

PRÁCTICA 1

ECUACIÓN DE HENDERSON-HASSELBACH. PRIMER PASO HEPÁTICO. MODELO MONOCOMPARTIMENTAL.

1. ECUACIÓN DE HENDERSON-HASSELBACH

La ley de Henderson-Hasselbach nos permite conocer el porcentaje de disociación de un determinado fármaco, a partir de su pK_a y del pH del medio desde donde se va a absorber.

Los fármacos, como ya sabemos, son electrolitos débiles que se ionizan en el medio acuoso y la mayoría de ellos se van a absorber en el organismo por difusión pasiva. Por lo tanto, el fármaco que se va a absorber, será aquel que se encuentre en su **forma no ionizada**.

La absorción por difusión pasiva está regida por la ley de Fick. Los factores que van a influir sobre la absorción serán:

- Tamaño molecular: cuanto mayor sea la molécula, más difícil será absorber.
- Gradiente de concentración: a mayor gradiente, mayor velocidad de absorción.
- Liposolubilidad del fármaco: cuanto más liposoluble, más fácil de absorber. En esto, influye el grado de ionización de la molécula, que a su vez depende de dos factores: pH del medio y pK_a del fármaco.

Para calcular el grado de ionización de un fármaco utilizaremos la ecuación de Henderson-Hasselbach. Pero antes de darla, vamos a deducir de dónde viene¹.

Fármacos ácidos

Comenzamos con la ley de acción de masas:



En esta ecuación, la velocidad de la transformación depende de una constante, que denominamos K_a . Podemos despejarla:

$$K_a = \frac{[A^-] \cdot [H^+]}{[HA]}$$

De esta ecuación podemos despejar los H^+ , dando:

$$[H^+] = \frac{[K_a] \cdot [HA]}{[A^-]}$$

¹ Tranquilidad, nadie os va a pedir que lo deduzcáis en el examen, pero en clase se explicó.

A continuación tomamos logaritmos de las concentraciones:

$$\log[H^+] = \log[K_a] + \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

Por último, multiplicamos ambos términos por -1 para cambiar de signo:

$$-\log[H^+] = -\log[K_a] - \log \frac{[HA]}{[A^-]} \quad ; \quad \text{como } -\log \frac{A}{B} = \log \frac{B}{A} \text{ podemos poner}^2$$

$$-\log[H^+] = -\log[K_a] + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

Esta ecuación que hemos obtenido, podemos transformarla en la siguiente, sustituyendo los términos que conocemos ($-\log [H^+] = \text{pH}$ y $-\log K_a = \text{p}K_a$):

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

Ésta es la ecuación de Henderson-Hasselbach para fármacos ácidos.

Fármacos básicos

Para hallar la ecuación en el caso de los fármacos básicos, comenzamos de la misma manera, con la ley de acción de masas (cuya velocidad viene dada por la constante K_b), y realizaremos las mismas operaciones que en el caso anterior³:



$$K_b = \frac{[B^+] \cdot [OH^-]}{[BOH]}$$

$$[OH^-] = \frac{K_b \cdot [BOH]}{[B^+]}$$

$$\log[OH^-] = \log[K_b] + \log \frac{[BOH]}{[B^+]}$$

$$-\log[OH^-] = -\log[K_b] + \log \frac{[B^+]}{[BOH]}$$

$$\text{pOH} = \text{p}K_b + \log \frac{[B^+]}{[BOH]}$$

Por definición, sabemos que:

$$\text{pH} + \text{pOH} = 14 \quad ; \quad \text{por lo que: } \text{pOH} = 14 - \text{pH}$$

$$\text{p}K_a + \text{p}K_b = 14 \quad ; \quad \text{por lo que: } \text{p}K_b = 14 - \text{p}K_a$$

Por lo que podemos sustituir en la ecuación anterior:

$$14 - \text{pH} = 14 - \text{p}K_a + \log \frac{[B^+]}{[BOH]}$$

² Esto son propiedades de los logaritmos, quien no las recuerde, que mire apuntes de bachiller...

³ No repito de nuevo cada uno de los pasos, sino que los salto para no enrollarme de más.

Haciendo operaciones⁴, la ecuación de Henderson-Hasselbach para fármacos básicos queda en:

$$pH = pK_a + \log \frac{[BOH]}{[B^+]}$$

A partir de estas dos ecuaciones, conociendo el pH del medio y el pK_a del fármaco en estudio, podremos conocer la proporción entre fármaco ionizado y no ionizado, y por tanto, la proporción de fármaco que se absorbe.

Los problemas resueltos los encontraréis al final del tema.

2. PRIMER PASO HEPÁTICO

Algunos fármacos, tras su administración oral, no llegan a la circulación sistémica en cantidad suficiente como para producir un efecto farmacológico. Ello es debido a que se destruyen por alguna de las siguientes circunstancias:

- pH del estómago (ej. Penicilina-G)
- enzimas de las células de la pared intestinal
- Hígado

A este fenómeno se le denomina **eliminación presistémica**. El primer paso hepático es uno de los ejemplos de eliminación presistémica que condiciona que muchos fármacos puedan ser administrados por vía oral porque, aunque se absorban bien, son metabolizados en gran proporción tras su primer paso por el hígado. A este fenómeno se le denomina **primer paso hepático**.

A continuación se definen una serie de factores cuyo conocimiento permitirá conocer la fracción de fármaco que se va a absorber y va a llegar a circulación sistémica sin metabolizar y en condiciones de ejercer sus efectos:

- **Coefficiente de absorción:** fracción de fármaco que se absorbe en la mucosa intestinal (0-1).
- **Coefficiente de extracción intestinal:** fracción de fármaco que es destruida por las enzimas de dicha mucosa (0-1).
- **Coefficiente de extracción hepático:** fracción de fármaco que es metabolizada en su primer paso por el hígado (0-1).

Para conocer la cantidad de fármaco que llega a circulación sistémica realizaremos los siguientes cálculos:

Dosis x coeficiente de absorción = A

A x coeficiente de extracción intestinal = B

(A - B) x coeficiente de extracción hepático = C

En total, la cantidad de fármaco que llega a circulación sistémica será: A - B - C

⁴ Primero restamos 14 de ambos lados de la igualdad, y después multiplicamos por -1.

3. MODELO MONOCOMPARTIMENTAL

En este apartado, sólo vamos a poner los ejercicios resueltos de la práctica, puesto que toda la teoría la tenéis en el tema 5 de la comisión (páginas 48-57).

4. EJERCICIOS RESUELTOS

EJERCICIO 1.

Calcular la proporción de ácido acetil-salicílico (pKa 3,4) que se ionizará a nivel de la mucosa gástrica (pH del estómago 1,4) y a nivel del intestino delgado (pH duodeno 5,4). ¿Dónde se absorbe más? ¿Por qué?

En este caso, aplicaremos la ecuación para ácidos de H-H: $pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$

Estómago

Primero, despejamos el término que queremos hallar: $\log \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a$

Sustituimos los valores que conocemos en la ecuación: $\log \frac{[A^-]}{[HA]} = 1,4 - 3,4 = -2$

Hacemos la inversa del logaritmo: $\frac{[A^-]}{[HA]} = 0,01$

Esto significa que, en el estómago, tenemos una proporción de 1 molécula de fármaco ionizado por cada 100 de no ionizado (proporción 1:100).

Duodeno

Realizamos las mismas operaciones que antes:

$$\log \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a$$

$$\log \frac{[A^-]}{[HA]} = 5,4 - 3,4 = 2$$

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = 100$$

Esto significa que, en el duodeno, tenemos una proporción de 100 moléculas de fármaco ionizado por cada una de fármaco no ionizado.

Conclusión: se absorbe una menor proporción de fármaco en el duodeno, puesto que en él, el fármaco se encuentra más ionizado que en el estómago⁵.

⁵ *Esto no es del todo cierto en la realidad, nos comentó el profesor, porque el ID tiene una superficie de absorción mucho mayor que el estómago (y por ello, se absorbe mucha más cantidad de fármaco en él). Pero bueno, en plan teórico...*

EJERCICIO 2.

En un sujeto intoxicado por anfetaminas (base, pKa 9,7) se administra NH₄Cl para favorecer su excreción renal. El pH en el túbulo renal pasa de 5,7 a 4,7. Calcular la proporción de fármaco ionizado antes y después de acidificarse la orina.

En este caso, emplearemos la ecuación de H-H para fármacos básicos:

$$pH = pK_a + \log \frac{[BOH]}{[B^+]}$$

Antes:

Igual que en el ejercicio anterior, despejamos la proporción y la calculamos:

$$\log \frac{[BOH]}{[B^+]} = pH - pK_a = 5,7 - 9,7 = -4 ; \frac{[BOH]}{[B^+]} = 10^{-4}$$

En este caso, tendremos una proporción 1:10⁴ (CUIDADO: de fármaco no ionizado por ionizado, puesto que la proporción está al revés que la de fármacos ácidos).

Después:

Realizamos las mismas operaciones:

$$\log \frac{[BOH]}{[B^+]} = pH - pK_a = 4,7 - 9,7 = -5 ; \frac{[BOH]}{[B^+]} = 10^{-5}$$

En este caso, tendremos una proporción 1:10⁵.

Conclusión: después de acidificarse la orina las anfetaminas se excretan en mayor proporción. Esto se debe a que al estar más ionizadas en el túbulo renal, no pueden ser reabsorbidas (para volver a circulación sistémica) y son eliminadas.

EJERCICIO 3.

Se administran 100 mg de dos fármacos A y B, por vía oral. El fármaco A tiene una CA de 0,3, un CEI de 0 y un CEH de 0,4. El fármaco B tiene un CA de 1, un CEI de 0 y un CEH de 0. ¿Qué cantidad de cada uno de ellos llegará a circulación sistémica en forma activa?

Fármaco A:

$$100 \text{ mg} \times 0,3 = 30$$

$$30 \times 0 = 0$$

$$30 \times 0,4 = 12$$

$$\text{Total: } 30 - 0 - 12 = \mathbf{18 \text{ mg}}$$

Fármaco B:

$$100 \text{ mg} \times 1 = 100$$

$$100 \times 0 = 0$$

$$100 \times 0 = 0$$

$$\text{Total: } 100 - 0 - 0 = \mathbf{100 \text{ mg}}$$

MODELO MONOCOMPARTIMENTAL

Se han tomado dos sujetos experimentales A.J.C., hombre de 22 años, 178 cm de estatura y 70 kg de peso y M.A.R.P, mujer de 24 años, 162 cm de estatura y 54 kg de peso. Al varón le llamaremos V y se le ha administrado con un mes de intervalo 500 mg de un fármaco A por la vía IV y por la vía IM, obteniendo los niveles plasmáticos que figuran en el cuadro I. A la mujer le llamaremos M y se le ha administrado un fármaco B por la vía IV a la dosis de 300 mg, obteniéndose las concentraciones que figuran en el cuadro I.

CUADRO I

Tiempo (horas)	C _{AIV} mg/l	C _{AIM} mg/l	C _{BIV} µg/l
0.1	32.10	5.32	276.66
0.25	31.60	11.59	271.72
0.5	30.61	18.64	263.68
0.75	29.70	22.80	255.90
1	28.82	25.13	248.34
2	25.57	26.44	220.26
5	17.84	19.11	153.67
10	9.79	10.49	84.33
18	3.75	4.02	32.29
24	1.82	1.95	15.72
36	0.43	0.46	3.72
48	0.10	0.11	0.90

A continuación, realizamos los cálculos⁶ de la ecuación de la curva con el programa PRISM⁷. La ecuación de ajuste que pretendemos aplicarle al proceso es:

$$C_t = C_o \cdot e^{-K_e \cdot t}$$

Tomando logaritmos neperianos, se transforma en:

$$(*) \ln C_t = \ln C_o - K_e \cdot t$$

Los resultados obtenidos en el programa los tenéis en el siguiente cuadro (con sus unidades correspondientes):

CUADRO II

	AIV	AIM	BIV
C _o	32.51 mg/L	34.82 mg/L	280 µg/L
ln C _o	3.4815 mg/L	3.5 mg/L	5.6347 µg/L
K _e	0.12 1/h	0.12 1/h	0.12 1/h
Vol. Distr.	15.38 L	14.35 L	1.0714 mL

A partir de los valores obtenidos con los datos en la fase de eliminación del fármaco A cuando se administra por la vía IM, calcule las concentraciones teóricas extrapoladas (de acuerdo con la ecuación (*) que se corresponderían a los tiempos que no han entrado en el cálculo anterior (desde 0.1 hasta 2h)). Halle la diferencia con las

⁶ Tened en cuenta que para la vía IM se cogen sólo los valores de la curva en los que sólo hay eliminación, es decir, los últimos (a partir de 2h aproximadamente).

⁷ Como comprenderéis no voy a poner los comandos y demás cosas que hay que meterle al programa, puesto que todos lo tenéis en vuestras prácticas, además de haberlo hecho en clase.

concentraciones reales del cuadro I, obtenga los logaritmos neperianos y tabúelos en el cuadro III.

CUADRO III

Tiempo	Conc. Real C _R	Conc. Extr. C _{EX}	Dif. C _R -C _{EX}
0,1	5,32	34,39	29,07
0,25	11,59	33,78	22,19
0,5	18,64	32,78	14,14
0,75	22,8	31,81	9,01
1	25,13	30,88	5,75
2	26,44	27,39	0,95

Estos datos se vuelven a representar, a través del programa, en la gráfica. De nuevo, volvemos a calcular las constantes del proceso de absorción (K_a y C_o) empleando los valores de la diferencia C_{EX}-C_R. Los datos obtenidos son:

$$K_a = 1,8 \text{ h}^{-1} \text{ y } C_o(\text{aparente}) = 34,82 \text{ mg/l}$$

De acuerdo con la Ecuación de Bateman:

$$C_{o,aparente} = C_{o,real} \cdot \frac{K_a}{K_a - K_e} = 32,54 \text{ mg/l}$$

Calcule el aclaramiento de los fármacos A y B:

$$Cl_A = V_{dA} \cdot K_e = 1,8456 \text{ l/h} \quad ; \quad Cl_B = V_{dB} \cdot K_e = 128,57 \text{ l/h}$$

Calcule las respectivas biodisponibilidades (AUC):

$$AUC_{AIV} = \frac{C_o}{K_e} = 270,9 \text{ (mg·h)/l} \quad ; \quad AUC_{AIM} = \frac{C_o}{K_e} = 271,2 \text{ (mg·h)/l}$$

$$AUC_{BIV} = \frac{C_o}{K_e} = 2,33 \text{ (mg·h)/l}$$

A la vista de todos los resultados conteste a las siguientes preguntas:

1) ¿Cómo interpreta el volumen de distribución del fármaco A?

Puesto que el V_d es un valor ni muy alto ni muy bajo, podemos decir que el fármaco se distribuye de manera más o menos equitativa por los diferentes compartimentos y órganos del individuo.

2) ¿Cómo interpreta el volumen de distribución del fármaco B?

Un valor de V_d significa que la concentración plasmática del fármaco es muy baja. Esto se debe a que el fármaco está siendo captado por proteínas tisulares, produciéndose una distribución desigual por el organismo.

3) ¿Cuál tiene mayor t_{1/2}?

Ambos tienen el mismo tiempo de vida media, ya que éste depende de la K_e y ésta es igual en ambos fármacos (t_{1/2} = $\frac{0,693}{K_e}$).

4) ¿Cuál de los dos fármacos tiene mayor aclaramiento? ¿Por qué?

El fármaco B tiene un mayor aclaramiento. Esto se debe a que su V_d es mucho mayor, y el aclaramiento es proporcional a él (Cl = V_d · K_e).

5) Cuando se administra el fármaco A por la vía IM ¿cuánto tarda en alcanzar la concentración máxima?

$$t_{m\acute{a}x} = \frac{\ln K_a - \ln K_e}{K_a - K_e} = 2,03h$$