

Dejemos los *concursos* de acuerdo con la Ley de Contratos de las Administraciones públicas, que en ocasiones se falsean con negociaciones antes y después de la apertura de las ofertas sin que nadie intervenga para poner orden. Ya hemos manifestado nuestra opinión en el número 2 de *Ciencia Farmacéutica*.

Hablemos de la *compra directa* por parte de los Servicios de Farmacia (y no decimos "hospitales" dada la ilegalidad de la expresión aunque sea la Institución la que paga) que se ven sometidos a todo tipo de presiones, incluso de amenazas, para que olviden que el único precio legal autorizado es el PVL más el correspondiente IVA, previa deducción del 2% del Concierto en las Instituciones de la Seguridad Social. Lo peor del caso es que es mucho más responsable el que da u ofrece que el que pide. Y el que da es el laboratorio farmacéutico (en general, porque siempre existirá la excepción que confirma la regla), que se presta al juego con descuentos u ofertas inimaginables.

¿Por qué han entrado en el juego los laboratorios farmacéuticos? Es muy difícil de entender porque las razones pueden ser múltiples: laboratorios que quieren alcanzar una alta cota de mercado porque están en proceso de venta a un comprador extranjero y quieren demostrarle una alta cartera de pedidos; laboratorios que piensan que la inversión en promoción directa con la presencia de su marca en el hospital se reflejará en el mercado exterior; empresas que se ven coartadas o amenazadas con represalias; laboratorios que piensan en el pan para hoy sin reflexionar en el hambre para mañana; etc.

Estamos viviendo momentos difíciles. Los laboratorios se fusionan para disminuir gastos en edificios, en organización, en promoción, en transporte... La lucha por el mercado y el abaratamiento de precios por caminos entendemos que ilegales, amén de suicidas, puede repercutir en parte en los beneficios (que es lo que pretende la muchas veces ciega Administración) pero mucho más fácilmente en la investigación y otro tanto en la reducción de personal, por lo menos de promoción. Son numerosas las empresas farmacéuticas que han disminuido drásticamente el personal de ventas. Pero también el de fabricación: cada vez son más las empresas que se reducen a unos despachos (llegando a la mayor simplificación) porque les fabrican terceros, muchas veces en el extranjero.

¿Se han detenido los economicistas de la Administración (y no decimos economistas) a calcular el coste de los puestos de trabajo perdidos en el sector farmacéutico y los que probablemente se pierdan en el futuro próximo cuando toda la fabricación proceda del norte de África o de Extremo Oriente donde la mano de obra es mucho más barata? ¿Se han detenido en calcular el costo humano del personal de ventas cesado porque puede sustituirse por una oferta por teléfono o Fax?

Pero es que el recorte en promoción va notándose en el terreno científico: las contribuciones a reuniones científicas, las ayudas para asistencia a congresos, las becas para sanitarios en formación, la ayuda para libros, *los anuncios en revistas...*, van recortándose día a día. ¿Es que la Administración va a compensarlo? ¿Se han detenido por un momento a calcular el importe de esta inversión y a buscar un camino para compensarlo? Naturalmente no se ha hecho ni se hará. De nuevo habrá que acudir a aquello de que inventen los demás. Que nos vayamos alejando de los primeros puestos del mundo científico farmacéutico no es un problema prioritario de Estado.

Para terminar, una llamada a las Comunidades madrileña y catalana. Son las que disponen en su territorio de la mayor parte de la industria farmacéutica española. Son las que más debieran preocuparse por no sólo su supervivencia, sino su mejora. Por el camino actual no van a conseguirlo y van a ser los que más lo sufran en propias carnes y lo lamenten cuando no se esté a tiempo. Para ellas, creemos, es un problema actual, grave y de urgente resolución, un verdadero problema de Estado.

Para terminar del todo, y ahora de verdad, hemos comentado en ocasiones anteriores la desgraciada disposición de disminución de precios del 93, la acertada aunque corta de aumento de este año, nos dicen que ya está en marcha la regularización del precio de los envases clínicos, pero no se toman decisiones serias, definitivas. Una de ellas podría ser, aunque no la compartimos, la *total liberalización de precios*. Otra que sí hemos apoyado, apoyamos y seguiremos apoyando, el estricto cumplimiento de *las normas vigentes* en cuanto a precios persiguiendo y castigando hasta donde la ley permita a los infractores. O de lo contrario, *modificar la legislación*, por ejemplo el conocido Real Decreto de 1990, en el sentido de autorizar a los Servicios de Farmacia debidamente legalizados para la adquisición sin tener que sujetarse al PVL. No nos gusta la solución y menos ha de gustarles a los fabricantes de genéricos que ya ahora se ven prácticamente imposibilitados de vender sus preparados a los servicios de farmacia de los hospitales cuando precisamente en los hospitales sólo deberían existir genéricos.

Todo menos seguir descendiendo por la pendiente.

Prof. José M^a Suñé Arbussá
Director

Trabajos de revisión: Medicamentos

Administración oral de medicamentos: factores fisiológicos y fisiopatológicos que condicionan la biodisponibilidad oral

Alvarez-Fuentes J*, Fernández-Arévalo M** y Holgado MA***

Resumen

La administración de un medicamento a un organismo persigue, en cualquier caso, la consecución del efecto terapéutico. Este se caracteriza por tres parámetros de gran trascendencia clínica: inicio, duración e intensidad. Sobre ellos inciden condicionantes dependientes de la zona de administración del medicamento, de las características fisicoquímicas del fármaco o de la forma de dosificación seleccionada. La combinación de estos factores condiciona la biodisponibilidad final de un medicamento administrado por una vía determinada y a una persona en concreto.

Considerando que la vía oral es la más utilizada para la administración de medicamentos, se estima fundamental conocer los parámetros propios de la misma que puedan alterar la biodisponibilidad oral del medicamento administrado.

En esta revisión, se tratan, pues, los aspectos biofarmacéuticos más importantes propios de la vía oral que determinan la absorción gastrointestinal de los fármacos. Tras una descrip-

ción de la anatomía y fisiología del aparato digestivo, se estudian los factores fisiológicos y fisiopatológicos que influyen sobre la absorción gastrointestinal y que afectan, por tanto, a la biodisponibilidad oral de medicamentos.

Palabras clave: Administración oral. Absorción oral. Biodisponibilidad oral. Vaciado gástrico. Tránsito gastrointestinal. Peristaltismo gastrointestinal.

Summary

The administration of drugs aims at the obtaining of the therapeutic effect. This therapeutic effect can be characterized considering three parameters: beginning, duration and intensity. Circumstances depending of the administration route, physicochemical characteristics of drug or pharmaceutical dosage selected can influence on these parameters. The combination of the above mentioned factors can modify the final bioavailability of the drug administered.

Considering oral route as the most used route for administering drugs, it is fundamental to know the principal characteristics of this route that can alter the oral bioavailability of the administered drug.

In this review, the most important biopharmaceutical aspects representative of the oral route which determine the drug gastrointestinal absorption are considered. First, a description of the anatomy and physiology of the digestive tract

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.
Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

* Becaria de Formación de Personal Investigador.
** Profesora Titular de Universidad.
*** Profesora Ayudante de Universidad.

Recibido: 7 de julio de 1995
Aceptado: 25 de septiembre de 1995

is realized. Secondly, physiological and pathophysiological factors influencing drug oral absorption and, therefore, the oral bioavailability.

Key words: Oral administration. Oral absorption. Oral bioavailability. Gastric emptying. Gastrointestinal transit. Gastrointestinal motility.

1. Introducción

La vía oral para la administración de medicamentos es, sin duda alguna, la más utilizada de entre todas las posibles vías que ofrece el organismo (1). Entre otras razones, por su comodidad (2). Quizás es por ello una de las más estudiadas y de las que mejor se conocen los diversos y numerosos parámetros que, de una u otra forma, condicionan la biodisponibilidad de las formas de dosificación que utilizan esta vía (3).

En primer lugar, habría que preguntarse ¿con qué objetivo se administra un medicamento a un organismo, cualquiera que sea la vía empleada para ello?. La respuesta es, habitualmente, para conseguir un efecto terapéutico.

Este efecto se caracteriza por tres parámetros de gran transcendencia clínica: *inicio, duración e intensidad*. Y sobre los tres inciden, en mayor o menor grado, diferentes condicionantes de diversa naturaleza (2, 4):

1. Dependientes de las características físico-químicas del fármaco.

2. Propios de la vía de administración del medicamento.

3. Derivados de la forma de dosificación seleccionada (considerando tanto parámetros de formulación como tecnofarmacéuticos, todos ellos seleccionados para la correcta producción del medicamento).

El hecho definitivo es que cada uno de estos factores, o mejor dicho, la combinación de todos ellos, *condicionan la biodisponibilidad* final de un medicamento administrado por una vía determinada y a una persona en concreto. Es por ello por lo que en este trabajo se efectuará un estudio de los diversos factores propios de la vía oral que condicionan la absorción gastrointestinal de los fármacos. Por lo tanto, los objetivos que se persiguen con la realización de la presente revisión son los siguientes:

1. *Describir cómo los fármacos administrados bajo formas de dosificación orales pueden ser absorbidos durante su desplazamiento a lo largo del tubo digestivo.*

2. *Conocer los obstáculos que el fármaco, una vez liberado, debe superar hasta alcanzar la circulación sanguínea sistémica.*

3. *Describir y comprender cuáles son los*

factores fisiológicos y fisiopatológicos que influyen sobre la absorción gastrointestinal.

2. Anatomía y fisiología del aparato digestivo

Comencemos por llevar a cabo una breve descripción anatómica y fisiológica de los segmentos o zonas del tracto gastrointestinal implicados de forma directa en la absorción de fármacos.

2.1. Boca

A la hora de considerar la absorción vía oral a nivel de la cavidad bucal, deben diferenciarse dos partes:

2.1.1. *Mucosa orofaríngea*, sin apenas capacidad práctica para la absorción (sí resulta interesante para conseguir una acción local).

2.1.2. *Lengua*. En este lugar es necesario considerar, asimismo, dos niveles:

• *Mucosa de la parte superior de la lengua*. Es espesa y altamente especializada por soportar las papilas gustativas, por lo que la absorción a este nivel es prácticamente nula.

• *Mucosa de la parte inferior de la lengua*. Desde el punto de vista biofarmacéutico es mucho más interesante. Esta zona está delimitada por una membrana semejante a la del tubo digestivo, que se comporta como una barrera lipídica a través de la cual son válidos todos los mecanismos de absorción (5).

La absorción a este nivel está muy favorecida por diversas circunstancias: la mucosa que la tapiza es muy fina, está muy vascularizada y presenta un pH casi neutro, comprendido entre 6 y 7,9 (6).

Por otra parte, esta zona permite, generalmente, una mayor biodisponibilidad que el resto del tracto gastrointestinal debido a que la sangre de los vasos eferentes de las venas maxilares y sublinguales, reunidas en una mayor, desembocan en la vena yugular interna, con lo que el fármaco absorbido por esta vía llega al corazón y se distribuye por el resto del organismo en una primera vuelta antes de pasar por el hígado, evitándose así el efecto de primer paso hepático (1).

Además, hay que tener en cuenta que el fármaco absorbido por vía sublingual escapa del efecto degradativo de los diferentes pH y enzimas digestivos, flora microbiana, complejación con determinados alimentos, etc. (5).

El resultado de la absorción a este nivel es un aumento de la biodisponibilidad, no sólo en velocidad, sino también en intensidad, para determinados fármacos absorbidos por vía sublingual,

con lo que los niveles plasmáticos obtenidos serán, en general, mayores que los conseguidos tras administración oral para una misma dosis.

2.2. Esófago

Es un tubo de unos 25 cm de longitud y 3 cm de diámetro que está delimitado, en la parte superior, por el esfínter esofágico (se abre de 0.5 a 1 segundo tras la deglución) y en la inferior, a nivel el estómago, por el cardias. Está tapizado, en su parte interior, por una mucosa espesa no secretora y no especializada para la absorción (1). De esta forma, el papel del esófago parece limitarse a permitir un paso rápido del medicamento hacia el estómago, sin apenas tiempo para la absorción.

Es importante destacar que en los últimos años se han detectado úlceras de esófago relacionadas con la administración de ciertos medicamentos a individuos encamados durante largos períodos de tiempo (Ej.: comprimidos y cápsulas de doxiciclina, tetraciclina, cloruro potásico o sales de hierro). Estos daños parecen estar relacionados con la adhesión de la forma de dosificación sobre la mucosa esofágica, que provoca una gran concentración del fármaco a un nivel concreto produciendo una irritación muy marcada capaz de degenerar en úlcera. Puede evitarse acelerando el tránsito mediante la administración conjunta de un vaso de agua e incorporando levemente al individuo, si es factible.

2.3. Estómago

El estómago se inicia en el cardias donde contacta con el esófago y termina en el píloro que lo comunica con el duodeno. Se trata de una especie de bolsa cuyo papel principal es la digestión de los alimentos, prótidos principalmente (5). Su membrana es principalmente secretora, no especializada para la absorción (2). A su vez, la membrana gástrica está recubierta por un mucus que dificulta, asimismo, la absorción. A nivel del estómago es necesario contemplar dos aspectos importantes, la absorción gástrica y la transformación intragástrica.

2.3.1. Absorción gástrica

Siendo el pH medio del estómago de aproximadamente 1.5 unidades (puede variar hasta 3.5 e incluso más, en estado de reposo, según las comidas, etc.), es necesario considerar la naturaleza del fármaco (7):

• *Fármacos ácidos*: En principio, el pH gástrico favorecería la absorción de los ácidos débiles, que estarían principalmente en su forma no ionizada, más liposoluble (8). Sin embargo,

esta escasa ionización implica, a su vez, disminuir considerablemente la velocidad de disolución y, por tanto, entretener la absorción, por que es imprescindible que un fármaco esté disuelto previamente a su absorción (2, 9).

Así el ácido acetilsalicílico (AAS), con un pK_a de 3.5 unidades, a pH gástrico (1.5 unidades), está en un 99% en su forma no ionizada (5, 8). Esta forma es liposoluble, capaz de atravesar la membrana gástrica, pero por otro lado es menos soluble impidiéndose, por tanto, su absorción (10). Esta parece ser la causa del efecto irritante gástrico del AAS administrado en forma de comprimidos orales: una vez administrado, el comprimido disgrega y los pequeños aglomerados de partículas resultantes están constituidos, en un 99%, por fármaco no ionizado cuya velocidad de disolución es muy lenta. La consecuencia es la formación de una capa saturada que en contacto con la mucosa gástrica puede penetrar al interior de las células parietales adyacentes alcanzándose concentraciones tóxicas (5).

• *Fármacos básicos*: En este caso se estaría en la situación contraria: el pH gástrico ácido favorecería la ionización de la base y, por tanto, su disolución y posterior absorción.

Sin embargo, para determinados fármacos básicos, como la tetraciclina, se requiere un tiempo mínimo de permanencia en el estómago para que la disolución sea completa. Por esto, existe una clara repercusión biofarmacéutica en relación con el tiempo de vaciado gástrico: la administración conjunta de un vaso de agua junto con la tetraciclina disminuye claramente la intensidad de su absorción oral, al aumentar la velocidad de vaciado gástrico y disminuir por tanto, la fracción de fármaco disuelta capaz de ser absorbida (5).

2.3.2. Transformación intragástrica

Este proceso implica modificaciones químicas del fármaco, por lo que también existen repercusiones biofarmacéuticas traducidas en cambios en la biodisponibilidad oral de estos medicamentos, tanto en sentido negativo como positivo (5, 8).

La eritromicina, antibiótico inestable en medio ácido, se administra en forma de sales o ésteres menos solubles en medio ácido, con objeto de minimizar su descomposición en el estómago (8).

La levodopa se metaboliza en el estómago por una descarboxilasa (5), por lo que aumentando la velocidad de vaciado gástrico se conseguirá una reducción en la fracción degradada y aumentará, por tanto, la biodisponibilidad (2, 10).

El clorazepato origina, por transformación in-

tragátrica, *nordiazepam* menos polar y por tanto más liposoluble. Se trata pues de una sustancia mejor absorbible a nivel gastrointestinal.

2.4. Intestino delgado

Al igual que en el apartado anterior, en esta sección del aparato digestivo hay que considerar dos aspectos: absorción intestinal y biotransformación intestinal.

2.4.1. Absorción intestinal

Tras el píloro comienza el intestino delgado, constituido por tres partes (1): duodeno (pH de 4 a 6 unidades y tiempo de permanencia de 5 a 10 minutos), yeyuno (pH de 6 a 7 unidades y tiempo de permanencia de 2 a 3 horas) e íleon (pH de 7 a 8 unidades y tiempo de permanencia de 3 a 6 horas).

El duodeno y la primera parte del yeyuno tienen una misión esencialmente secretora, mientras que el resto del yeyuno y el íleon están altamente especializados para la absorción. De hecho, la mayor parte de los fármacos se absorben a este nivel.

El pH de 6 a 8 unidades en las zonas de absorción del intestino delgado favorece claramente la absorción de fármacos básicos, que se encontrarán no ionizados, liposolubles y absorbibles (2, 8).

En relación con los fármacos ácidos, la influencia desfavorable del pH se ve compensada por otros factores:

I. Superficie: En base a las siguientes consideraciones anatómicas (11), se estima que la superficie de la zona de absorción del intestino delgado es de unos 200 m² (superficie bastante considerable).

la) Una longitud para el intestino de 600 cm frente a 20 cm del estómago (5).

lb) Los repliegues de la mucosa (repliegues de Kerckring) que aún existiendo en el estómago, son más numerosos y profundos en el intestino (2). Además no debe olvidarse que estos repliegues están recubiertos por vellosidades y éstas por microvellosidades (2, 5, 8).

II. Flujo sanguíneo: Su valor aumenta desde los 250 ml/min del estómago a los 1000 ml/min del intestino delgado (en estado de reposo). Por lo tanto, para fármacos que se absorban por difusión pasiva siguiendo la *ley de Fick*, esto no va a ser un factor limitante de la velocidad de absorción: el flujo sanguíneo elevado hará que aumente el gradiente de concentración tubo digestivo/sangre y, por tanto, la velocidad de absorción (5).

III. Bilis: Las sales biliares y ciertos fosfolípidos presentes en la bilis se comportan como

tensioactivos, favoreciendo la absorción intestinal. De ese modo la bilis actúa (5):

IIIa) Disminuyendo la tensión interfacial sólido/líquido intestinal y, por tanto, aumentando la superficie de contacto y acelerando la disolución.

IIIb) Disolviendo moléculas liposolubles en el interior de sus micelas, liberándolas posteriormente en la pared intestinal para que puedan ser absorbidas.

IIIc) Actuando directamente sobre la estructura lipídica de la membrana intestinal aumentando su permeabilidad.

Por ejemplo, las *vitaminas liposolubles* y los *ácidos grasos* requieren la presencia de la bilis para poderse absorber.

IV. Transportadores: Parece que están localizados en el intestino delgado, por lo que los fármacos que se absorban por transporte activo sólo lo podrán hacer a este nivel (5, 8).

Estos cuatro factores hacen que la absorción de ácidos sea más rápida en el intestino que en el estómago, a pesar del pH desfavorable (2, 5, 8). A modo de ejemplo puede citarse el *acetaminofeno*, ácido débil de pK_a, 9.5, que ve reducida su velocidad de absorción al disminuir la velocidad de vaciado gástrico (2).

2.4.2. Biotransformación intestinal

El intestino delgado contiene numerosas enzimas que ayudan a la digestión de los alimentos. Algunas de ellas están situadas en la luz o pared intestinal y son capaces de degradar a determinados fármacos (10). Como este proceso enzimático degradativo es un proceso activo, es saturable y, por tanto, el que no llegue nada de fármaco intacto a sangre o llegue en mayor o menor cantidad dependerá de que la dosis administrada permita alcanzar la concentración de saturación del proceso enzimático. La dificultad en clínica deriva del hecho de que esta concentración de saturación varía de un individuo a otro, por lo que no es fácil conocer, *a priori*, qué dosis hay que administrar para superar el valor de la concentración de saturación del sistema enzimático sin llegar a producir fenómenos tóxicos, a no ser, evidentemente, que se determinen concentraciones plasmáticas.

Son muchos los fármacos que experimentan este metabolismo intestinal. Por ello se explica que, habitualmente, las dosis administradas por vía oral deban ser superiores a las dosis parenterales si se persigue la misma intensidad en el efecto terapéutico (5).

2.5. Colon

El íleon está separado del intestino delgado

por la válvula ileocecal, que impide un reflujo del colon hacia el íleon. El colon es un órgano de deshidratación (2) (aumenta la consistencia de su contenido, por lo que disminuye la velocidad de tránsito), de depósito y expulsión de materias fecales, aunque existe cierta actividad secretora de poder digestivo nulo. Por acción de las enzimas secretadas por las bacterias que constituyen la flora intestinal existe actividad degradativa a este nivel del tracto gastrointestinal. Este fenómeno es aprovechado por la *sulfasalazina* que requiere de la acción de la flora microbiana para ejercer su efecto terapéutico.

La absorción a nivel de colon es considerablemente menor. Se da principalmente para aquellos fármacos que se disuelven lentamente a lo largo del tubo digestivo o los que se administran bajo sistemas de liberación controlada (5, 8). Actualmente, direcciones fármacos hacia el colon, de manera específica, está adquiriendo un papel relevante en el tratamiento local de enfermedades inflamatorias intestinales, para el control del crecimiento bacteriano colónico y para mejorar la biodisponibilidad oral de péptidos y proteínas.

2.6. Efecto de primer paso hepático

Una vez que el fármaco ha sido absorbido a través de la pared gastrointestinal, es conducido hasta el hígado por la vena porta, por lo que la totalidad de la fracción de fármaco absorbida tiene que atravesar este órgano antes de llegar al corazón y poder distribuirse por el organismo. De esta forma, los fármacos que presenten elevado metabolismo hepático experimentan lo que se conoce como efecto de primer paso hepático y, para estos principios activos, la biodisponibilidad obtenida por vía oral será inferior a la resultante si se utiliza la administración parenteral (2, 12).

Por otro lado, en clínica resulta difícil prever la intensidad de este efecto a partir de una dosis fija para una persona en particular (5). Por ejemplo, la biodisponibilidad de las formas de dosificación orales de *propranolol* varía entre el 20% y el 80% en relación con la conseguida tras una administración vía intravenosa.

3. Factores fisiológicos y fisiopatológicos que influyen sobre la absorción gastrointestinal y que condicionan la biodisponibilidad oral de medicamentos

Se pueden clasificar en cuatro apartados:

3.1. Velocidad del tránsito gastrointestinal

La velocidad de vaciado gástrico y la motilidad intestinal, es decir, el tiempo de permanencia del medicamento (y por tanto, del fármaco), en el tracto gastrointestinal, condicionan de forma importante la biodisponibilidad oral de los medicamentos (7, 13, 14).

De forma general, la velocidad de vaciado gástrico influye sobre la biodisponibilidad en velocidad (así como sobre el período de latencia de la absorción), aunque también puede modificar la biodisponibilidad en intensidad. Por el contrario, la motilidad intestinal condiciona mucho más drásticamente la biodisponibilidad en magnitud. De hecho, un peristaltismo intestinal exacerbado puede ocasionar una pérdida importante de la dosis administrada (7, 11).

3.1.1. Influencia de una disminución de la velocidad de vaciado gástrico

Pueden darse tres situaciones concretas:

- *Fármacos absorbidos por difusión pasiva.*

Se trata del principal mecanismo de absorción de los medicamentos (8, 15, 16). Su absorción se verá afectada por el pH gástrico, de una forma u otra, según se trate de ácidos o bases débiles (8).

Bases: En estómago, a pH ácido, las bases prácticamente no se absorben porque están bajo la forma ionizada, polar y no absorbible. Por ello, una disminución de la velocidad de vaciado gástrico produce un retardo en la absorción (5).

Ácidos: También disminuye la velocidad de absorción, porque en este caso el pH gástrico favorece la forma no ionizada poco hidrosoluble, por lo que la velocidad de disolución será lenta e incompleta (5). Al tardar más en alcanzar el intestino delgado, tarda más en obtenerse su forma ionizada, más hidrosoluble. El que esta forma sea a su vez menos liposoluble no afecta negativamente porque, según hemos indicado antes, existen numerosos factores que favorecen su absorción a este nivel (mayor superficie de absorción y flujo sanguíneo y presencia de la bilis).

- *Fármacos absorbidos por transporte activo.*

Los transportadores están localizados a nivel de intestino delgado (8), por lo que una disminución de la velocidad de evacuación gástrica podría implicar en principio, una disminución en la velocidad de absorción (10). Sin embargo, la disminución de la velocidad de tránsito puede ser positiva al evitarse una saturación de los transportadores y conseguirse, así, un aumento en la cantidad de dosis absorbida (11).

Por ejemplo, en el caso de la *riboflavina* la disminución de la velocidad de vaciado gástri-

co conseguida por la administración de una solución hipertónica de azúcar provoca un aumento en la biodisponibilidad, en cuanto a intensidad, de este fármaco (5).

• **Fármacos de muy lenta disolución.** En estos casos, parece que la disminución de la velocidad de vaciado gástrico y el aumento que esto implica en el tiempo de tránsito gastrointestinal permite mejorar la solubilización de estas sustancias poco solubles (5). En caso contrario, posiblemente parte de la dosis administrada será excretada directamente por heces.

La administración conjunta de *anticolinérgicos* (que disminuyen la velocidad de vaciado gástrico) y *digoxina*, hace que ésta vea aumentada su biodisponibilidad oral, en cuanto a intensidad (10).

3.1.2. Influencia de un aumento de la velocidad de vaciado gástrico

Las consecuencias de esta modificación son inversas a las comentadas en el caso anterior: aumenta la biodisponibilidad oral de fármacos ácidos y bases absorbidas por difusión pasiva y disminuye la de fármacos de lenta disolución y los que se absorben por transporte activo.

3.1.3. Factores que modifican la velocidad de vaciado gástrico

Una vez determinadas las repercusiones de cambios en la velocidad de evacuación gástrica, es necesario conocer de qué forma factores fisiológicos o de cualquier otro tipo pueden influir sobre la velocidad de vaciado gástrico y, por lo tanto, sobre la biodisponibilidad de los medicamentos administrados por vía oral (11). Entre ellos cabe citar:

• **Volumen de líquido.** Un aumento en el volumen intragástrico, al menos en el caso de los líquidos, produce un aumento en la velocidad de vaciado gástrico (8). Por eso suele ser conveniente ingerir las formas de dosificación orales con un vaso de agua. Esto implica dos circunstancias distintas: llegan antes al intestino delgado y diluyen el medio gástrico favoreciendo la disolución del principio activo y su absorción. Evidentemente, esto es así con determinadas excepciones como fármacos básicos poco solubles, cuya disolución se ve mejorada en medio ácido y enlentecida en medio intestinal.

• **Presión osmótica.** Cuanto mayor sea la osmolaridad del contenido gástrico, más lento es el vaciado (2). Esto es debido a la presencia de osmorreceptores en el duodeno que frenan el vaciado cuando su contenido es hipertónico (parece que el objetivo de este mecanismo es proteger las mucosas del duodeno y del yeyuno) (5).

• **Acidez.** La máxima velocidad de vaciado gástrico se da a un intervalo de pH entre 3.5 y 5 unidades. Así, un pH menor de 3 disminuye la velocidad y, por otro lado, valores de pH superiores a 5 hacen responsable a la presión osmótica ejercida por el antiácido de la disminución de la velocidad de vaciado (5).

• **Alimentos.** La presencia de alimentos disminuye la velocidad de vaciado (2, 6, 8), sobre todo en el caso de los lípidos (los hidratos de carbono y las proteínas lo hacen en menor grado) (7).

• **Viscosidad.** Cuanto más viscoso sea el contenido gástrico, más lenta es la evacuación (2, 8).

• **Temperatura.** Las bebidas frías sufren una evacuación gástrica mucho más rápida que las calientes (2): una cápsula tarda tres veces más de tiempo en salir del estómago cuando se ingiere con agua templada (20 - 25 °C) que con agua fría (5 °C) (5).

• **Posición del individuo.** Tras la ingesta, la posición del cuerpo durante el período digestivo influye sobre la velocidad de evacuación gástrica. Así, la posición supina izquierda disminuye la velocidad de vaciado gástrico por la presión que se ejerce sobre el estómago (2, 8).

• **Ejercicio físico.** La intensidad de la actividad física juega un papel determinante: si es débil o moderada, se acelera el vaciado, mientras que si es elevada, la velocidad de vaciado gástrico disminuye (2, 8).

• **Factores patológicos.** La úlcera duodenal acelera el vaciado mientras que la gástrica lo disminuye (salvo las situadas en el antro pilórico). También disminuye la evacuación con enfermedades como el cáncer de estómago, gastritis, anemia o con la diabetes (2, 7).

Según ciertos autores, la disminución de la velocidad del vaciado gástrico es lo que origina el cáncer y no al revés: el retardo de la evacuación hace que ciertos productos potencialmente cancerígenos presentes en los alimentos estén más tiempo en contacto con la mucosa gástrica. Este hecho parece que se corrobora considerando que una úlcera gástrica (menor evacuación) es susceptible de conducir a un cáncer de estómago, mientras que es sumamente infrecuente en los casos de úlcera duodenal.

• **Interacciones medicamentosas.** Ciertos fármacos como los *colinérgicos*, *reserpina* y *metoclopramida* aceleran el vaciado gástrico; sin embargo los *anticolinérgicos*, *antidepresivos tricíclicos* y *antiparkinsonianos* la reducen (7, 8).

3.2. Variaciones del pH gástrico

La influencia de este factor ya ha sido estudiada: cambios del pH gástrico modifican la

velocidad de disolución de ácidos y bases (2, 7, 11). La neutralización de la acidez gástrica puede disminuir la biodisponibilidad oral de las bases, que requieren un medio más ácido para su completa disolución (*tetraciclinas*); en relación a los ácidos, la administración concomitante de antiácidos o un estado de aclorhidria pueden aumentar su disolución y, por tanto, su biodisponibilidad (5).

3.3. Formación de complejos

3.3.1. Formación de quelatos

Normalmente se trata de productos no absorbibles por lo que impiden la absorción del fármaco. Este es el caso conocido de las *tetraciclinas* y las sales cálcicas (11). No obstante, existen excepciones a este comportamiento. *El dicumarol* con el hidróxido de magnesio, forma un complejo más absorbible que el fármaco sólo (5).

3.3.2. Adsorción

Se trata de un proceso que implica el desplazamiento de moléculas de fármaco que se encuentran en solución hacia la superficie de un sólido "activo" (8). Un ejemplo claro es la mezcla *caolín-pectina* que puede adsorber ciertos fármacos e impedir así su absorción (11): por ejemplo, *lincomicina*, *digoxina* o algunos β -bloqueantes.

3.3.3. Unión iónica

Es el caso de la *colestiramina*, resina intercambiadora de iones que al secuestrar las sales biliares impide su absorción y actúa disminuyendo los niveles de colesterol. El problema es que esta resina, por idéntico procedimiento, puede impedir la absorción de otros fármacos como *warfarina*, *antiinflamatorios no esteroideos* o *sulfamidas* (16).

3.4. Presencia de alimentos

Resulta fundamental insistir en la importancia de conocer perfectamente la influencia de los alimentos sobre la absorción de los fármacos, toda vez que, habitualmente, éstos han sido prescritos en función de las comidas. Las influencias pueden ser de naturaleza muy variada (5, 11).

3.4.1. Disminución de la cantidad absorbida

Esta disminución en la fracción de fármaco absorbido puede ser motivada por diversos

mecanismos, pero en cualquier caso va a implicar una reducción en intensidad, de la biodisponibilidad.

• **Complejación.** Se produce cuando el fármaco se une a algún componente alimentario.

El ejemplo más típico de este fenómeno es el caso de la *tetraciclina* que se compleja con los iones calcio procedentes de los productos lácteos (5, 11).

• **Aumento de la destrucción en medio gástrico.** Los alimentos, sobre todo los lípidos, retrasan la velocidad de vaciado gástrico (2, 6). Por tanto, un fármaco susceptible de experimentar algún tipo de transformación intragástrica, tendrá una biodisponibilidad disminuida por permanecer más tiempo a este nivel del aparato digestivo cuando se administre junto a las comidas (11). En este caso pueden citarse algunas *penicilinas*, *eritromicina base* y determinadas *cefalosporinas* (10).

• **Aumento de la destrucción en medio intestinal.** La disminución de la velocidad de vaciado gástrico en presencia de los alimentos hace que el fármaco administrado junto con las comidas llegue más lentamente al intestino delgado, nivel en donde principalmente se encuentran los sistemas enzimáticos degradativos saturables. La llegada lenta impide que se saturen, actuando así en mayor proporción y disminuyendo la biodisponibilidad. En esta situación se encuentran fármacos como la *propranolina* e *isoniazida* (2).

3.4.2. Disminución de la velocidad de absorción pero no de la cantidad absorbida

Al disminuir la velocidad de vaciado gástrico, los alimentos reducen la velocidad a la que el fármaco llega al intestino delgado y, en consecuencia, la cantidad de fármaco absorbida por unidad de tiempo. Así, la presencia de alimentos se reflejará en una disminución de la biodisponibilidad en velocidad.

3.4.3. Aumento de la intensidad de absorción

• **Aumento de la disolución.** Los alimentos estimulan las secreciones gástricas y reducen la velocidad de evacuación gástrica. Esto se traduce en un aumento de la disolución del fármaco al incrementarse la dilución (aumenta el volumen) y de su permanencia en el tracto digestivo. Esto es interesante para fármacos con problemas de absorción debido a una dificultad en la disolución; tal inconveniente se paliará si se administran junto con alimentos (fundamentalmente lípidos). Es el caso de la *nitrofurantoina* (11).

• **Transporte activo.** Para los fármacos ab-

sorbidos por este mecanismo, la presencia del alimento mejora la biodisponibilidad en intensidad, ya que al ser menor el tránsito gastrointestinal, se evita la saturación del sistema activo (siempre que las dosis del fármaco puedan implicar una saturación del proceso). Es el caso de numerosas *vitaminas hidrosolubles* (10).

• **Disminución del efecto de primer paso hepático.** Los alimentos pueden disminuir de forma significativa el efecto de primer-paso hepático (para fármacos que lo experimenten de forma importante). Este efecto parece ser debido a un aumento considerable del flujo hepático que se produce como consecuencia de la presencia de alimentos (11). Como ejemplo típico puede citarse el caso de los β -bloqueantes: *propranolol*, *labetalol* y *metoprolol*.

• **Otros mecanismos.** Existen numerosos ejemplos de fármacos con una biodisponibilidad oral aumentada por la presencia de alimentos, pero en los cuales se desconoce el mecanismo de acción, como ocurre en el caso del *diazepam* y *litio*.

4. Conclusiones

Para finalizar la presente exposición, y a modo de recapitulación, se debe insistir en la necesidad de conocer perfectamente los aspectos biofarmacéuticos propios de la vía oral, toda vez que ésta suele ser la vía de elección para la administración de medicamentos. Sería muy lamentable el no obtener la respuesta terapéutica deseada, aún habiendo abordado correctamente la producción del medicamento y seleccionando tanto la formulación como el proceso tecnofarmacéutico más adecuado, por no considerar parámetros tan influyentes como el poseer una determinada patología del aparato digestivo o la administración conjunta con otro medicamento, o bien por pasar por alto parámetros tan triviales pero a la vez tan significativos como ingerir el medicamento con un vaso de agua fría o a la mitad de una copiosa comida.

Correspondencia:

Dr. J. Alvarez Fuentes

Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéuticas

Facultad de Farmacia

C/ Profesor García González, s/n

41012 Sevilla

Bibliografía

- 1 Fauli-Trillo C: Generalidades de los preparados medicamentosos de administración oral: clasificación en *Tratado de Farmacia Galénica* (Director: Fauli-Trillo C), Luzán, S.A., Madrid, 1993; 497-504.
- 2 Mayersohn M: Principles of drug absorption en *Modern Pharmaceutics* (Editores: Banker G S, Rhodes C T), 2ª ed., Marcel Dekker, Inc. New York, 1990; 23-89.
- 3 Labaune JP: *La resorption en Pharmacocinétique. Principes fondamentaux*, 2ª edic., Masson. Paris, 1988; 7-33.
- 4 Obach-Vidal R, Pla-Delfina JM: Influencia de los factores fisicoquímicos y farmacotécnicos en la biodisponibilidad de los medicamentos (II). *Rev Asoc Esp Farm Hosp*, 1983; 7 (3):221-246.
- 5 Dumas J: L'absorption en *Traité de biopharmacie et pharmacocinétique* (Editor: Aiache J M), 10ª edic., Editions Vigot. Paris, 1990; 43-65.
- 6 Harvey SC: Drug absorption, action and disposition en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Compilador General: Gennaro A R), 18th ed., Mack Printing Company, Pennsylvania, 1990; 697-724.
- 7 Herrera-Carranza J: Biodisponibilidad y bioequivalencia en *Tratado de Farmacia Galénica* (Director: Fauli-Trillo C), Luzán, S.A., Madrid, 1993; 47-58.
- 8 Gibaldi M: *Introducción a la Biofarmacia*, Ed. Acribia, Zaragoza, 1974; 1-49.
- 9 Voigt R, Bornschein M: *Tratado de Tecnología Farmacéutica*. Ed. Acribia, Zaragoza, 1982; 695-706.
- 10 Proudfoot SG: Factors influencing bioavailability: factors influencing drug absorption from the gastrointestinal tract en *Pharmaceutics. The science of dosage form design* (Editor: Aulton M E). Churchill Livingstone, Inc., New York, 1988; 135-173.
- 11 Gibaldi M, Perrier D: *Farmacocinética*. Editorial Reverte, S.A. Barcelona, 1982; 235-258.
- 12 Kwan KC, Dobrinska MR, Rogers JD y cols: Biopharmaceutics en *The theory and practice of industrial pharmacy* (Editores: Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL), 3rd ed. Ed. Lea & Febiger. Philadelphia, 1986; 221-226.
- 13 Leesman GD, Sinko PJ, Amidon GL: Simulation of oral drug absorption: gastric emptying and gastrointestinal motility en *Pharmacokinetics* (Editores: Welling PG, Tse FLS), Marcel Dekker, Inc. New York, 1988; 267-284.
- 14 Pla-Delfina JM, Obach-Vidal R: Influencia de los factores fisico-químicos y farmacotécnicos en la biodisponibilidad de los medicamentos. *Rev Asoc Esp Farm Hosp*, 1982; 6 (3):247-275.
- 15 Pla-Delfina JM, Pozo A *Manual de iniciación a la Biofarmacia*. Romargraf, S.A. Barcelona, 1974; 15.
- 16 Labaune J P: Interactions medicamenteuses en *Pharmacocinétique. Principes fondamentaux*, 2ª edic., Masson., Paris, 1988; 464-488.