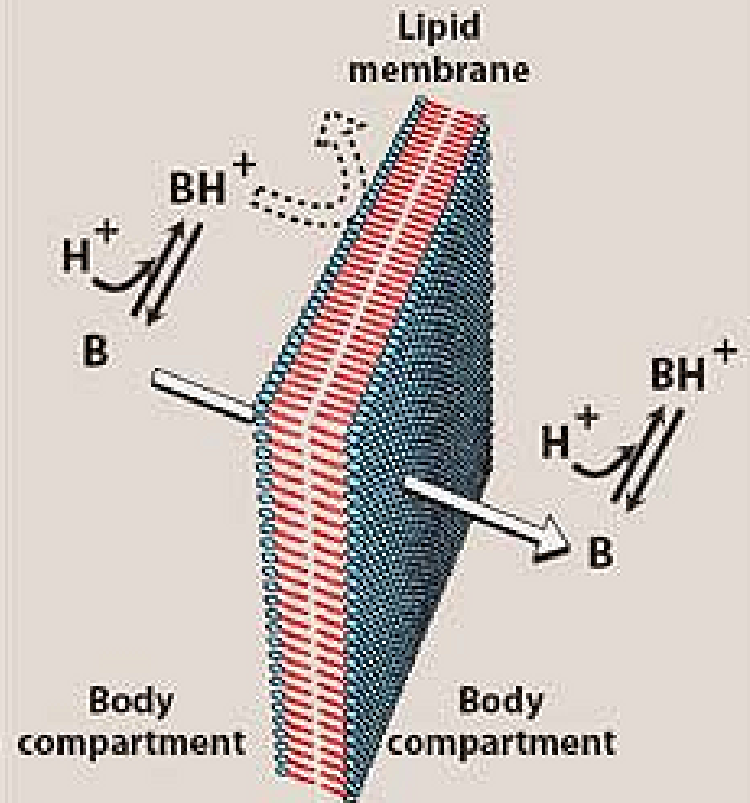
En relación al paso de fármacos a través de la membrana plasmática, señala la respuesta verdadera:

1. Los fármacos atraviesan mejor la membrana plasmática cuanto mayor tamaño tienen.
2. La ionización de un fármaco dificulta el paso a través de la membrana.
3. Los fármacos hidrosolubles pasan la membrana plasmática por difusión pasiva.
4. Los fármacos liposolubles necesitan unirse a transportadores para pasar la membrana plasmática

A Weak acid



B Weak base

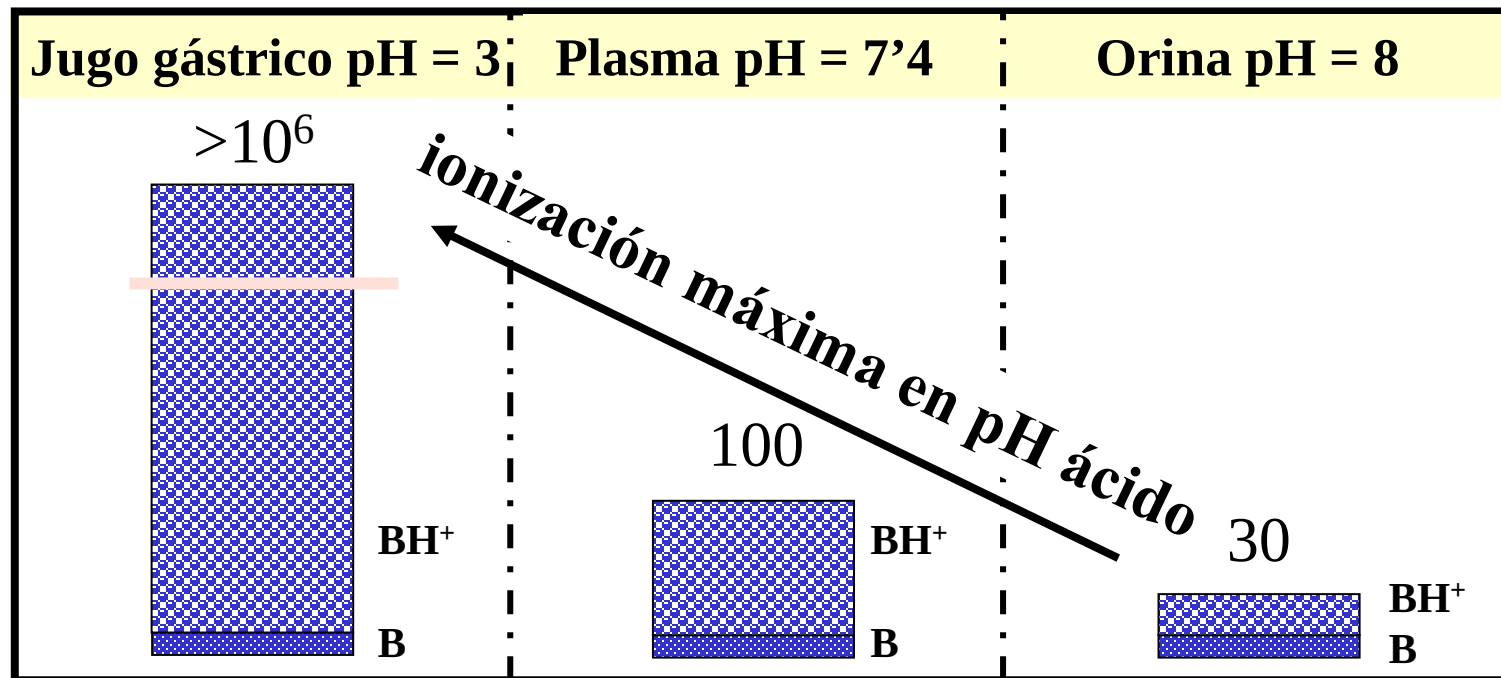


pH y grado de ionización

La fórmula de Henderson Hasselbach para bases:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{no ionizado}]}{[\text{ionizado}]}$$

Petidina, $\text{pK}_a = 8'6$

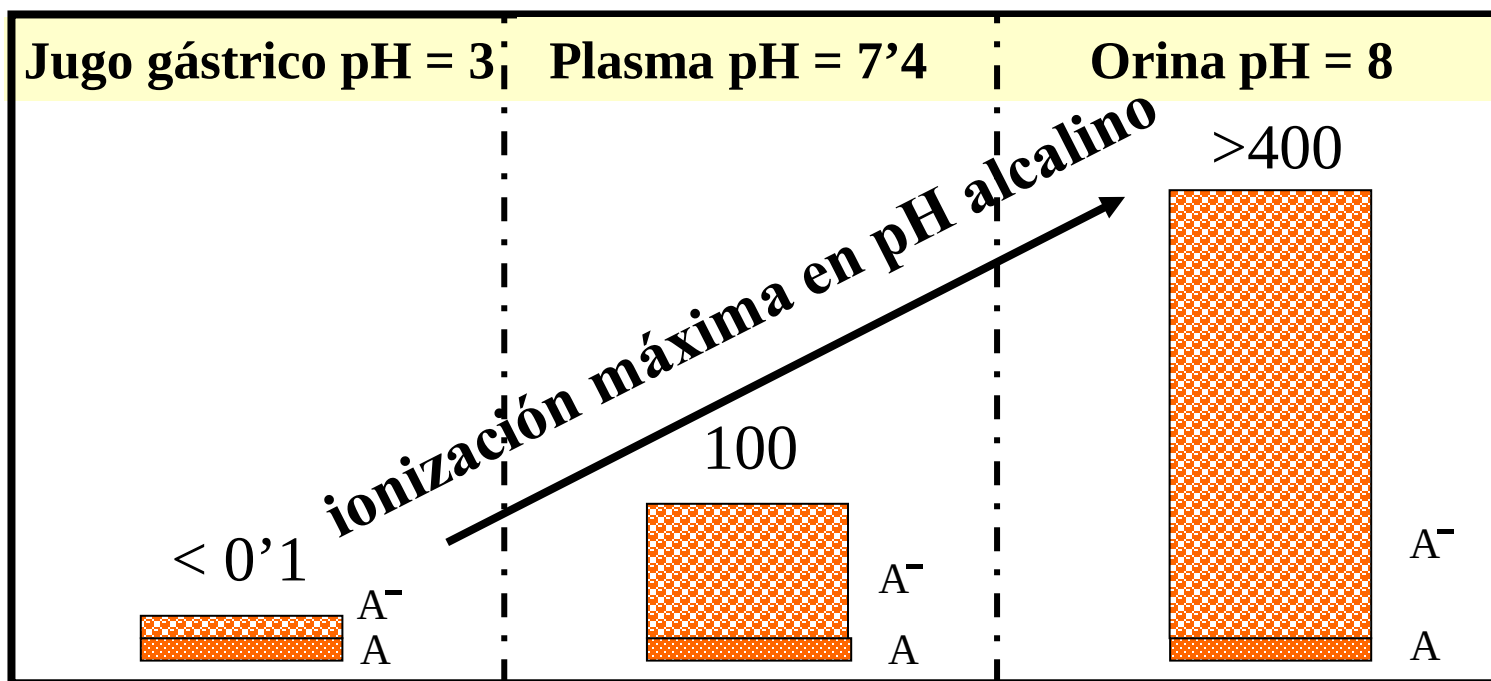


pH y grado de ionización

La fórmula de Henderson Hasselbach para ácidos:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{ionizado}]}{[\text{no ionizado}]}$$

Ácido acetilsalicílico, $\text{pK}_a = 3'5$



When pH is less than pK_a ,
the protonated forms
 HA and BH^+ predominate.

When pH is greater than pK_a ,
the deprotonated forms
 A^- and B predominate.

When $pH = pK_a$,
 $HA = A^-$ and
 $BH^+ = B$

$pH < pK_a$

$pH > pK_a$



¿En qué consiste el atrapamiento iónico?:

1. En la administración de carbón activado para evitar la absorción de iones tóxicos.
2. La captación enzimática de fármacos ionizados a nivel intestinal.
3. La acumulación de tetraciclinas ionizadas en los huesos o en los dientes.
4. En el aumento de concentración de fármacos ácidos en compartimentos con pH mayor que el plasma.

Respecto a la absorción de un fármaco. Señala la respuesta INCORRECTA.

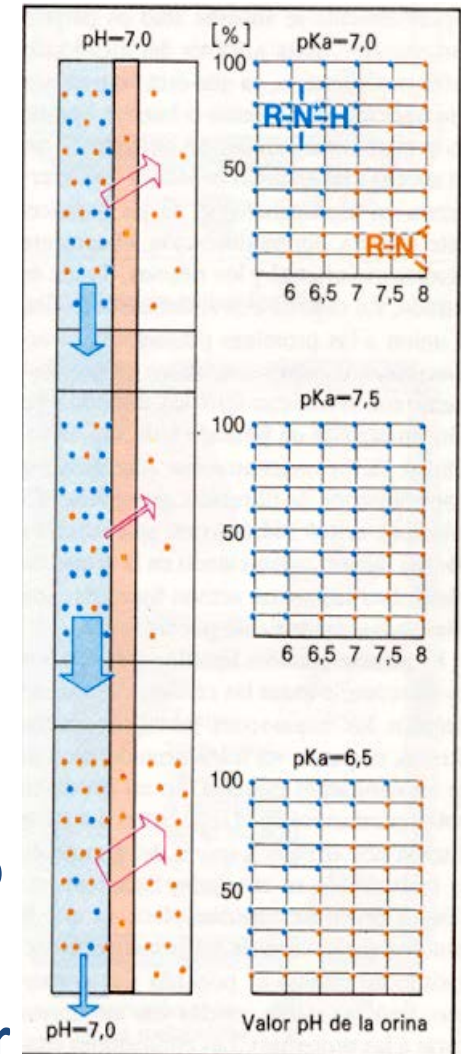
1. Los fármacos muy hidrosolubles administrados por vía oral sólo actúan a nivel local intrainestinal.
2. Los derivados lácteos mejoran la absorción de tetraciclinas al formar quelatos.
3. La flora bacteriana puede modificar la absorción de un fármaco.
4. Para un mismo principio activo, los comprimidos se absorben más lentamente que la solución efervescente.

Ante un paciente que sufre una intoxicación por ácido acetilsalicílico y teniendo presente que hay que favorecer la disminución de la concentración de fármaco a nivel del SNC, ¿cuál sería la actuación terapéutica más correcta?

1. Acidificar la orina para que el fármaco se elimine más por orina.
2. Administrar un inhibidor de la anhidrasa carbónica para alcalinizar la orina y acidificar el plasma.
3. Administrar bicarbonato sódico para alcalinizar la orina y el plasma.
4. Ninguna de las anteriores

Excreción renal

- La reabsorción tubular se produce por difusión pasiva cuando la reabsorción de agua en el túbulo proximal aumenta la concentración de fármaco en su luz, invirtiendo el gradiente de concentración.
- La reabsorción pasiva depende de la liposolubilidad y del pH de la orina que condiciona el grado de ionización. La alcalinización de la orina aumenta la eliminación de ácidos débiles (barbitúricos o salicilatos) y la orina ácida favorece la eliminación de bases débiles (anfetaminas o quinidina).
- La reabsorción también puede realizarse por transporte activo (ácido úrico).



Respecto a la absorción de un fármaco. Señala la respuesta INCORRECTA.

1. Cuanto mayor es el peso molecular de un fármaco se absorbe peor.
2. En general, los fármacos muy liposolubles no se absorben bien por vía oral.
3. El pH intestinal influye en la absorción de los fármacos.
4. La flora bacteriana influye en la absorción de algunos fármacos.

(2022) Paciente de 69 años diagnosticado de linfoma a quien se pauta un tratamiento intravenoso con metotrexato. Al tercer día de tratamiento presenta nefrotoxicidad y retraso en la eliminación renal del fármaco con pH urinario menor de 7. Teniendo en cuenta la naturaleza química del metotrexato (pKa entre 4 y 5,5). ¿Cuál de las siguientes actuaciones sería la más correcta para manejar la toxicidad?:

1. Administración intravenosa de suero fisiológico con cloruro amónico para facilitar la eliminación renal del metotrexato.
2. Administración intravenosa de solución de bicarbonato sódico para acelerar la diuresis del metotrexato.
3. Administración enteral de solución de bicarbonato sódico para reducir la absorción digestiva del metotrexato.
4. Administración intravenosa de furosemida en suero con pH neutro para provocar una diuresis forzada.

¿Cuál de estas circunstancias, en general, aumentará la absorción oral de fármacos?

1. Administración de anticolinérgicos
2. Presencia de vómitos y diarrea
3. Administración de lácteos.
4. Insuficiencia cardíaca congestiva, con edema de la pared intestinal.

La absorción de un fármaco no depende de:

1. Forma farmacéutica
2. Lugar de administración
3. Vía de administración
4. Unión a proteínas plasmáticas

Respecto a la absorción de un fármaco. Señala la respuesta INCORRECTA.

1. Cuanto mayor es el peso molecular de un fármaco se absorbe peor.
2. El pH intestinal influye en la absorción de los fármacos.
3. La flora bacteriana influye en la absorción de algunos fármacos.
4. La administración con alimentos aumenta la absorción de los fármacos.

Absorción de fármacos

Lugar de absorción:

- vía de administración (o, im, sc)
- superficie de absorción
- flujo sanguíneo
- pH, motilidad, espacios intercelul.

Fármaco:

- Pm
- liposolubilidad
- ionización

Preparación farmacéutica:

- formulación
- tamaño de partículas
- aditivos y excipientes

Eliminación presistémica:

- quelación, degradación por pH o enzimas.
- metabol. por bacterias
- fenómeno de primer paso

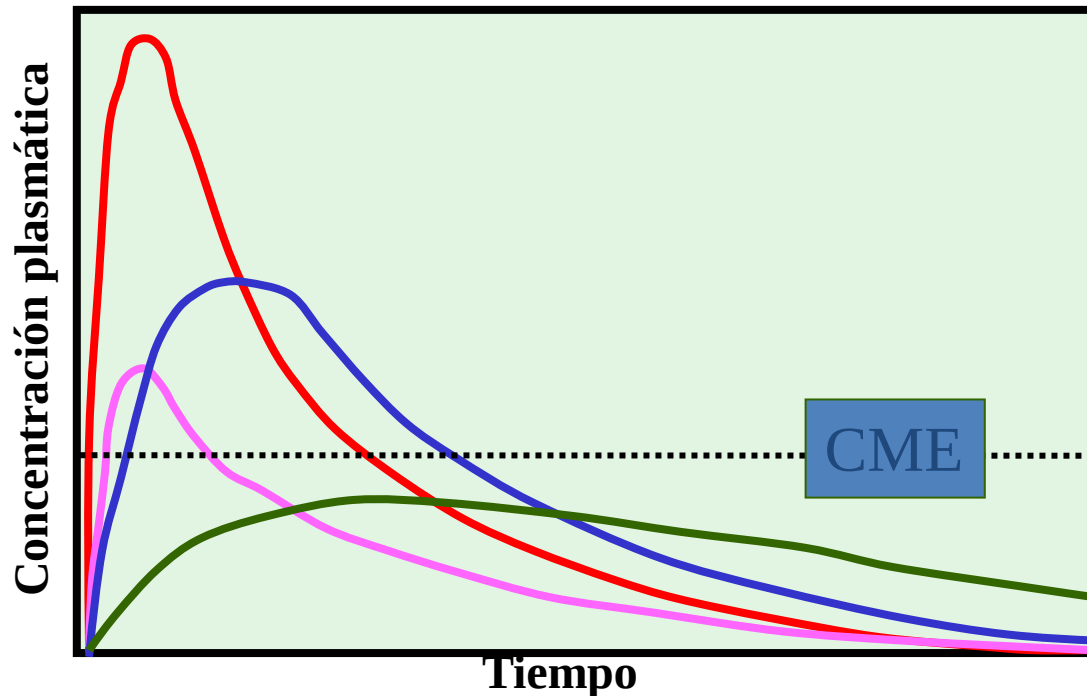
(1996) La cantidad biodisponible de un fármaco es:

1. La fracción de dosis que llega a la circulación general.
2. La concentración de fármaco que llega a la biofase.
3. La fracción de dosis indispensable para la consecución del efecto farmacológico.
4. La fracción de dosis que llega inalterada a la circulación general.
5. La fracción de dosis que no se metaboliza.

Biodisponibilidad de un fármaco

Indica la velocidad y la cantidad de la forma inalterada de un fármaco que accede a la circulación sistémica, y por lo tanto, está disponible para acceder a los tejidos y producir un efecto.

Influencia de las variaciones en la biodisponibilidad de un fármaco sobre la intensidad y duración de sus efectos



(2006) Si la biodisponibilidad de un fármaco es del 75% ¿cuál de las siguientes afirmaciones es cierta?:

1. Que el 25% del fármaco es metabolizado en el hígado.
2. Que el 25% del fármaco no es eliminado presistémicamente.
3. Que hemos administrado el 75% de la dosis.
4. Que el 75% del fármaco administrado accede a circulación sistémica.
5. Que hemos administrado un 75% más de la dosis recomendada.

- **Fracción de absorción biodisponible:**
fracción de la dosis administrada que llega a la circulación sistémica en una forma inalterada, y se obtiene por el cociente:

$$f = \frac{AUC_{ev}}{AUC_{iv}}$$

El fenómeno de primer paso hepático consiste en la metabolización del fármaco en el hígado antes de llegar a la circulación general, cuándo se administra por vía:

1. Intravenosa.

2. Sublingual.

3. Oral.

4. Inhalatoria.

5. Tópica.

En relación al fenómeno de primer paso es INCORRECTO:

1. La biodisponibilidad por vía oral es inferior a la biodisponibilidad por vía intravenosa.
2. La utilización de la vía sublingual puede evitar el fenómeno de primer paso.
3. La dosis en preparados orales suele ser menor que por vía intravenosa.
4. Se produce si existe metabolización hepática.

Absorción de fármacos

Lugar de absorción:

- vía de administración (o, im, sc)
- superficie de absorción
- flujo sanguíneo
- pH, motilidad, espacios intercelul.

Fármaco:

- Pm
- liposolubilidad
- ionización

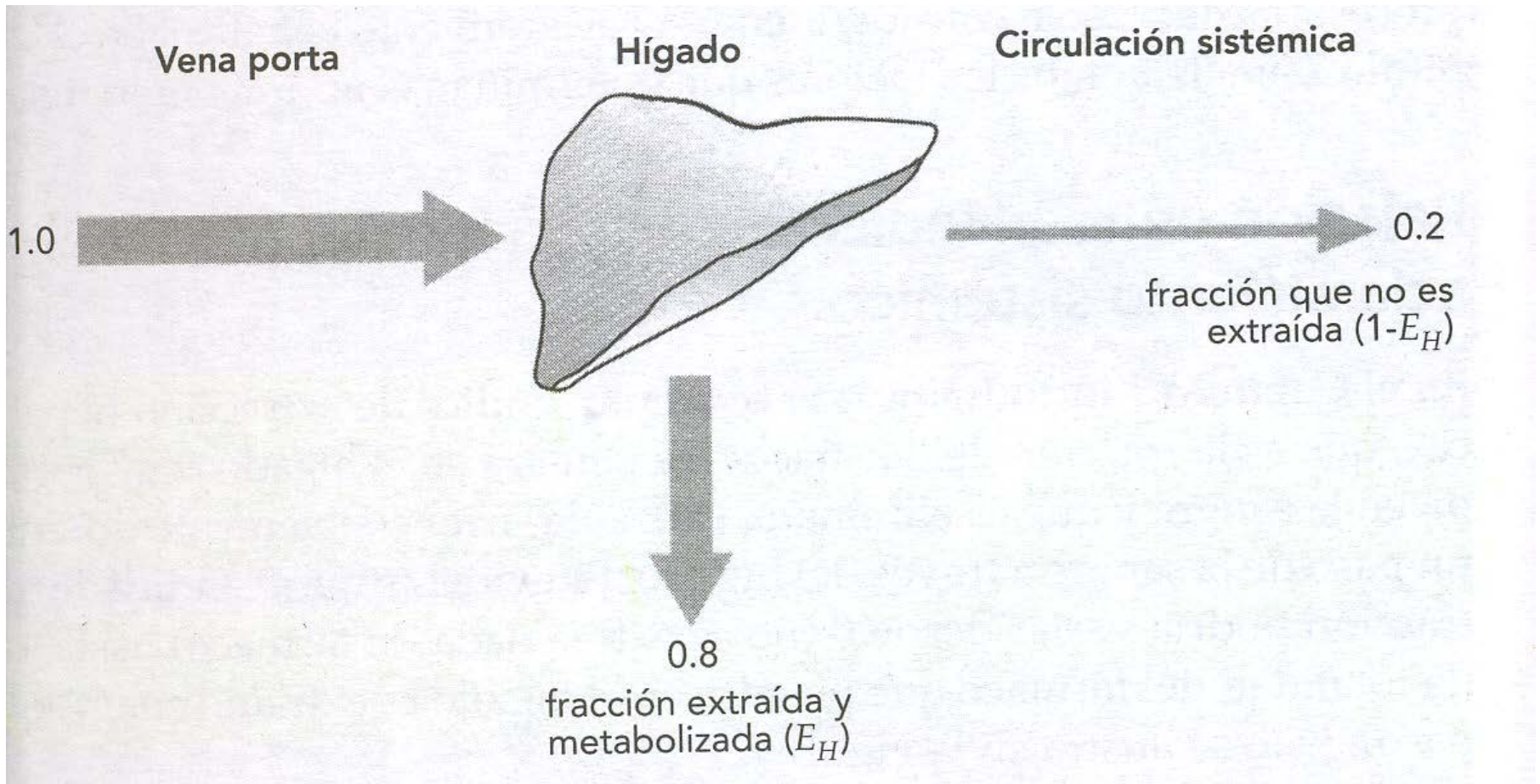
Preparación farmacéutica:

- formulación
- tamaño de partículas
- aditivos y excipientes

Eliminación presistémica:

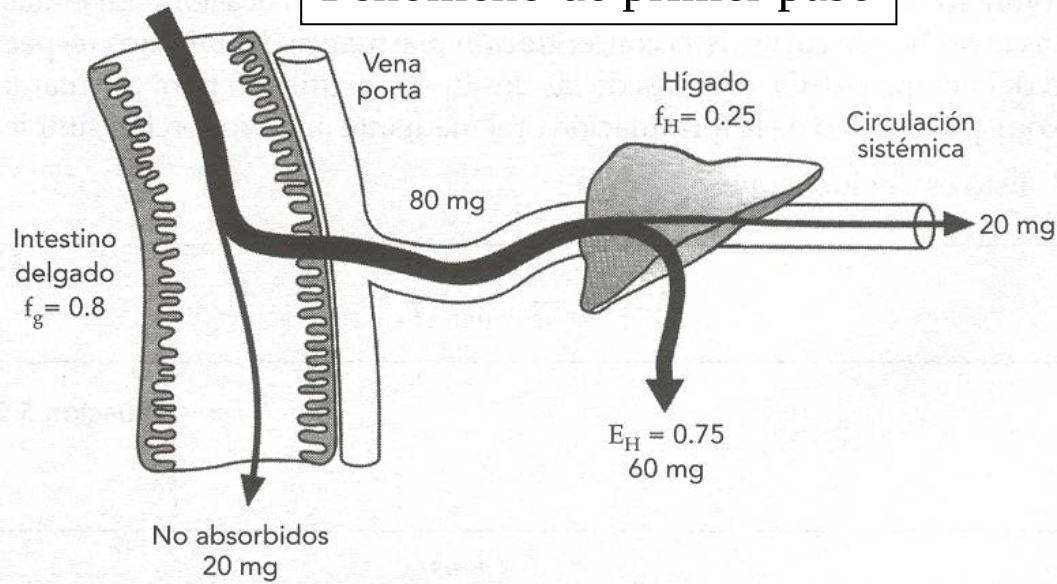
- quelación, degradación por pH o enzimas.
- metabol. por bacterias
- fenómeno de primer paso

Aclaramiento de propranolol

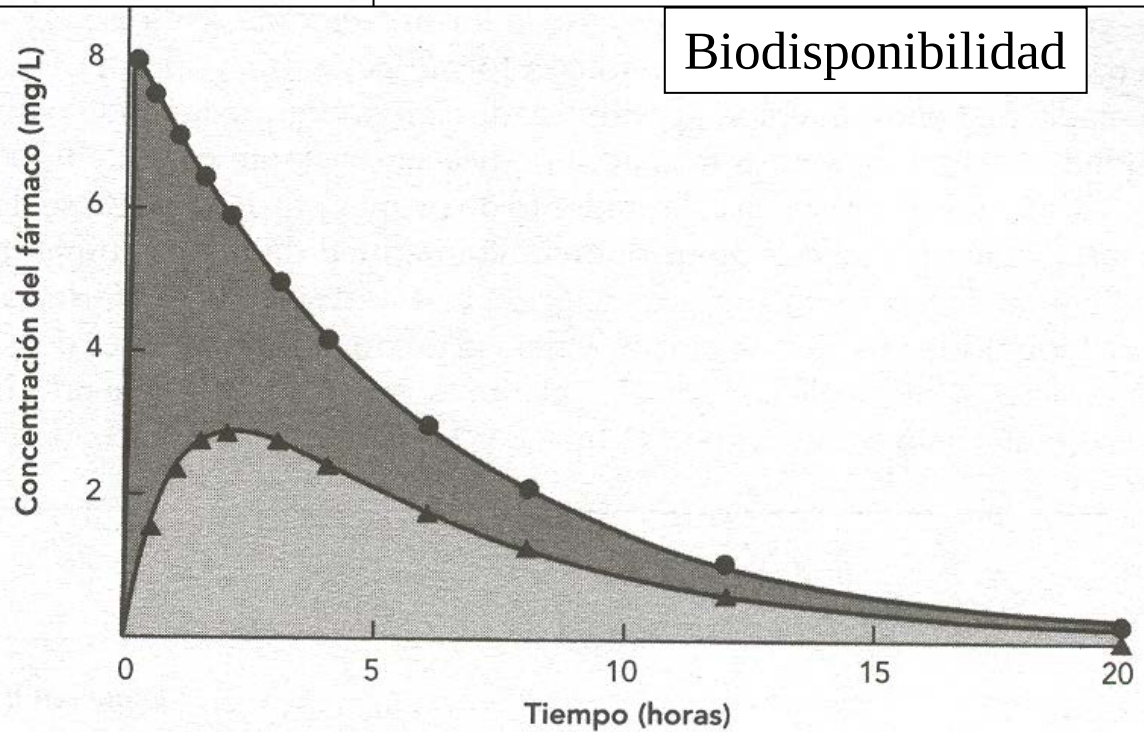


Dosis de 100 mg

Fenómeno de primer paso



Biodisponibilidad



El primer paso hepático:

1. Aumenta la biodisponibilidad de fármacos que se metabolizan en el hígado.
2. Reduce la absorción de los fármacos a nivel intestinal.
3. Favorece el efecto terapéutico de profármacos metabolizados en hígado.
4. Modifica la acción terapéutica de fármacos inhalados.

Importancia del aclaramiento de primer paso

- Variabilidad en la respuesta farmacológica
- Relaciones entre las dosis orales e intravenosas
- Rutas alternativas de administración
- Interacciones farmacológicas
- Enfermedad hepática

(2000) Está usted administrando por vía parenteral ranitidina a un paciente en dosis de 50 mg/ 8 horas. Conociendo que la biodisponibilidad de la ranitidina es del 50% ¿qué pauta le parece más apropiada cuando pueda administrar medicamento por vía oral para conseguir un efecto similar al que tenía la pauta parenteral?:

1. 100 mg/ 24horas ó 50 mg/12 horas.
2. 300 mg/ 24horas ó 150 mg/12 horas.
3. 150 mg/ 24horas ó 75 mg/12 horas.
4. 200 mg/ 24horas ó 100 mg/12 horas.
5. 500 mg/ 24horas ó 250 mg/12 horas.

A. Presystemic elimination

Examples of presystemic elimination
Fraction of oral dose that does not reach systemic circulation:

Estradiol	>95%
Testosterone	>95%
Sumatriptan	~85%
Budesonide	>80%
Verapamil	~80%
Furosemide	50–70%
Nifedipine	~50%
Atenolol	40–50%
Diclofenac	~40%
Propranolol	20–50%

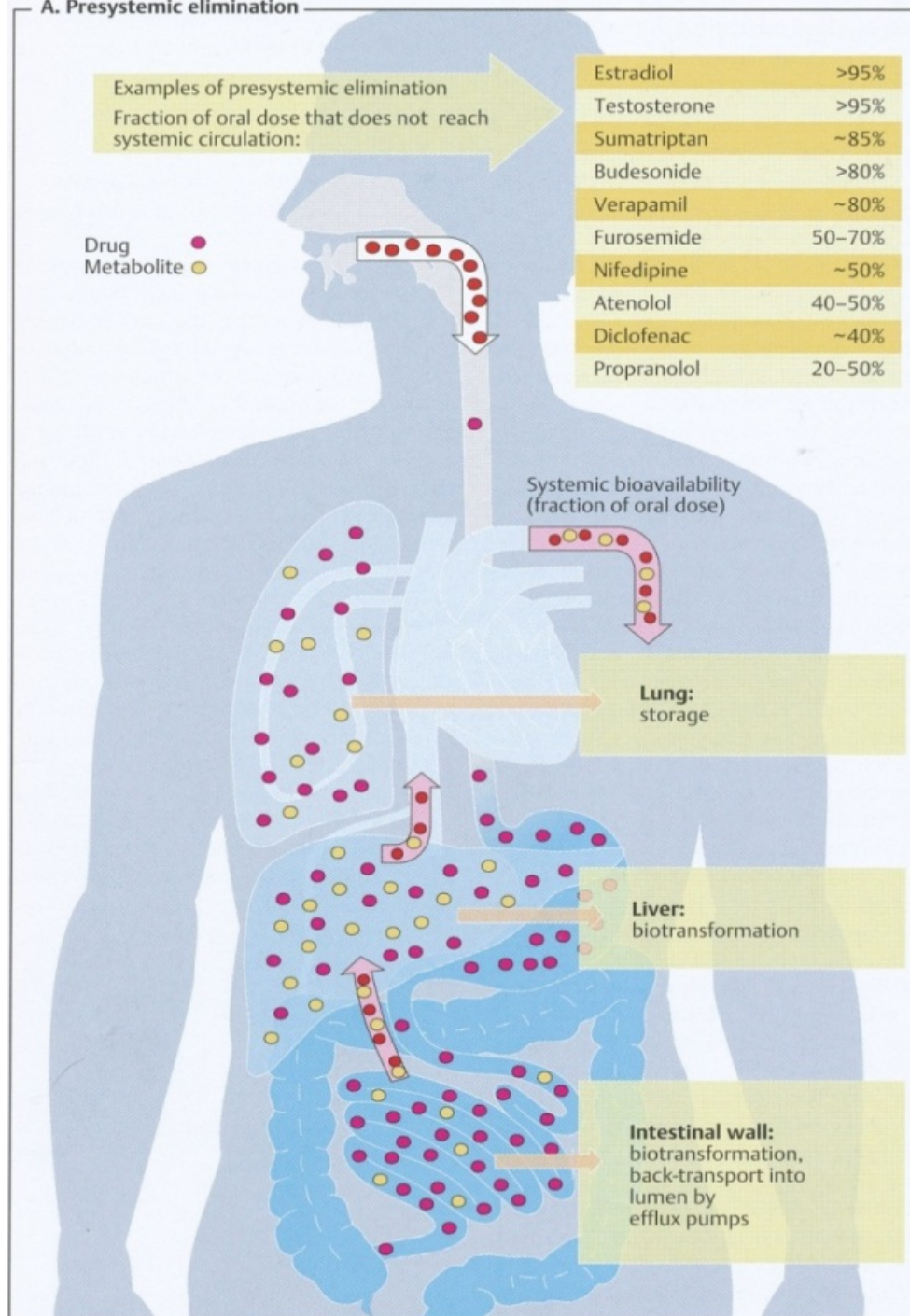
Drug ●
Metabolite ○

Systemic bioavailability
(fraction of oral dose)

Lung:
storage

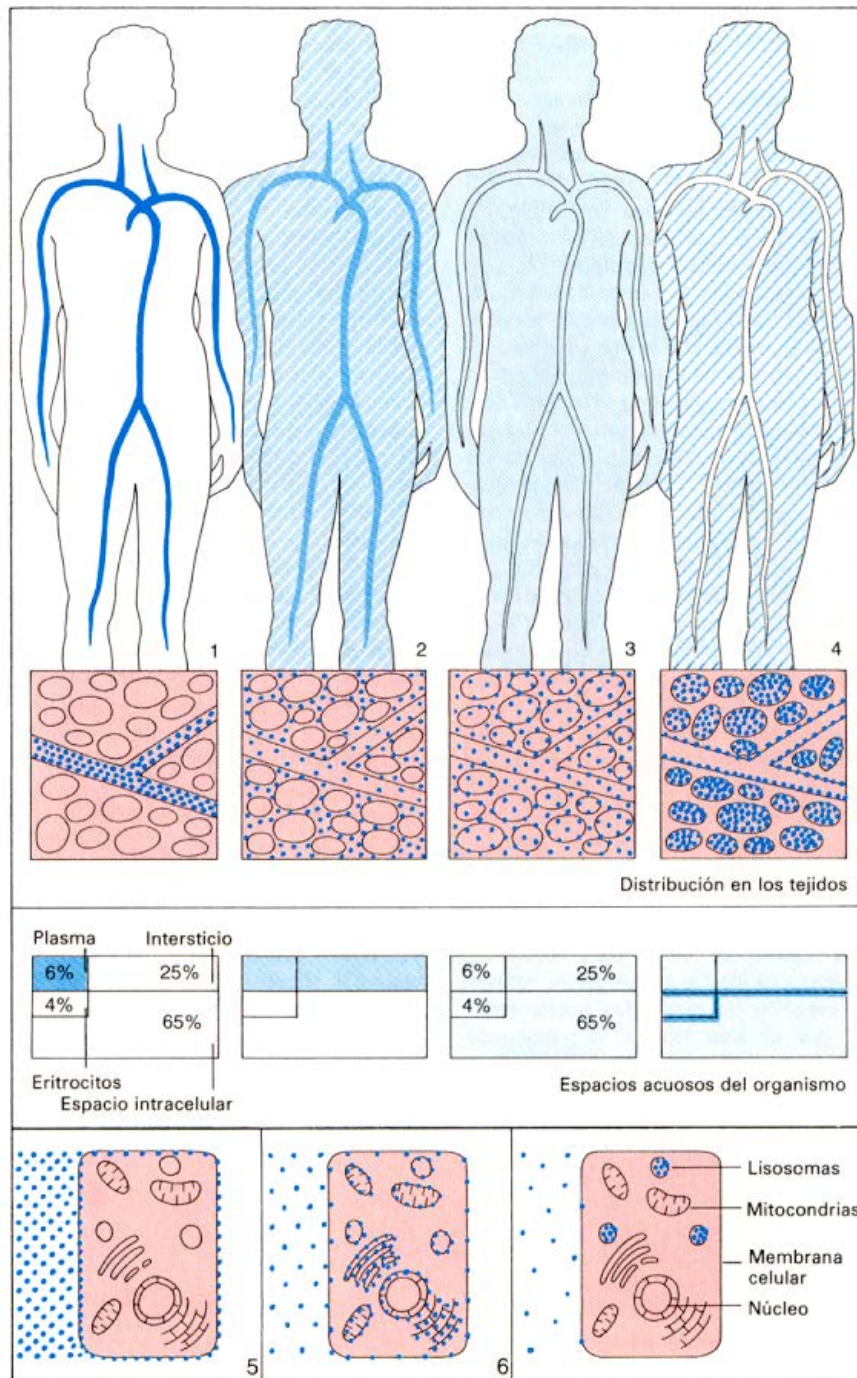
Liver:
biotransformation

Intestinal wall:
biotransformation,
back-transport into
lumen by
efflux pumps



(2010) ¿Cuál de las siguientes vías de administración tiene mayor metabolismo de primer paso?

1. Intravenosa.
2. Rectal.
3. Sublingual.
4. Intramuscular.
5. Subcutánea.



A. Posibilidades de distribución de una sustancia activa

Señala la respuesta correcta:

1. La barrera placentaria es más efectiva en el tercer trimestre de embarazo.
2. Los fármacos hidrosolubles atraviesan mejor la barrera hematoencefálica.
3. La administración por vía intravenosa mejora el paso de la barrera hematoencefálica.
4. Algunos fármacos atraviesan mejor la barrera hematoencefálica cuando está inflamada.

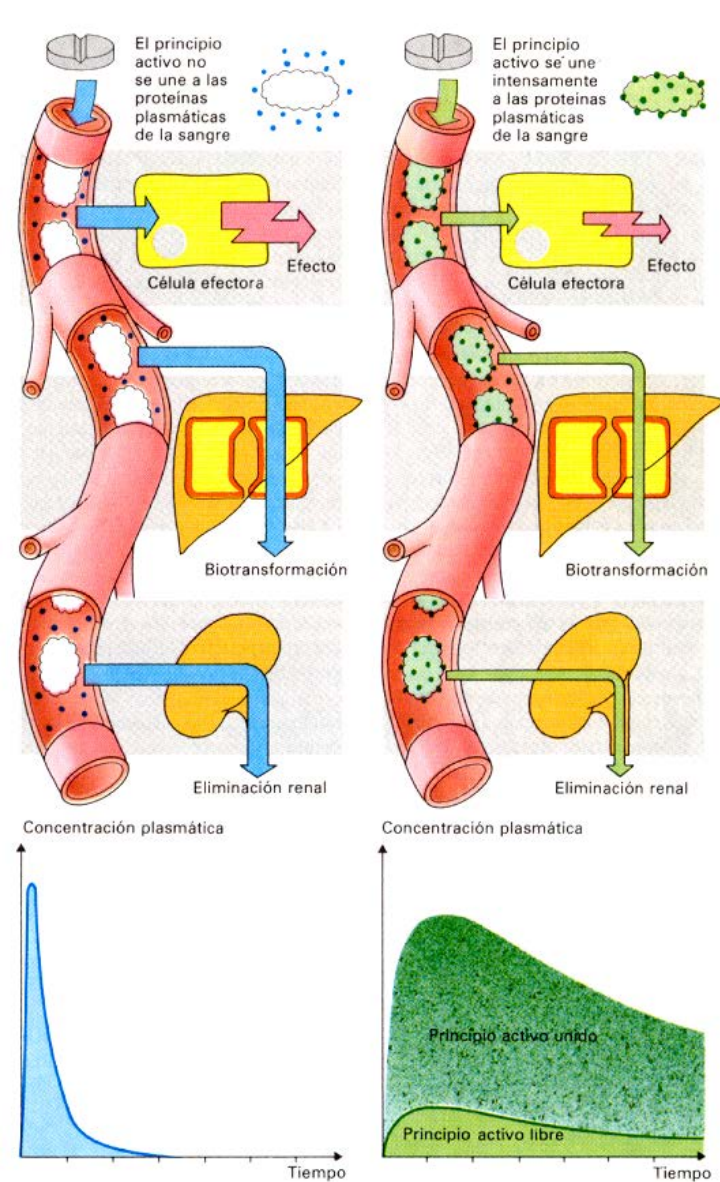
Respecto de la unión de los fármacos a proteínas plasmáticas, señala la respuesta incorrecta:

1. La fracción de fármaco unido y libre mantiene un equilibrio dependiente de una constante.
2. Sólo es activa la fracción libre del fármaco.
3. Se elimina el fármaco libre.
4. Los fármacos que se unen a proteínas plasmáticas suelen tener una vida media más corta.

Respecto de la unión de los fármacos a proteínas plasmáticas, señala la respuesta INCORRECTA:

1. Las fracciones de fármaco unido y libre mantiene un equilibrio dependiente de una constante.
2. Sólo es activa la fracción libre del fármaco.
3. Se elimina el fármaco unido a proteínas plasmáticas.
4. Los fármacos que no se unen a proteínas plasmáticas suelen tener una vida media más corta.

Unión a proteínas plasmáticas



✓ Fijación variable y reversible

✓ Condiciona la concentración plasmática del fármaco, y el comienzo, intensidad y duración del efecto.

✓ Puede condicionar la velocidad de metabolización y la eliminación renal.

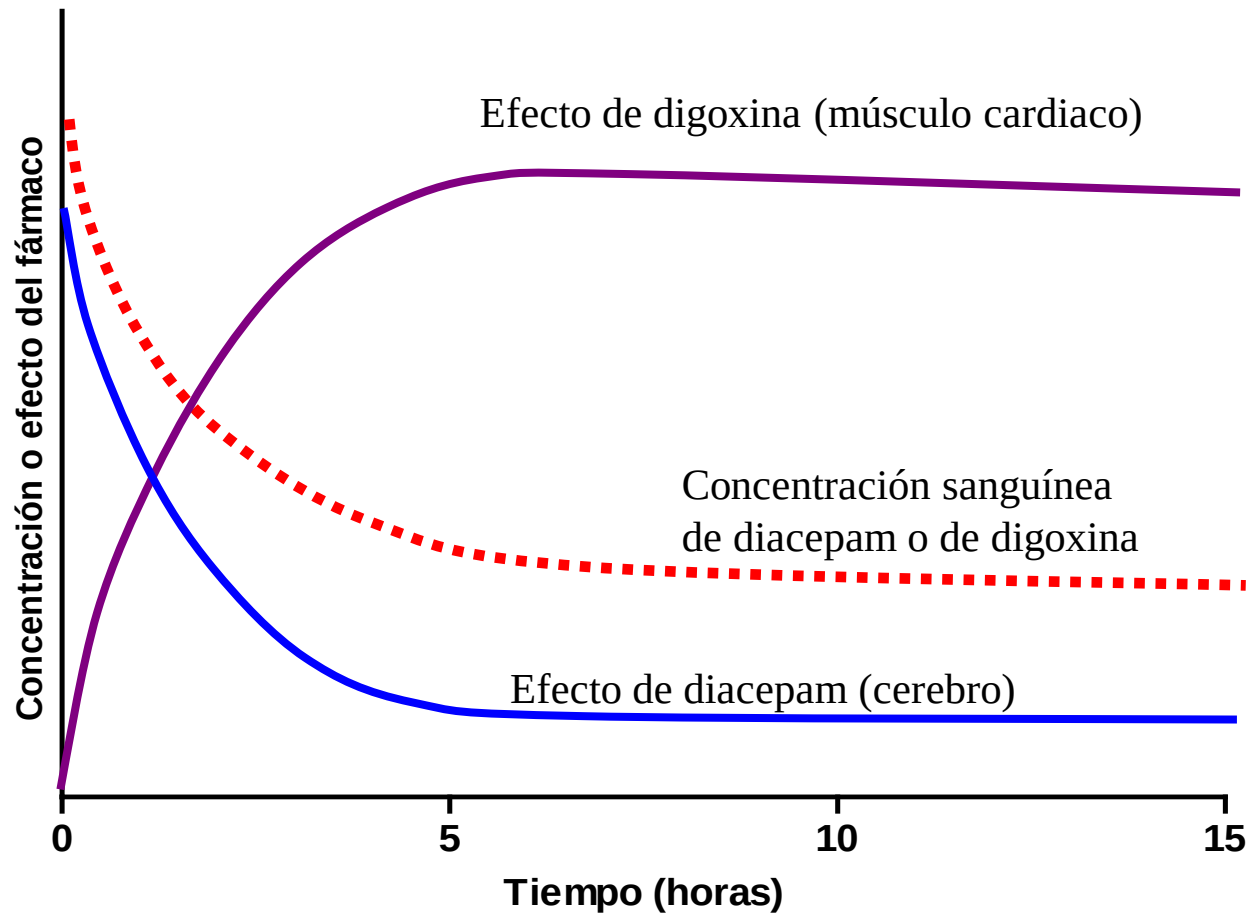
La distribución de un fármaco a un tejido:

1. Es independiente del flujo sanguíneo del órgano
2. Es independiente de la solubilidad de un fármaco en ese tejido
3. Depende del gradiente de concentración de fármaco libre entre el plasma y el tejido
4. Se incrementa para fármacos fuertemente unidos a proteínas plasmáticas

Señala la respuesta correcta:

1. La velocidad de distribución de un fármaco es igual por todo el organismo.
2. La velocidad de distribución de un fármaco depende del flujo sanguíneo.
3. Una mayor velocidad de distribución implica siempre una mayor velocidad de eliminación.
4. La velocidad de distribución de un fármaco sirve para calcular la vida media de un fármaco.

Distribución de fármacos



(2009) Todas las siguientes opciones, referidas a cinética de medicamentos, son correctas EXCEPTO una que debe indicar:

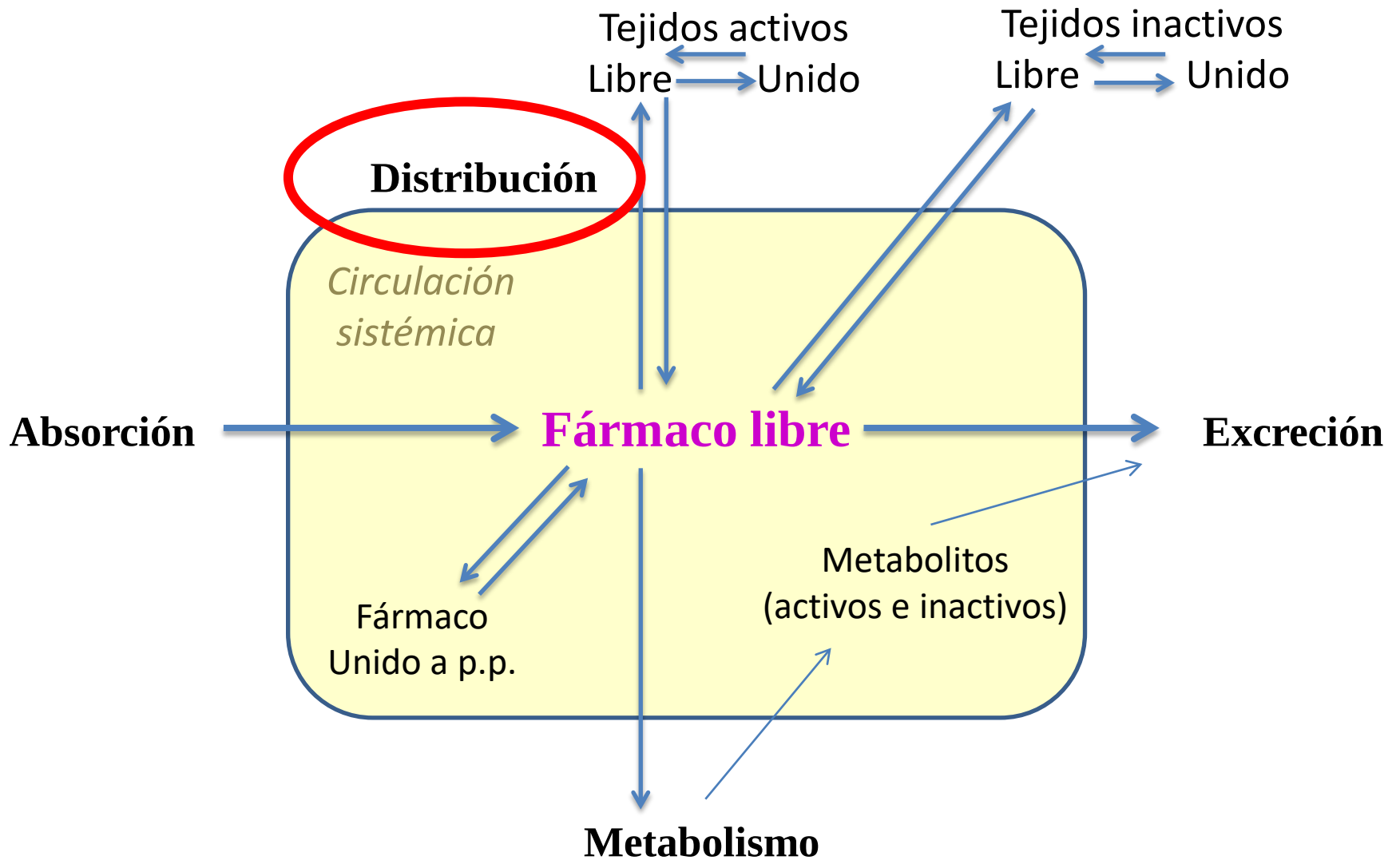
1. La biodisponibilidad de un fármaco es diferente según la vía de administración utilizada.
2. La forma farmacéutica puede modificar la velocidad de absorción de un fármaco.
3. Fármacos con importante metabolismo hepático “de primer paso” tienen alta biodisponibilidad oral.
4. La alcalinización de la orina aumenta el aclaramiento renal de fenobarbital (ácido débil).
5. La acidificación de la orina aumenta la eliminación renal de anfetamina (base débil).

Farmacología general.....

.....para el MIR 2

Dr. José Luis Ortiz Belda



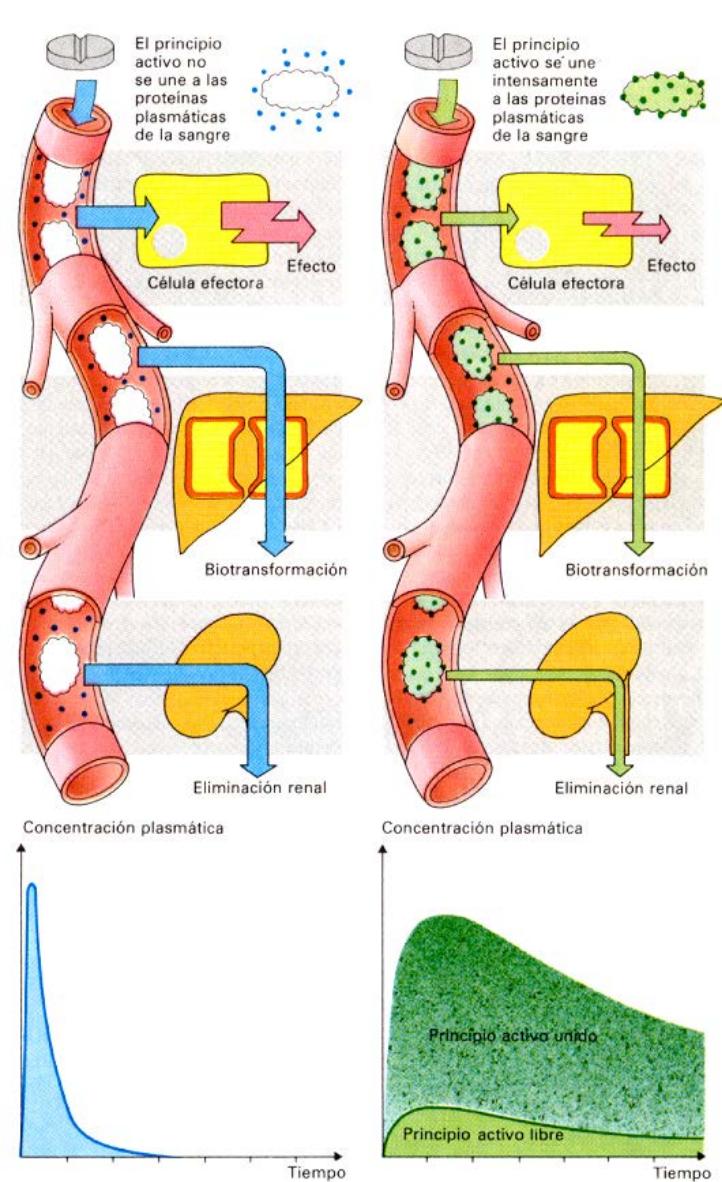


PROCESOS FARMACOCINÉTICOS

Señala la opción INCORRECTA. La unión de un fármaco a proteínas plasmáticas:

1. Prolonga su vida media.
2. Ralentiza su distribución
3. Condiciona su volumen de distribución.
4. Aumenta su absorción

Unión a proteínas plasmáticas



✓ Fijación variable y reversible

✓ Condiciona la concentración plasmática del fármaco, y el comienzo, intensidad y duración del efecto.

✓ Puede condicionar la velocidad de metabolización y la eliminación renal.

Volumen de distribución aparente

¿Qué opción define el Volumen de distribución?

1. Es el porcentaje del volumen total del organismo en el que se distribuye el fármaco, expresado en litros/kilo de peso.
2. Es el volumen en que tendría que haberse disuelto la cantidad total de fármaco presente en el organismo para alcanzar la concentración plasmática observada.
3. Es el volumen real del organismo en el que se distribuye el fármaco.
4. Todas las respuestas son incorrectas.

¿Cómo se calcula el Vd?

1. $Vd = [Conc]_{pla} / \text{Fárm. total en organismo}$
2. $\text{Fárm. total en organismo} / [Conc]_{pla}$
3. $Vd = [Conc]_{pla} \times \text{Fárm. total en organismo}$
4. $\text{Fárm. total en organismo} \times [Conc]_{pla}$

Si en un barril de agua con 50 L, disuelvo 50 gramos de sal, ¿Cuál será la concentración de sal en el barril?

1. 10 g/L
2. 5 g/L
3. 1 g/L
4. 0,1 g/L

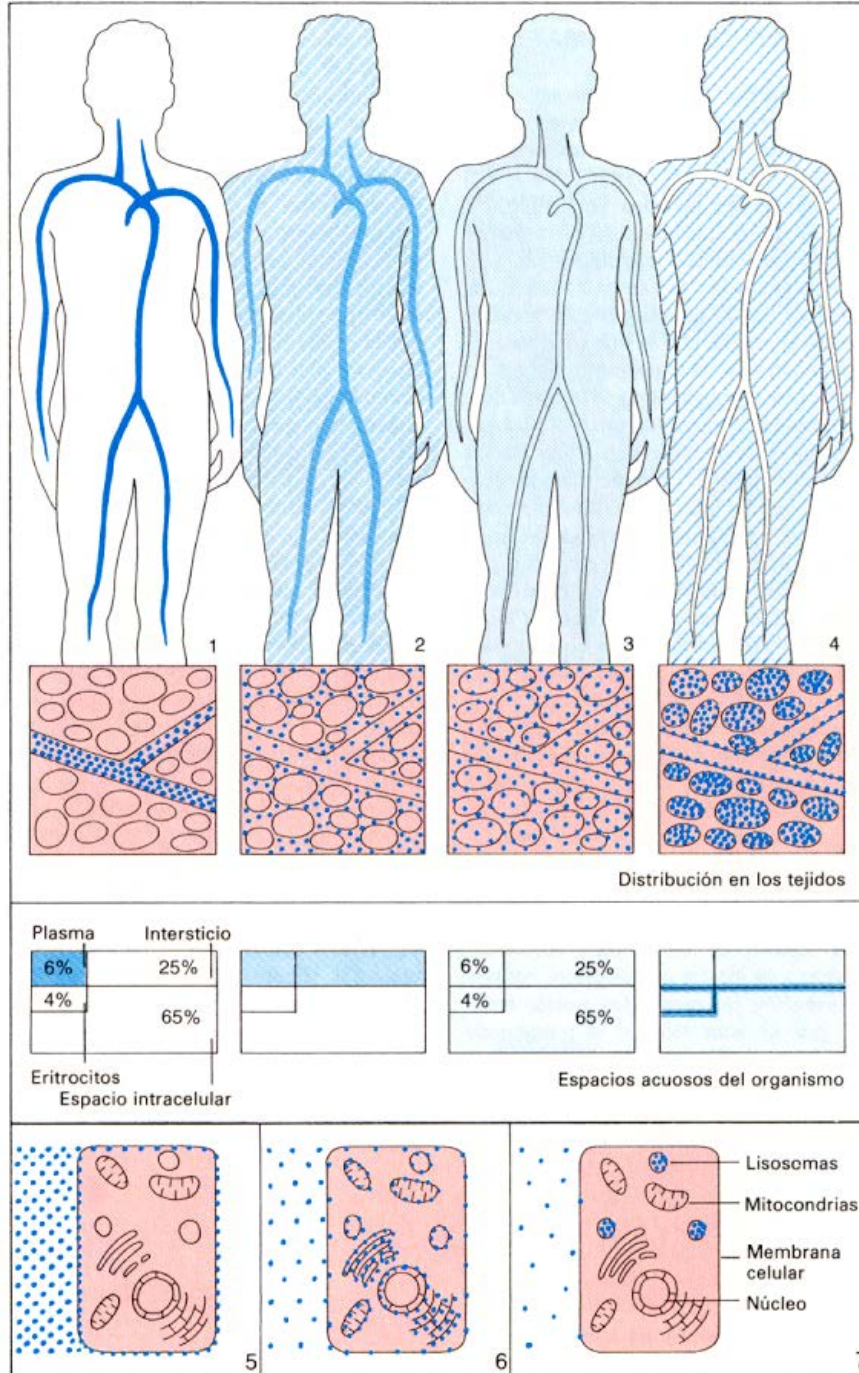
Si en un barril en el que desconozco la cantidad de litros que contiene, disuelvo 10 gramos de sal y, posteriormente, mediante un aparato determino que la concentración de sal en el barril es de 0,1 g/L ¿Cuál será la cantidad de litros de agua que contiene el barril?

1. 0,1 L
2. 1 L
3. 10 L
4. 100 L

¿Cómo se calcula el Vd?

1. $Vd = [Conc]_{pla} / \text{Fárm. total en organismo}$
2. $\text{Fárm. total en organismo} / [Conc]_{pla}$
3. $Vd = [Conc]_{pla} \times \text{Fárm. total en organismo}$
4. $\text{Fárm. total en organismo} \times [Conc]_{pla}$

Volumen aparente de distribución

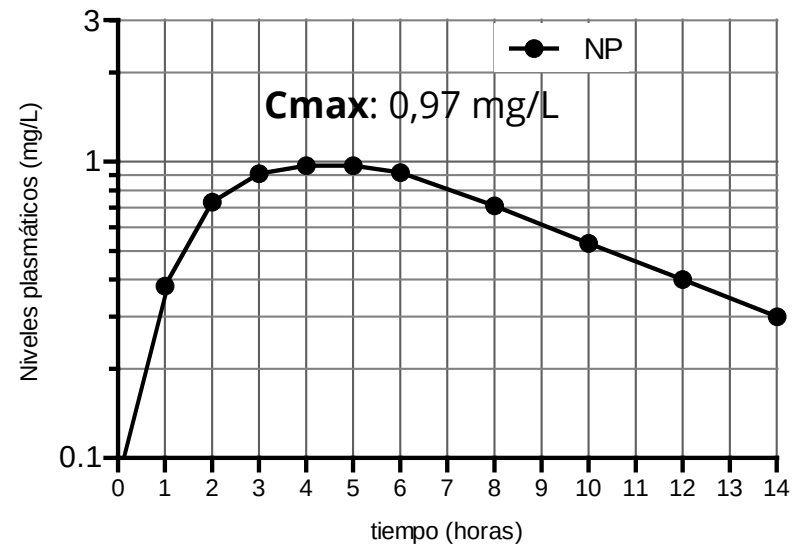


A. Posibilidades de distribución de una sustancia activa

A un paciente se le ha administrado una dosis de 80 mg de un fármaco por vía oral. Este fármaco "C" tiene una distribución monocompartimental. Tras su administración por vía oral, se obtienen los siguientes niveles plasmáticos en determinaciones realizadas a diferentes tiempos:

Tiempo (horas) Niveles Plasmáticos (NP) (mg/L)

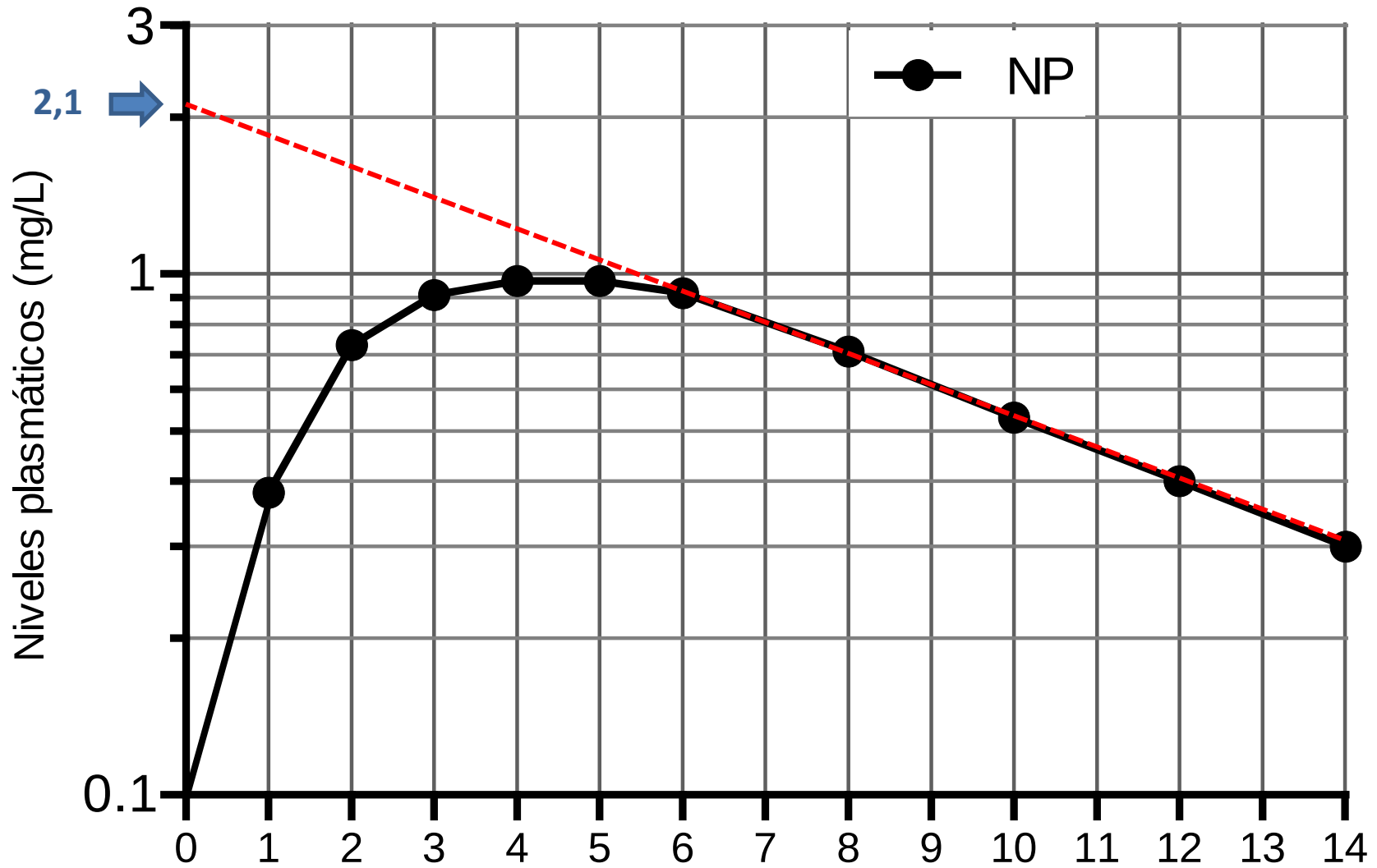
1	0,38
2	0,73
3	0,91
4	0,97
5	0,97
6	0,92
8	0,71
10	0,53
12	0,40
14	0,30



¿Qué concentración plasmática se utiliza para calcular el Vd?

1. La $C_{max} = 0,97 \text{ mg/L}$ (Concentración máxima)
2. La Concentración en plasma a tiempo cero
3. La concentración en plasma si todo el fármaco existente en el organismo estuviera distribuido.
4. La concentración plasmática que habría inicialmente si se hubiera inyectado por vía intravenosa.

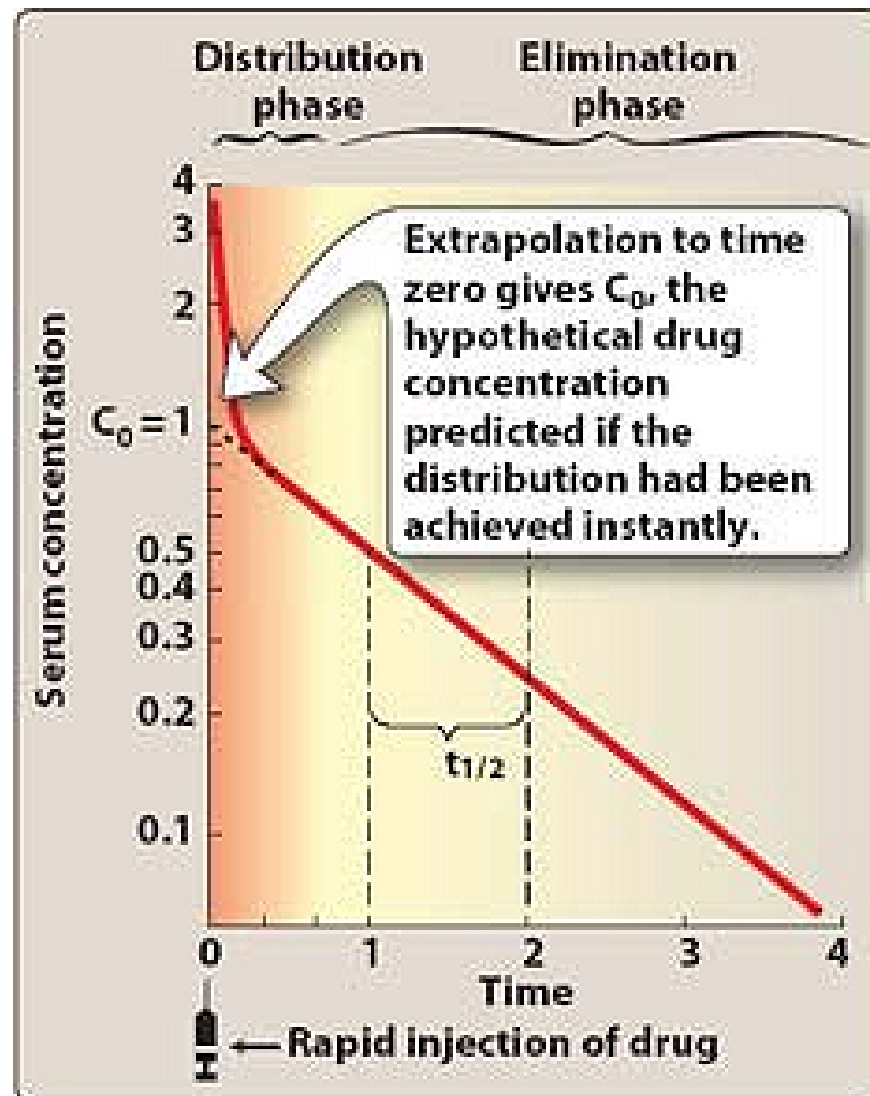
Calcula el Volumen aparente de distribución



$$V_d = 80 \text{ mg} / 2,1 \text{ mg/L} = 38 \text{ L}$$

tiempo (horas)

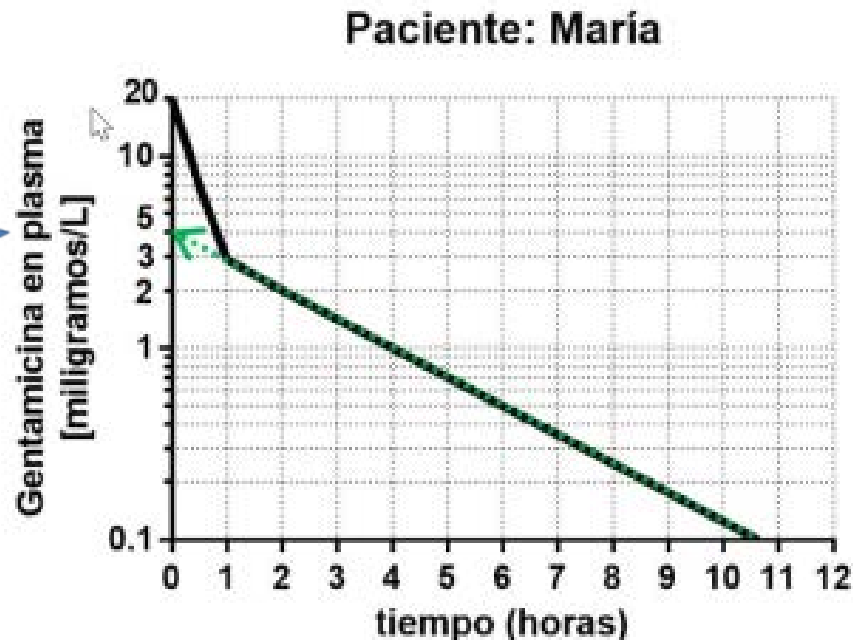
¿Cómo se mide el V_d ?



Cálculo de la C_0 , para calcular el Volumen de distribución

- Para calcular el volumen de distribución debemos saber la cantidad total de fármaco en el organismo, y su concentración plasmática (C_p) una vez el fármaco está ya distribuido.
- Cuando se administra una inyección por vía intravenosa, la C_p inicial del fármaco es muy elevada y tarda un tiempo en distribuirse por los tejidos y alcanzar el equilibrio. Durante este tiempo parte del fármaco se ha eliminado, y por tanto, cuando termina la fase de distribución la cantidad total de fármaco ha variado.
- El cálculo del V_d se realizará obteniendo por extrapolación la C_0 , que podríamos definir como la C_p que habría si la cantidad total de fármaco se hubiese distribuido instantáneamente.

En este caso
 $C_0 = 4 \text{ mg/L}$



Volumen aparente de distribución

$$V_d = \frac{\text{Cantidad de fármaco}}{\text{Concentración plasmática}}$$

- Es el volumen en que tendría que haberse disuelto la dosis administrada de un fármaco para alcanzar la concentración plasmática observada.
- Dependerá del volumen real en que se distribuya el fármaco, de su unión a p.p. y de su unión a los tejidos.
- El Volumen real de distribución de un fármaco depende de sus características fisicoquímicas, del peso del individuo y de la proporción de agua por Kg de peso.

¿Qué indica el Vd?

- a. Puede indicar la dosis de fármaco que hay que administrar para conseguir la concentración eficaz del fármaco.
- b. Indica si un fármaco alcanza o no los órganos diana. Por ejemplo, si pasará o no la barrera hematoencefálica .
- c. Indica si un fármaco es liposoluble o hidrosoluble, y por tanto, su características farmacocinéticas.
- d. Puede predecir la eficacia de un fármaco para una determinada enfermedad.

¿Para que sirve el V_d ?

1. Para elegir la mejor vía de administración del fármaco
2. Para calcular la dosis de mantenimiento de un fármaco.
3. Para calcular el intervalo de dosificación de un fármaco
4. Para calcular la dosis de choque o inicial de un fármaco.

¿El Volumen de distribución es constante para un mismo fármaco o puede variar? Señale la opción correcta

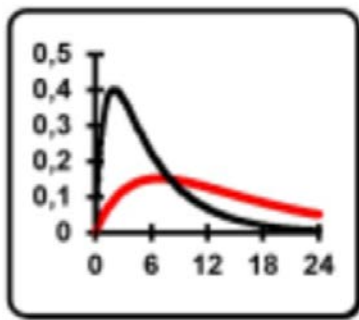
1. El Vd es siempre el mismo.
2. El Vd puede variar en circunstancias patológicas, que harían necesarios ajustes en la medicación.
3. Las posibles variaciones en el Vd son intrascendentes y no necesitan ajustes de medicación.
4. Ninguna respuesta es correcta.

¿Cuál es la consecuencia de una reducción del volumen aparente de distribución de un fármaco?

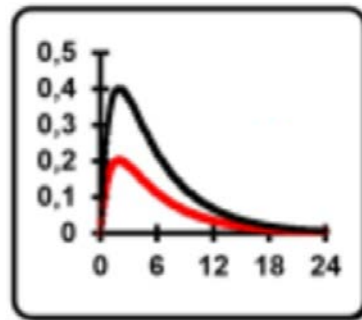
1. Mayor concentración en plasma.
2. Menor velocidad de eliminación.
3. Reducción del efecto farmacológico.
4. Mayor unión a proteínas plasmáticas.

Si el V_d se hace más amplio:

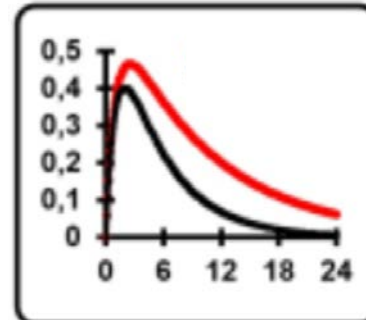
1. El fármaco se eliminará más pronto.
2. El fármaco puede resultar ineficaz al reducirse la concentración.
3. Hay que alargar el intervalo de dosificación.
4. No tiene trascendencia alguna.



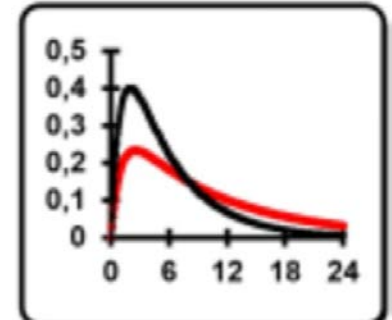
A



B



C



D

En una de estas gráficas se representa en rojo la curva de niveles plasmáticos de un fármaco en el que el V_d se ha incrementado al doble. ¿Cuál es?

1. A
2. B
3. C
4. D

Datos farmacocinéticos de antimicrobianos obtenidos en ECA en fases I y II

En situaciones especiales (fisiológicas o patológicas) se producen cambios importantes en la farmacocinética de antimicrobianos que pueden llevar a dosificaciones subóptimas

FRACASO TERAPÉUTICO

MUERTE
PACIENTE CRÍTICO

APARICIÓN DE
RESISTENCIAS

Volumen distribución y aclaramiento en el enfermo crítico

PROCESO PATOLÓGICO

Cambios

Sepsis

Derrames pericárdico,
pleural o peritoneal

Drenajes quirúrgicos

Hipoalbuminemia

Circulación hiperdinámica

Daño cerebral

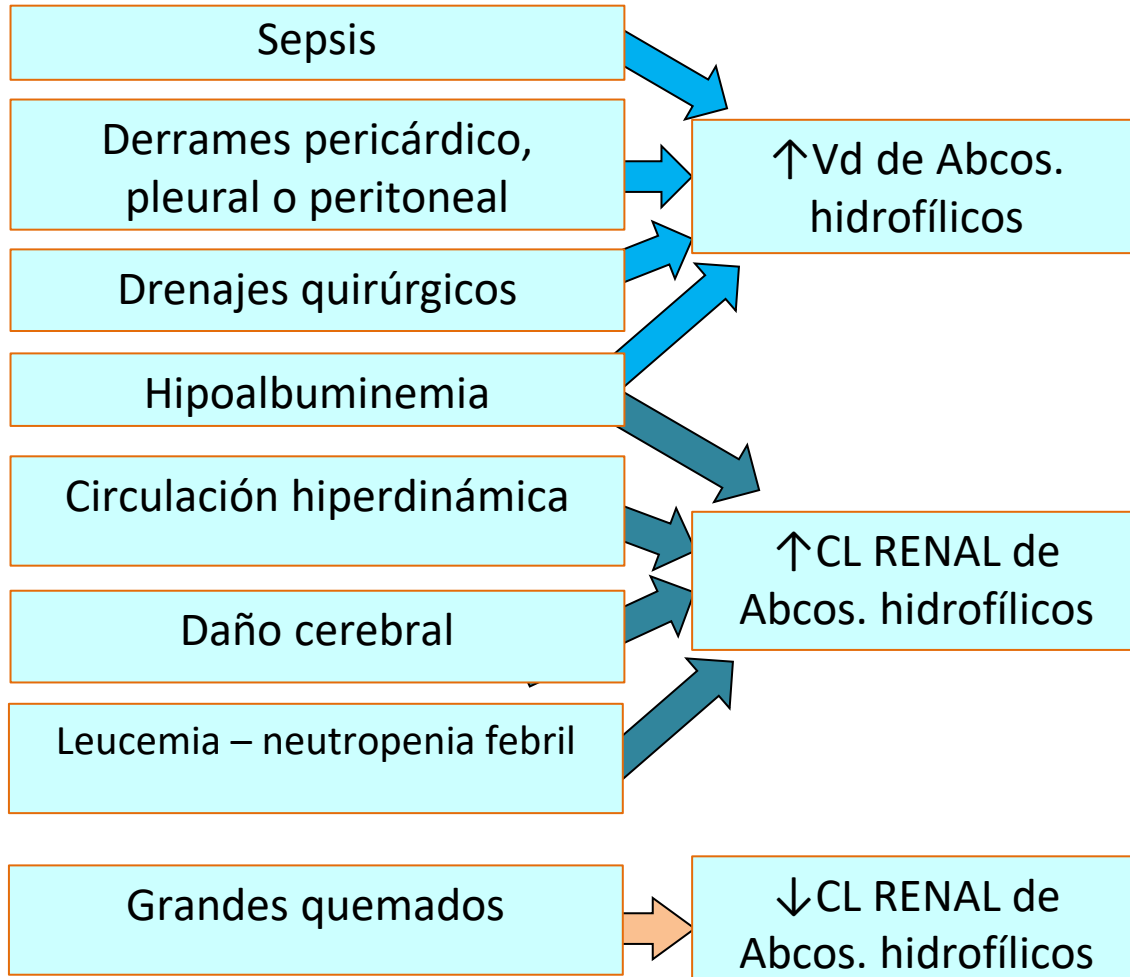
Leucemia – neutropenia febril

Grandes quemados

↑Vd de Abcos.
hidrofílicos

↑CL RENAL de
Abcos. hidrofílicos

↓CL RENAL de
Abcos. hidrofílicos



¿Qué pasa si un enfermo grave tiene un derrame peritoneal y necesitas utilizar un antibiótico hidrosoluble por una sepsis?

1. Debes considerar aumentar la dosis de carga para conseguir dosis efectivas.
2. Las dosis de carga o de mantenimiento deben administrarse con la pauta habitual porque en este caso el derrame no tiene trascendencia.
3. Sólo debe reducirse la dosis de mantenimiento.
4. Debe incrementarse la administración de líquidos para compensar la acumulación de líquidos en cavidad peritoneal.

Volumen distribución y aclaramiento en el enfermo crítico

PROCESO PATOLÓGICO

Cambios

Ajustes necesarios

Sepsis

Derrames pericárdico,
pleural o peritoneal

Drenajes quirúrgicos

Hipoalbuminemia

Circulación hiperdinámica

Daño cerebral

Leucemia – neutropenia febril

Grandes quemados

↑Vd de Abcos.
hidrofílicos

↑CL RENAL de
Abcos. hidrofílicos

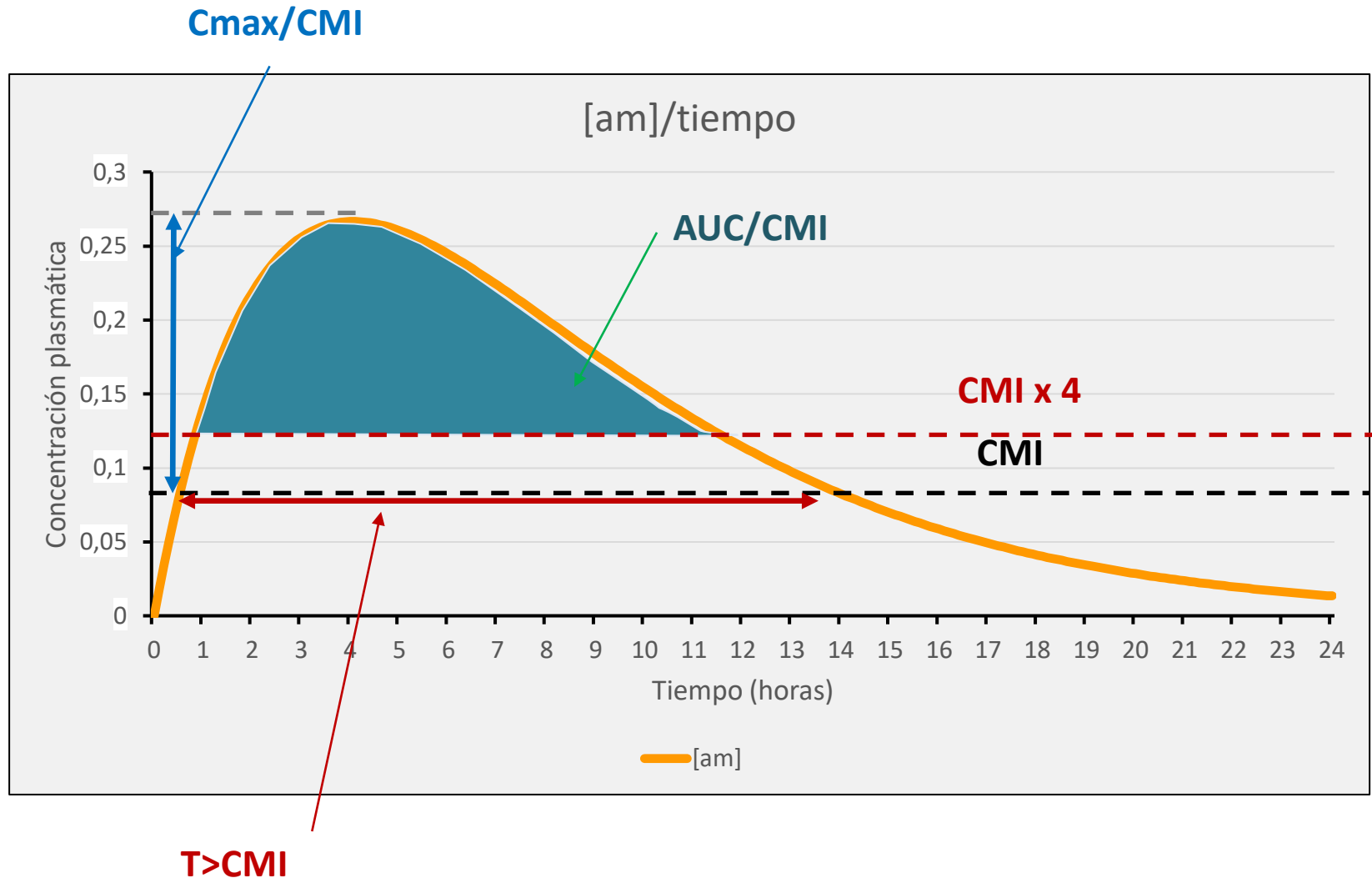
↓CL RENAL de
Abcos. hidrofílicos

↑ dosis carga
Abcos. hidrofílicos

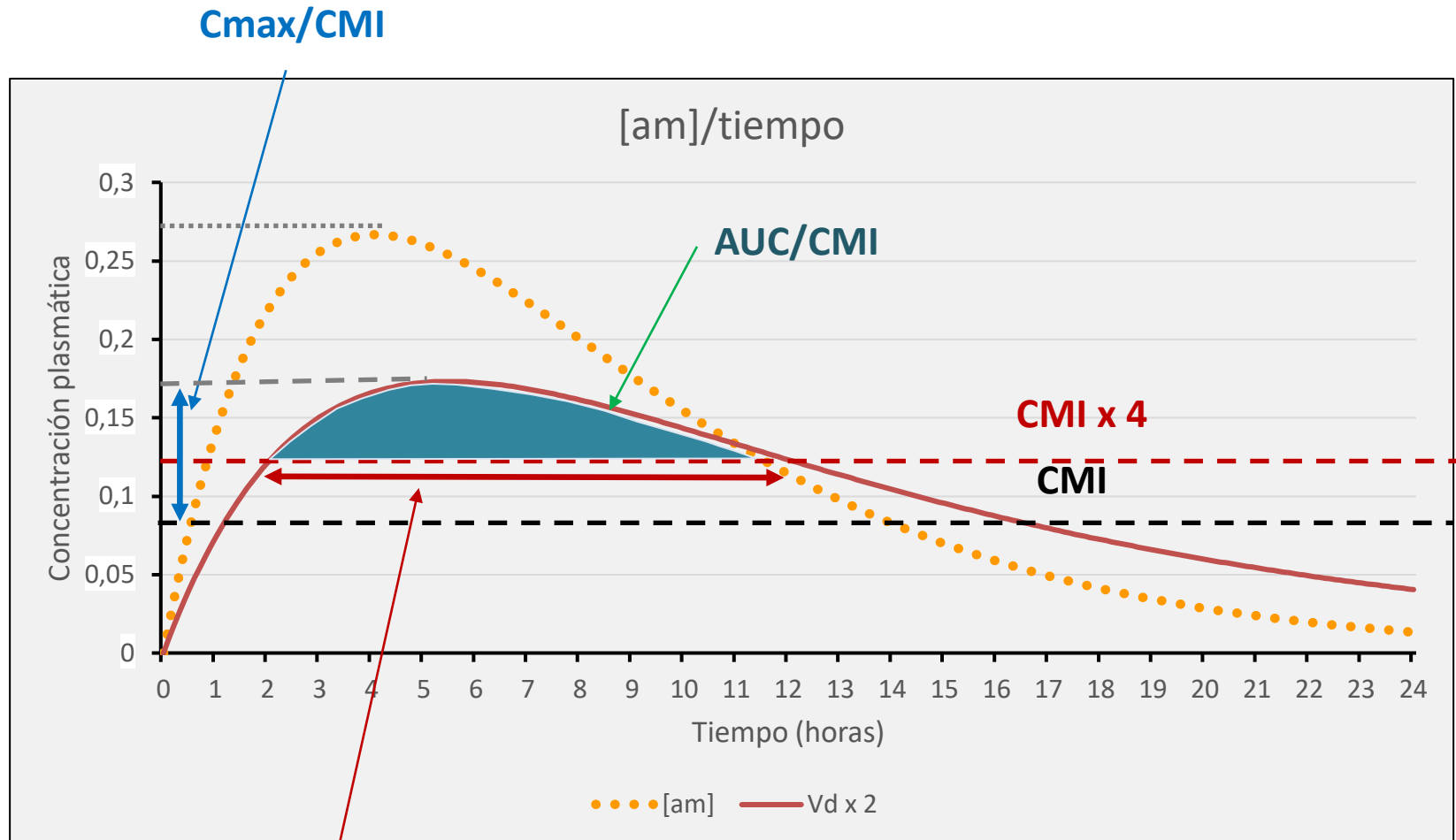
↑ dosis mantenim.
Abcos. hidrofílicos

↓ dosis mantenim.
Abcos. hidrofílicos

Ejemplo de curva y parámetros de eficacia en condiciones normales



Alteraciones farmacocinéticas: $V_d \times 2$



Menor exposición

¿Qué pasa si un enfermo grave tiene un derrame peritoneal y necesitas utilizar un **antibiótico liposoluble** por una infección en tejidos blandos?

1. Debes considerar aumentar la dosis de carga para conseguir dosis efectivas.
2. Las dosis de carga deben administrarse con la pauta habitual porque en este caso el derrame no tiene trascendencia.
3. Sólo debe reducirse la dosis de mantenimiento.
4. Debe incrementarse la administración de líquidos para compensar la acumulación de líquidos en cavidad peritoneal.

Cambios en la farmacocinética de los antibióticos inducidos por **enfermedad crítica**

Antibióticos hidrofílicos:

- Vd pequeño, compartimento extracelular, si se expande (derrames, edemas, etc.) la concentración plásmatica disminuye. Es necesario aumentar dosis de carga.
- Eliminación renal se correlaciona con aclaramiento de creatinina, y la dosis de mantenimiento se ha de ajustar según CrCL determinado diariamente.

Antibióticos lipofílicos:

- Vd grande, compartimentos extra e intracelular, si la concentración plasmática disminuye el fármaco intracelular que puede difundir hacia el compartimento extracelular y corregir dichas diluciones.
- Poca eliminación renal. Fundamentalmente metabolismo hepático, que se mantiene a salvo en enfermedad terminal. Normalmente no se requieren ajustes de dosis de mantenimiento.

2013) ¿De qué factores depende el volumen aparente de distribución de un fármaco?

1. De su grado de unión a las proteínas plasmáticas y tisulares y de su semivida de eliminación.
2. De su coeficiente de reparto y de su semivida de eliminación.
3. De su semivida de eliminación y de su constante de eliminación.
4. De su grado de unión a proteínas plasmáticas y tisulares y de su coeficiente de reparto.
5. De su constante de eliminación y de su aclaramiento.

La Sra. Smith, una mujer de 65 años con neumonía, es tratada con tobramicina, 150 mg, por vía i.v. Tras 20 minutos, se encontró una concentración plasmática de 3 mg/L. Suponiendo que no se haya eliminado fármaco en este tiempo, ¿Cuál es el volumen aparente de distribución de tobramicina en esta paciente?

1. 3 L/min
2. 3 L
3. 50 L
4. 7 L
5. 0.1 mg/min

The volume of distribution (V_d) is the apparent volume into which the loading dose is distributed. It is calculated by dividing the dose by the resulting plasma concentration, C_p :

$$V_d = \frac{\text{loading dose}}{C_p}$$

$$V_d = \frac{150 \text{ mg}}{3 \text{ mg/L}}$$

$$V_d = 50 \text{ L}$$

Se ha comprobado que un nuevo fármaco en fase I de ensayo clínico, es absorbido ávidamente por los tejidos extravasculares y la cantidad total final en el compartimiento extravascular en estado de equilibrio estacionario es 100 veces la cantidad restante en el plasma sanguíneo. ¿Cuál es el volumen de distribución probable en una hipotética persona con 8 L de sangre y 4 L de plasma?

1. Los datos son insuficientes para hacer los cálculos.
2. 8 L
3. 14,14 L
4. 100 L
5. 404 L

Let Z be the amount in the blood plasma. If the amount in the rest of the body is 100 times greater, then the total amount in the body is $101Z$. The concentration in the blood plasma (C_p) is $Z/4$ L. According to the definition:

$$V_d = \frac{\text{amount in body}}{C_p}$$

$$V_d = \frac{101Z}{Z/4 \text{ L}} = 101 \times 4 \text{ L} = 404 \text{ L}$$

The answer is **E**.

(2000) ¿En qué tipo de fármacos NO suele tener utilidad clínica la determinación de sus concentraciones seróticas?:

1. Los que tienen un margen terapéutico estrecho.
2. En los que existe una buena relación entre la concentración plasmática y el efecto.
3. En los que la relación entre la dosis y la concentración sérica es predecible.
4. En aquellos con efectos tóxicos iniciales difíciles de evaluar.
5. En aquellos con efecto terapéutico difícil de medir clínicamente.

(2000) ¿Cuál de los siguientes medicamentos se elimina mejor por hemodiálisis?:

1. La heparina no fraccionada que tiene un alto peso molecular, se une extensamente a proteínas y tiene un volumen de distribución pequeño.
2. El diazepam que es liposoluble, se une ampliamente a proteínas y se excreta en pequeña cantidad por riñón.
3. El propranolol que tiene una alta unión a proteínas plasmáticas, un elevado volumen de distribución y un peso molecular bajo.
4. La digoxina que se une poco a proteínas plasmáticas, tiene un elevado volumen de distribución y se excreta fundamentalmente vía renal.
5. La amoxicilina que tiene una baja unión a proteínas plasmáticas, un volumen de distribución pequeño y se excreta fundamentalmente por el riñón.

¿De cuál de los siguientes fármacos no se suele realizar la determinación de las concentraciones plasmáticas en la práctica clínica?

1. Acenocumarol
2. Gentamicina
3. Digoxina
4. Fenitoina
5. Litio

(2021) La monitorización de las concentraciones plasmáticas de fármaco se realiza con frecuencia en la práctica clínica para ajustar la pauta posológica de:

1. Digoxina
2. Pioglitazona
3. Acenocumarol
4. Carbimazol

(2006) Tiene que iniciarse un tratamiento con digoxina en una paciente de 80 kg de peso. Dado que presenta una insuficiencia cardíaca descompensada queremos obtener un efecto rápido, para lo cual administramos la digoxina por vía IV y nos proponemos alcanzar el nivel plasmático de 2,0 $\mu\text{g/l}$. Sabiendo que el volumen de distribución de la digoxina es 6 L/kg, y asumiendo un modelo mono compartimental, la dosis inicial será:

1. 2400 μg .
2. 1200 μg .
3. 960 μg .
4. 480 μg .
5. 160 μg .

Farmacología general.....

.....para el MIR 3

Dr.José Luis Ortiz Belda

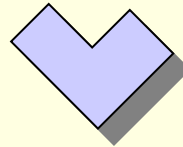


ELIMINACIÓN:

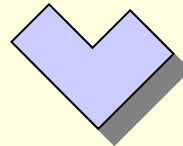
- VIDA MEDIA**
- ACLARAMIENTO**

EXCRECIÓN

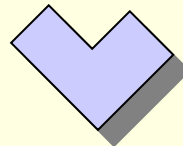
URINARIA



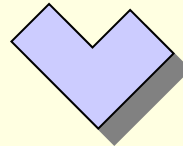
BILIAR-ENTÉRICA



SUDOR

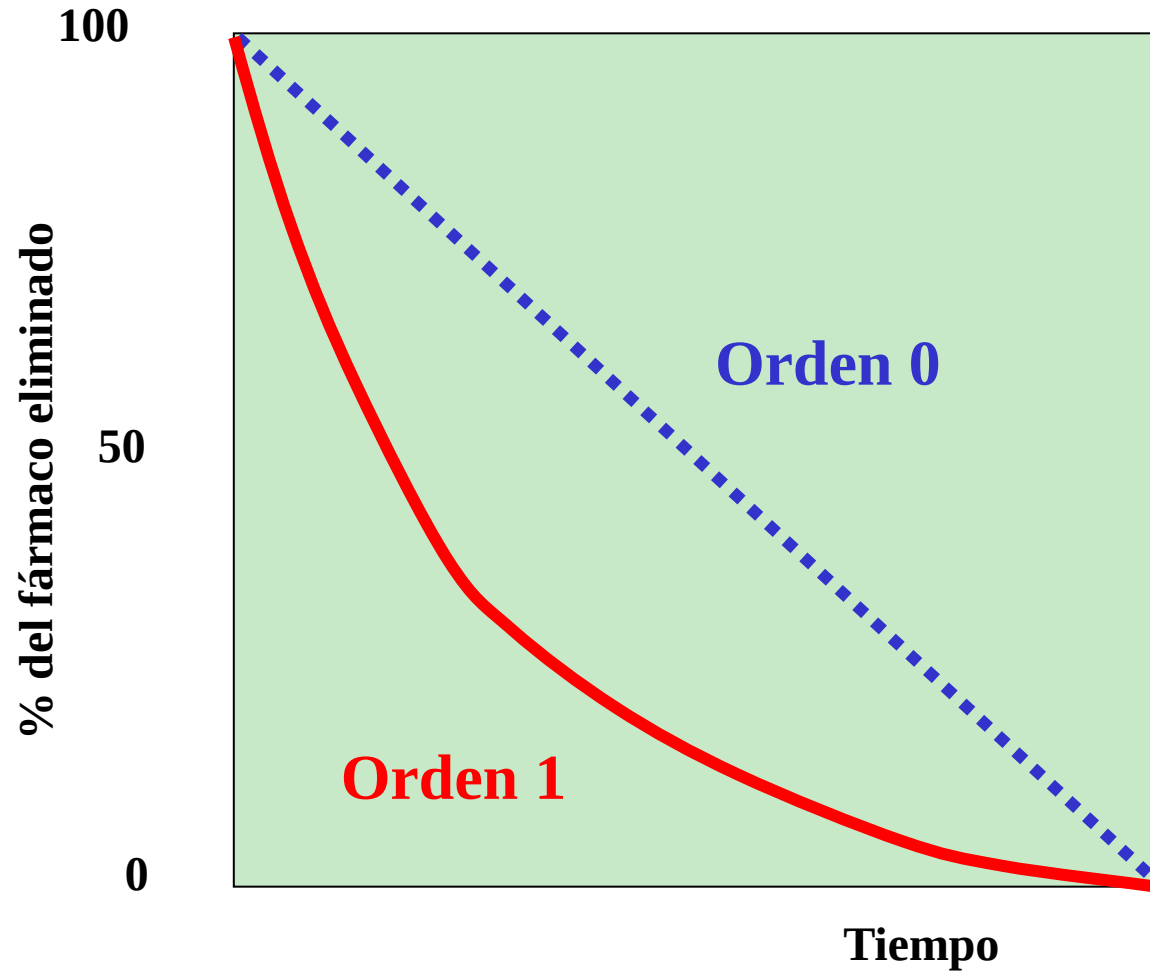


SALIVA



LECHE Y EPITELIOS DESCAMADOS

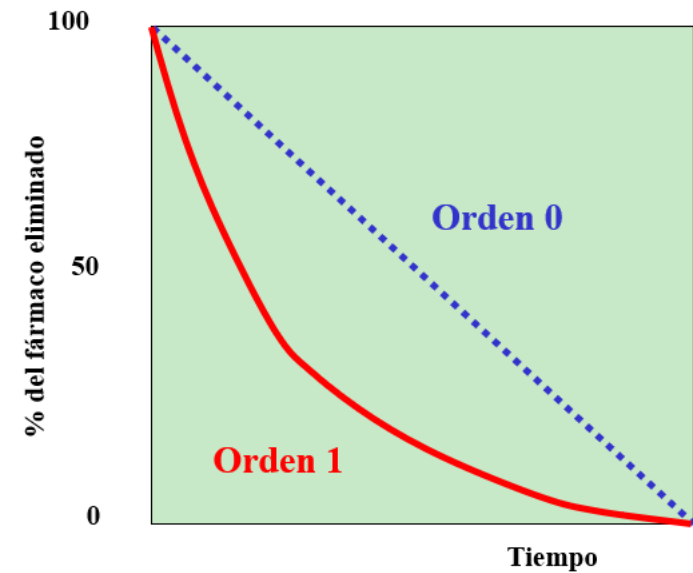
Cinéticas de eliminación



El número de moléculas que se elimina por unidad de tiempo permanece constante durante todo o la mayor parte del proceso de eliminación.

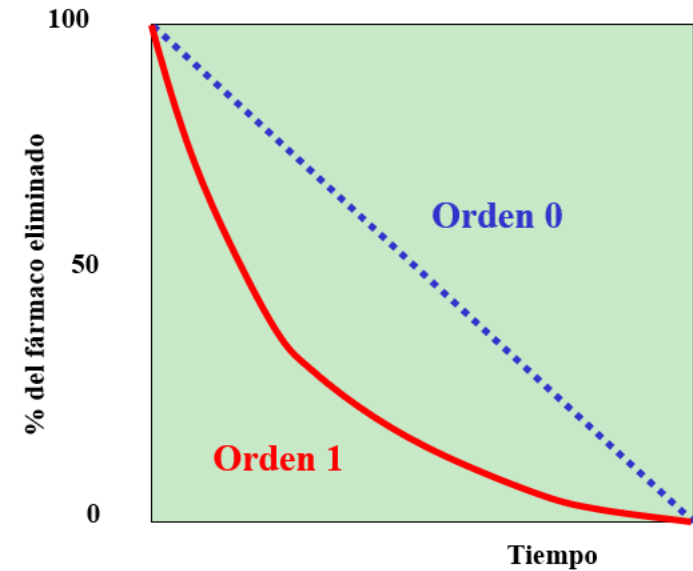
A qué tipo de cinética corresponde esta descripción:

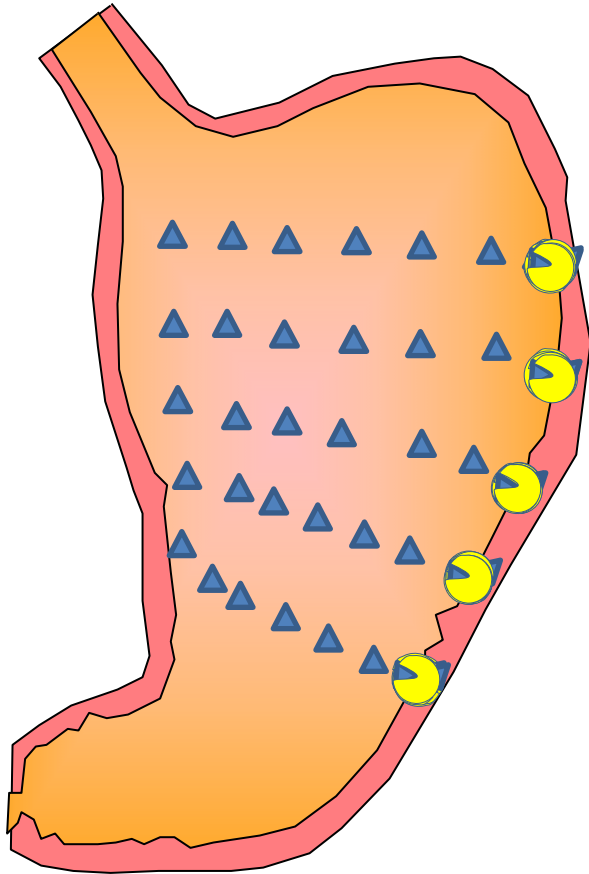
1. Orden 0
2. Orden 1
3. Ninguna de las dos



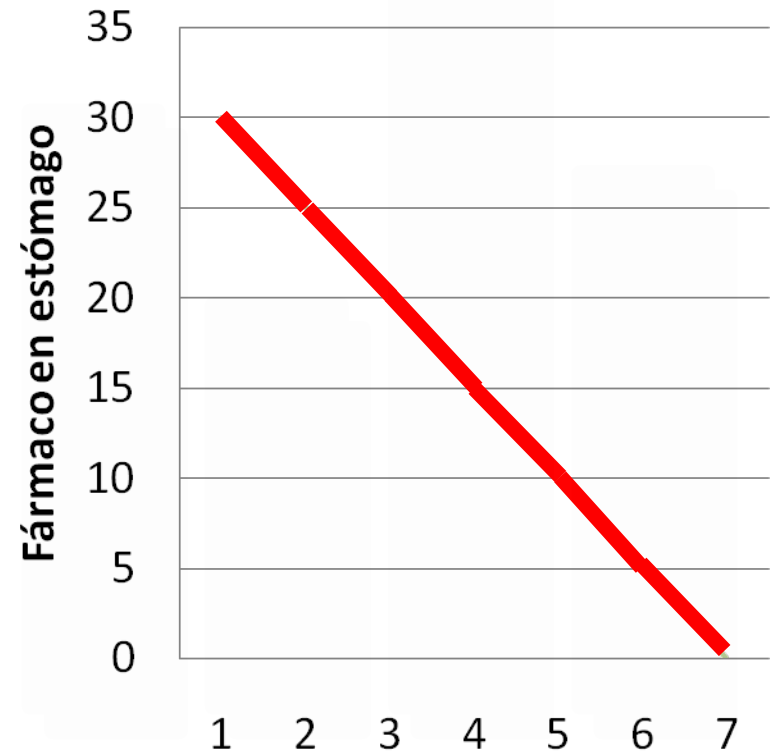
La velocidad de eliminación disminuye a medida que la cantidad de fármaco que queda por eliminarse disminuye. A qué tipo de cinética corresponde esta descripción:

1. Orden 0
2. Orden 1
3. Ninguna de las dos



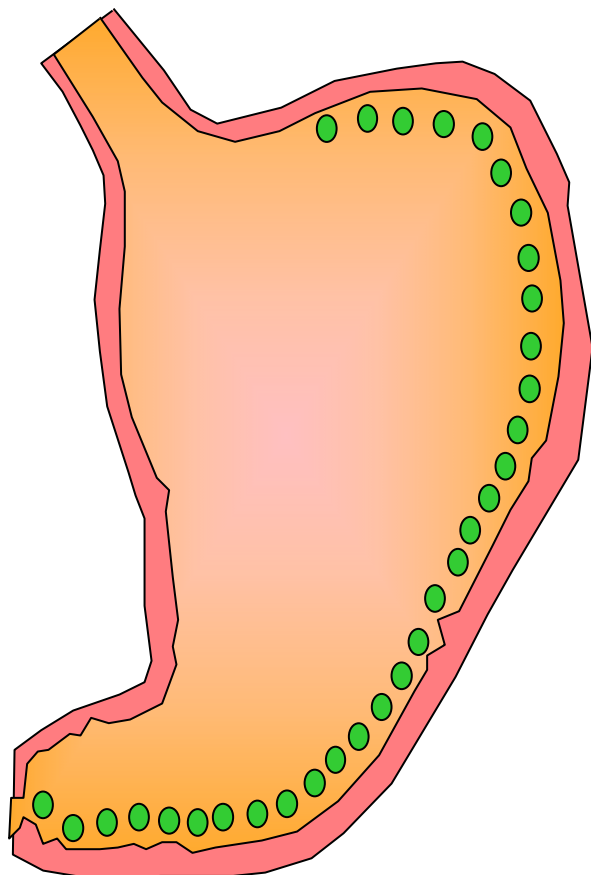


Cinética de orden 0

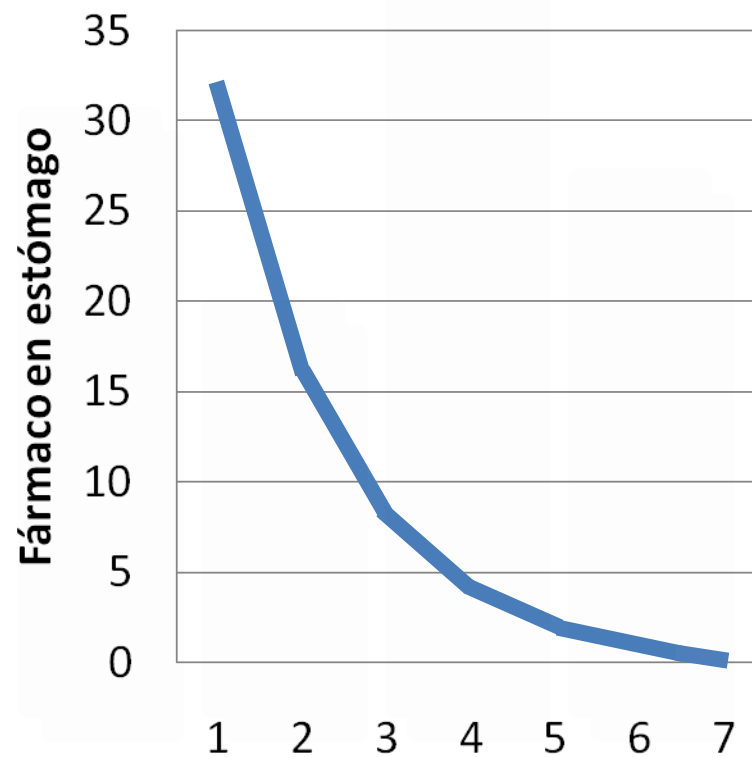


En una cinética de orden 0:

1. Cuando duplicamos la concentración plasmática duplicamos la cantidad de fármaco eliminado.
2. La metabolización del fármaco es proporcional a su concentración plasmática.
3. Aunque dupliquemos la dosis la cantidad eliminada por unidad de tiempo permanece constante.
4. Los mecanismos de difusión pasiva a través de las membranas están sobrepasados.



Cinética de orden 1



En un fármaco que se elimina mediante una cinética de tipo 1:

1. Cuando doblamos la dosis se cuadriplica la concentración plasmática.
2. Durante todo el proceso de eliminación se elimina una proporción constante del fármaco presente en el organismo.
3. La cantidad de fármaco eliminada por unidad de tiempo se mantiene constante.
4. La proporción de fármaco que se elimina varía en función de la concentración plasmática en cada momento.

Señale la afirmación correcta:

1. En una cinética de eliminación de orden 0 la vida media es constante.
2. Cuando un fármaco se elimina por transportador activo siempre sigue una cinética de eliminación de orden 0.
3. Cuando la cinética de eliminación es de orden 1 la saturación puede inducir la acumulación de fármaco en el organismo.
4. Siempre que hay una cinética de orden 0 es porque existe una saturación en los mecanismos de eliminación de un fármaco.

Respecto de la semivida o vida media de eliminación, señala la respuesta CORRECTA:

1. La vida media de un fármaco es la mitad del tiempo que tarda en eliminarse en su totalidad.
2. La semivida de eliminación es el tiempo que tarda en reducirse la concentración del fármaco a la mitad.
3. La vida media de un fármaco es la media aritmética del tiempo que dura su efecto.
4. La semivida de eliminación depende de la concentración plasmática del fármaco.

Señala la opción incorrecta:

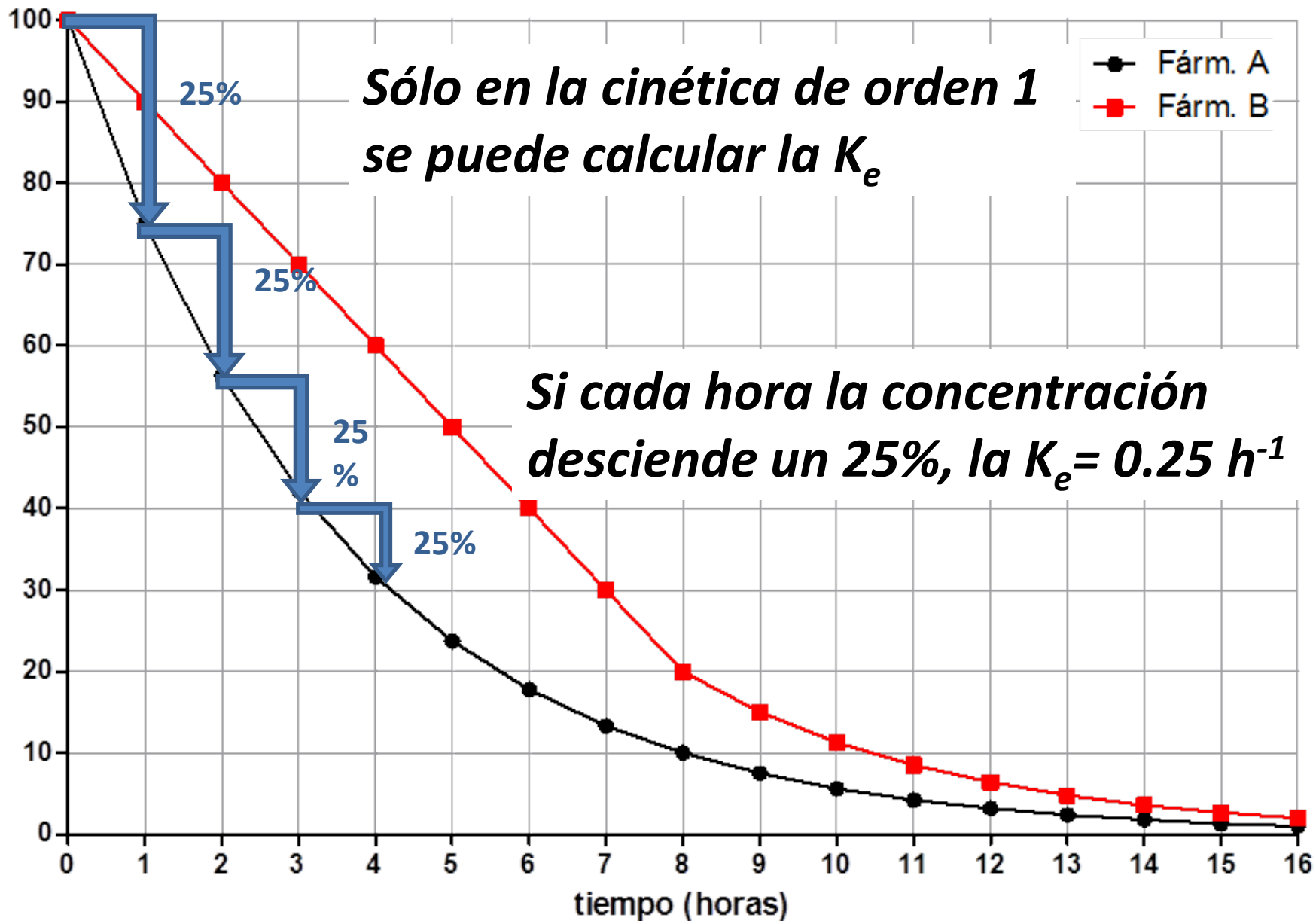
1. En una cinética de orden 1: En una semivida la concentración de fármaco se habrá reducido a la mitad.
2. En una cinética de orden 1: En una semivida la cantidad total de fármaco en el organismo se habrá reducido a la mitad.
3. En una cinética de orden 1: En dos semividas la concentración de fármaco se habrá reducido a cero.
4. En una cinética de orden 1: cada hora se eliminará la misma proporción de fármaco del organismo.

Fármacos con cinética de eliminación de orden 1:

- En una semivida ($t_{1/2}$) se elimina el 50% del fármaco del organismo, o desciende la concentración plasmática en un 50% (es lo mismo).
 - Cada hora se elimina la misma proporción de fármaco: una proporción constante, que se denomina K_e (cte. de eliminación).
- Respecto a la relación entre $t_{1/2}$ y K_e , señala la opción correcta:

1. La $t_{1/2}$ y K_e no están relacionadas matemáticamente.
2. Ambas aumentan o disminuyen en la misma proporción.
3. La relación entre $t_{1/2}$ y K_e es inversamente proporcional, cuando una sube la otra baja.

Cinéticas fármacos A y B



Semivida (o vida media) de eliminación

- Es el tiempo que transcurre hasta que la cantidad de un fármaco en el organismo desciende a la mitad.
- Eliminación de un fármaco: un proceso exponencial
- $C_t = C_0 \times e^{-Kt}$
- La constante de eliminación (K_e) expresa la proporción de fármaco del organismo que se elimina por unidad de tiempo.
- $t_{1/2} = 0,693/K_e$ y también, $K_e = 0,693/t_{1/2}$

$$C_t = C_0 \times e^{-Kt}$$

$$\text{si } C_t = 0.5 \times C_0$$

$$0.5 \times C_0 = C_0 \times e^{-Kt}$$

$$\ln(0.5) = -K \times t$$

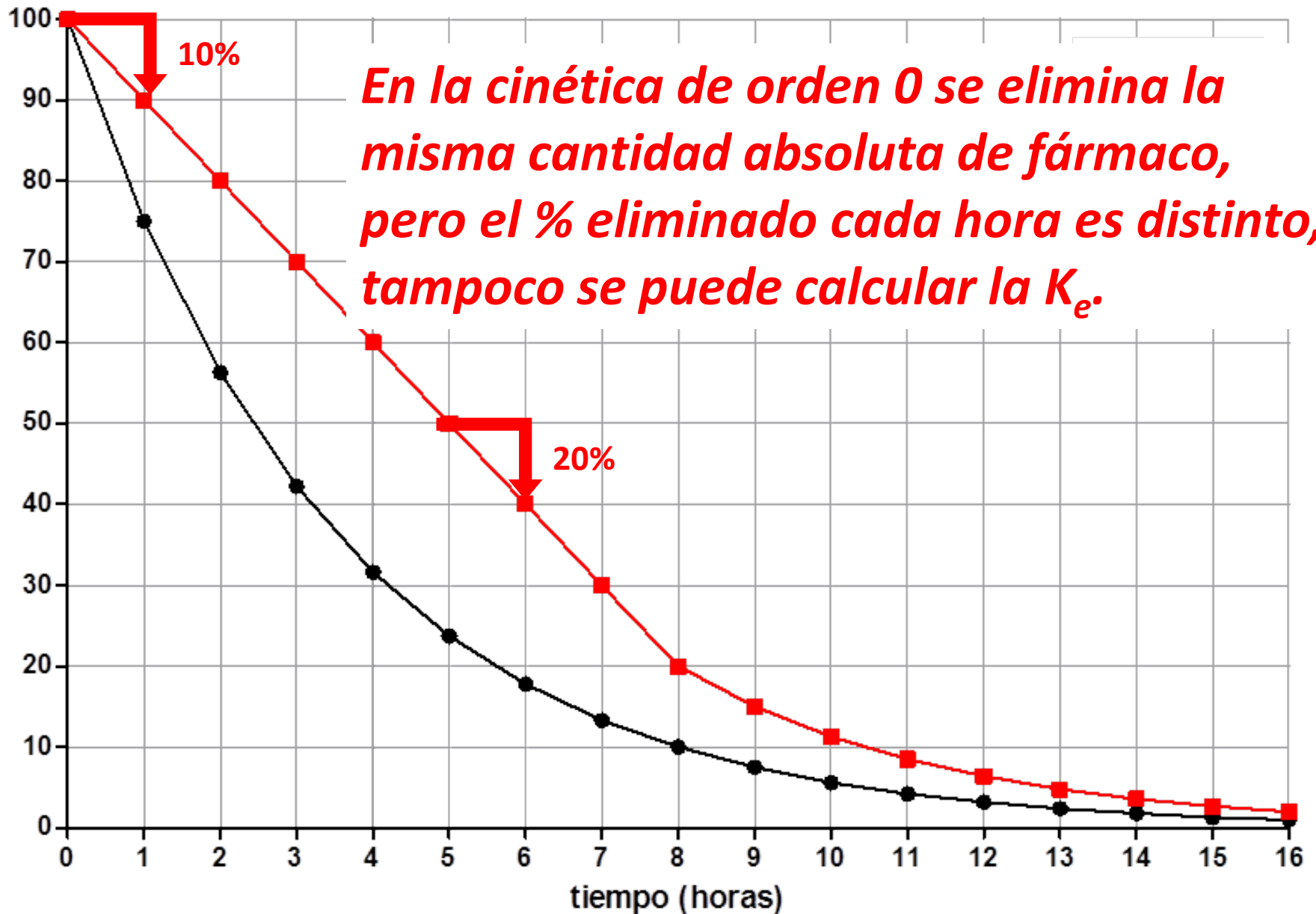
$$-0,693 = -K \times t$$

$$t = 0,693/K$$

En una cinética de orden 0:

1. La $t_{1/2}$ y K_e no se pueden calcular.
2. La $t_{1/2}$ varía según la concentración plasmática del fármaco.
3. La K_e no se mantiene constante.
4. En una cinética de orden 0 la cantidad eliminada es proporcional a la concentración plasmática

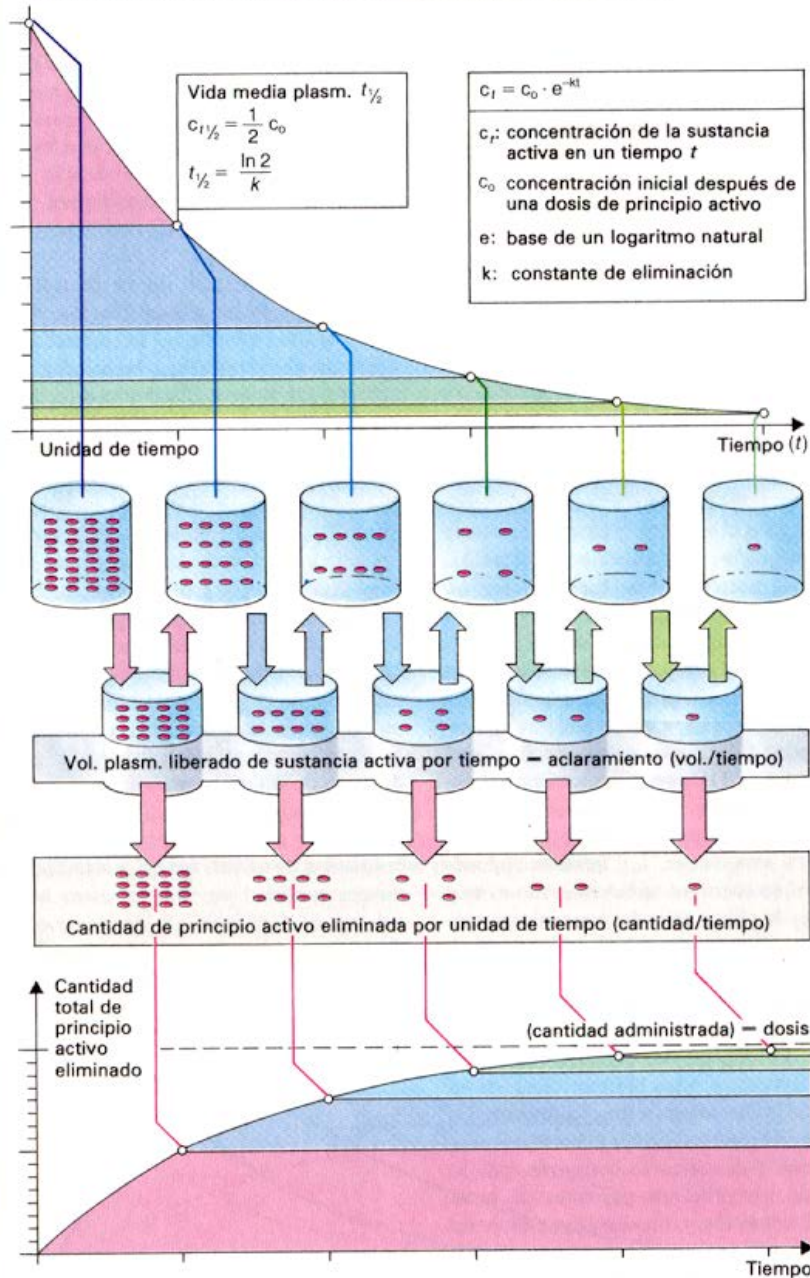
Cinéticas fármacos A y B



(1999) A pesar de una correcta protocolización, un paciente tratado con digoxina desarrolló una intoxicación digitálica. Los niveles plasmáticos de digoxina fueron 4 ng/mL. La función renal era normal y el $t_{1/2}$ plasmática para la digoxina era de 1.6 días. ¿Cuántos días deberá suspenderse la administración de digoxina para alcanzar un nivel de 1 ng/mL?:

- 1. 1.6**
- 2. 2.4**
- 3. 3.2**
- 4. 4.8**
- 5. 6.4**

Concentración (c) de la sustancia activa en plasma (cantidad/volumen)



A. Eliminación exponencial de un principio activo

Semivida de eliminación determina:

- **Tras una dosis única, la duración de la acción y el descenso de los niveles plasmáticos.**
- **En una pauta de administración:**
 - El tiempo transcurrido hasta alcanzar el estado de equilibrio estacionario con una administración constante.
 - La frecuencia con la que pueden administrarse las dosis.

Pauta de administración

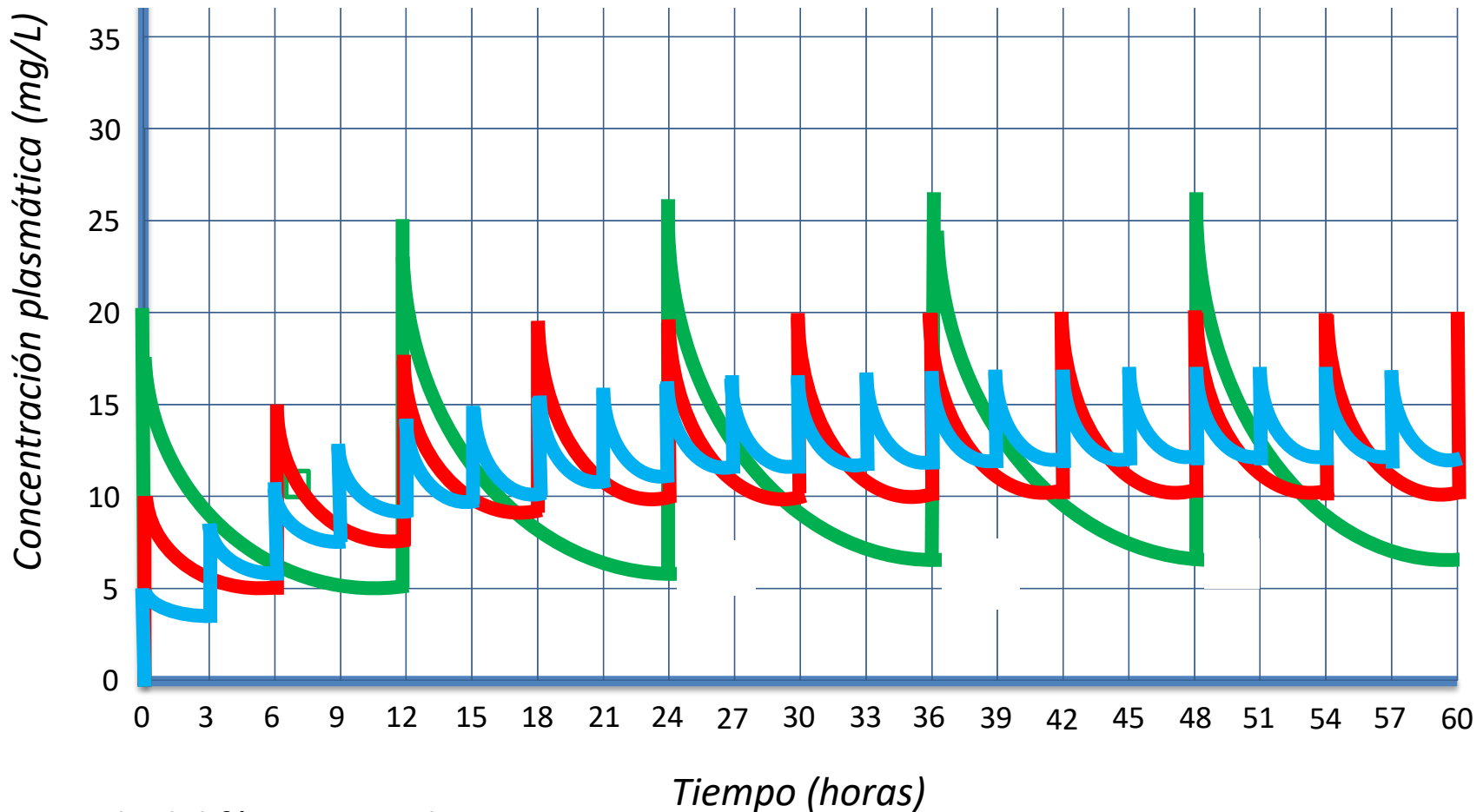
- Establecer la **dosis**, la **frecuencia** con que se debe administrar y la **duración** que debe de tener el tratamiento para conseguir, con la rapidez necesaria y durante el tiempo adecuado, una óptima concentración del fármaco en su lugar de acción.
- Para diseñar una pauta de administración se debe **predecir el curso temporal de las concentraciones plasmáticas** que depende de la influencia conjunta de los procesos de absorción, distribución y eliminación.

Comparación de pautas posológicas:

Pauta posológica: 100 mg/3 h (800 mg/día)

Pauta posológica: 200 mg/6 h (800 mg/día)

Pauta posológica: 400 mg/12 h (800 mg/día)

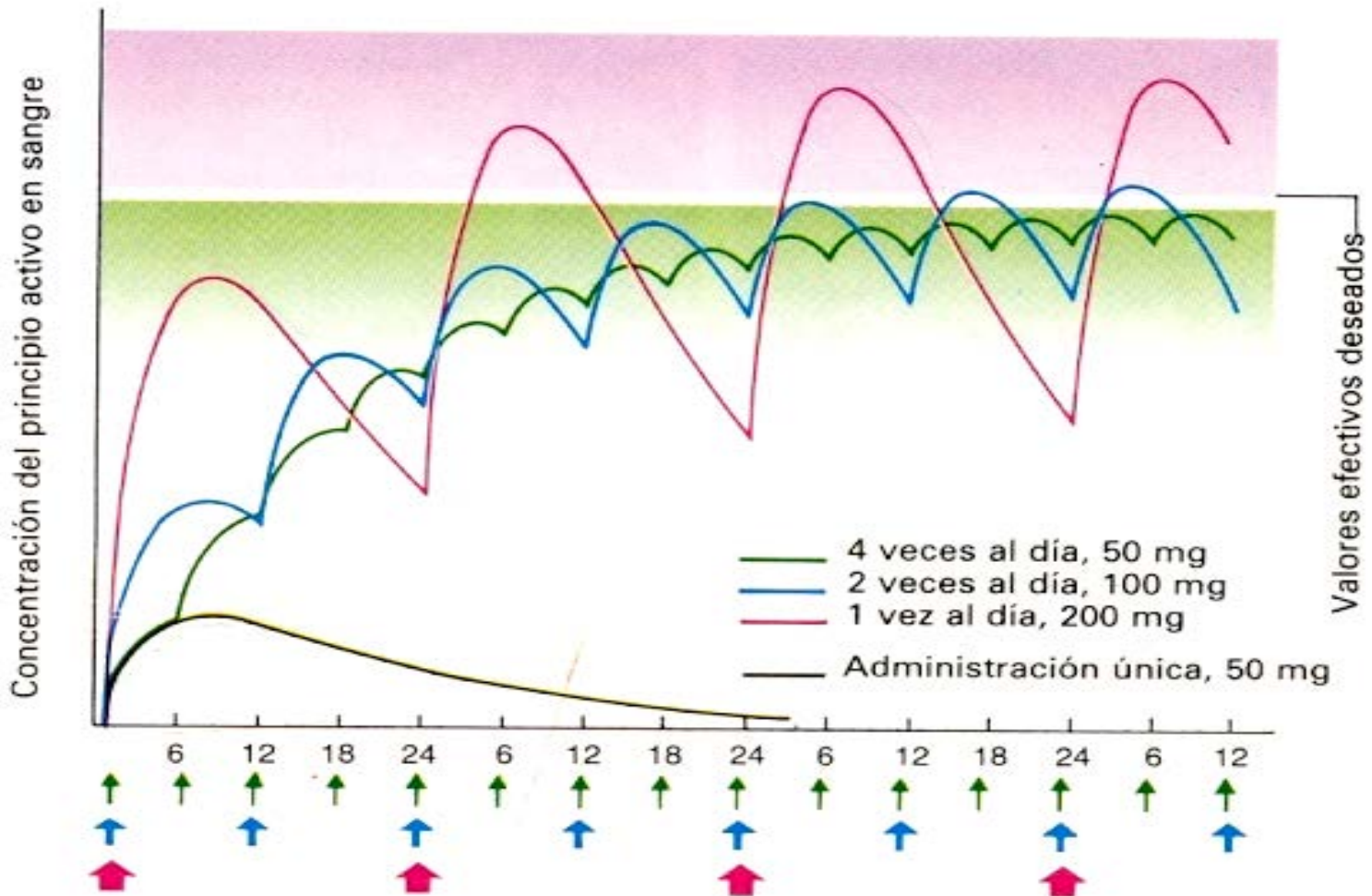


Semivida del fármaco = 6 horas

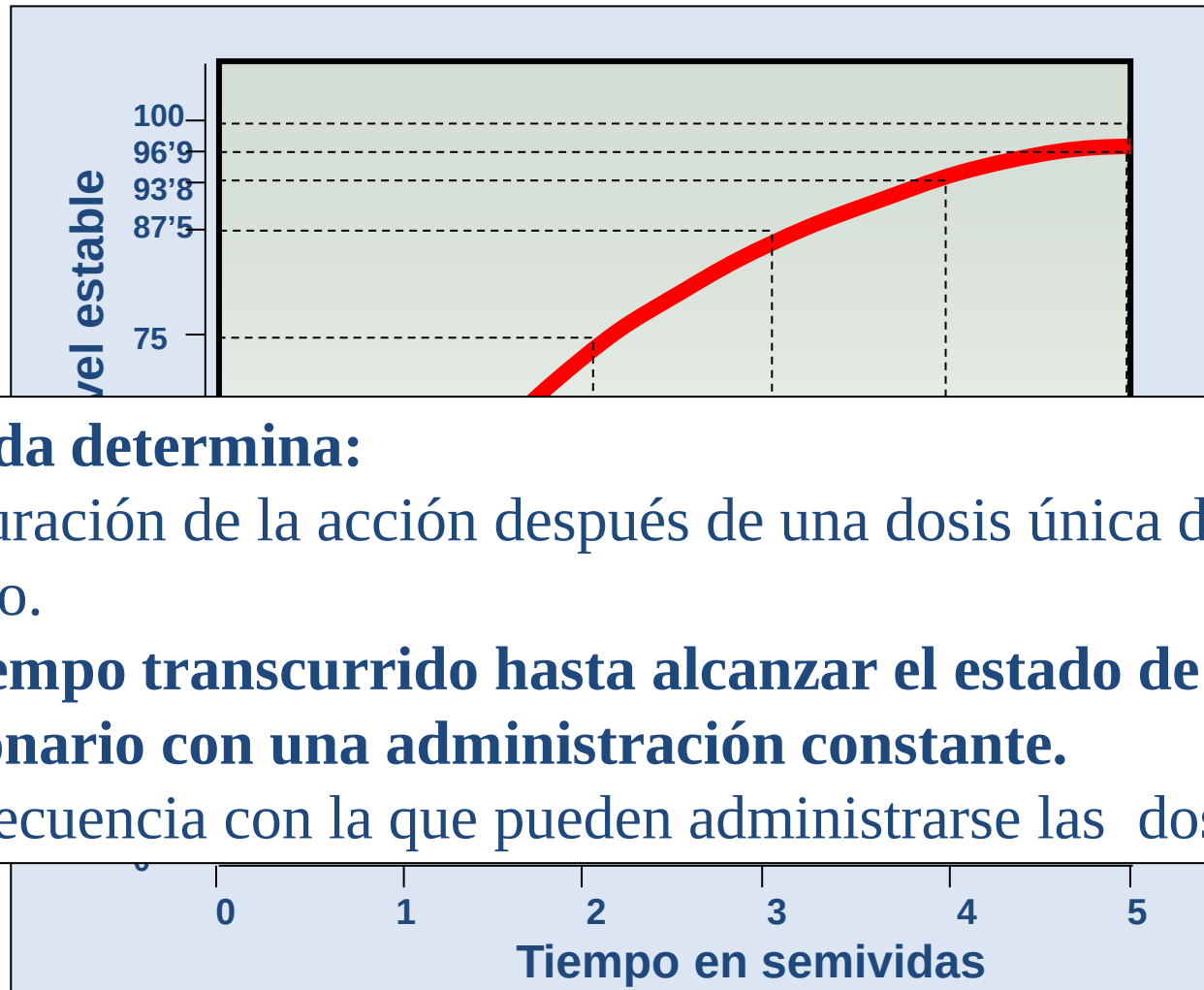
(2000) Se están monitorizando los niveles séricos de vancomicina en un paciente con insuficiencia renal que presenta en varios hemocultivos Staphylococcus aureus meticilin-resistente. Está recibiendo 1000 mg/24 horas. Tiene una concentración "pico" de 37 ug/ml (rango terapéutico: 30-40 ug/ml) y un "valle" de 16,5 ug/ml (rango terapéutico de 5-10 ug/ml). ¿Cuál de entre las siguientes sería la actitud a tomar para conseguir niveles dentro del rango?:

1. Aumentar ligeramente las dosis y mantener el intervalo entre dosis.
2. Mantener la dosis y el intervalo entre dosis.
3. Mantener la dosis y reducir el intervalo.
4. Aumentar la dosis y reducir el intervalo.
5. Aumentar ligeramente la dosis y alargar el intervalo.

Acumulación: dosis, intervalo de dosis y control de los valores plasmáticos



Infusión intravenosa continua. Principio de la meseta: en cada semivida se produce la mitad del cambio total.



La semivida determina:

- La duración de la acción después de una dosis única de un fármaco.
- **El tiempo transcurrido hasta alcanzar el estado de equilibrio estacionario con una administración constante.**
- La frecuencia con la que pueden administrarse las dosis.

(2012) En un tratamiento farmacológico sistémico en el que se administran repetidas dosis de un fármaco, ¿qué factores determinan el tiempo necesario para que las concentraciones plasmáticas alcancen el estado de equilibrio estacionario?

1. La semivida de eliminación del fármaco.
2. La semivida de eliminación del fármaco y la dosis.
3. La semivida de eliminación del fármaco y el intervalo posológico.
4. La semivida de eliminación del fármaco, el intervalo posológico y la dosis.
5. La semivida de eliminación del fármaco, el intervalo posológico y el número de dosis.

Usted es el único médico en una clínica aislada. Una niña de 15 años es llevada a la clínica con sibilancias asmáticas severas. Debido a la falta de otros fármacos, usted decide usar la teofilina intravenosa para el tratamiento. La farmacocinética de la teofilina incluye los siguientes parámetros medios: V_d 35 L; CL 48 ml/min; Vida media 8 h. Si se inicia una infusión intravenosa de teofilina a una tasa de 0,48 mg/min, ¿cuánto tiempo se tarda en llegar al 93,75% de la concentración en estado de equilibrio final?

1. Aproximadamente 48 min.
2. Aproximadamente 7,4 h.
3. Aproximadamente 8 h.
4. Aproximadamente 24 h.
5. Aproximadamente 32 h.

(2014) En un hombre de 60 años, con una moderada insuficiencia renal, se inicia el tratamiento, sin administración de dosis de carga, con un medicamento digitálico. En estas condiciones, la semivida o vida media plasmática del digitálico se estima en 72 horas. Señale cuanto tiempo de tratamiento en días debe transcurrir desde el inicio del tratamiento para que se alcance la concentración de equilibrio o concentración media en estado estacionario.

1. En 3 días.
2. Entre 3 y 9 días.
3. Entre 12 y 15 días.
4. Más de 30 días.
5. Más de 60 días.

(2020) Si utilizamos una pauta repetida con un fármaco que tiene una vida media de 8 horas, la concentración en equilibrio estacionario se alcanzará:

1. Tras 16 horas del comienzo de la administración
2. Tras 24 horas del comienzo de la administración
3. Tras 32 horas del comienzo de la administración
4. Tras 40 horas del comienzo de la administración

Farmacología general.....

.....para el MIR 4

Dr. José Luis Ortiz Belda



ELIMINACIÓN:

- ACLARAMIENTO

En una pauta de administración, ¿cómo se calcula la dosis de mantenimiento y el intervalo de administración?

1. Multiplicaría el Volumen de distribución por la concentración plasmática deseada.
2. Dividiría el Volumen de distribución por la concentración plasmática deseada.
3. Calcularía la dosis de carga y administraría la mitad de esa dosis cada vida media.
4. Le administraría el fármaco a la misma velocidad que se elimina para que la concentración se mantenga constante.

¿Como definirías aclaramiento?

1. El volumen de plasma que se depura de fármaco completamente por unidad de tiempo.
2. Es la proporción de fármaco que se elimina por unidad de tiempo.
3. Es la cantidad absoluta de fármaco que se elimina por unidad de tiempo.
4. Todas las respuestas son válidas.

Constante de eliminación (K_e) y aclaramiento (Cl)

- La constante de eliminación (K_e) expresa la proporción de fármaco del organismo que se elimina por unidad de tiempo.
- El aclaramiento es el volumen de plasma depurado completamente de fármaco por unidad de tiempo.
- La constante de eliminación depende del aclaramiento y de la distribución del fármaco.

$$K_e = Cl/Vd \quad \text{y también, } t_{1/2} = 0,693 \cdot Vd/Cl$$

Constante de eliminación (K_e) y aclaramiento (Cl)

- La constante de eliminación (K_e) expresa la proporción de fármaco del organismo que se elimina por unidad de tiempo.
- El aclaramiento es el volumen de plasma depurado completamente de fármaco por unidad de tiempo.
- La constante de eliminación depende del aclaramiento y de la distribución del fármaco.

$$K_e = Cl/Vd \quad \text{y también, } t_{1/2} = 0,693 \cdot Vd/Cl$$

- La constante de eliminación de un fármaco aumenta con el aclaramiento y disminuye con el volumen de distribución, sucediendo lo contrario con la semivida de eliminación.

Efectos del aclaramiento y del Vd en la determinación de la semivida

Fármaco	Aclaramiento (L/h)	Vd (L)	Semivida (h)
Etosuximida	0,7	49	48,0
Flucitosina	8,0	49	4,2
Digoxina	7,0	420	40,0
Morfina	63,0	280	3,0
Haloperidol	46,0	1400	20,0
Cloroquina	45,0	12950	200,0

Cuándo el Vd se mantiene constante, ¿cómo influye el aclaramiento(Cl) en la semivida de eliminación ($t_{1/2}$)?

1. La $t_{1/2}$ aumenta cuando el Cl aumenta.
2. La $t_{1/2}$ se reduce cuando el Cl aumenta.
3. Los cambios en la $t_{1/2}$ no están relacionados con los cambios en el Cl.

Efectos del aclaramiento y del Vd en la determinación de la semivida

Fármaco	Aclaramiento (L/h)	Vd (L)	Semivida (h)
Etosuximida	0,7	49	48,0
Flucitosina	8,0	49	4,2
Digoxina	7,0	420	40,0
Morfina	63,0	280	3,0
Haloperidol	46,0	1400	20,0
Cloroquina	45,0	12950	200,0

Cuándo el aclaramiento(CI) se mantiene constante, ¿cómo influye el Volumen de distribución (Vd) en la semivida de eliminación ($t_{1/2}$)?

1. La $t_{1/2}$ aumenta cuando el Vd aumenta.
2. La $t_{1/2}$ se reduce cuando el Vd aumenta.
3. Los cambios en la $t_{1/2}$ no están relacionados con los cambios en el Vd.

Señala la opción falsa:

1. Cuando el aclaramiento disminuye, la vida media aumenta.
2. Cuando la vida media se reduce, el aclaramiento es mayor.
3. Cuando el V_d aumenta, la vida media media aumenta.
4. Cuando la vida media aumenta, el V_d aumenta.

La gentamicina, un aminoglucósido, se da a veces en dosis de bolo intravenoso intermitente de 100 mg 3 veces al día para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas objetivo de aproximadamente 5 mg/L. El aclaramiento de gentamicina (normalmente 5,4 L/h/ 70 kg) es casi en su totalidad por filtración glomerular. En su paciente, sin embargo, se encuentra que tiene un aclaramiento de creatinina un tercio de lo normal. ¿Cómo debería modificarse el régimen de dosificación para este paciente?

1. 20 mg 3 veces al día.
2. 33 mg 3 veces al día.
3. 72 mg 3 veces al día.
4. 100 mg 2 veces al día.
5. 150 mg 2 veces al día.

El Sr. J., diabético toma desde hace tiempo metformina por vía oral, 1000 mg al día. La concentración plasmática con esta dosis era 1,4 mg / L. ¿Cuál es el aclaramiento de metformina?

Si el paciente se toma cada día 1000 mg de metformina, y la concentración plasmática se mantiene constante día tras día, ¿Cuántos mg de metformina elimina cada día?

1. No elimina nada.
2. La cantidad que elimina no se puede calcular, sin hacer análisis de orina.
3. Elimina seguro 1000 mg cada día.

Según hemos dicho anteriormente, el aclaramiento es: “el volumen de plasma que se depura de fármaco completamente por unidad de tiempo”. Teniendo en cuenta que se eliminan 1000 mg en un día, y la concentración plasmática es de 1,4 mg/L, ¿Cuántos litros de plasma se depurarán de metformina en este paciente, cada día?

1. 1000 mg
2. 1400 L
3. 714 L
4. No hay suficientes datos para calcularlo.

Aclaramiento

- El aclaramiento (Cl) de un fármaco por un órgano se expresa mediante el número de mililitros de plasma que el órgano aclara en la unidad de tiempo.
- La velocidad de eliminación de un fármaco depende de la capacidad excretora de los órganos de excreción y de la concentración en el plasma que accede a estos órganos.

$$\begin{array}{ccccc} \text{Velocidad eliminación} & = & \text{Aclaramiento (CL)} & \times & \text{Concentración plasmática del fármaco (C)} \\ (\text{mg/h}) & & (\text{L/h}) & & (\text{mg/L}) \end{array}$$

- **Velocidad de administración = Velocidad de eliminación**

$$\begin{array}{ccccc} \text{Velocidad administración} & = & \text{Aclaramiento (CL)} & \times & \text{Concentración plasmática del fármaco} \\ (\text{mg/h}) & & (\text{L/h}) & & \text{en estado de equilibrio (C}_{ss}\text{) (mg/L)} \end{array}$$

El Sr. J., diabético toma desde hace tiempo metformina por vía oral, 1000 mg al día. La concentración plasmática con esta dosis era 1,4 mg / L. ¿Cuál es el aclaramiento de metformina?

1. 238 L/d
2. 29.8 L/h
3. 3 L/d
4. 238 L/h
5. 30 L/min

1. Examination questions often provide more information than is needed—to test the student's ability to classify and organize data. In question 1, the data provided for Mr Jones on dialysis is irrelevant, even though choice **A**, 238 L/d, is the correct clearance while on dialysis. By definition, clearance is calculated by dividing the rate of elimination by the plasma concentration:

Rate in = rate out (elimination rate) at steady state (ss)

$$CL = \frac{\text{rate in}}{C_{p(ss)}}$$

$$CL = \frac{1000 \text{ mg}/24 \text{ h}}{1.4 \text{ mg/L}}$$

$$CL = 29.8 \text{ L/h}$$

Paciente de 74 años con infarto de miocardio y una grave arritmia cardíaca aguda. Usted decide administrarle una infusión intravenosa de lidocaína de 1.92 mg/min, que comienza a las 8:00 h. Los parámetros farmacocinéticos medios de lidocaine son: V_d 77 L; aclaramiento 640 mL/min; Vida media 1,4 h. ¿Cuál es la concentración plasmática estable esperada?

Paciente de 74 años con infarto de miocardio y una grave arritmia cardíaca aguda. Usted decide administrarle una infusión intravenosa de lidocaína de 1.92 mg/min, que comienza a las 8:00 h. Los parámetros farmacocinéticos medios de lidocaine son: V_d 77 L; aclaramiento 640 mL/min; Vida media 1,4 h. ¿Cuál es la concentración plasmática estable esperada?

De todos los datos que me facilitan, ¿Cuáles son los que he de utilizar para resolver el caso clínico?

1. Todos los que me dan.
2. mg/min administrados y aclaramiento.
3. mg/min administrados y vida media.
4. mg/min administrados, V_d y vida media.

Seguimos con el problema:

Paciente de 74 años con infarto de miocardio y una grave arritmia cardíaca aguda. Usted decide administrarle una infusión intravenosa de lidocaína de 1.92 mg/min. El aclaramiento es de 640 mL/min. ¿Cuál es la concentración plasmática estable esperada?

Con estos datos, ¿puedo saber cuántos mg de lidocaína se eliminan cada minuto?

1. Debo saber la concentración plasmática para calcularlo.
2. Se depurarán 1,92 mg/minuto.
3. No se puede saber hasta que la concentración sea ya estable.

Seguimos con el problema:

Paciente de 74 años con infarto de miocardio y una grave arritmia cardíaca aguda. Usted decide administrarle una infusión intravenosa de lidocaína de 1.92 mg/min. El aclaramiento es de 640 mL/min. ¿Cuál es la concentración plasmática estable esperada?

Con estos datos, ¿puedo saber cuántos mg de lidocaína contienen los 640 mL de plasma que se depuran cada minuto?

1. Debo saber la concentración plasmática para calcularlo.
2. No se puede calcular.
3. Como cada minuto se eliminan 1,92 mg y se depuran 640 mL, es porque la concentración es 1,92 mg/640 mL

Aclaramiento

- El aclaramiento (Cl) de un fármaco por un órgano se expresa mediante el número de mililitros de plasma que el órgano aclara en la unidad de tiempo.
- La velocidad de eliminación de un fármaco depende de la capacidad excretora de los órganos de excreción y de la concentración en el plasma que accede a estos órganos.

$$\begin{array}{ccccc} \text{Velocidad eliminación} & = & \text{Aclaramiento (CL)} & \times & \text{Concentración plasmática del fármaco (C)} \\ \text{(mg/h)} & & \text{(L/h)} & & \text{(mg/L)} \end{array}$$

- **Velocidad de administración = Velocidad de eliminación**

$$\begin{array}{ccccc} \text{Velocidad administración} & = & \text{Aclaramiento (CL)} & \times & \text{Concentración plasmática del fármaco} \\ \text{(mg/h)} & & \text{(L/h)} & & \text{en estado de equilibrio (C}_{ss}\text{) (mg/L)} \end{array}$$

Paciente de 74 años con infarto de miocardio y una grave arritmia cardíaca aguda. Usted decide administrarle una infusión intravenosa de lidocaína de 1.92 mg/min, que comienza a las 8:00 h. Los parámetros farmacocinéticos medios de lidocaine son: V_d 77 L; aclaramiento 640 mL/min; Vida media 1,4 h. ¿Cuál es la concentración plasmática estable esperada?

1. 40 mg/L
2. 3,0 mg/L
3. 0,025 mg/L
4. 7,2 mg/L
5. 3,46 mg/L

The drug is being administered continuously and the steady-state concentration ($C_{p_{ss}}$) for a continuously administered drug is given by the equation in question 1. Thus,

$$\text{Dosage} = \text{Plasma level}_{ss} \times \text{Clearance}$$

$$1.92 \text{ mg/min} = C_{p_{ss}} \times CL$$

Rearranging:

$$C_{p_{ss}} = \frac{1.92 \text{ mg/min}}{CL}$$

$$C_{p_{ss}} = \frac{1.92 \text{ mg/min}}{640 \text{ mL/min}}$$

$$C_{p_{ss}} = 0.003 \text{ mg/mL or } 3 \text{ mg/L}$$

The answer is **B**.

Un hombre de 55 años con artritis reumatoide participa en un ensayo con un nuevo fármaco inmunosupresor. Se administra por infusión intravenosa de 8 mg/h. Las concentraciones plasmáticas se muestran en la table adjunta. ¿Qué conclusión se puede deducir de estos datos?

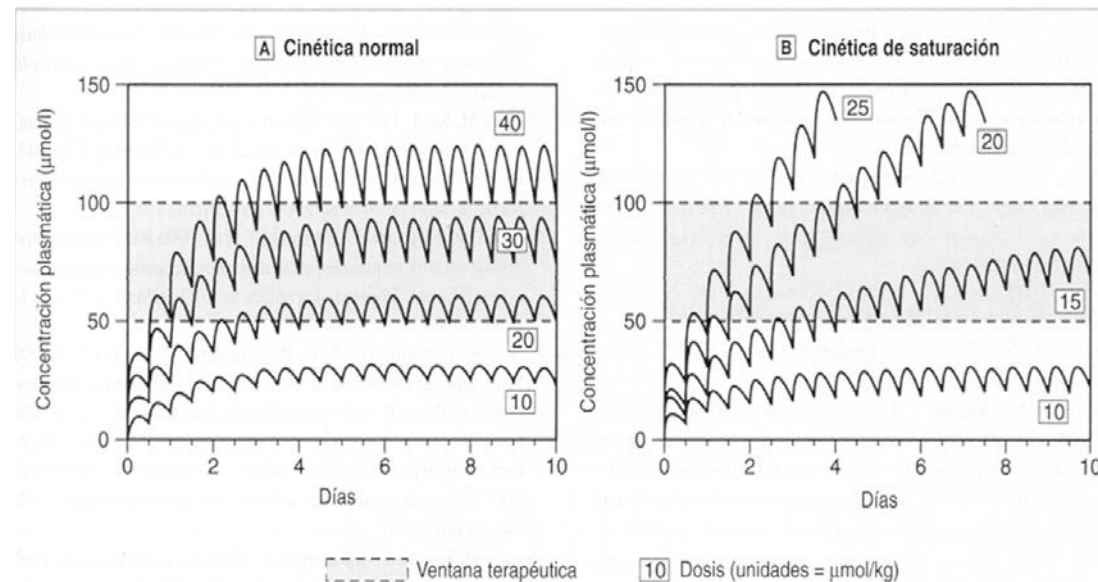
1. Sigue una cinética de eliminación de orden 0.
2. Duplicando la velocidad de infusión la concentración plasmática será de 16 mg/L a las 40 h.
3. La vida media es de 8 h.
4. El aclaramiento es 2 L/h

Tiempo (h)	Conc. Plasm. (mg/L)
1	0,8
2	1,2
8	3,0
10	3,6
20	3,8
40	4,0

Un hombre de 55 años Se administra por infusión intravenosa de 8 mg/h. Las concentraciones plasmáticas se muestran en la table adjunta. ¿Qué tipo de cinética de eliminación presenta según se puede deducir a partir de estos datos?

Tiempo (h)	Conc. Plasm. (mg/L)
1	0,8
2	1,2
8	3,0
10	3,6
20	3,8
40	4,0

1. Cinética de orden 0 o de saturación
2. Cinética de orden 1 o normal.
3. Cinética mixta.
4. No se puede contestar con los datos facilitados.



Un hombre de 55 años Se administra por infusión intravenosa de 8 mg/h. Las concentraciones plasmáticas se muestran en la table adjunta. ¿Duplicando la velocidad de infusión la concentración plasmática será de 16 mg/L a las 40 h.?

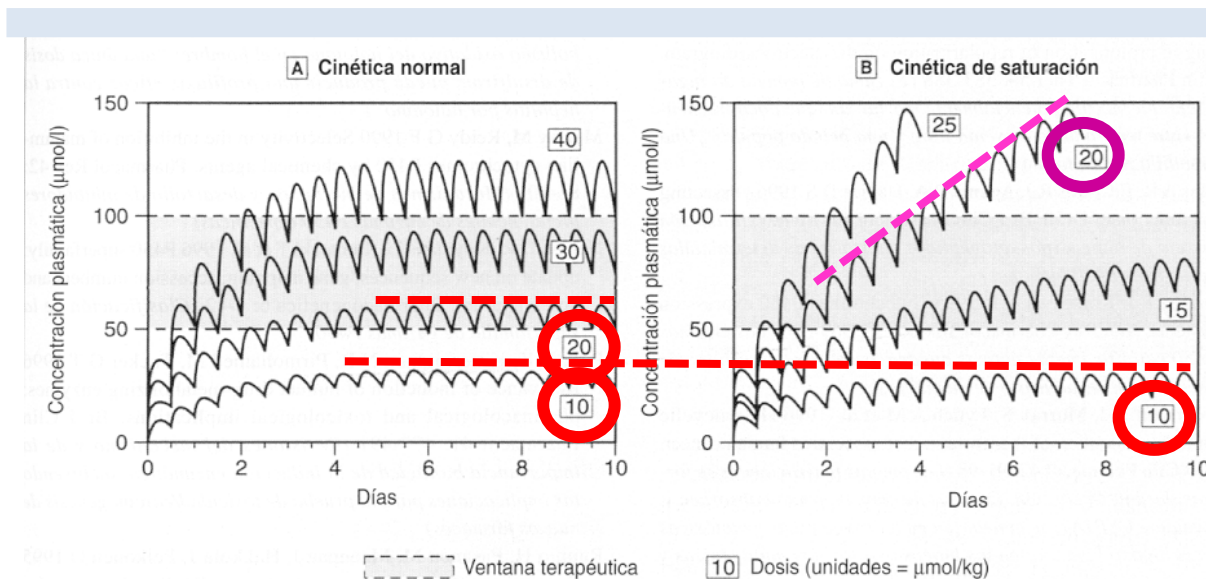
1. Sí
2. No
3. No se puede contestar con los datos facilitados.

Tiempo (h)	Conc. Plasm. (mg/L)
1	0,8
2	1,2
8	3,0
10	3,6
20	3,8
40	4,0

Un hombre de 55 años Se administra por infusión intravenosa de 8 mg/h. Las concentraciones plasmáticas se muestran en la table adjunta. ¿Duplicando la velocidad de infusión la concentración plasmática será de 16 mg/L a las 40 h.?

Tiempo (h)	Conc. Plasm. (mg/L)
1	0,8
2	1,2
8	3,0
10	3,6
20	3,8
40	4,0

1. Sí
2. No
3. No se puede contestar con los datos facilitados.



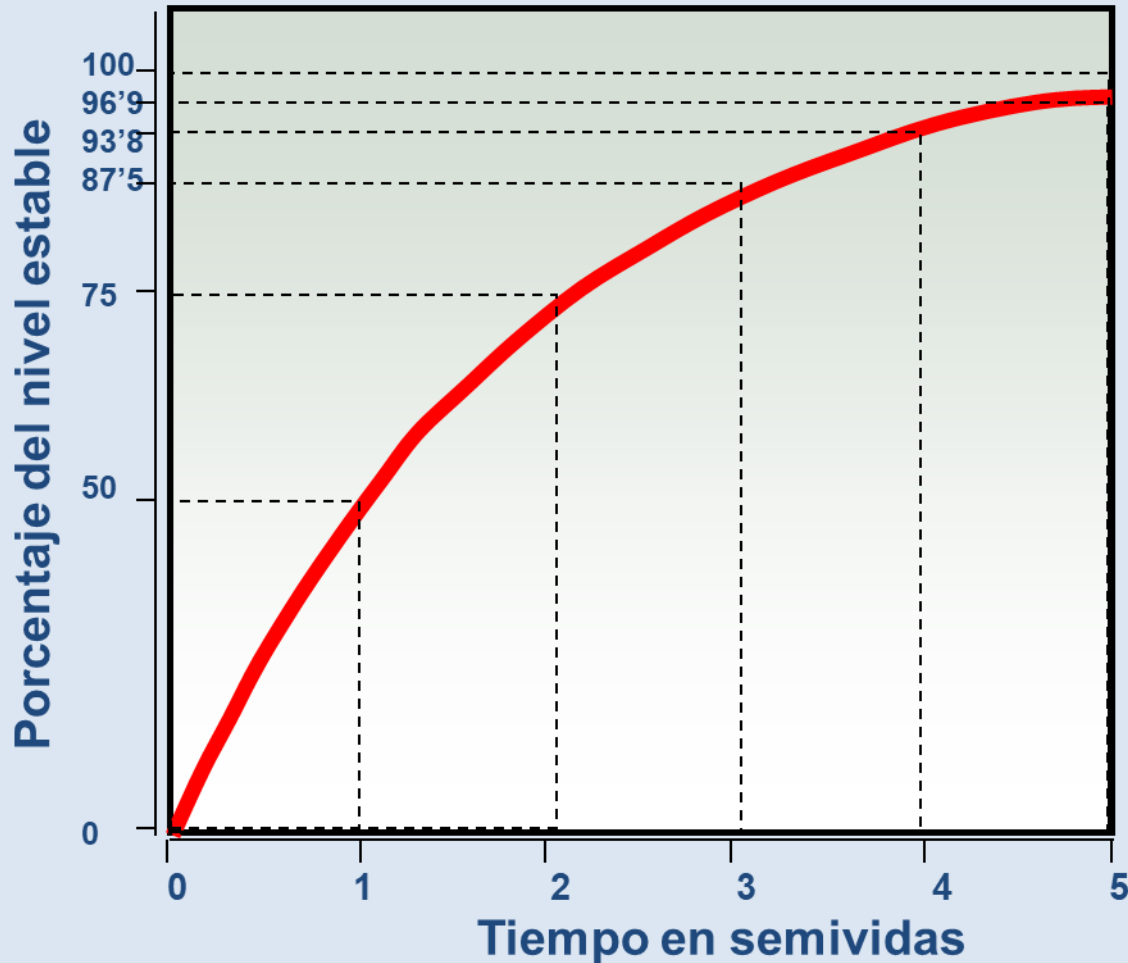
Un hombre de 55 años Se administra por infusión intravenosa de 8 mg/h. Las concentraciones plasmáticas se muestran en la table adjunta. ¿ La vida media es de 8 h?

1. Sí
2. No
3. No se puede contestar con los datos facilitados.

Tiempo (h)	Conc. Plasm. (mg/L)
1	0,8
2	1,2
8	3,0
10	3,6
20	3,8
40	4,0

¿En cuantas semividas se alcanza el 75% de la concentración estable?

1. 1
2. 2
3. 3
4. 4



Un hombre de 55 años Se administra por infusión intravenosa de 8 mg/h. Las concentraciones plasmáticas se muestran en la table adjunta. ¿ La vida media es de 4 h?

Tiempo (h)	Conc. Plasm. (mg/L)
1	0,8
2	1,2
8	3,0
10	3,6
20	3,8
40	4,0

1. Sí
2. No
3. No se puede contestar con los datos facilitados.

Un hombre de 55 años Se administra por infusión intravenosa de 8 mg/h. Las concentraciones plasmáticas se muestran en la table adjunta. ¿ La vida media es de 4 h?

1. Sí
2. No
3. No se puede contestar con los datos facilitados.

Tiempo (h)	Conc. Plasm. (mg/L)
1	0,8
2	1,2
8	3,0
10	3,6
20	3,8
40	4,0

El nivel estable en este caso es de 4 mg/L. En una semivida se llegará a la mitad del nivel estable, por tanto 2 mg/L, y en dos semividas se alcanzará el 75% del nivel estable, en este caso 3 mg/L. Nivel que se consigue a las 8 horas, por tanto la semivida son 4 horas.

Nos queda por averiguar el aclaramiento...

Un hombre de 55 años Se administra por infusión intravenosa de 8 mg/h. Las concentraciones plasmáticas se muestran en la table adjunta.

Tiempo (h)	Conc. Plasm. (mg/L)
1	0,8
2	1,2
8	3,0
10	3,6
20	3,8
40	4,0

¿Cuánto fármaco se eliminará cada hora?

1. 2 mg
2. 4 mg
3. 8 mg
4. 16 mg

Un hombre de 55 años Se administra por infusión intravenosa de 8 mg/h. Las concentraciones plasmáticas se muestran en la table adjunta.

¿El aclaramiento es 2 L/h?

1. Sí
2. No
3. No se puede contestar con los datos facilitados.

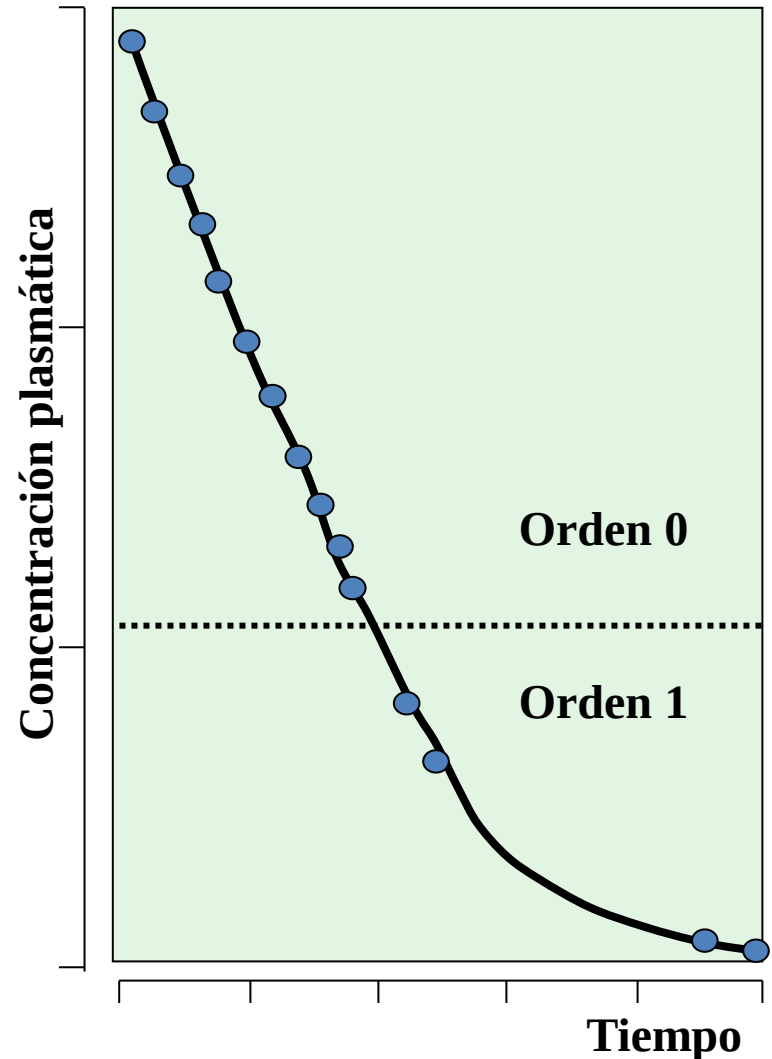
Tiempo (h)	Conc. Plasm. (mg/L)
1	0,8
2	1,2
8	3,0
10	3,6
20	3,8
40	4,0

El nivel estable en este caso es de 4 mg/L. Para eliminar 8 mg en una hora se han de depurar 2 L cada hora.

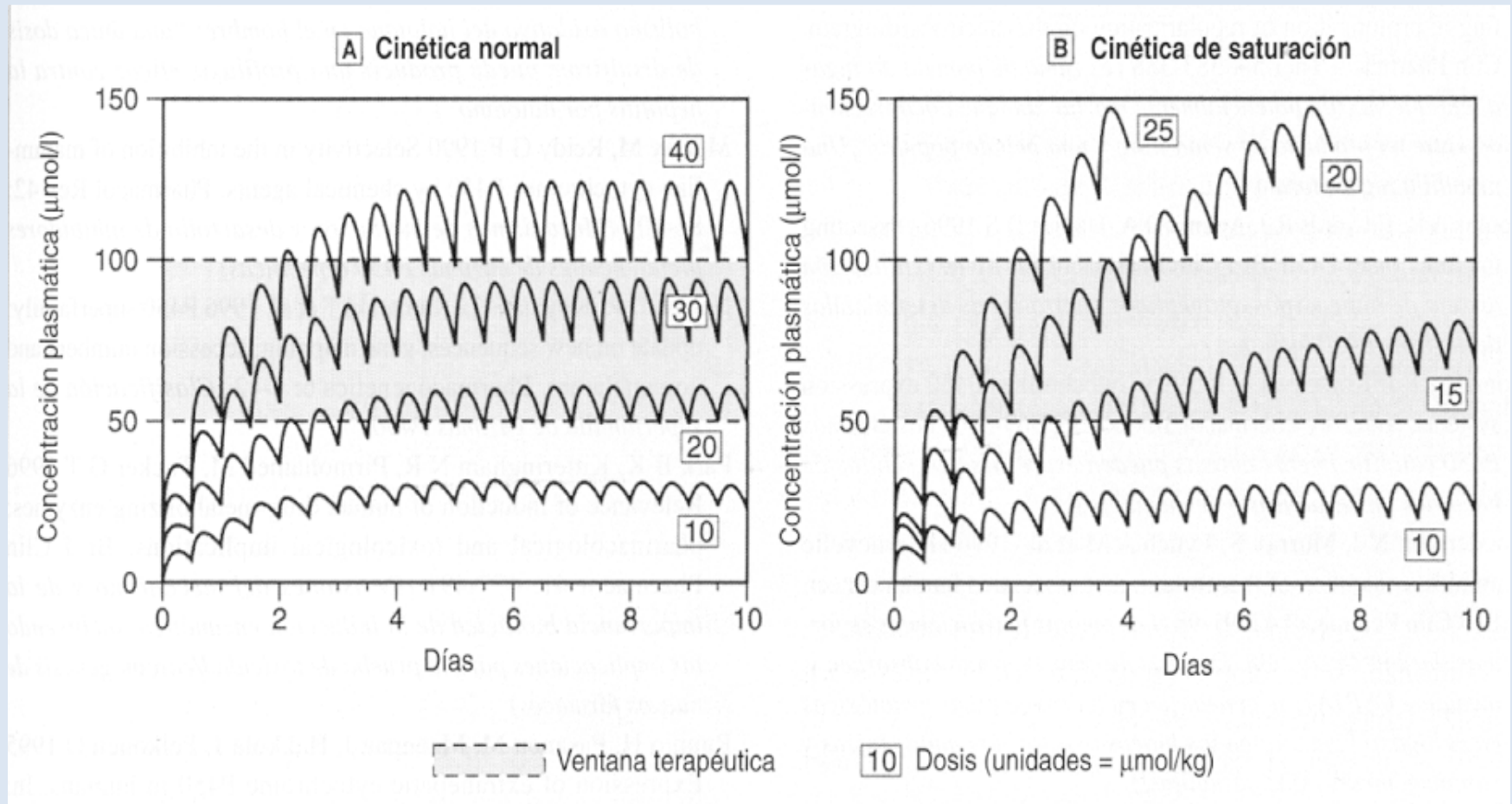
Tipos de cinética de eliminación

Cinética de eliminación de orden 0:

El número de moléculas que se elimina por unidad de tiempo permanece constante. Esta cinética se observa cuando el mecanismo de eliminación, sea por metabolismo o excreción renal, es saturable y las concentraciones plasmáticas alcanzan valores que saturan estos mecanismos. Cuando la concentración plasmática desciende por debajo del nivel de saturación, pasará a ser de orden 1.



Comparación de la cinética de saturación y sin saturación para fármacos administrados oralmente cada 12 horas



(Mir 2008) 221. Paciente de 46 años en tratamiento desde hace 1 año con fenitoína. Se encuentra bien controlado y sin ninguna otra sintomatología. La dosis administrada es de 100 mg/8 h y la última dosis administrada fue hace 8 horas previas a la extracción. Se obtiene un nivel de 6.50 (Rango terapéutico de 10-20 ug/mL). ¿Qué actitud tomaría con el paciente teniendo en cuenta ese nivel?:

1. Reduciría el intervalo entre dosis.
2. Cambiaría de fármaco.
3. Aumentaría la dosis.
4. Mantendría la misma pauta.
5. Repetiría la determinación.

(2021) A un paciente ingresado con una micosis sistémica oportunista se le prescribe un fármaco antifúngico de índice terapéutico estrecho. La forma activa del fármaco se excreta sin metabolizar por orina en un 60%. El paciente sufre una insuficiencia renal grave con un aclaramiento de creatinina de 20 ml/min. Si la pauta de dosificación habitual del antifúngico es de 40 mg/kg/10h, ¿cuál de las siguientes pautas es más adecuada?

1. 40 mg/kg/10 h (no se requiere ajuste de dosificación).
2. 30 mg/kg/10 h (solo se reduce la dosis a 30 mg/kg)
3. 30 mg/kg/20 h (se reduce la dosis a 30 mg/kg y se alarga el intervalo interdosis a 20 h)
4. 40 mg/kg/20 h (solo se alarga el intervalo interdosis a 20 h)

Farmacología general.....

.....para el MIR 5

Dr. José Luis Ortiz Belda



(2011) Cuando se realiza un estudio de bioequivalencia para evaluar si un fármaco genérico es bioequivalente con el producto original, ¿Cuál es el criterio principal utilizado habitualmente por las agencias reguladoras (Agencia Española y Agencia Europea) para su autorización?

1. La cantidad de principio activo y los excipientes deben ser los mismos en el genérico y en el original.
2. El cociente de las medias de la formulación test con respecto a la formulación de referencia para AUC y Cmax debe ser del 100%.
3. El intervalo de confianza del 90% del cociente de las medias de la formulación test con respecto a la formulación de referencia para AUC y Cmax debe estar incluido entre los límites 80-125%.
4. El medicamento genérico debe contener al menos el 80% del principio activo que contiene el producto de referencia.
5. El cociente del AUC de la formulación test con respecto al AUC de la formulación de referencia para todos los sujetos debe estar incluido entre los límites 80-125%.

La equivalencia se demuestra cuando los límites del intervalo de confianza del 95% no rebasan los límites considerados como clínicamente relevantes. Por ejemplo, en los estudios de **bioequivalencia** los límites del intervalo de confianza del 90% para área bajo la curva (AUC), C_{max} y t_{max} del genérico son 0,8 y 1,25 de los valores del fármaco original.

(2014) El desarrollo de los fármacos genéricos se basa en la evaluación de la bioequivalencia del genérico en comparación con un producto de referencia ya comercializado. Este concepto se refiere a:

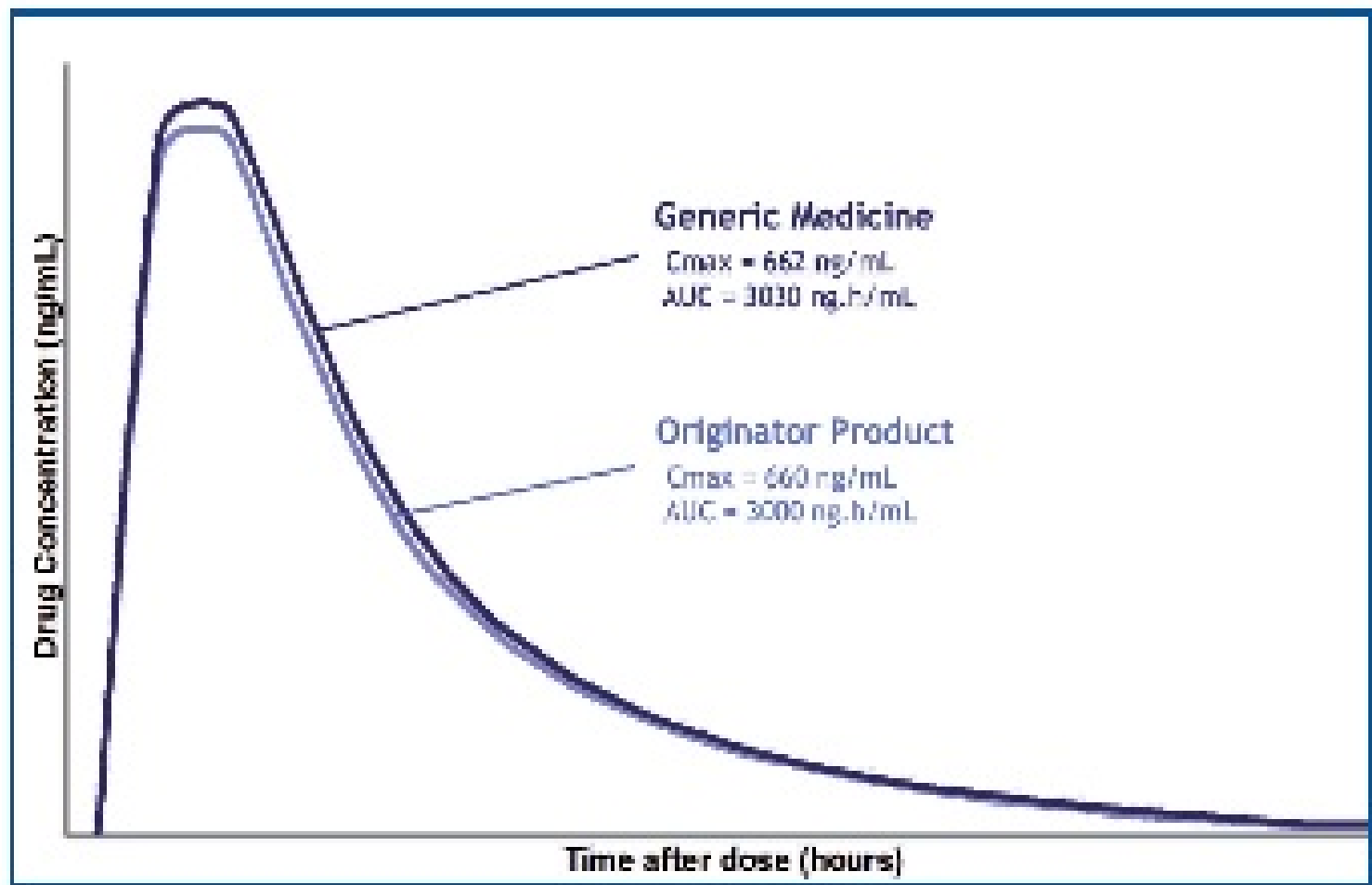
1. La evaluación de la equivalencia en ensayos clínicos de eficacia.
2. La evaluación de la similitud en ensayos clínicos de tolerancia.
3. La equivalencia en el proceso de distribución de un fármaco y por tanto, a la comprobación de que se encuentra con las mismas concentraciones en el lugar de acción.
4. La evaluación de la equivalencia farmacocinética.
5. La comprobación de un efecto similar de los factores que influyen en La cantidad de principio activo y los excipientes deben ser los mismos en el genérico y en el original.

LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios

«Medicamento genérico»: todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad.

La Aemps vuelve a dejar en evidencia a los que subestiman las pruebas de calidad de las EFG

"La bioequivalencia es una metodología con sólidos fundamentos científicos basada en el principio de que los efectos sistémicos que ocasionan la entrada del medicamento en el organismo. Si se garantiza que el medicamento genérico no sólo tiene la **misma cantidad de principio activo**, sino que genera **una curva de niveles plasmáticos en función del tiempo idéntica** a la del innovador, sus efectos sistémicos son los mismos", explica la agencia.



El gráfico muestra los resultados típicos de un hipotético estudio de bioequivalencia. Hay dos curvas de tiempo y de concentración que muestran que no hay diferencias significativas entre un genérico y un original.

(2015) Se considera que dos fármacos son bioequivalentes cuando:

1. Contienen el mismo principio activo, aunque cambien los excipientes.
2. Su vida media biológica, semivida o $t_{1/2}$, no difiere en más de un 5%.
3. Los procesos de biotransformación metabólica tienen lugar a través de las mismas isoformas enzimáticas.
4. Presentan una biodisponibilidad similar.

(2010) A una paciente embarazada se le quiere pautar un determinado fármaco, pero ante las dudas de su empleo durante la gestación se ve que dicho medicamento es considerado "categoría A" en la clasificación de seguridad de los fármacos durante el embarazo de la FDA (Food and Drug Administration). ¿Cómo debe considerarse el empleo de dicho medicamento durante la gestación?

1. **Contraindicado de forma absoluta por claros riesgos para el feto.**
2. **Puede utilizarse pero limitando su utilización a periodos inferiores a 10 días.**
3. **Solo puede ser utilizado a partir de las 24 semanas de gestación.**
4. **Solo se aconseja su utilización reduciendo la dosis a la mitad de lo habitual.**
5. **Puede emplearse con seguridad durante toda la gestación.**

Clasificación de los fármacos según los efectos teratógenos en animales y en el hombre

- *Clase A:* Estudios controlados en mujeres no han demostrado riesgo.
- *Clase B:* Estudios en animales indican que no hay riesgo pero no se dispone de estudios en mujeres.
- *Clase C:* Estudios en animales indican que hay riesgo y no se dispone de estudios en mujeres, o no existe ningún estudio.
- *Clase D:* Riesgo para el feto, pero el beneficio de su utilización en la embarazada compensa el riesgo.
- *Clase X:* Estudios en animales, en mujeres o en ambos demuestran un riesgo inaceptable para el feto.

(2002) Señale cuál de los siguientes fármacos, administrado durante el embarazo, NO se asocia con efectos indeseables en el recién nacido:

1. Clorpropamida
2. Salicilatos
3. Indometacina
4. Nitrocepa
5. Eritromicina

(2000) ¿Cuál de los siguientes fármacos está CONTRAINDICADO durante el embarazo de la mujer diabética?:

1. Derivado de hierro por vía oral.
2. Insulina de acción rápida.
3. Insulina de acción intermedia.
4. Insulina de acción ultralenta.
5. Sulfonilureas.

(2020) Una mujer embarazada acude a la consulta por una hipercolesterolemia. ¿Qué fármaco estará contraindicado por el riesgo elevado de anomalías fetales demostrado en humanos, que excede a su posible beneficio terapéutico?:

1. Ácido nicotínico
2. Gemfibrozilo
3. Simvastatina
4. Colestiramina

Tabla 8-10. Ejemplos de fármacos que producen efectos secundarios en el feto o el neonato (especialmente en el tercer trimestre)

Fármaco	Motivo
1. Deben evitarse	
Aminoglucósidos	Ototoxicidad
Tetraciclinas	Coloración e hipoplasia dentarias
Sulfamidas	Riesgo de <i>kernicterus</i>
Anticoagulantes orales	Hemorragias fetales y neonatales
Ácido acetilsalicílico	Alteraciones de la coagulación, retraso en el cierre del <i>ductus</i> e inhibición del parto
Yodo radiactivo	Hipotiroidismo grave
Yoduros	Bocio
Antitiroideos	Bocio e hipotiroidismo
Nitrofurantoína	Anemia hemolítica si hay déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
Sulfonilureas	Hipoglucemia prolongada
Quinina	Trombocitopenia
Cloroquina	Retinopatía y ototoxicidad
Reserpina	Bradicardia, congestión nasal y somnolencia

(2003) ¿Cuál de las siguientes modificaciones farmacocinéticas es de esperar en el embarazo?:

1. Disminución de la absorción intramuscular en los dos primeros trimestres.
2. Disminución del flujo sanguíneo renal.
3. Disminución de absorción de los fármacos liposolubles.
4. Aumento de la fracción libre de los fármacos ácidos débiles.
5. Aumento de la velocidad de tránsito gastrointestinal.

Embarazo y absorción de fármacos

- Disminuye la **secreción ácida** (40%) y aumenta la secreción de **moco**. Se alarga el **vaciamiento gástrico** y el tránsito intestinal. Aumenta el flujo sanguíneo intestinal.
- Absorción **intramuscular** aumentada por vasodilatación y aumento del gasto cardiaco, excepto en los **glúteos** durante el tercer trimestre debido al éstasis.
- Absorción **pulmonar** aumentada en un 30%.

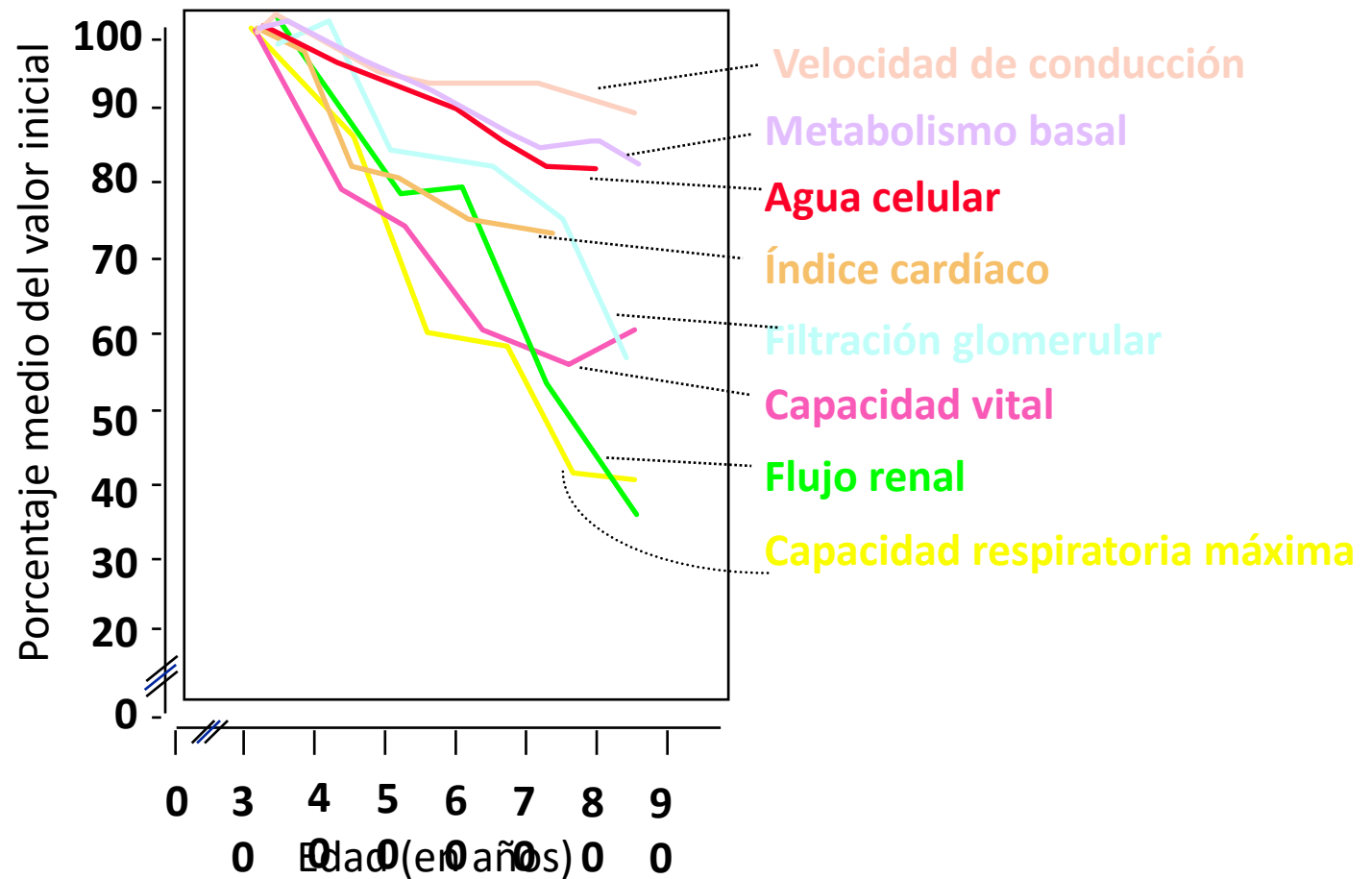
Embarazo y distribución de fármacos

- Incremento del **Vd** (volumen plasmático y volumen extracelular) disminuye la concentración de fármacos con Vd pequeño.
- Menor unión a proteínas plasmáticas por reducción de la **albúmina** (fenobarbital, fenitoína y diazepam) y **α 1-glicoproteína** (bupivacaína, lidocaína y penbutolol).

Embarazo y eliminación de fármacos

- Aumenta el **flujo renal** y la **filtración glomerular**: mayor excreción de penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, litio o digoxina.
- Aumenta la **capacidad metabólica** hepática (inducción por progesterona): mayor aclaramiento de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ...
- Estos cambios revierten rápidamente tras el parto.

Involución de algunas funciones fisiológicas con la edad



(2000) ¿Cuál de los siguientes cambios farmacocinéticos tiene lugar en el paciente anciano?:

1. Disminución del volumen de distribución de los fármacos liposolubles.
2. Disminución de la biodisponibilidad de los fármacos con alta tasa de extracción hepática.
3. Disminución de la unión de los fármacos a la albúmina.
4. Disminución de la velocidad de las reacciones de fase II a nivel hepático.
5. Aumento de la velocidad de absorción de los fármacos que se absorben en tramos iniciales de duodeno.

Cambios farmacocinéticos en el envejecimiento

Absorción

- Aumento del pH gástrico, retraso del vaciamiento gástrico y disminución de la motilidad intestinal y del flujo sanguíneo intestinal.
- Disminución en la absorción de hierro, calcio y vitaminas. Puede disminuir la velocidad de absorción de algunos fármacos pero no la cantidad absorbida.
- Alteraciones patológicas, quirúrgicas o yatrogénicas si que pueden alterar la absorción de fármacos.
- Está aumentada la absorción de propranolol por disminución de su primer paso hepático.

Cambios farmacocinéticos en el envejecimiento

Distribución

- Disminución del agua corporal total y de la masa muscular: Aumento de la concentración de fármaco que se distribuye en ellos fundamentalmente.
- Aumento de la proporción de grasa: menor concentración de fármacos liposolubles, pero más duraderas.
- Disminución de los niveles de albúmina y de su afinidad por los fármacos (fenitoína, fenilbutazona, tolbutamida, warfarina). Aumentan las α 1-glicoproteínas (antidepresivos, antipsicóticos, β -bloqueantes).

Cambios farmacocinéticos en el envejecimiento

Excreción renal y metabolismo

- Disminución del número de células del parénquima renal, del flujo renal y de la secreción tubular activa: Los medicamentos excretados por vía renal disminuyen su velocidad de eliminación incrementándose su vida media.
- Disminución del flujo, masa y volumen hepáticos.
- Reducción de la actividad oxidativa enzimática.
- Disminución del metabolismo de medicamentos.

(2012) ¿Cuál de los siguientes cambios ocurre habitualmente en las personas ancianas y modifica la farmacocinética de los medicamentos?

1. Aumento del volumen plasmático.
2. Disminución del pH (acidificación) gástrico.
3. Aumento de la motilidad gastrointestinal.
4. Disminución de la albúmina sérica.
5. Aumento del filtrado glomerular.

(2019) En los ancianos se producen cambios en la sensibilidad a los efectos de diversos fármacos, cambios que deben tenerse en cuenta para evitar la aparición de efectos adversos en esta población especialmente susceptible. Indique cuál de los siguientes es INCORRECTO:

1. Aumenta la sensibilidad a los fármacos antimuscarínicos.
2. Aumenta la sensibilidad a los anticoagulantes orales anti vitamina K
3. Aumentan los efectos de los barbitúricos en el sistema nervioso central.
4. Disminuye el efecto de los diuréticos

(2007) Señale el fármaco que debe ajustarse su dosis en el paciente con deterioro de la función renal:

1. Teofilina.
2. Carbamazepina.
3. Digoxina.
4. Propranolol.
5. Verapamilo

(2010) Un paciente con insuficiencia renal moderada (filtrado glomerular de 55 ml/min) es diagnosticado de tuberculosis pulmonar. ¿Cuál sería la actitud correcta respecto a la dosis de rifampicina a emplear en su tratamiento?

1. No es preciso modificar la dosis habitual.
2. Debe reducirse la dosis al 50% de la dosis habitual.
3. El periodo de tiempo interdosis debe duplicarse.
4. Está contraindicada su utilización.
5. Debe reducirse la dosis a un tercio de la dosis habitual.

(2004) ¿Cuál de las siguientes circunstancias NO condiciona un incremento del riesgo de toxicidad renal por aminoglucósidos?:

1. Uso simultáneo de Furosemida.
2. Uso simultáneo de Antiinflamatorios no esteroideos.
3. Hipovolemia.
4. Uso simultáneo de Vancomicina.
5. Uso simultáneo de Fluoxetina.

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Antiinfecciosos			
Ampicilina y amoxicilina	Alopurinol	Aumenta la incidencia de erupción cutánea	Evitar la asociación
Cefalosporinas (cefamandol, cefoperazona, cefotetan y moxalactam)	Etanol	Reacción tipo disulfiram	No tomar alcohol durante el tratamiento y hasta 2-3 días después de finalizarlo
Aminoglucósidos	Vancomicina, anfotericina B, cefalotina, clindamicina y ciclosporina	Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad, y en el caso de vancomicina, también de la ototoxicidad	Vigilar la función renal si es necesaria la asociación. Controlar las concentraciones séricas de vancomicina y aminoglucósidos
	AINE	Disminuyen el aclaramiento renal de aminoglucósidos con riesgo de nefrotoxicidad en neonatos pretérmino y en ancianos	Controlar niveles de aminoglucósidos y ajustar las dosis si es necesaria la asociación
	Diuréticos de asa	Aumenta el riesgo de ototoxicidad en pacientes con insuficiencia renal	Si es preciso asociarlos, mantener la dosis mínima eficaz y vigilar la función renal y auditiva
Macrólidos	Etanol	Disminuye la absorción de la eritromicina	Evitar la asociación
	Cimetidina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir	Inhiben el metabolismo de eritromicina, claritromicina y troleandomicina. Con cimetidina se han observado casos de sordera reversible	Vigilar la aparición de efectos adversos

(2019) Las siguientes asociaciones de fármaco y reacción tipo A (consecuencia del efecto farmacológico) son ciertas EXCEPTO una, señálela:

1. Clozapina y agranulocitosis
2. Morfina y depresión respiratoria
3. Ibuprofeno y hemorragia gastrointestinal
4. Ciclofosfamida y neutropenia

(2006) Con cuál de las siguientes combinaciones no es de esperar que se produzca una interacción farmacológica clínicamente relevante?:

1. Fenobarbital y anticonceptivos orales.
2. Teicoplanina y carbamazepina.
3. Tetraciclina y sulfato de hierro.
4. Eritromicina y teofilina.
5. Fluconazol y ciclosporina.

1. Fenobarbital y anticonceptivos orales.

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Anticonceptivos Anticonceptivos orales	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifabutina, rifampicina, ritonavir, hierba de San Juan	Ineficacia anticonceptiva debido a inducción enzimática. Ritonavir induce la glucuronil transferasa	Si es preciso asociarlos, recomendar un método anticonceptivo alternativo o administrar un anticonceptivo con mayor dosis de estrógeno (> 35 mg de etinilestradiol)
	Cotrimoxazol	Disminuye la eficacia, se desconoce el mecanismo	Asociar un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento anti-biótico

2. Teicoplanina y carbamazepina.

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Carbamazepina	Fenitoína y fenobarbital	Reducen la concentración de carbamazepina y aumentan la de 10,11-epoxycarbamazepina	Controlar niveles y ajustar la dosis al introducirla, retirarla o cambiarla
	Ácido valproico, lamotrigina	Aumentan las concentraciones de 10,11-epoxi con toxicidad	Controlar niveles y ajustar dosis
	Isoniazida, eritromicina, claritromicina, cimetidina, fluconazol, diltiazem, verapamilo, fluoxetina	Aumento de concentraciones y toxicidad, en muchos casos por inhibición metabólica. Con isoniazida, la toxicidad aparece con dosis superiores a 200 mg/día al primer o segundo día de asociación. La fluoxetina puede producir parkinsonismo y síndrome serotoninérgico	Controlar niveles y ajustar dosis. Valorar otros antibióticos y antagonistas del calcio



3. Tetraciclina y sulfato de hierro.

Fármaco o grupo farmacológico	Propiedades que favorecen la interacción farmacológica	Interacciones clínicas documentadas
Hierro	Se une a los fármacos en el tubo digestivo, reduciendo la absorción.	Hormonas tiroideas: [P] Disminuye la absorción de tiroxina. Metildopa: [NE] Disminución de la absorción de metildopa. Micofenolato: [P] Disminuye la absorción de micofenolato. Quinolonas: [P] Disminuye la absorción de ciprofloxacino. Tetraciclinas: [P] Disminuye la absorción de tetraciclinas, que reduce la eficacia del hierro. <i>Véase también Antiácidos.</i>

4. Eritromicina y teofilina.

Fármaco o grupo farmacológico	Propiedades que favorecen la interacción farmacológica	Interacciones clínicas documentadas
Teofilina	Susceptible a la inhibición del metabolismo hepático por el sistema CYP1A2. Activación del metabolismo.	Antagonista de los receptores β adrenérgicos: [NP] Disminuye la broncodilatación producida por la teofilina. Benzodiazepinas: [NE] Inhibición de la sedación por la benzodiazepina. Claritromicina: [NE] Disminuye el metabolismo de la teofilina. Diltiazem: [P] Disminuye el metabolismo de la teofilina. Eritromicina: [P] Disminuye el metabolismo de la teofilina. Fluvoxamina: [P] Disminuye el metabolismo de la teofilina. Tabaquismo [AP] Aumenta el metabolismo de la teofilina. Tacrina: [P] Disminuye el metabolismo de la teofilina. Ticlodipina: [NE] Disminuye el metabolismo de la teofilina. Verapamil: [P] Disminuye el metabolismo de la teofilina. Zileutón: [P] Disminuye el metabolismo de la teofilina. <i>Véanse también</i> Barbitúricos; Carbamazepina; Cimetidina; Litio; Difenilhidantoína; Quinolonas; Rifampicina.

5. Fluconazol y ciclosporina.

Fármaco o grupo farmacológico	Propiedades que favorecen la interacción farmacológica	Interacciones clínicas documentadas
Antimicóticos azólicos	Inhibición del sistema CYP3A4 (itraconazol = cetoconazol > posaconazol > voriconazol > fluconazol). Inhibición de CYP2C9 (fluconazol y voriconazol). Susceptible a activadores enzimáticos (itraconazol, cetoconazol, voriconazol). Absorción en el tubo digestivo dependiente del pH (itraconazol, cetoconazol). Inhibición de la glucoproteína P (itraconazol, cetoconazol y posaconazol).	Antagonistas de los conductos de calcio: [P] Disminuye el metabolismo de los antagonistas de los conductos de calcio. Antagonistas de receptores H₂: [NE] Disminuye la absorción de itraconazol y cetoconazol. Barbitúricos: [P] Aumenta el metabolismo del itraconazol, el cetoconazol y el voriconazol. Carbamazepina: [P] Disminuye el metabolismo de la carbamazepina. Ciclosporina: [P] Disminuye el metabolismo de la ciclosporina. Cisaprida: [NP] Disminuye el metabolismo de la cisaprida; posibles arritmias ventriculares. Difenilhidantoína: [P] Disminuye el metabolismo de la fenitoína con el fluconazol y probablemente el voriconazol. Digoxina: [NE] Aumentan las concentraciones plasmáticas de digoxina e itraconazol, posaconazol y cetoconazol. Inhibidores de la bomba de protones: [P] Disminuye la absorción del itraconazol y el cetoconazol. Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA: Disminuye el metabolismo de la lovastatina, la simvastatina y, en menor grado, la atorvastatina. Pimozida: [NE] Disminuye el metabolismo de la pimozida. Rifampicina: [P] Aumenta el metabolismo del itraconazol, el cetoconazol y el voriconazol. <i>Véanse también</i> Antiácidos; Anticoagulantes orales.

(2002) Una de las siguientes afirmaciones sobre las interacciones medicamentosas es FALSA, señálela:

1. Las sales de hierro o calcio pueden disminuir la biodisponibilidad de las tetraciclinas mediante un mecanismo de quelación.
2. Los anticonceptivos orales pueden perder efectividad anovulatoria por el empleo de Rifampicina.
3. Claritromicina puede reducir la concentración de Ciclosporina A por mecanismo de inducción del citocromo CYP3A.
4. Los opiáceos enlentecen el peristaltismo intestinal y pueden reducir la biodisponibilidad de algunos fármacos.
5. El carbón activado puede disminuir la absorción de digoxina por un fenómeno de quelación.

1. Las sales de hierro o calcio pueden disminuir la biodisponibilidad de las tetraciclinas mediante un mecanismo de quelación.

Fármaco o grupo farmacológico	Propiedades que favorecen la interacción farmacológica	Interacciones clínicas documentadas
Hierro	Se une a los fármacos en el tubo digestivo, reduciendo la absorción.	Hormonas tiroideas: [P] Disminuye la absorción de tiroxina. Metildopa: [NE] Disminución de la absorción de metildopa. Micofenolato: [P] Disminuye la absorción de micofenolato. Quinolonas: [P] Disminuye la absorción de ciprofloxacino. Tetraciclinas: [P] Disminuye la absorción de tetraciclinas, que reduce la eficacia del hierro. <i>Véase también Antiácidos.</i>

2. Los anticonceptivos orales pueden perder efectividad anovulatoria por el empleo de Rifampicina.

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Anticonceptivos Anticonceptivos orales	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifabutina, rifampicina, ritonavir, hierba de San Juan	Ineficacia anticonceptiva debido a inducción enzimática. Ritonavir induce la glucuronil transferasa	Si es preciso asociarlos, recomendar un método anticonceptivo alternativo o administrar un anticonceptivo con mayor dosis de estrógeno (> 35 mg de etinilestradiol)
	Cotrimoxazol	Disminuye la eficacia, se desconoce el mecanismo	Asociar un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento anti-biótico

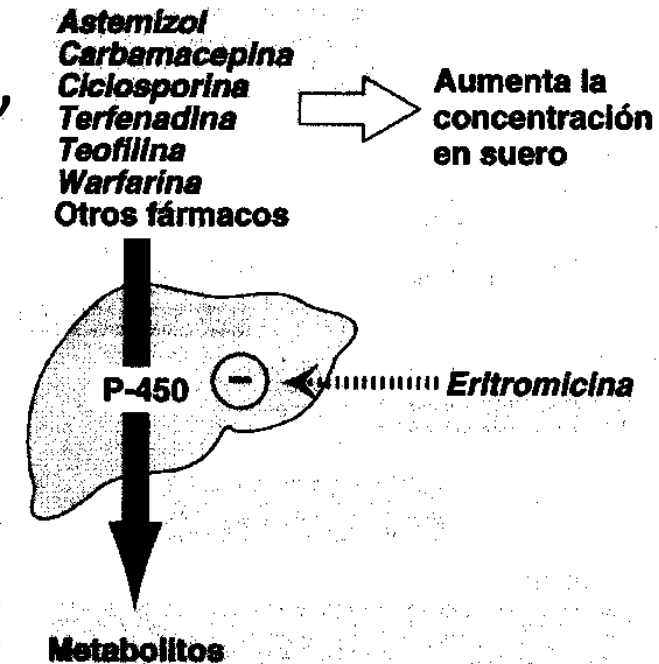
3. Claritromicina puede reducir la concentración de Ciclosporina A por mecanismo de inducción del citocromo CYP3A.

Fármaco o grupo farmacológico	Propiedades que favorecen la interacción farmacológica	Interacciones clínicas documentadas
Ciclosporina	Activación del metabolismo. Susceptible a la inhibición del metabolismo por CYP3A4. (El tacrolimús y sirolimús al parecer tienen interacciones similares.)	Aminoglucósidos: [NE] Posible nefrotoxicidad aditiva. Amprenavir: [P] Aumento del metabolismo de la ciclosporina. Andrógenos: [NE] Aumento de la ciclosporina sérica. Anfotericina B: [NE] Posible nefrotoxicidad aditiva. Barbitúricos: [P] Aumento del metabolismo de la ciclosporina. Carbamazepina: [P] Aumento del metabolismo de la ciclosporina. Claritromicina: [P] Disminuye el metabolismo de la ciclosporina. Difenilhidantoina: [NE] Aumenta el metabolismo de la ciclosporina. Eritromicina: [NE] Disminuye el metabolismo de la ciclosporina. Hipérico: [NE] Aumenta el metabolismo de la ciclosporina. Lovastatina: [NE] Se presenta miopatía y rabdomiólisis en los pacientes que toman lovastatina y ciclosporina. Nefazodona: [P] Disminuye el metabolismo de la ciclosporina. Pimozida: [NE] Disminuye el metabolismo de la pimozida. Quinupristina: [P] Aumenta el metabolismo de la ciclosporina. Rifampicina: [P] Aumenta el metabolismo de la ciclosporina. Ritonavir: [P] Disminuye el metabolismo de la ciclosporina. Simvastatina: [NE] Se observa miopatía y rabdomiólisis en los pacientes que toman simvastatina y ciclosporina. <i>Véanse también</i> Antimicóticos azólicos; Barbitúricos; Antagonistas de los conductos de calcio.

Macrólidos

Interacciones

- Potencia los efectos de astemizol, carbamazepina, corticosteroides, ciclosporina, digoxina, teofilina, tiazolam, valproato y warfarina (citocromo P-450).
- Espiramicina, azitromicina, roquitramicina y diritromicina parece que no originan este tipo de interacciones.



4. Los opiáceos enlentecen el peristaltismo intestinal y pueden reducir la biodisponibilidad de algunos fármacos.

5. El carbón activado puede disminuir la absorción de digoxina por un fenómeno de quelación.

2.1 Revisión de las interacciones de otros fármacos con tacrolimus (Continuación)

Fármaco	Mecanismo	Observaciones
Antibióticos		
Claritromicina (10-12)	Inhibe el CYP 3A4 (10,12)	Las concentraciones de tacrolimus en la sangre aumentaron un 300% al 6º día, a pesar de disminuir la dosis de tacrolimus un 64% el primer día de tratamiento

(2013) En un paciente trasplantado de hígado que está recibiendo inmunosupresión con tacrolimus ¿cuál de los siguientes antibióticos incrementa de forma notable los niveles de inmunosupresores y por tanto debe evitarse?

1. Amoxicilina-clavulánico
2. Ciprofloxacino
3. Eritromicina
4. Cefuroxima
5. Norfloxacino

2.1 Revisión de las interacciones de otros fármacos con tacrolimus (Continuación)

Fármaco	Mecanismo	Observaciones
Antibióticos		
Eritromicina (2,4,5,9,13-16)	Inhibe el CYP 3A4 (13-16)	Aumentan un 500-550% las concentraciones de tacrolimus en la sangre entre el 2º y 5º día de tratamiento.
	Inhibe <i>in vitro</i> el CYP 3A4 de hepatocitos y enterocitos humanos (2,4) y la respuesta proliferativa de los linfocitos T (9)	

(2010) El fármaco inmunosupresor Tacrólimus es metabolizado principalmente por el citocromo P-430 (CYP3A4). ¿Cuál de los siguientes fármacos puede reducir la concentración de Tacrólimus en sangre, por una interacción a este nivel?:

- A. Fenitoina
- B. Cisaprida
- C. Claritromicina
- D. Itraconazol
- E. Omeprazol

(2010) El fármaco inmunosupresor Tacrólimus es metabolizado principalmente por el citocromo P-430 (CYP3A4). ¿Cuál de los siguientes fármacos puede reducir la concentración de Tacrólimus en sangre, por una interacción a este nivel?:

- A. Fenitoina
- B. Cisaprida
- C. Claritromicina
- D. Itraconazol
- E. Omeprazol

2.1 Revisión de las interacciones de otros fármacos con tacrolimus (Continuación)

Fármaco	Mecanismo	Observaciones
Antiepilépticos		
Carbamacepina (8)	Induce el CYP 3A4	
Fenitoína (8,20)	Induce el CYP 3A4	
Fenobarbital (8,21)	Induce el CYP 3A4	
Primidona (8)	Induce el CYP 3A4	

(2007) ¿Cuál de los siguientes fármacos debe ser utilizado con gran precaución por el riesgo derivado de su capacidad para inducir la actividad de varias de las isoenzimas CYP450 provocando interacciones peligrosas?:

1. Cloramfenicol.
2. Eritromicina.
3. Rifampicina.
4. Ritonavir.
5. Itraconazol.

Fármaco o grupo farmacológico	Propiedades que favorecen la interacción farmacológica	Interacciones clínicas documentadas
Rifampicina	Activador de enzimas microsómicas hepáticas que metabolizan fármacos.	Corticoesteroides: [P] Aumenta el metabolismo hepático de los corticoesteroides; disminuye el efecto de los corticoesteroides. Hipoglucemiantes del grupo de las sulfonilureas: [P] Aumenta el metabolismo hepático de la tolbutamida y probablemente otras sulfonilureas metabolizadas por el hígado (incluida la clorpropamida). Mexiletina: [NE] Aumenta el metabolismo de mexiletina; disminuye el efecto de la mexiletina. Teofilina: [P] Aumenta el metabolismo de la teofilina; disminuye el efecto de la teofilina. <i>Véanse también</i> Anticoagulantes orales; Antimicóticos azólicos; Antagonistas de los receptores adrenérgicos beta; Antagonistas de los conductos del calcio; Ciclosporina; Digitálicos; Estrógenos.

AP, muy previsible. La interacción ocurre en casi todos los pacientes que reciben la combinación; P, previsible. La interacción se presenta en la mayoría de los pacientes que reciben la combinación; NP, no previsible. La interacción ocurre sólo en algunos pacientes que reciben la combinación; NE, no establecida. Se dispone de datos insuficientes en los cuales basar la estimación de la previsibilidad.

¿Cuál de los siguientes antiepilépticos se espera que produzca un menor número de interacciones farmacológicas?

1. Fenitoina
2. Acido Valproico
3. Levetiracetam
4. Carbamacepina
5. Oxcarbazepina

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Antiepilépticos Fenitoína	Cimetidina, isoniazida, fluconazol, fluoxetina, sulfamidas, cotrimoxazol, fluvastatina, dicumarol, amiodarona, etanol (agudo)	Aumentan los niveles de fenitoína con riesgo tóxico	Controlar niveles y ajustar dosis. Evitar dosis altas de alcohol
	Fenobarbital	Efecto variable. Inicialmente puede aumentar los niveles y después reducirlos	Controlar niveles y ajustar dosis
	Salicilatos	Desplazan unión a proteínas	Controlar niveles y ajustar dosis
	Rifampicina, vigabatrina	Disminuyen los niveles séricos de fenitoína	Controlar niveles y ajustar dosis
	Antiácidos y nutrición enteral (sonda)	Disminuyen los niveles de fenitoína	Separar la administración del antiácido al menos 2 h. Con nutrición enteral mejora la biodisponibilidad dando la dosis en una única toma separada
	Etanol (crónico)	Disminuyen los niveles en bebedores importantes	Mantener ingesta moderada, controlar niveles

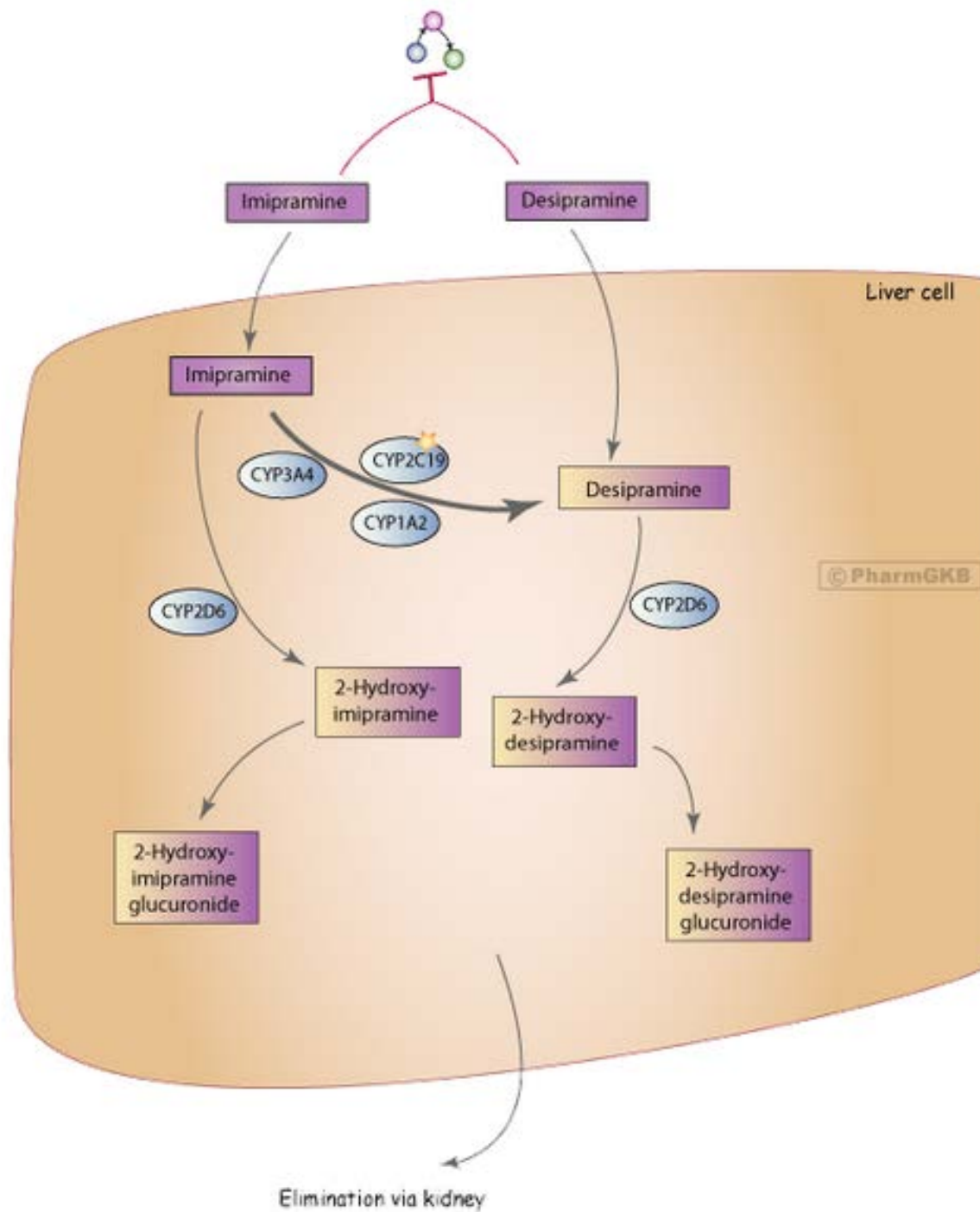
Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Fenobarbital	Rifampicina	Disminución de los niveles de fenobarbital	Controlar la evolución de los niveles, inicialmente a los 4-6 días de la asociación. Ajustar la dosis basándose en los niveles
	Fenitoína y ácido valproico Etanol	Aumentan los niveles de fenobarbital La intoxicación aguda aumenta niveles por inhibición del metabolismo. Crónicamente tiene efecto inductor. Se suman los efectos en SNC	Controlar niveles y ajustar dosis Evitar la asociación, controlar niveles
Carbamazepina	Fenitoína y fenobarbital	Reducen la concentración de carbamazepina y aumentan la de 10,11-epoxycarbamazepina	Controlar niveles y ajustar la dosis al introducirla, retirarla o cambiarla
	Ácido valproico, lamotrigina	Aumentan las concentraciones de 10,11-epoxi con toxicidad	Controlar niveles y ajustar dosis
	Isoniazida, eritromicina, claritromicina, cimetidina, fluconazol, diltiazem, verapamilo, fluoxetina	Aumento de concentraciones y toxicidad, en muchos casos por inhibición metabólica. Con isoniazida, la toxicidad aparece con dosis superiores a 200 mg/día al primer o segundo día de asociación. La fluoxetina puede producir parkinsonismo y síndrome serotoninérgico	Controlar niveles y ajustar dosis. Valorar otros antibióticos y antagonistas del calcio
Ácido valproico	Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina	Disminución de los niveles por inducción enzimática	Controlar niveles y ajustar dosis, o cambiar de fármaco
	Salicilatos	Aumentan la fracción libre de ácido valproico	Vigilar
Lamotrigina	Fenobarbital, carbamazepina, fenitoína	Reducción de los niveles de lamotrigina	Controlar niveles y ajustar dosis
	Ácido valproico	Aumento de los niveles y riesgo de toxicidad	Controlar niveles y ajustar dosis. Vigilar toxicidad

2013 ¿Qué es un profármaco?

1. Un fármaco cabeza de serie de una clase terapéutica.
2. Un fármaco que ha sido retirado del mercado
3. Un producto inactivo que se convierte enzimáticamente en un fármaco activo.
4. Un compuesto de origen natural del que se obtienen uno o más fármacos por hemisíntesis.
5. Un fármaco que carece de actividad pero potencia la acción de otros.

(2003) ¿Cuál de los siguientes fármacos puede producir MENOS efecto en enfermos con hepatopatía severa que en sujetos sanos normales?:

1. La difenilhidantoína.
2. La lidocaína.
3. La tetraciclina.
4. La imipramina.
5. El propanolol.



(2008) ¿Cuál de los siguientes antibióticos es el que puede generar un mayor número de interacciones medicamentosas?:

1. Ciprofloxacino.
2. Ceftazidima
3. Azitromicina.
4. Rifampicina.
5. Gentamicina